

13. Symposium
Infektionsmedizin in Tübingen

**Neue Entwicklungen
in der Infektionsmedizin**

Monotherapie gegen MDR Erreger

07. März 2015

Comprehensive
Infectious
Disease
Center

Evelina Tacconelli
Infektiologie, Innere Medizin I

Road Map

- I. Pneumonie
- II. Endokarditis
- III. Protheseninfektionen
- IV. Pseudomonas BSI
- V. MDR-Erregern

- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- ESBL-positive *Enterobacteriaceae*
- Multiresistente (MDR) *Acinetobacter baumannii*
- Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*
- Metallo- β -Laktamase (MBL) *P. aeruginosa*



Nosokomiale Ausbrüche in Deutschland 2011/2012

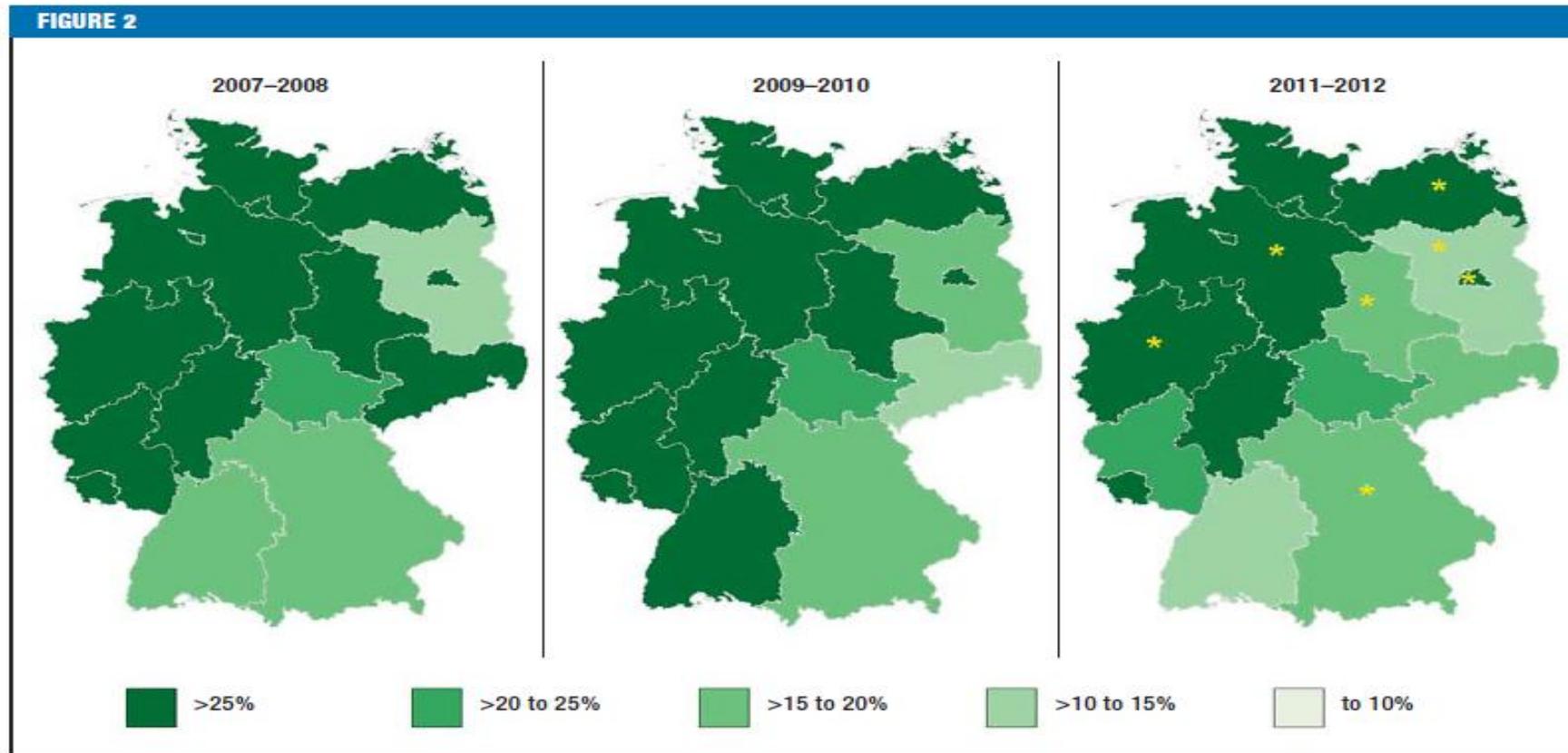
Table 2. Number of outbreaks, number of all cases, colonisations, symptomatic infections and fatalities in HAI-outbreaks due to multidrug resistant organisms, Germany, 1 November 2011 to 31 October 2012.

Multidrug resistant organisms	Outbreaks n (%)	Cases n (median; range)	Colonisations n (median; range)	Symptomatic Infections n (median; range)	Fatalities n (median; range)
<i>Clostridium difficile</i>	1 (2%)	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
<i>Klebsiella</i> spp.	15 (30%)	168 (5; 2–63)	43 (0; 0–21)	53 (3; 2–9)	18 (0; 0–6)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	19 (35%)	85 (4; 2–11)	9 (0; 0–7)	73 (3; 1–11)	3 (0; 0–1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (7%)	16 (4; 3–5)	3 (0; 0–3)	12 (3.5; 1–4)	1 (0; 0–1)
<i>Escherichia coli</i>	7 (13%)	19 (2; 2–5)	0 (0)	17 (2; 1–5)	2 (0; 0–1)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (9%)	30 (3; 2–17)	13 (3; 0–10)	16 (3; 1–7)	4 (1; 0–2)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (4%)	26 (13; 4–22)	14 (7; 0–14)	10 (5; 3–7)	1 (0.5; 0–1)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2%)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Total	54 (100%)	349 (4; 2–63)	82 (0; 0–21)	186 (6; 1–11)	29 (0; 0–6)

Note: Numbers of colonised, symptomatic infected and fatalities may not add up to number of all cases (see discussion). Percentages may not add up to 100% due to rounding. MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

doi:10.1371/journal.pone.0098100.t002

Reduzierung der nosokomialen MRSA-Infektion in Deutschland KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) 2007 - 2012



33%

↓

Brandenburg
Bayern
Sachsen-Anhalt

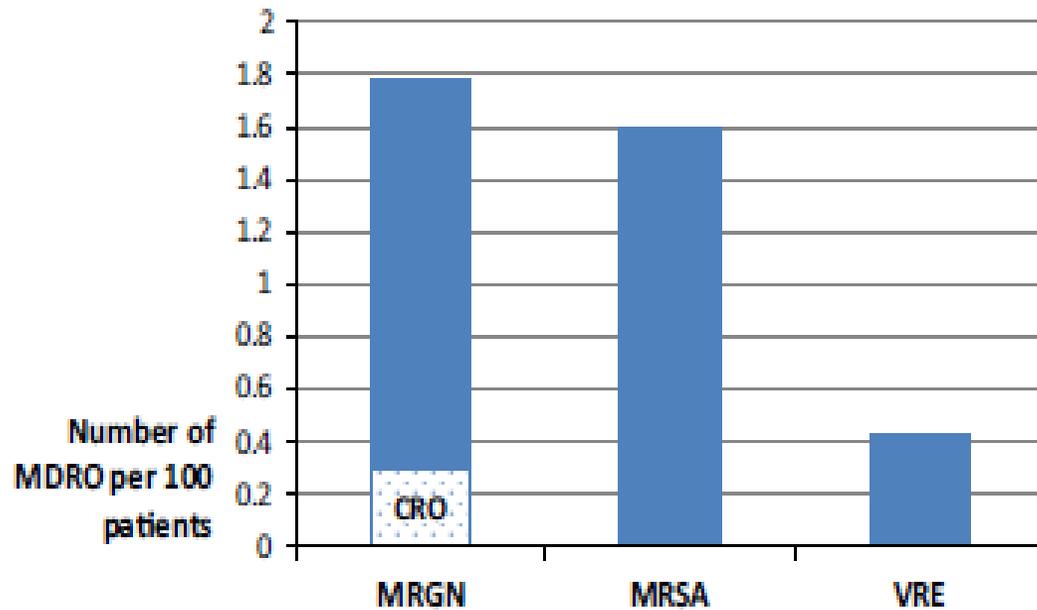
27%

Proportion (%) of MRSA among nosocomial *S. aureus* infections by federal state for three periods of two years (time period 2007–2008, 2009–2010, 2011–2012)

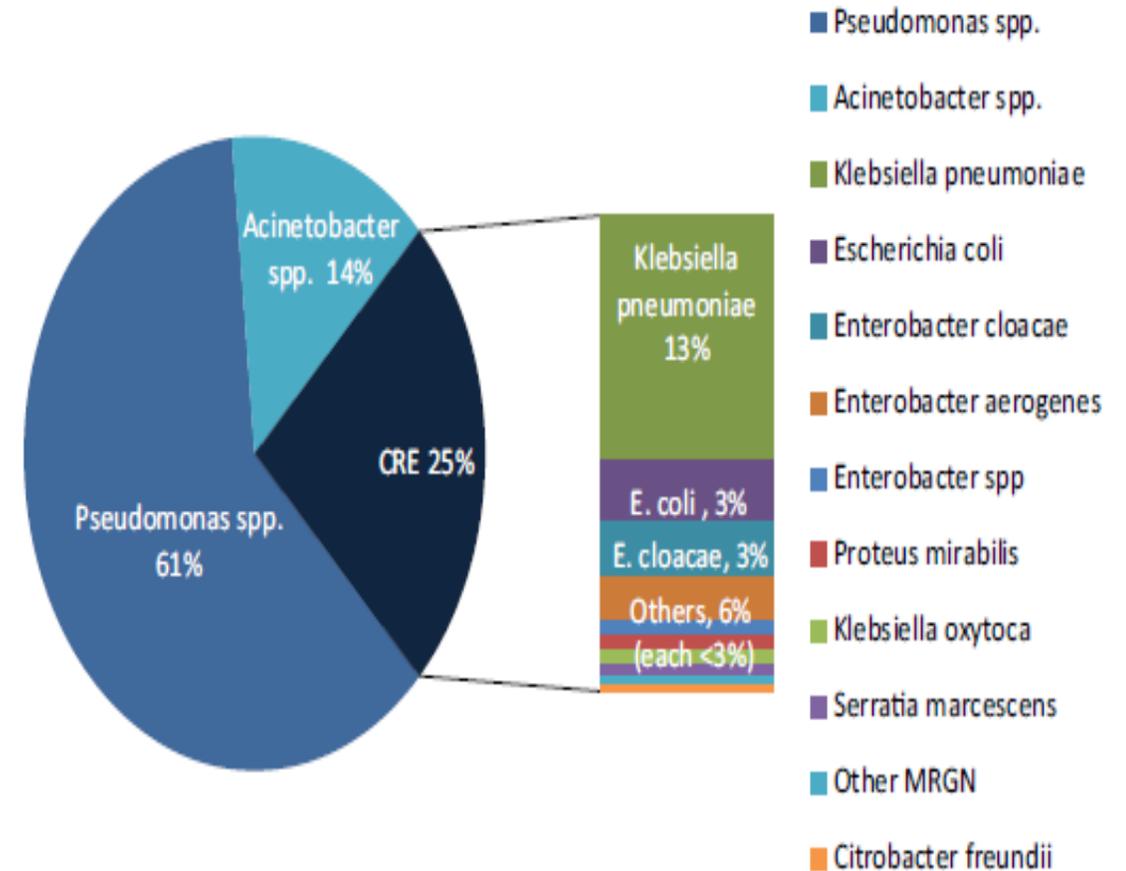
*federal state is a significant influencing factor

MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Carbapenem-resistenten Organismen und anderen Gram-negativen MDRO in deutschen intensiv-stationen (KISS 2014)



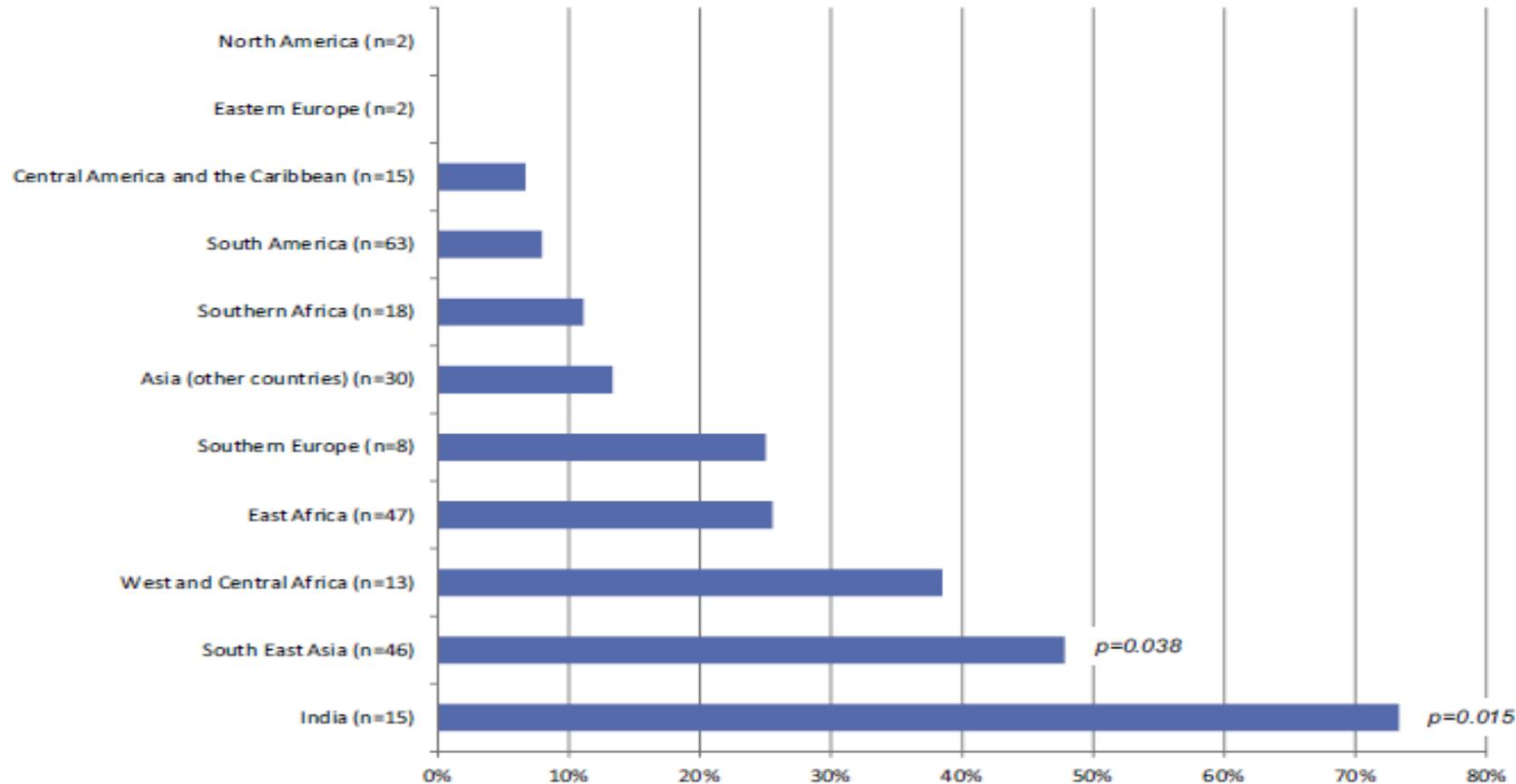
MDRO Multidrug-resistant organisms
 MRGN Multidrug-resistant Gram-negative organisms
 CRO Carbapenem-resistant organisms
 MRSA Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 VRE Vancomycin-resistant *Enterococcus*



ESBL in der Bevölkerung 2013 - 2014

- **ESBL in der Bevölkerung (Bayern): 6.3%**, ohne signifikante Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen.
- **UKT 2014** (stationäre Aufnahmen in medizinischen und chirurgischen Stationen): **6%**.

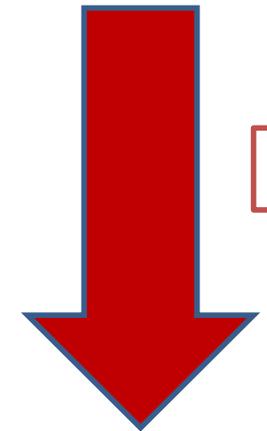
Kolonisierung mit ESBL+ und Carbapenemase-positiv Enterobacteriaceae bei internationalen Reisenden, die nach Deutschland zurückkehren.



225 gesunde Reisende

ESBL
6% VOR

VOR



Indien

73%

NACH

Table 3. Two logistic regression analyses of risk factors associated with healthcare-associated MRSA bacteraemia within 24 h of hospitalization, including (first model) and excluding (second model) a history of previous MRSA infection or colonization

Variables	OR	95%CI	P value
First model			
previous MRSA infection or colonization	17.04	4.98–58.27	<0.001
cellulitis at hospital admission	4.27	1.52–11.94	0.006
presence of a central venous catheter	3.30	1.71–6.38	<0.001
skin ulcers at hospital admission	3.12	1.37–7.11	0.007
Second model			
presence of a central venous catheter	3.24	1.76–5.97	<0.001
hospitalization in the previous 6 months	2.01	1.11–3.65	0.02
quinolone therapy in the previous 30 days	1.99	1.07–3.69	0.02
diabetes mellitus	1.84	1.05–3.22	0.03

Table 3. Risk index score for recovery of vancomycin-resistant enterococci at hospital admission, by associated risk factor.

Risk factor	Point value
Previous recovery of MRSA ^a	4
Long-term hemodialysis	3
Transfer from LTCF or hospital	3
Exposure to ≥ 2 antibiotics ^b	3
Previous hospitalization ^a	3
Age >60 years	2

Risiko-Score bei klinischer Aufnahme

Bacteremia and infective endocarditis					
Bacteremia	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	All	The addition of gentamicin (All) or rifampin (AI) to vancomycin is not routinely recommended.
	Daptomycin	6 mg/kg/dose IV QD	6–10 mg/kg/dose IV QD	AI/CIII	For adult patients, some experts recommend higher dosages of 8–10 mg/kg/dose IV QD (BIII). Pregnancy category B.

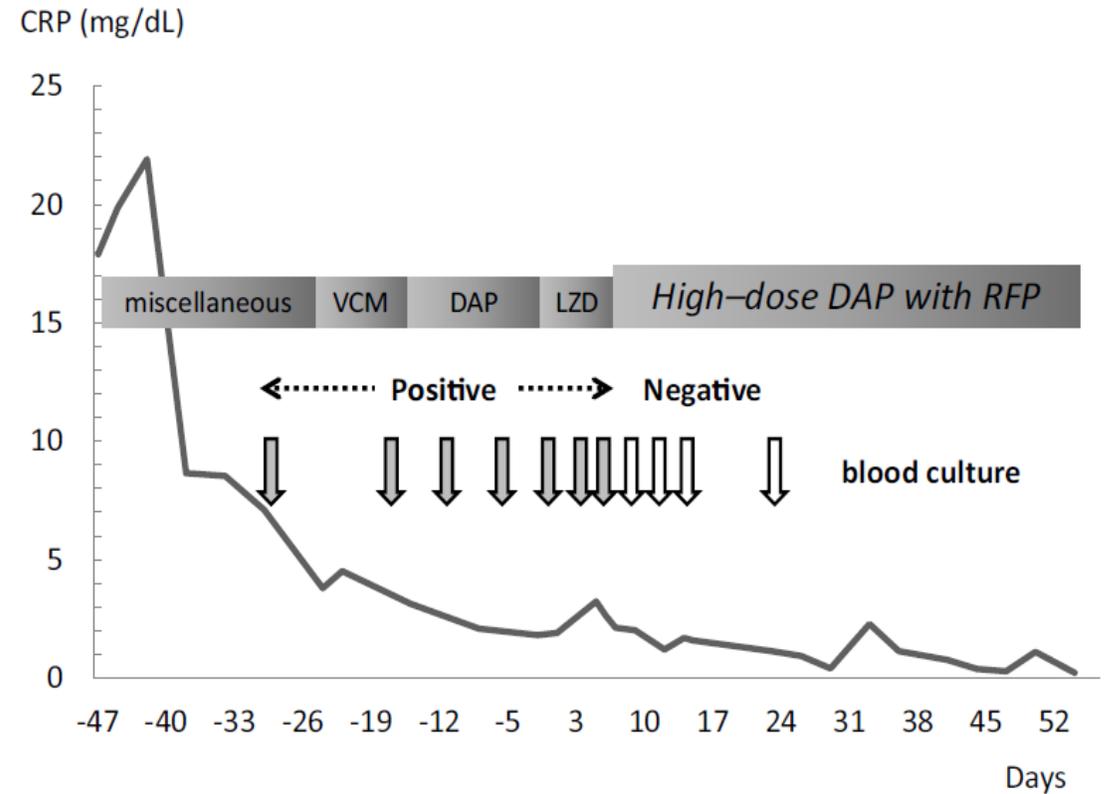
MRSA-Therapie Blutstrominfektionen

Kombinierte Antibiotikabehandlung von schwerwiegenden Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Infektionen

- Kombinierte Antibiotika-Behandlung bei MRSA-Infektionen könnte sich an die meisten der Vancomycin-Einschränkungen richten.
- Multiple Kombinationen wurden *in vitro* oder in Tierstudien getestet:
 - (1) Gentamicin oder Rifampin plus Vancomycin oder Daptomycin
 - (2) Vancomycin plus Daptomycin oder Linezolid
 - (3) Vancomycin plus Fosfomicin
 - (4) Ceftarolin plus Daptomycin oder Vancomycin
- Vier Befunde bei Patienten:
 - (1) Daptomycin plus Ceftaroline (Case Report, Clin Ther 2014)

High-dose Daptomycin Plus Rifampicin

- Persistente MRSA Bakteriämie
- Iliopsoas und epidural Abszessen, Diszitis and Spondylodiszitis
- DAP: 10 mg/kg



Daptomycin plus Trimethoprim/Sulfamethoxazole

- Multi-center, retrospektive Studie
- 28 Patienten
- Persistente Bakteriämie und/oder progressive Infektions-Zeichen und -Symptome
 - (1) 36% Knocheninfektionen!
 - (2) Vancomycin MHK = 2!
- Mittlere Beseitigungszeit: 2.5 Tage
- 18% Mortalität
- 20% Rezidive

Cotrimoxazol plus Rifampicin gegenüber Linezolid MRSA-Infektionen

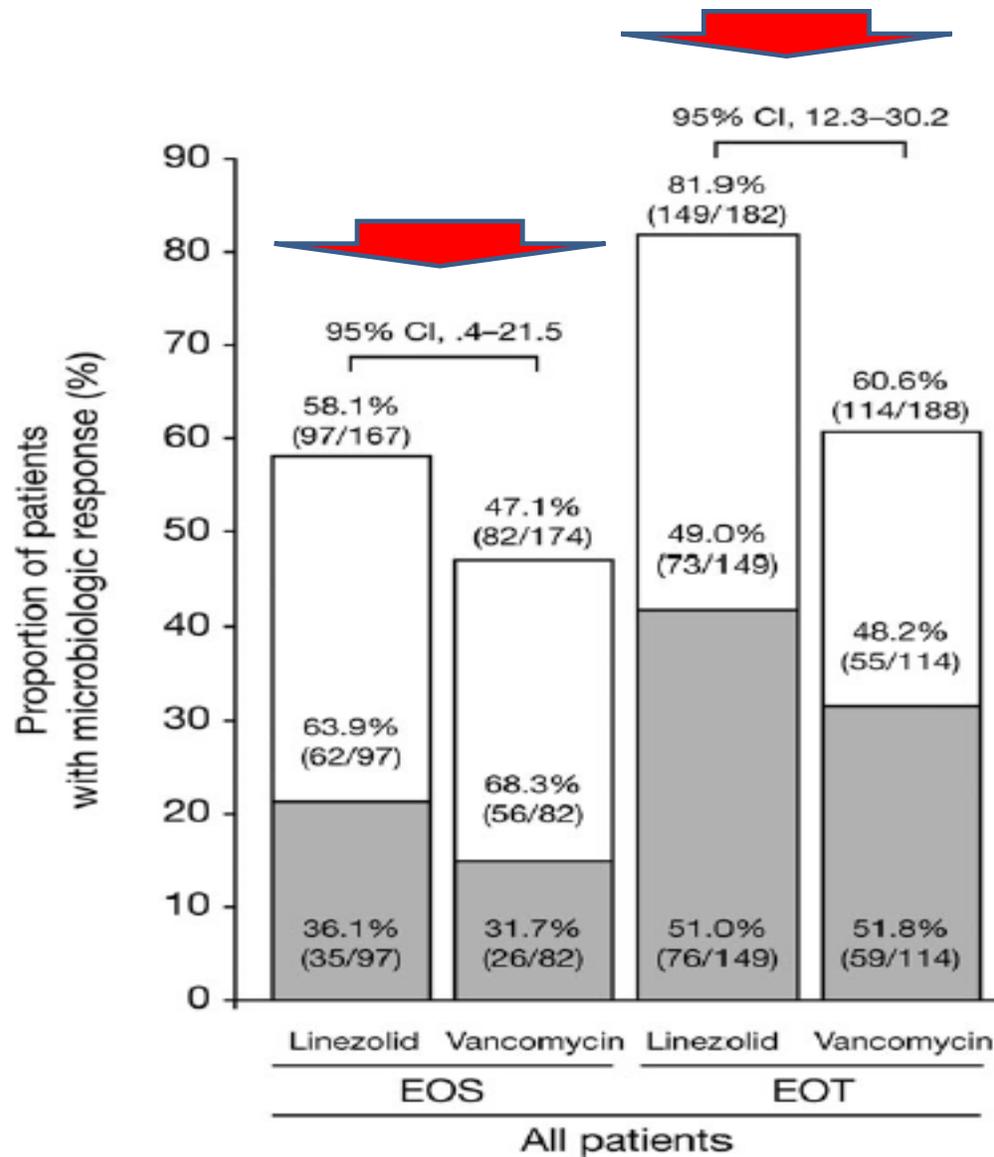
Cotrimoxazol plus rifampin war eine effektive Alternative zu Linezolid bei MRSA-Infektionen

Table 3. Analyses of clinical and microbiological efficacy

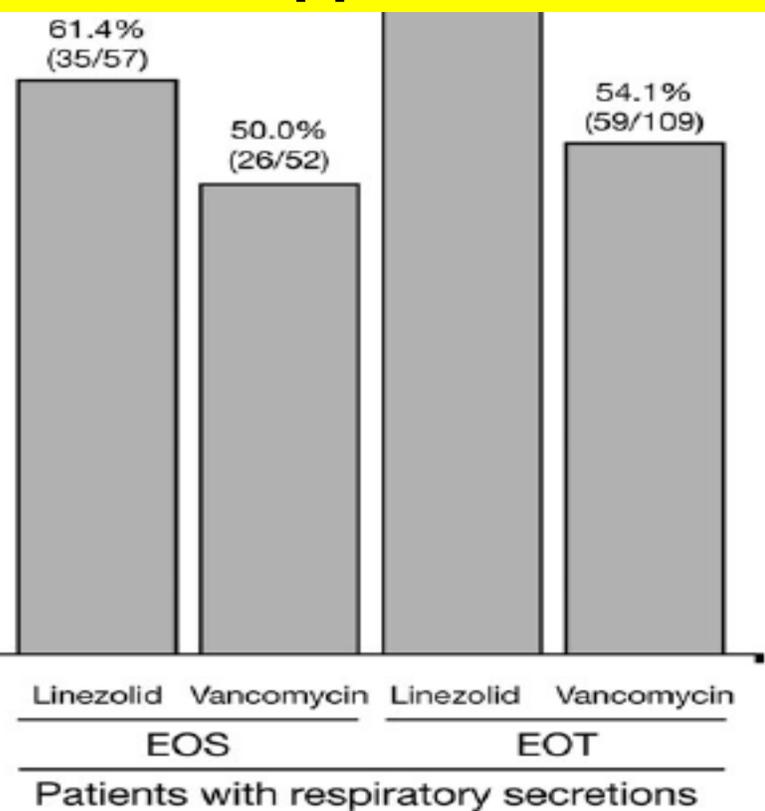
	Linezolid group	Trimethoprim/sulfamethoxazole and rifampicin group	Risk difference	95% CI
Clinical follow-up				
ITT analysis				
success, n (%)	56 (74.7)	59 (78.7)	4.0	-9.7 to 17.6
relapse/failure, n (%)	19 (25.3)	16 (21.3)		
PP analysis				
success, n (%)	54 (81.8)	52 (88.1)	6.3	-6.8 to 19.2
relapse/failure, n (%)	12 (18.2)	7 (11.9)		
Microbiological follow-up				
PP analysis				
success, n (%)	26 (78.8)	22 (88.0)	9.2	-12.0 to 28.4
persistence, n (%)	7 (21.2)	3 (12.0)		

Antibiotic	Adult	Evidence Grade
Vancomycin	15-20 mg/kg IV Q8-12	AII
Linezolid	600 mg PO/ IV BID	AII
Clindamycin	600 mg PO/IV TID	BIII

MRSA Therapie Nosokomiale Pneumonie

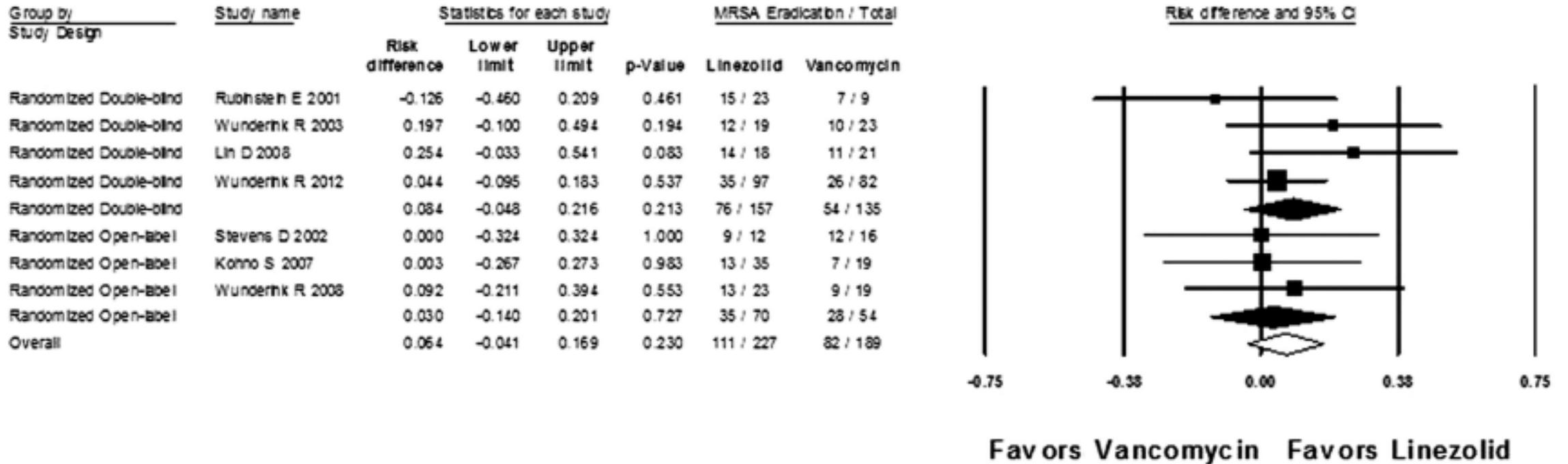


Die Ergebnisse zeigten, dass das klinische Ansprechen auf Linezolid höher war, wenn auch die **Gesamtmortalität in beiden Gruppen ähnlich war.**



(b)

Hospital-Acquired Pneumonia: Linezolid vs. Vancomycin: MRSA* Eradication



*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Microbiological Evaluable/Per-Protocol Population. Z=1.199; P=0.230; Heterogeneity: Q=4.146; P=0.657; I²=0%

Die Behandlung von im Krankenhaus erworbenen Pneumonie mit Linezolid oder Vancomycin: eine Meta-Analyse.

Jama Oct 2014

From The Medical Letter on Drugs and Therapeutics

Drugs for MRSA Skin and Soft-Tissue Infections

Conclusion

Patients with complicated MRSA skin and soft-tissue infections should be hospitalized and treated with intravenous vancomycin. For less serious community-associated MRSA skin or soft-tissue infections, incision and drainage alone may be effective. When it is not, use of oral trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline, doxycycline, or clindamycin is usually recommended. Linezolid is an expensive alternative.

- **Ernste Infektionen**
(Intravenöse Therapie):
Vancomycin
- **Oberflächliche Infektionen**
Inzision und Drainage
Cotrimoxazol, Doxycyclin,
Clindamycin

Dalbavancin und tedizolid

- **Wöchentliche Einmalgabe Dalbavancin gegenüber Vancomycin und Linezolid**
- Einmalige wöchentliche intravenöse Gabe von Dalbavancin erwies sich bei der Behandlung von akuter bakterieller Haut- und Hautstrukturen-Infektion nicht schlechter als die tägliche zweimalige intravenöse Gabe von Vancomycin mit anschließendem oralen Linezolid.
- **6-Tage Tedizolid gegenüber 10 Tage Linezolid**
- IV oder einmal tägliches orales Tedizolid 200 mg über 6 Tage nicht schlechter als zweimaligem täglichem Linezolid 600 mg über 10 Tage

Boucher NEJM 2014; Moran G Lancet Infectious diseases 2014
Tacconelli & Kern, Lancet Infectious Diseases 2014

Vancomycin-resistente Enterokokken: Welche Therapieoptionen gibt es?

N. T. Mutters, G. Werner, E. Tacconelli, A. Mischnik

Erreger	Therapieoption
Vancomycin-resistente <i>E. faecium</i> ¹	<ul style="list-style-type: none">▶ Linezolid³▶ Tigecyclin³▶ Daptomycin
Vancomycin-resistente <i>E. faecalis</i> ²	<ul style="list-style-type: none">▶ Linezolid▶ Tigecyclin▶ Daptomycin▶ Ampicillin + Aminoglykosid⁴▶ Ampicillin + Daptomycin⁵

¹ *E. faecium* sind i.d.R. Ampicillin-resistent

² *E. faecalis* sind i.d.R. Ampicillin-sensibel

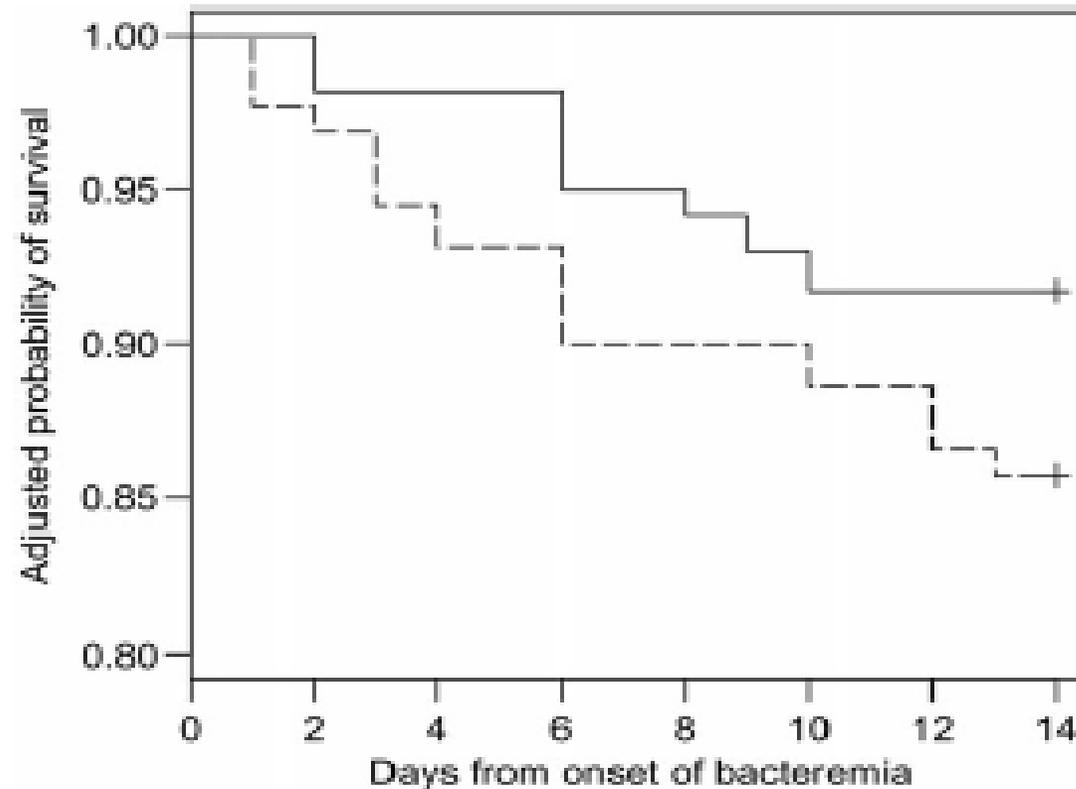
³ ggf. in Kombination mit bakteriziden Antibiotika

⁴ wenn keine High-level Aminoglykosid-Resistenz vorliegt [24]

⁵ wenn High-level Aminoglykosid-Resistenz vorliegt [24]

- Retrospektive Studie
- 232 Patienten
- Die häufigsten Ursachen der Infektion waren:
 - (1) UTI (42%)
 - (2) Intra-abdominale Infektionen (28%)
- Adäquate Therapie innerhalb von 24 Stunden nach dem bakteriellen Befall: 37% aller Patienten und 54% der bekannten ESBL-Träger.
- Die 30-Tages-Mortalität lag bei 20%.
- In einer multivariablen Analyse standen bei hohem Charlson-score, einem Alter von >75 Jahren, ICU Patienten, non-UTI Bakteriämie-Ursache und Präsentation mit schwerwiegender Sepsis, aber nicht unangemessener Therapie mit Mortalität in Zusammenhang.

Empirische Therapie und Mortalität ESBL+ BSI



Carbapenem-Therapie korreliert mit verbessertem Überleben im Vergleich zu Piperacillin-Tazobactam bei Patienten mit ESBL-Bakteriämie

Tamma, CID 2015

β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?

- Prospektive Kohorten-Daten und eine Metaanalyse lassen darauf schließen, dass BLBLIs gegenüber Carbapenemen nicht inferior sind bei Behandlung von BSI, die durch ESBL Bakterien verursacht wurden.
- Jedoch werden BLBLIs als inferior hinsichtlich der Behandlung von Infektionen mit ESBL+ begriffen.
- Diese Belange werden nicht überzeugend durch klinische Evidenz unterstützt.

- Eine signifikant höhere Mortalität wurde bei Patienten festgestellt, die eine Monotherapie erhalten hatten gegenüber denjenigen, die einer Kombinationstherapie unterzogen wurden. (44.4% vs 27.2%).
- Die **niedrigste Mortalitätsrate** (19.3%) wurde bei Patienten beobachtet, die **mit Carbapenem-enthaltenden Kombinationen** behandelt wurden.

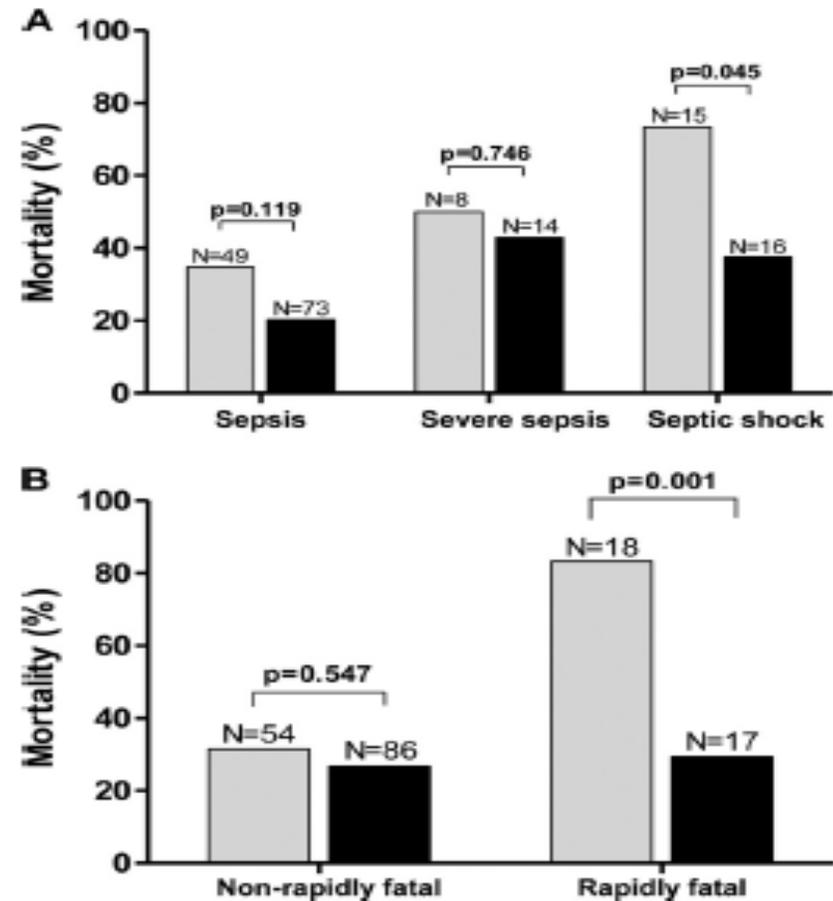


FIG 2 Graphic presentation of the effect of treatment (monotherapy [gray bars] versus combination therapy [black bars]) by severity of underlying disease (A) and by severity of sepsis (B). Numbers above columns indicate the number of patients.

Carbapenem-resistenten Klebsiella

Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: Systematic Evaluation of the Available Evidence

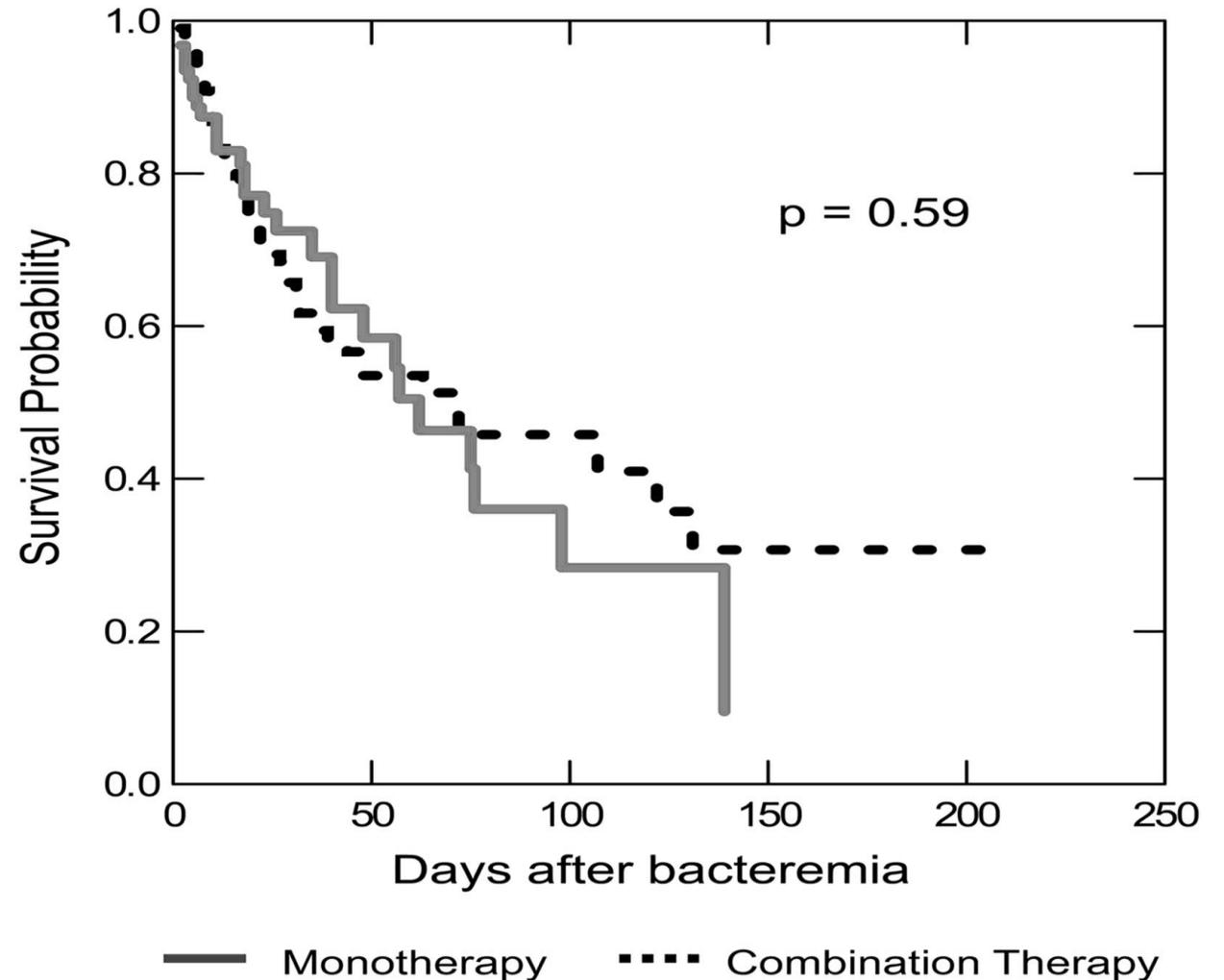
- 20 nicht-randomisierte Studien
- 692 Patienten (USA, Griechenland, Spanien)
- Mortalität bei Patienten, die eine Kombinations-Behandlung erhielten:
 - (1) 50% bei einer Tigecyclin-Gentamicin-Kombination
 - (2) 64% bei Tigecyclin-Colistin
 - (3) 67% bei Carbapenem-Colistin
 - (4) 57% bei einer Colistin-Monotherapie
 - (5) 80% bei einer Tigecyclin-Monotherapie
- Kombinierte Antibiotika-Behandlung kann als optimale Alternative bei schwerkranken Patienten mit schwerwiegenden Infektionen betrachtet werden.
- Jedoch braucht es gut geschnittene randomisierte Studien bei spezifischen Patientenpopulationen, um dieses Thema noch weiter klären zu können.

- Die Beschränkungen der aktuellen Studie begründen sich hauptsächlich in ihrer beobachtungsbezogenen, retrospektiven Gestaltung und der geringen Sample Size.
- Gegenwärtig **gibt es jedoch keine evidenzbasierte Unterstützung der meisten Kombinationstherapien gegen CR-GNB** einschließlich der Colistin/Carbapenem-Kombinationstherapie.



Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

- Retrospektive, multizentrische Kohortenstudie
- 384 Patienten mit *P. aeruginosa* BSI von 2002 bis 2011.
- Es wurden **keine signifikanten Unterschiede beobachtet zwischen Kombinations- und Monotherapie bei *P. aeruginosa* BSI hinsichtlich einer 30-Tages-Mortalität**
- Empirische Kombinationstherapie scheint keinen zusätzlichen Gewinn zu bieten, so lange das Isolat zumindest für einen antimikrobiellen Vertreter



Zusammenfassung

- **Monotherapie sollte Routinetherapie für die Mehrzahl der multiresistenten Bakterien sein.**
- Kombinationstherapie ist Patienten mit septischem Schock oder hohem Mortalitätsrisiko (> 25).
- **MRSA:** Datenmaterial unzureichend, um eine β -lactam-Kombinationstherapie zu empfehlen; mögliche Option für Patienten mit Vancomycin-Intoleranz
- **VRE:** Nur, wenn eine High-Level-Aminoglykosid-Resistenz vorliegt
- **ESBL:** keine Indikation
- **Carbapenem-resistente Gram-Negative:** Auf Beobachtung basierendes Datenmaterial scheint nahezu legen, dass eine Kombinationstherapie, die Colistin und Tygecyclin einschließt, zu besseren Ergebnissen führt. Laufende prospektive klinische Tests.

