AMBULANTE PARENTERALE ANTIINFEKTIVATHERAPIE

MÖGLICHE ANTIINFEKTIVA VON A BIS Z

FLORIAN THALHAMMER
FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN & INFEKTIOLOGIE/TROPENMEDIZIN
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR UROLOGIE – UNIVERSITÄTSKLINIKUM & MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN
www.antibiotika-app.eu – florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

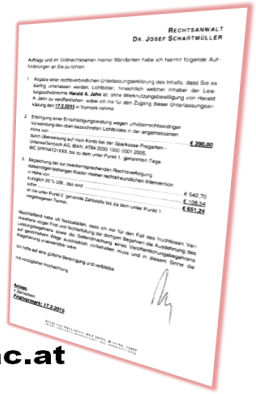
https://specialty.mims.com/topic/outpatient-antibiotic-therapy-a-potential-option-for-infective-endocarditis 07.02.2021 09:53

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Bilder, Hinweise & Interessenskonflikte

KEIN FOTOGRAFIEREN

- Es stört.
- Dias sind nicht lesbar.
- **Copyright-Probleme.**

- Ich kann meine Vorträge nur noch als pdf **ohne Abbildungen und Graphiken** zur Verfügung stellen.
- Email an **florian.thalhammer@meduniwien.ac.at**



DER DIAS – DANKE !

Wertes Auditorium,

die medizinisch-wissenschaftlichen Informationen dieser Präsentation spiegeln ausschließlich meine eigene Meinung und/oder Erfahrung wider.

Der vollständige Einklang der Inhalte mit den jeweiligen Fachinformationen (Austria Codex) kann daher von Seiten des Sponsors (Zulassungsinhabers) dieser Fortbildungsveranstaltung nicht gewährleistet werden.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

INTERESSENSKONFLIKTE

Von folgenden Pharmafirmen erhielt ich Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen (zB "Giftiger Dienstag"):

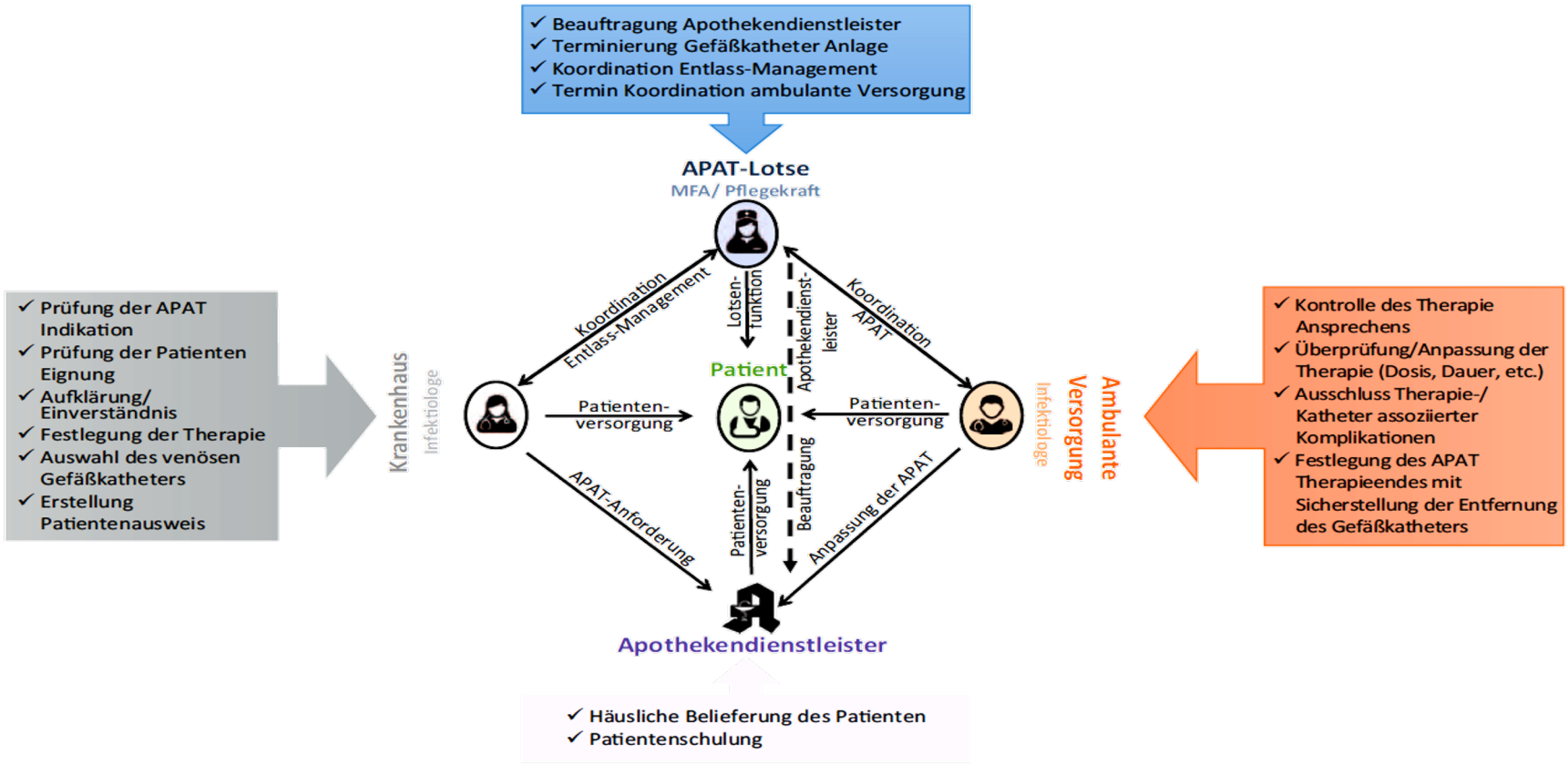
Abbott, AbbVie, Accelerate, Actavis, Altana, Amgen, Angelini, AOP Orphan, Astellas, AstraZeneca, Aventis, Basilea, Bayer, Baxter, BD Diagnostics, Biochemie, Bionorica, bioMérieux, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Clinigen, Correvio, Crosstec, CSC, Cubist, DiaSorin, Diateam, Ducest Medical, EusaPharm, Focusmed, Forest, Fresenius, Gebro, Genericon, Gilead, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Höchst, ICN Pharmaceuticals, Infectopharm, Intercell, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, KCI, Leo Pharma, Merck, Merck Sharp & Dohme, Minarini, Montavit, Mundipharma, Mylan, Novartis, Nycomed, Peri Consulting, Pfizer, Pharmacia, Reckitt Benckiser, Roche, Rokitan, Sandoz, Sanofi-Aventis, Serag-Wiessner, Shionogi, Smith & Nephew, Solvay Pharma, Sorbion, Synthes, Takeda, Tauropharm, Trommsdorf, UBC, Valneva, Viatris, Wyeth (75).

Ich habe mich bemüht, keine Firma anzuführen vergessen zu haben.

Florian Thalhammer

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

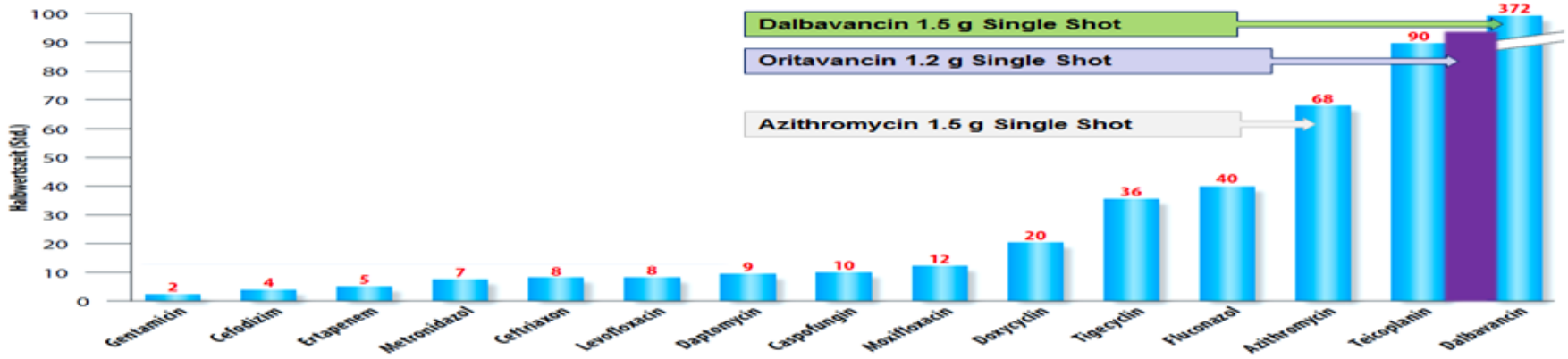
AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Planungsalgorithmus



Terhalle, Dtsch Med Wochenschr 2020

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Antibiotika & Halbwertszeit

von der SINGLE-SHOT Gabe



bis zur EINMAL TÄGLICHEN Injektion

Thalhammer, Öster Ärztezeitung 2016

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Aminoglykoside

- **ältere Aminoglykoside**
  - Streptomycin
  - Neomycin
  - Paromomycin
- **neuere Aminoglykoside**
  - Amikacin (Biklin®)
  - Gentamicin (Refobacin®)
  - Isepamicin (Isepacin®)
  - Netilmicin (Certomycin®)
  - Tobramycin (Tobrasix®)

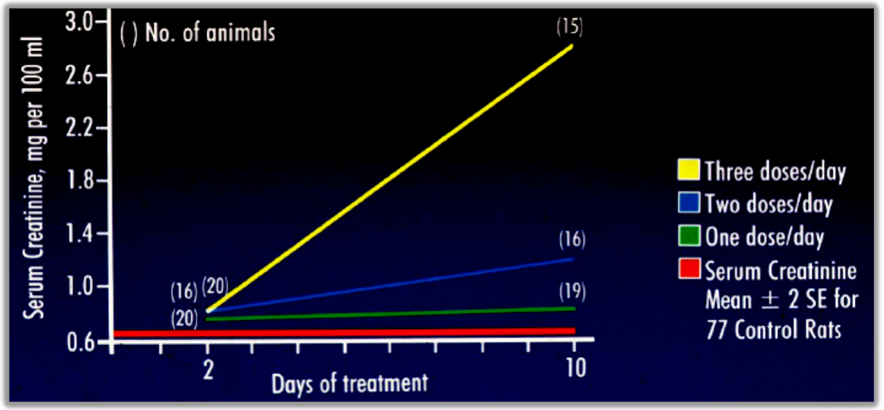
RISIKOFAKTROEN
- Therapiedauer > 7 - 10 d
- Dosierungsintervall & Gesamtdosis
- vorbestehende Nierenerkrankung
- Elektrolytmangel (K, Mg), Volumenmangel
- weitere nephrotoxische Medikation

pro AG:	Dosis mg/kg
gute Wirksamkeit gegen	1 x 15 mg i.v.
Enterobakterien	per os
P.aeruginosa	per os
Tuberkulose	
Tularämie	
Endokarditis	1 x 15 mg i.v.
Sepsis, Urosepsis	1 x 5 mg i.v.
neutropenisches FUO	
	1 x 5 mg i.v.
contra AG:	1 x 5 mg i.v.
schlechte Wirksamkeit gegen Entero- & Streptokokken	
keine Gewebepenetration	
nur in Kombination	

TALSPIEGEL

Amikacin	5–10 mg/l
Gentamicin	bis 1 mg/l
Netilmicin	bis 1 mg/l
Tobramycin	bis 1 mg/l

Erwachsene		Serumkreatinin (mg/dL)				
Alter (a)	Gewicht (kg)	0.7	1.3	2.0	3.5	5.0
20	60	480	320	200	120	80
	70	640	480	240	160	120
	80	640	480	240	160	120
	90	680	560	320	200	160
40	60	400	240	160	80	80
	70	560	320	200	120	120
	80	560	320	200	120	120
	90	640	400	320	200	120
60	60	320	200	120	80	80
	70	480	240	160	120	80
	80	480	320	200	120	80
	90	560	360	240	160	120
80	60	300	160	120	80	40
	70	360	200	160	80	80
	80	360	200	160	120	80
	90	480	240	200	120	80



Bennett, J Infect Dis 1979 – Giuliano, Am J Kidney Dis 1986

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Azithromycin

Azithromycin 1 x 1.5 g

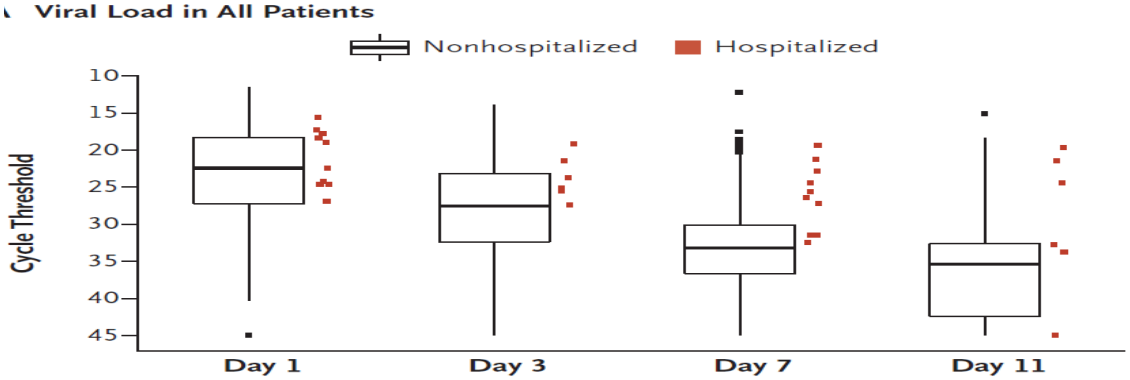
- langsam infundieren !!!
- Single-Shot Therapie
- ambulant oder stationär
- Entlassung am Tag 3
- kostengünstig

Schonwald, Infection 1999

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Bamlanivimab

- S-Protein von SARS-CoV-2
- Dosierung: 700 mg Bamlanivimab einmalig i.v. innerhalb von 10 Tagen nach positiver PCR-Testung
- Kontraindikationen: stationäre Aufnahme, Sauerstoffbedarf



Patients With ≥1 of the Following:
- BMI ≥35
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease
- Currently receiving immunosuppressive treatment
- ≥65 years old

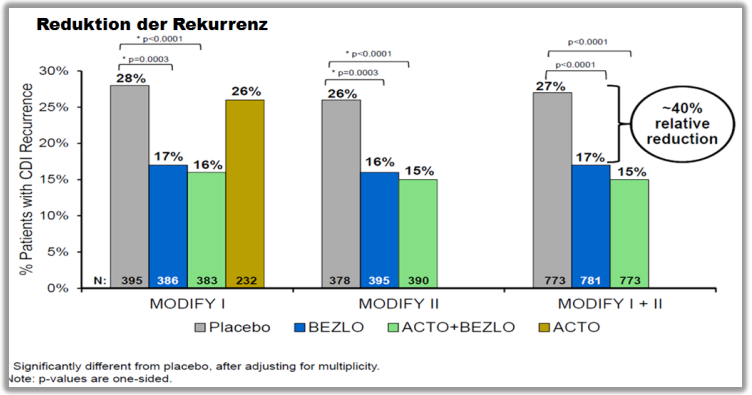
Patients ≥55 Years Old and ≥1 of the Following:
- Cardiovascular disease
- Hypertension
- COPD or other chronic respiratory disease

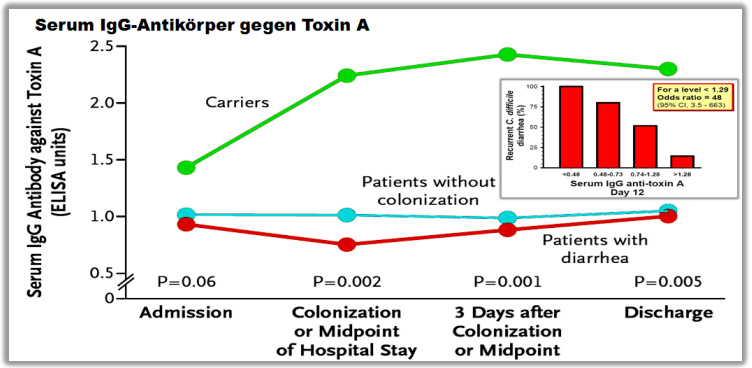
Patients 12-17 Years Old and ≥1 of the Following:
- BMI ≥85th percentile for their age and gender
- Sickle cell disease
- Congenital or acquired heart disease
- Neurodevelopmental disorders (eg, cerebral palsy)
- A medical-related technological dependence (eg, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation [not related to COVID-19])
- Asthma, reactive airway or other chronic respiratory disease that requires daily treatment

Chen, N Engl J Med 2020 – Abramowicz, JAMA 2020

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Bezlotoxumab

- **humaner IgG1 monoklonaler Ak**
  - Bindung an *C. difficile* Toxin B
- **Dosis** (ab 18. Lj)
  10 mg/kg KG i.v.
  - Infusionsdauer 60 min
- **Pharmakologie** (HWZ 19 d)
  - KEINE Interaktionen
  - Elimination katabolisch
- **Schwangerschaft** FDA C





Kyne, N Engl J Med 2000 – Kyne, Lancet 2001 – Wilcox, N Engl J Med 2017

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Ceftriaxon

CEFTRIAXON

- Markteinführung 1982
- HWZ 8 Std
- Gabe 1q24
- Eiweißbindung 85%
- Applikation: i.v., i.m., (s.c.)
- Meilenstein APAT
- Verträglichkeit gut
- Indikationen viele
- Kosten – jetzt niedrig

ULTRA SHORT COURSE

1 TAG

CEFTRIAXON

Neisseria gonorrhoeae

Empfohlene Kombinationstherapie:		
Ceftriaxon	500mg i.m oder i.v. ED	**plus**
Azithromycin	1,5g oral ED	
Alternative Kombinationstherapie:		
Cefixim	400mg oral ED	**plus**
Azithromycin	1,5g oral ED	
Alternative Einzeltherapie:		
Ceftriaxon	1g i.m. oder i.v. ED	

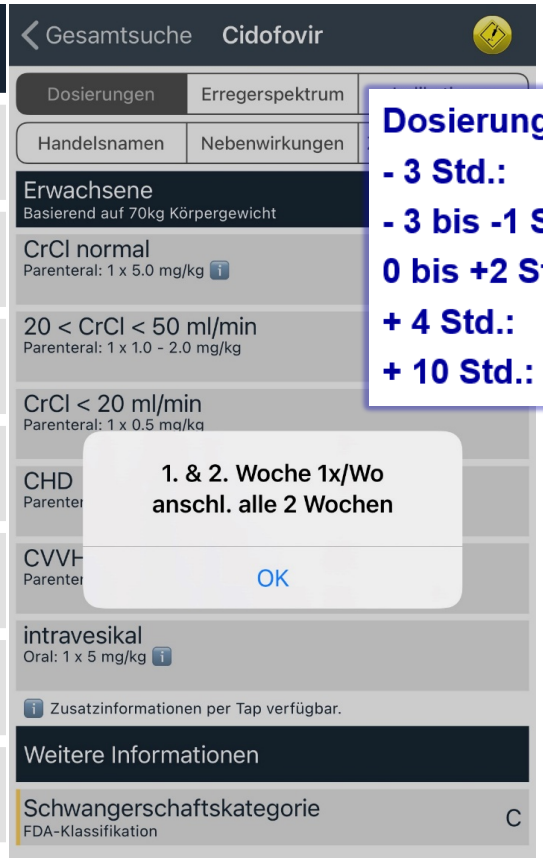
ÖGSTD 2018

Wunderink, BMJ 2017

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Cidofovir

Wirksamkeit von:
Cidofovir

- **Adenovirus** – mittel
- **BK-Virus (BKV)** – mittel
- **Cytomegalievirus (CMV)** – gut
- **Herpes simplex-Virus (HSV)** – mittel
- **Humanes Papillomvirus (HPV)** – gut
- **Trichodysplasia spinulosa** – gut
- **Varicella-Zoster-Virus (VZV)** – mittel



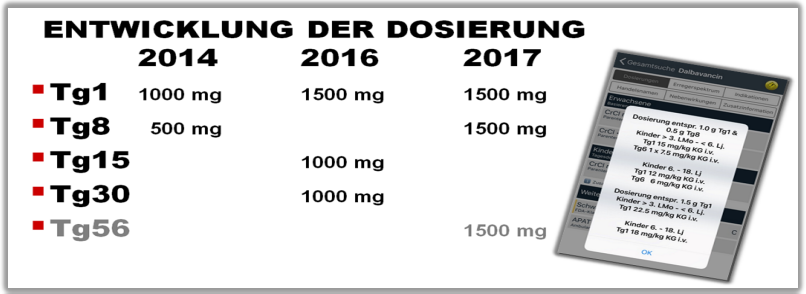
Dosierungsschema

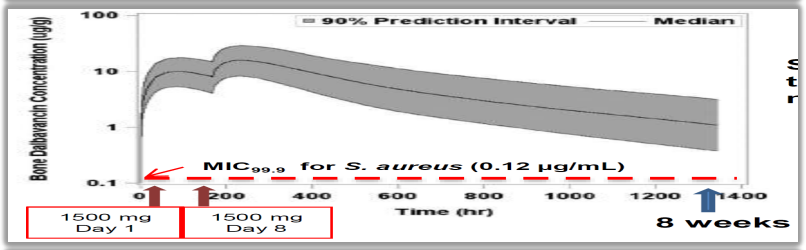
- 3 Std.:	**2.0 g Probenecid**
- 3 bis -1 Std.:	**1000 – 2000 mL NaCl 0.9%**
0 bis +2 Std.:	**5 mg/kg Cidifovir + 1 L NaCl 0.9%**
+ 4 Std.:	**1.0 g Probenecid**
+ 10 Std.:	**1.0 g Probenecid**

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Dalbavancin

- **Dosierung**
  - indikationsabhängig
  - ID 1.5 g i.v.
  - ED 1.0 g q15d od 1.5 g Tg8 i.v.
- **CAVEAT's**
  - Glykopeptidallergie
- **Indikation**
  - Kokken-Infektionen
  - Biofilminfektionen
  - APAT-Goldstandard





	Tedizolid	Linezolid	Dalbavancin	Oritavancin	Telavancin	Vancomycin
MSSA	0.5	2–4	0.06	0.06	0.06	1
MRSA	0.5	2–4	0.06	0.06	0.06	1
VISA	0.5	4	0.5–2	1	0.12	8
hVISA	0.5	1	0.5	2	0.12	2
Linezolid-resistant *S. aureus* (*cfr*-gene-mediated resistance)	0.5–1	8–32			0.06	1
Linezolid-resistant *S. aureus* (23S rRNA mutations)	8	>32			0.06	2
Coagulase-negative staphylococci	0.5	1–2	0.06–0.12	0.06	0.06	2
Vancomycin-susceptible *E. faecalis*	1	2	0.06	0.03	0.12	2
Vancomycin-resistant *E. faecalis*	0.5	2	>4	0.03, 0.5	>2	>32
Vancomycin-susceptible *E. faecium*	1	2–4	0.12	≤0.008	0.03	1
Vancomycin-resistant *E. faecium*	0.5	2	>4	≤0.008, 0.12	2	>32
Streptococcus pneumoniae	0.25	1	0.03	≤0.008	≤0.015	0.5
β-Hemolytic *Streptococcus*	0.5	1	≤0.03	0.12	0.03	0.5
Viridans group *Streptococcus*	0.25	1	≤0.03	0.03, 0.06	0.03	1

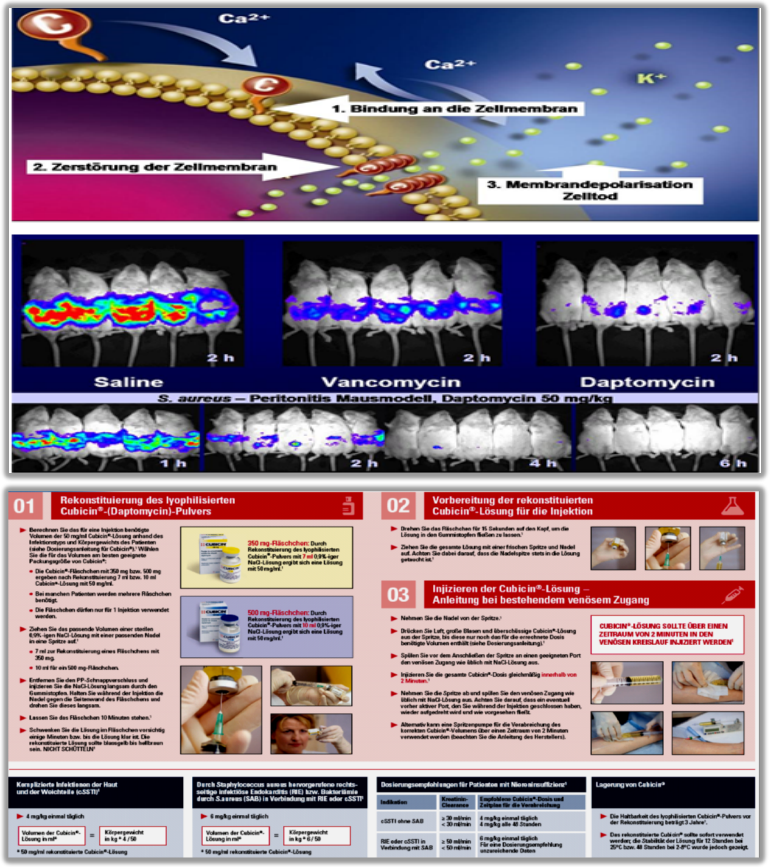
MIC_{90} (µg/ml)

Biedenbach, Antimicrob Agents Chemother 2009 – Bradley, Pediatr Infect Dis J 2014 – Jandourek, ECCMID 2017 OS130

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Daptomycin

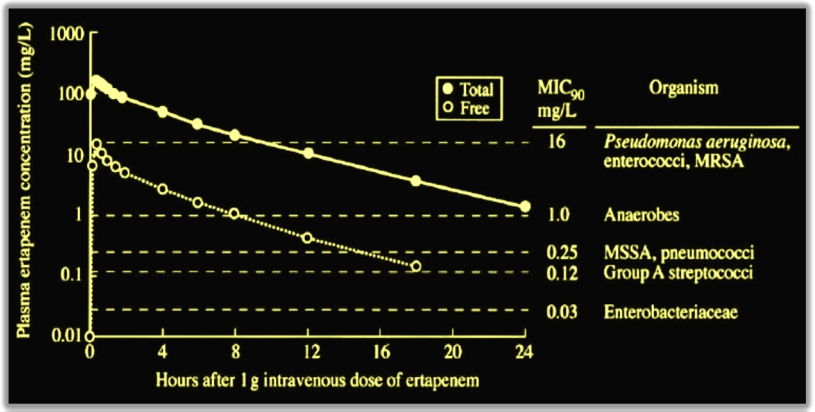
- **Dosierung**
  - 10 – 12 mg/kg KG 1x tgl i.v.
  - Bolusgabe möglich
- **CAVEAT's**
  - Rhabdomyolyse
  - Inaktivierung durch Surfactant
  - Pneumonie, Meningitis
- **Indikation**
  - Biofilminfektionen
  - Kokken-Infektionen

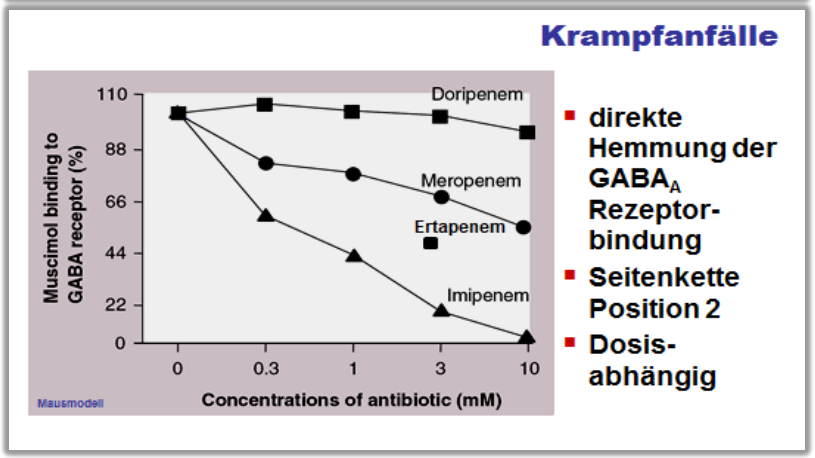


Ludwig, Urologe 2019

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Ertapenem

- **Dosierung**
  - 1.0 – 2.0 g 1x tgl i.v.
  - i.m.-Gabe gem US-FI möglich
- **CAVEAT's**
  - Krampfanfälle
  - KI Niereninsuffizienz beachten
  - HWI gem FI off-label
- **Indikation**
  - MRGN-Infektionen
  - Zystitis, Pyelonephritis

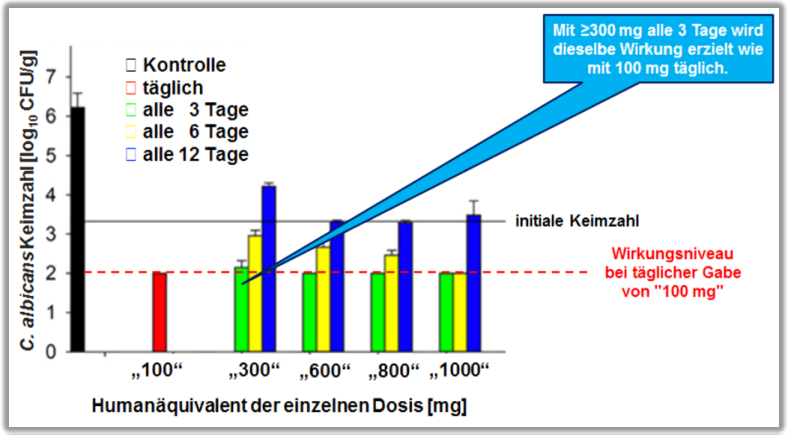




Nix, J Antimicrob Chemother 2004 – Lister, Expert Rev Anti Infect Ther 2007

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Micafungin

- **Dosierung**
  - 700 mg 1x/Wo i.v.
  - 1400 mg 1x/alle 2 Wo
  - Beginn mit 1x/Wo
- **CAVEAT's**
  - mögliche Kardiotoxizität
- **Indikation**
  - Candida
  - Aspergillus



Single or 2-Dose Micafungin Regimen for Treatment of Invasive Candidiasis: Therapia Sterilisans Magna!

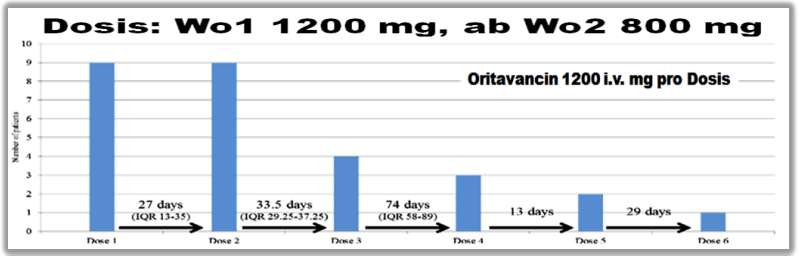
The time the earth takes to rotate its axis (the day) has dictated how often pharmaceutical compounds are dosed. The scientific link between the 2 events is *materia medica* arcana. As an example, in the treatment of invasive candidiasis, antifungal therapy with intravenous micafungin is dosed daily. A literature review revealed population pharmacokinetic analyses, in vivo pharmacokinetics/pharmacodynamics studies, and maximum-tolerated-dose studies of micafungin that examined optimal micafungin dosing strategies. The half-life of micafungin in patient blood was 14 hours in several studies, but was even longer in different organs, so that the concentration will persist above minimum inhibitory concentrations of *Candida* species for several days. Studies in mice and rabbits with persistent neutropenia and disseminated candidiasis, otherwise fatal, demonstrated that a single large dose of micafungin could clear disseminated candidiasis, even though the micafungin half-life in such animals is shorter than in humans. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics studies confirmed this link between micafungin efficacy and the ratio of the area under the concentration-time curve, and the optimal exposures initially identified in neutropenic animals. Maximum tolerated dose studies have demonstrated safety of 900 mg administered daily for several weeks, whereas case reports demonstrate efficacy and safety of single 1400-mg doses. Thus, a single dose of micafungin, or 2 such doses within a few days of each other, is not only logical, but might even lead to faster clearance of *Candida*.

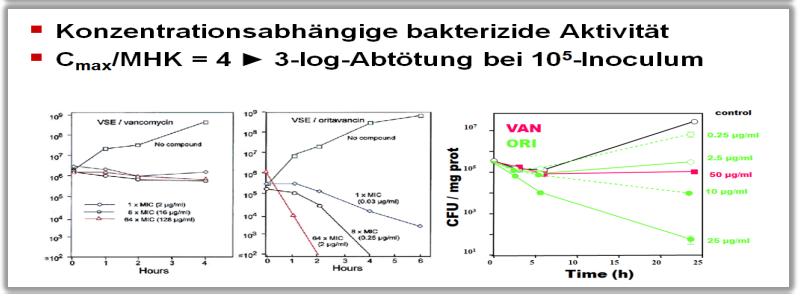
Gumbo, Clin Infect Dis 2015 – Lepak, Antimicorb Agents Chemother 2016

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Oritavancin

- **Dosierung**
  - LD 1.2 g Wo1 i.v.
  - ED 0.8 g ab Wo2 i.v.
- **CAVEAT's**
  - Infusionsdauer 3 Stunden
  - Interaktionen mit Heparin, Marcoumar & Gerinnungtests
- **Indikation**
  - MRGP-Spektrum inkl VRE
  - VRE-Infektionen



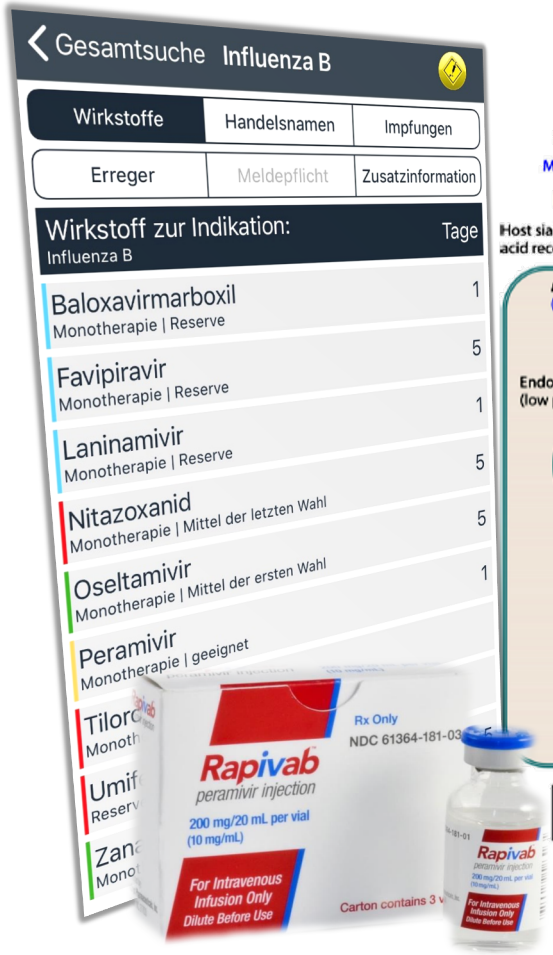


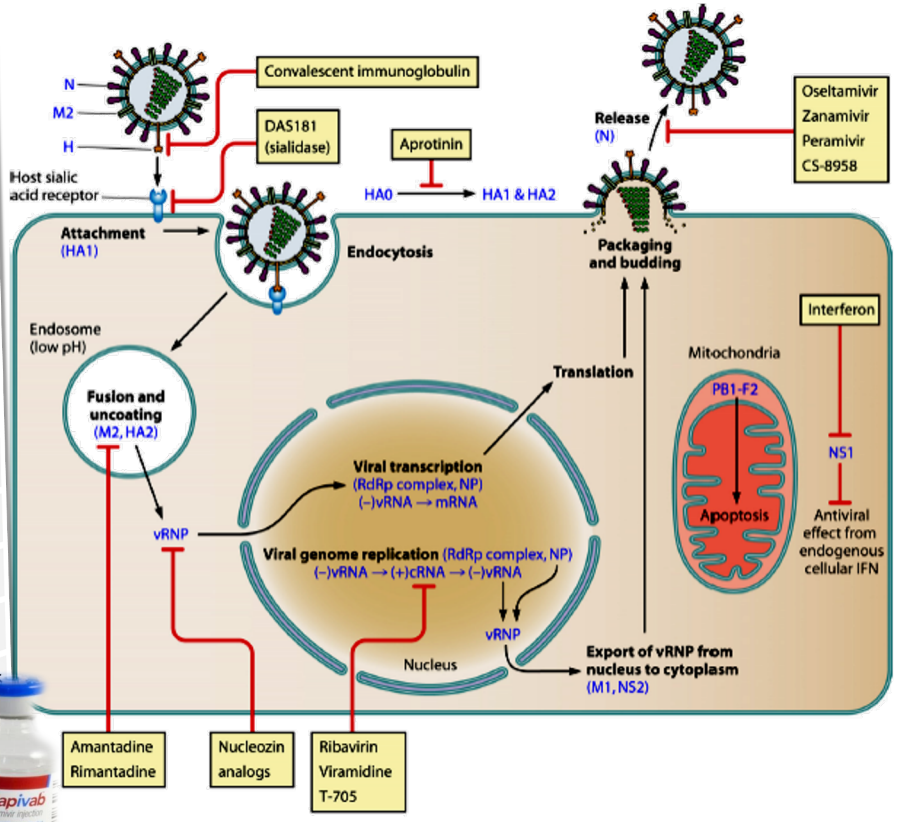
	antibiotic	breakpoint		susceptibility		
		S	R	MIC 50	MIC 90	range
EUCAST	telavancin	≤ 0.125	> 0.125	0.03	0.06	≤ 0.015 - 0.25
EUCAST	dalbavancin	≤ 0.125	> 0.125	0.06	0.06	≤ 0.008 - 0.25
EUCAST	oritavancin	≤ 0.125	> 0.125	0.03	0.03	≤ 0.008 - 0.25
EUCAST	ceftobiprole	≤ 2	> 2	1	1	0.25 - 2
EUCAST	ceftaroline	≤ 1	> 1	0.5	1	0.06 - 4
EUCAST	tedizolid	≤ 0.5	> 0.5	0.25	0.25	0.03 - 0.5
FDA	delafloxacin	≤ 0.25	≥ 1	0.06	0.5	≤ 0.004 - 4

Boucher, N Engl J Med 2014 – Gilchrist, J Antimicrob Chemother 2015 – Thalhammer, Österreichische Ärztezeitung 2016
Tulkens, ECCMID 2018 – Schulz, Pharmacother 2018 – Chastain, Int J Antimicrob Agents 2019

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Peramivir





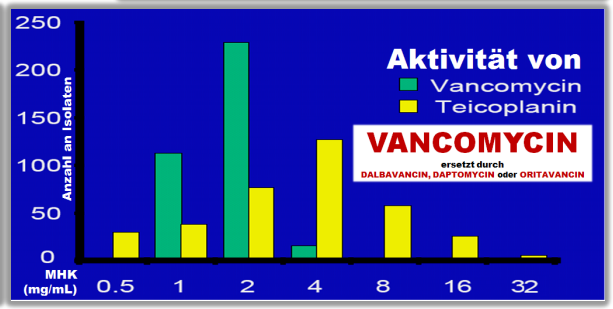
- **Oseltamivir-Analogon**
- **unkompl Flu mit ≤2 Tage KH-Dauer**
- **Dosis: ED (!) 600 mg i.v.**
  - **Dosisreduktion bei NI**
- **neuropsy NW**

old.sinobiological.com/Virus/Influenza-life-cycle.png 02.04.2015 15:25

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Teicoplanin

- **Indikation für APAT**
  - Infektionen mit *S. aureus*, Enterokokken
- **Handling**
  - Stammlösung nicht schütteln
  - 15 min stehen lassen bei Schaumbildung
  - Infusionsdauer lt FI 60 min
- **Dosierung**

- **LD_{alt}** 12 mg/kg i.v.
  Tg1 – 3
- **LD_{neu}** 2 x 15 mg/kg i.v.
  Tg 1 – 2 (– 3)
- **ED** 15 mg/kg i.v.
  ab Tg 4 Mo-Mi-Fr
- **Talspiegel**
  - **alt:** 25 – 30 mg/L
  - **neu:** 40 – 60 mg/L



Goldstein, Antimicrobial Agents Chemother 1990 – Matsumoto, Biol Pharm Bull 2013 – Matthews, J Infect 2014 – FI Targocid®

AMB PARENTERALE AB THERAPIE
Tigecyclin

- **Dosierung**
  - 200 – 300 mg 1x tgl i.v.
- **CAVEAT's**
  - Hypofibrinogenämie
  - Transaminasenerhöhung
  - Übelkeit, Erbrechen
  - Schwangerschaft
- **Indikation**
  - MRE-Infektionen
  - schwere CDI

Gram-positive Bakterien	JA	*E. faecalis*, *S. aureus* (MSSA); *S. agalactiae*. *S. anginosus* grp. (inkl. *S. anginosus*,*S. intermedius*, *S. constellatus*), *S. pyogenes*, *E. avium*, *E. casseliflavus*; *E. gallinarum*, *L. monocytogenes*; *S. epidermidis* (MSSE), *S. haemolyticus*, *E. faecium*
Gram-negative Bakterien	JA	*C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *A. hydrophila*, *C. koseri*, *E. aerogenes*, *P. multocida*, *S. marcescens*
Anaerobier	JA	*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *C. perfringens*, *P. micros*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.
resistente Gram-positive	JA	*S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis* (MRSE), *E. faecalis* (VRE), *E. faecium* (VRE)
resistente Gram-negative	JA	*Acinetobacter baumannii*, *S. maltophilia* ESBL-Enterobakterien
P. aeruginosa	NEIN	**Pseudomonas-Lücke schließen !**

Erreger	MHK-Bereich	MHK_{50}	MHK_{90}
Bacteroides fragilis	0,5–8,0	2,0	2,0
Bacteroides-fragilis-Gruppe	0,02–2,0	0,13–0,5	0,13–2,0
Clostridium perfringens	0,03–4,0	0,03–0,5	0,25–1,0
Clostridium difficile	≤ 0,02–0,25	0,03–0,13	0,03–0,13
Propionibacterium acnes	0,03–0,13	0,03	0,06
Peptostreptococcus Species	≤ 0,02–0,5	0,03–0,06	0,03–0,25
Fusobacterium Species	≤ 0,02–0,25	0,02–0,06	0,06
Prevotella Species	0,02–1,0	0,03–0,5	0,06–1,0
Porphyromonas Species	≤ 0,02–0,13	0,03–0,06	0,06

Produktmonograph Tigecyclin

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

single-shot bis einmal täglich

- **single-shot**
  - Azithromycin
  - Bamlanivimab
  - Bezlotoxumab
  - Peramivir
- **monatlich**
  - Dalbavancin
- **wöchentlich**
  - Cidofovir
  - Micafungin
  - Oritavancin
  - Teicoplanin
- **täglich**
  - Ambisome
  - Candine
  - Ceftriaxon
  - Daptomycin
  - Ertapenem
  - Tigecyclin

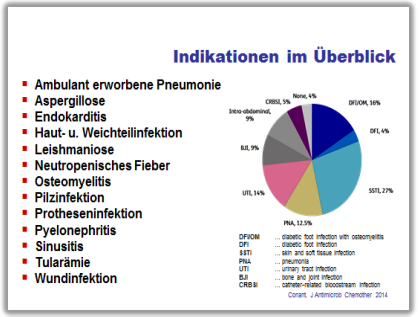
- **mehrmals tgl**
  - BL/BLI
  - Makrolide
- **i.v. = p.o.**
  - Azole
  - Chinolone
  - Clindamycin
  - Cotrimoxazol
  - Doxycyclin

FDA zugelassen, dzt. noch keine Zulassung in Europa

AMB PARENTERALE AB THERAPIE

Mein persönliches Fazit

- **unterschiedlichste** Antiinfektiva
- **breites** Indikationsspektrum
  - Endokarditis
  - Harnwegsinfektionen
  - Haut- & Weichteilinfektionen
- **individuelle** Patient*innentherapie
- momentaner **Goldstandard** Dalbavancin
- **günstige** Kosten-Nutzen-Rechung
- **pandemieoptimierte** Therapieoption
- **Kenntnis** der Fallstricke



ERHÄLTLICH
Google Play Store

ERHÄLTLICH
App Store

www.antibiotika-app.eu
www.infektiologie.wien