

S. aureus – Bakteriämie

PD Dr. med. Stefan Hagel, M.Sc.
Institut für Infektionsmedizin & Krankenhaushygiene

Interessenskonflikte

Vortragshonorare, Beratertätigkeit, Advisory Boards (5J)

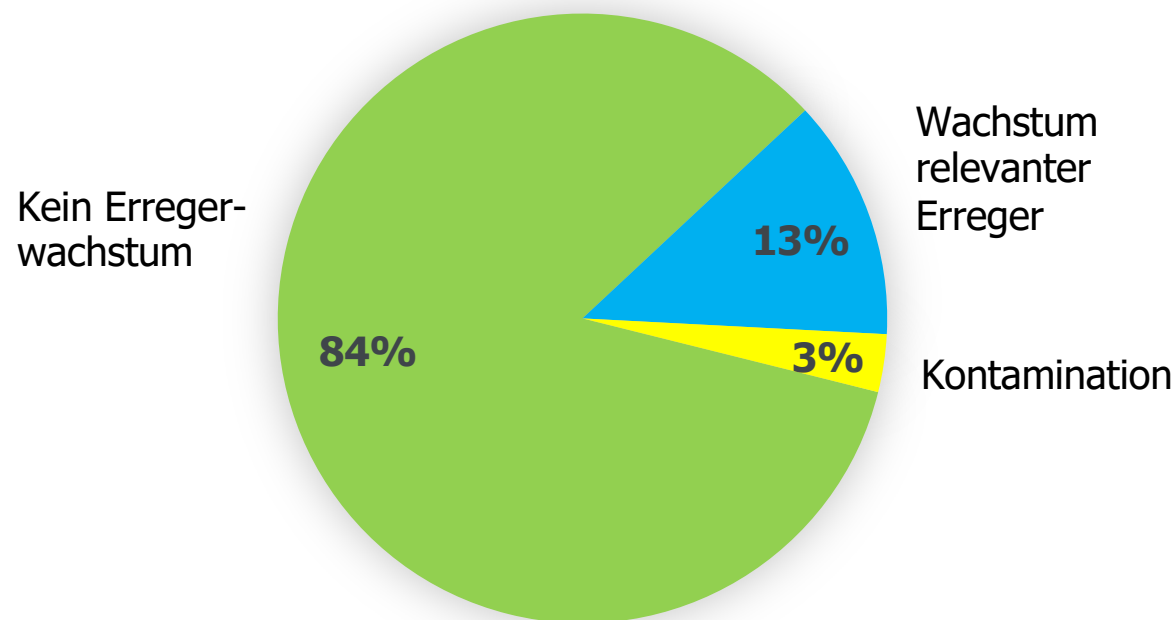
- Pfizer
- MSD
- Shionogi
- InfectoPharm
- Advanzpharma
- Tillots Pharma
- Thermo Fisher
- Philips

Agenda

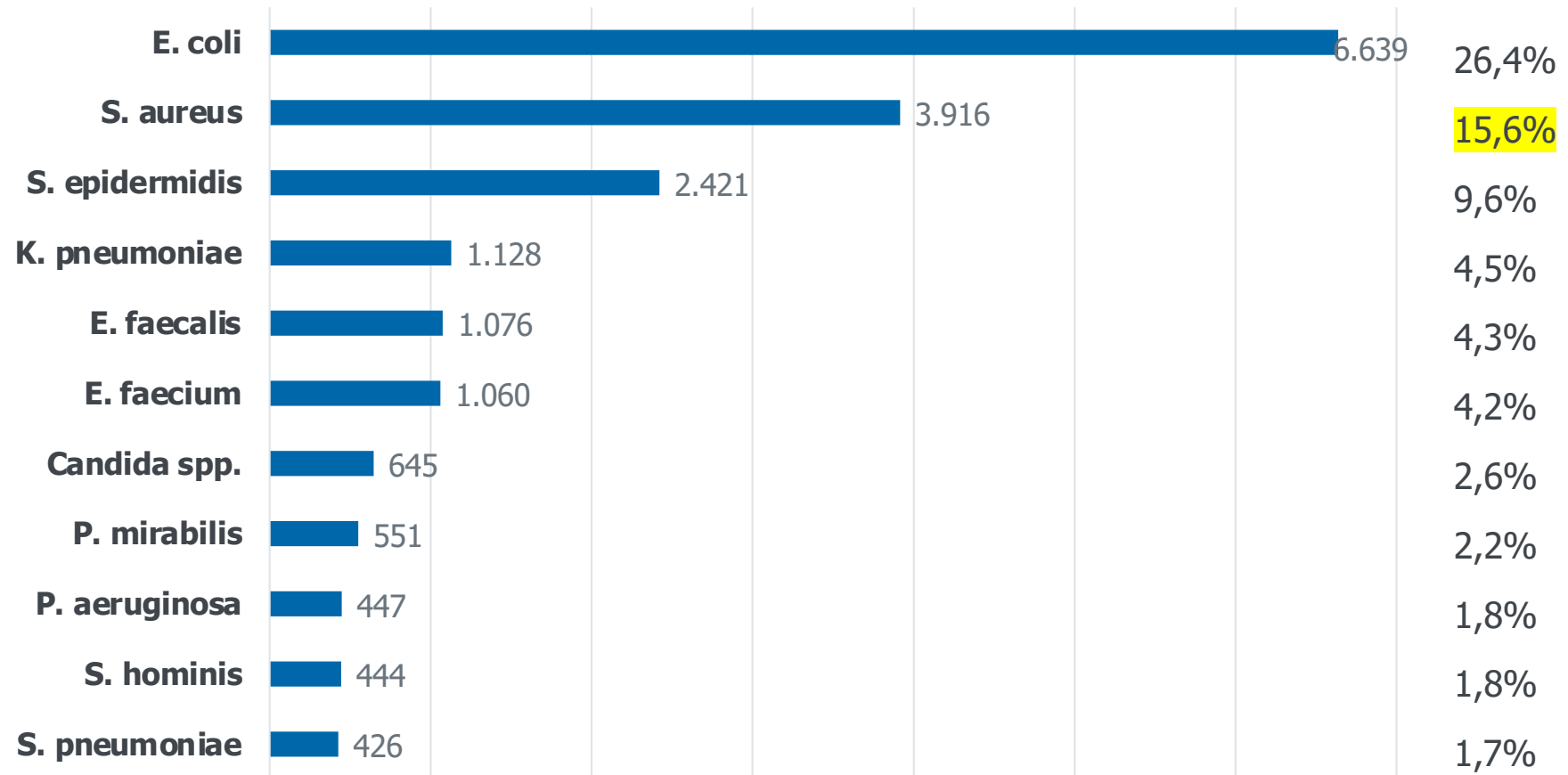
- **Epidemiologie**
- Diagnostik
- Kombinationstherapie
- Oralisierung
- Telefonberatung

Epidemiologie

- 26 Krankenhäuser Thüringen, 2015-2019
- 335.623 BK-Sets (1x Aerob/1x Anaerob) von 91.637 Pat



25.155 relevant pos. Blutkulturen – Top 11

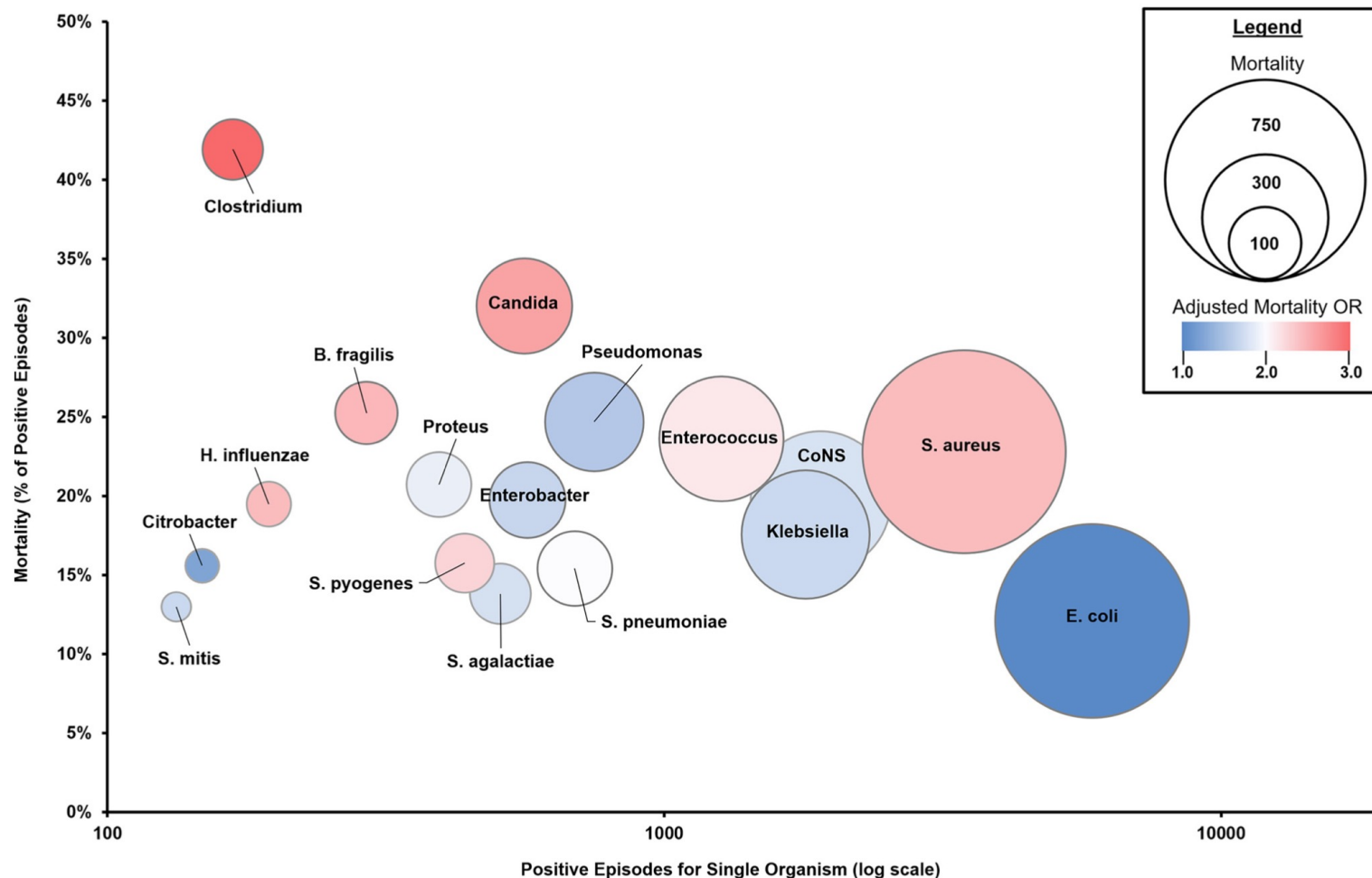


MRSA 2.8%

Schönebeck F. et al., Antimicrob Resist Infect Control (2021) 10:132

Epidemiologie: Populationsbasierte Studie

- Ontario 2017; 531.065 BK → 22.935 BK positiv
- adj. OR für 30-Tage Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten mit negativer Blutkultur



Agenda

- Epidemiologie
- **Diagnostik**
- Kombinationstherapie
- Oralisierung
- Telefonberatung

FDG-PET/CT bei S. aureus Bakteriämie

- Prospektive, Fall-Kontroll Studie
- Einschluss: alle Pat. an Tag 7, die Studienteilnahme eingewilligt haben + alle Pat., bei denen PET vom Arzt angefordert wurde
- Intervention: FDG-PET/CT (7-14d) bei 149 Pt. (151 SAB Episoden)
- Kontrolle: 150 Pt. mit 151 SAB Episoden
- Interventionsgruppe: ↑ ambulant erworben, ↓ Tumorerkrankung, ↑ high-risk SAB

FDG-PET/CT bei *S. aureus* Bakteriämie

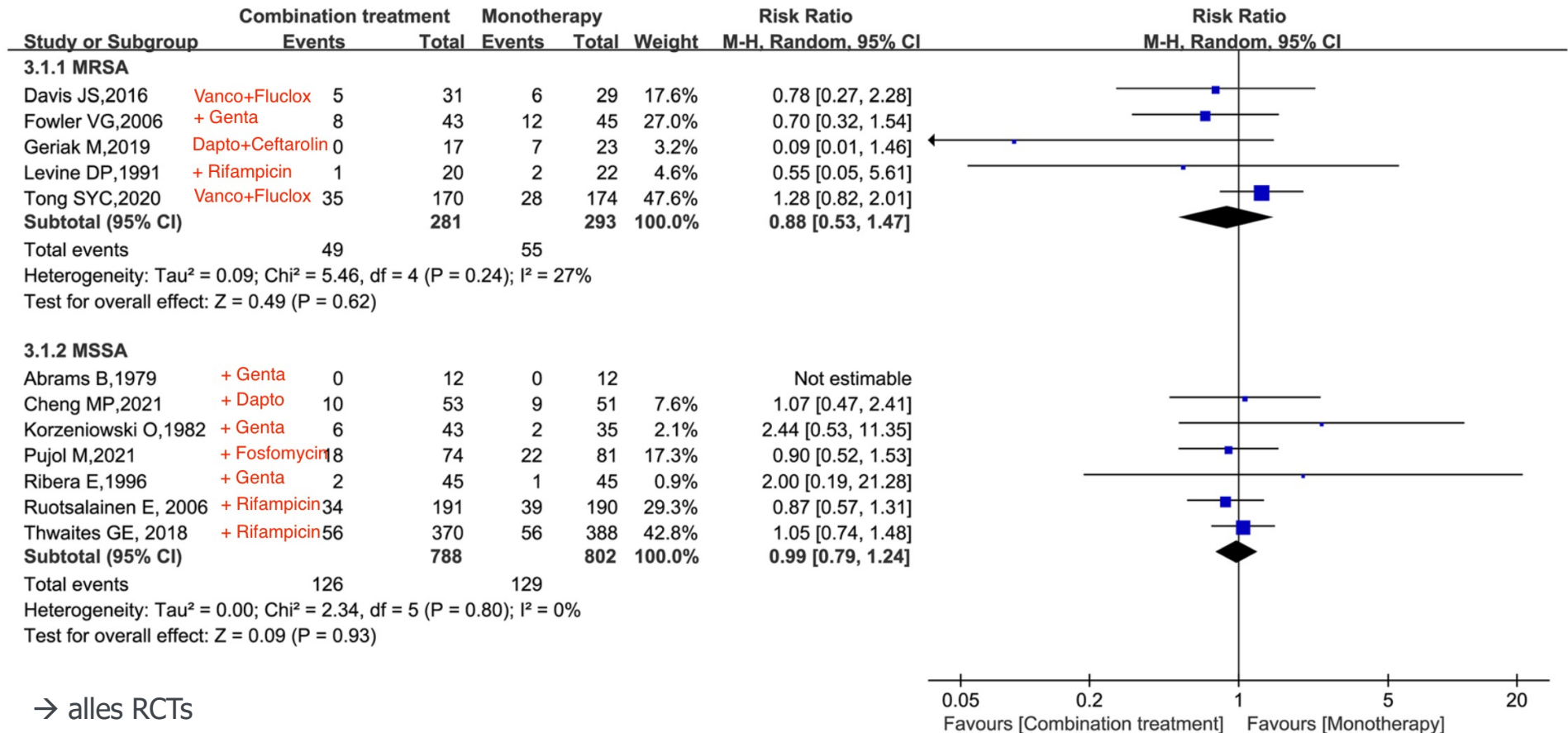
Ergebnis 90d-Sterblichkeit:

- 13,9% (PET) vs. 28,5% (no-PET), $p=0.002$
OR 0,39 (95 %-CI: 0,18–0,84)
- auch für Subgruppen Überlebensvorteil:
 - ambulant erworbene SAB
 - SAB mit niedrigem Risiko
- Pat. mit FDG-PET/CT hatten eine längere
Therapiedauer und häufiger eine Fokussanierung

Agenda

- Epidemiologie
- Diagnostik
- **Kombinationstherapie**
 - Synergismus
 - bessere Gewebegängigkeit
 - Biofilm-aktive Substanz
- Oralisierung
- Telefonberatung

Kombinationstherapie bei S. aureus Bakteriämie?



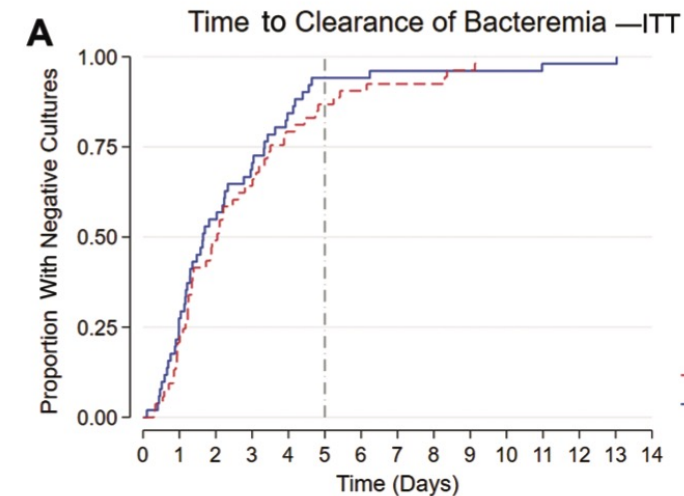
→ alles RCTs

Ye et al., Infect Dis Ther. 2021;10:2643-2660

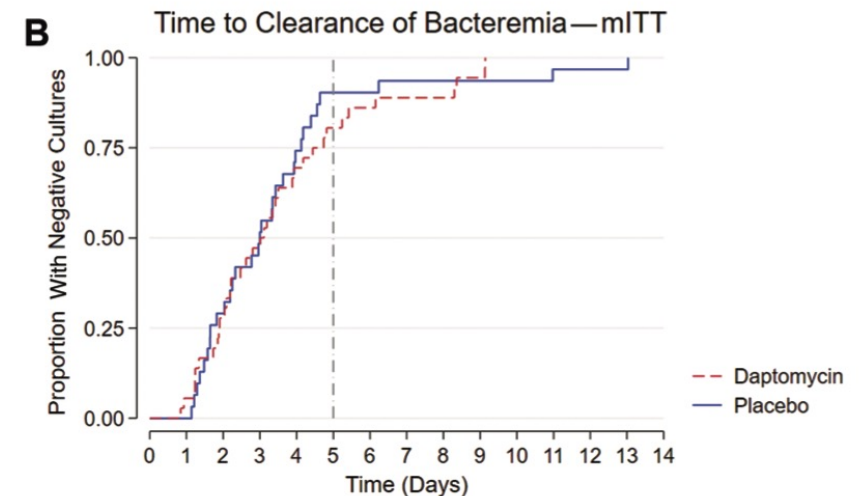
Kombination: Daptomycin PLUS β -Laktam

- Pat. mit MSSA BSI, Einschluss <72h nach positiver Blutkultur (median 47 Stunden)
- Randomisierung (1:1): Cloxacillin/Cefazolin vs. Cloxacillin/Cefazolin PLUS Daptomycin (6mg/Kg, 5 Tage)
- 104 Pat → 71 Pat am Tag der Randomisierung noch pos. BK
- 73.1% Cefazolin, 78.8% komplizierte SAB (12% Endokarditis, 68% pos. BK Tag 2-4, Prothesen 34%, sept. Metastase 21%, Fieber 72h 11.5%)
- Primärer Endpunkt: Bakteriämiedauer

Kombination: Daptomycin PLUS β -Laktam



Remaining Positive	53	42	27	19	11	7	5	4	4	2	0	0	0	0	0
Daptomycin	51	37	23	16	8	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0
Placebo															



Remaining Positive	36	34	26	19	11	7	5	4	4	2	0	0	0	0	0
Daptomycin	31	31	22	16	8	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0
Placebo															

Antibiotika	Placebo (n=51)	Daptomycin (n=53)	P
30-Tage Sterblichkeit	6 (11.8%)	8 (15.1%)	0.62
Rezidiv BSI <30-Tage	0	1 (1.9%)	1
sept. Embolie < 30-Tage	9 (17.7%)	13 (24.5%)	0.47

Cheng et al., Clin Infect Dis. 2021;72:e196-e203

Kombination: Daptomycin PLUS IV Fosfomycin

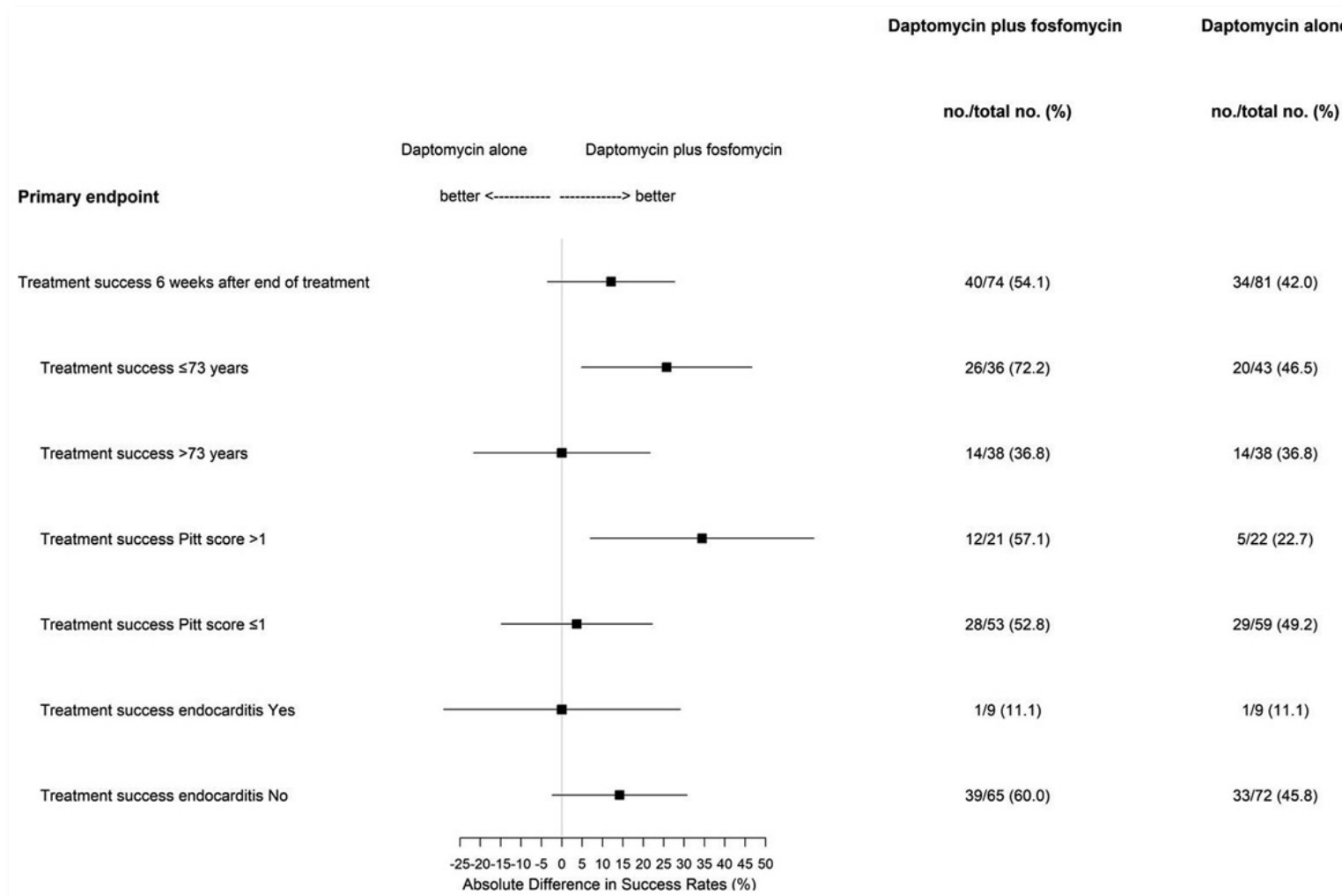
- MRSA Bakteriämie, Einschluss <72h
- Daptomycin 10mg/kg vs. Daptomycin 10mg/kg + 4 x 2g i.v. Fosfomycin
- Therapiedauer: Median 14 Tage
- 155 Pt. mITT Analyse (74 Pt. Dapto/Fosfo, 81 Pt. Dapto)
- Fokus: 45% Gefäßkatheter, 11.6% Endokarditis, 18.5% Haut/Weichteile

Kombination: Daptomycin PLUS IV Fosfomycin

Outcome	Daptomycin Plus Fosfomycin, No. of Patients/Total (%)	Daptomycin Alone, No. of Patients/Total (%)	Relative Risk (95% CI)
Primary endpoint			
Treatment success at TOC	40/74 (54.1)	34/81 (42.0)	1.29 (.93–1.8)
Secondary endpoints			
Positive blood cultures at day 3	2/74 (2.7)	15/81 (18.5)	0.15 (.04–.63)
Positive blood cultures at day 7	0/74 (0.0)	5/81 (6.2)	–6.2 (–11.4 to –.9) ^a
Positive blood cultures at TOC	0/74 (0.0)	4/81 (4.9)	–4.9 (–9.7 to –.2) ^a
Microbiological failure at TOC	0/74 (0.0)	9/81 (11.1)	–11.1 (–18.0 to –4.3) ^a
No. of episodes of complicated bacteremia at TOC	12/74 (16.2)	26/81 (32.1)	0.51 (.28–.94)
<u>Any AE leading to treatment discontinuation</u>	13/74 (17.6)	4/81 (4.9)	3.56 (1.21–10.44)
Overall mortality at day 7	3/74 (4.1)	6/81 (7.4)	0.55 (.14–2.12)
<u>Overall mortality at TOC</u>	18/74 (24.3)	22/81 (27.2)	0.9 (.53–1.54)

Test of cure = 6 Wochen nach Ende der Therapie (Lebend, klinische Heilung und negative Blutkulturen)

Kombination: Daptomycin PLUS IV Fosfomycin

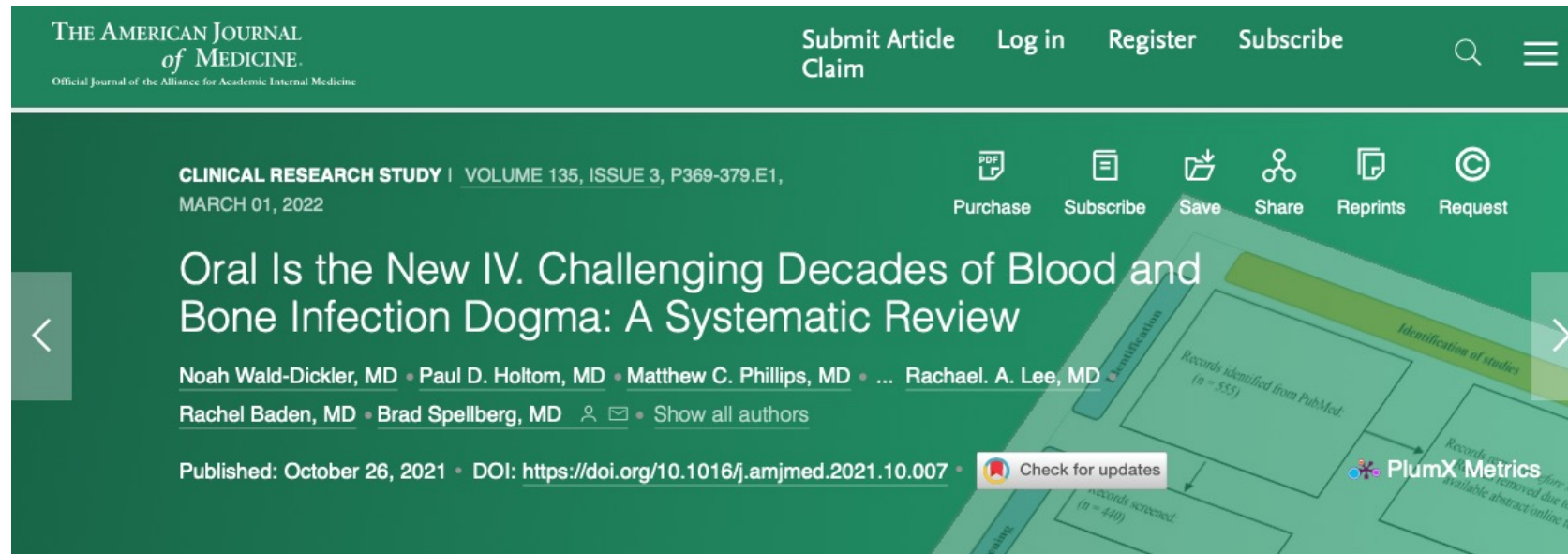


Pujol M et al., Clin Infect Dis. 2021;72:1517–1525.

Agenda

- Epidemiologie
- Diagnostik
- Kombinationstherapie
- **Oralisierung**
- Telefonberatung

Oralisierung bei S. aureus Bakteriämie?




21 Studien

- 7 RCT Osteomyelitis
- 9 RCT Bakteriämie
- 1 RCT Osteomyelitis + Bakteriämie
- 3 RCT Endokarditis + 1 Quasi-Experimentelle Studie zu Endokarditis

→ oral ABX: at least as effective, saver, shorter hospitalization, no contrary data

Oralisierung bei *S. aureus* Bakteriämie?

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **ELSEVIER**

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

ESCMID

Research note

Complicated and uncomplicated *S. aureus* bacteraemia: an international Delphi survey among infectious diseases experts on definitions and treatment

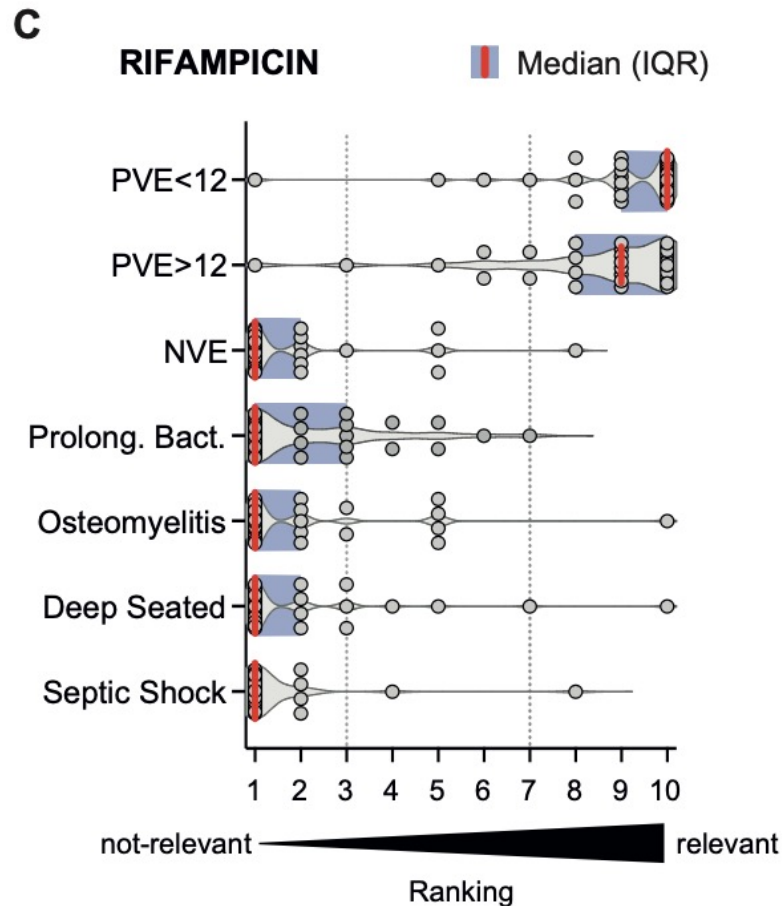
Stefan Hagel^{1,*}, Christina Bahrs^{1,2}, Richard Schumann¹, Mathias Pletz¹, Sebastian Weis^{1,3}

¹⁾ Institute for Infectious Diseases and Infection Control, Jena University Hospital – Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany
²⁾ Department of Medicine I, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
³⁾ Department of Infection Biology, Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Jena, Germany

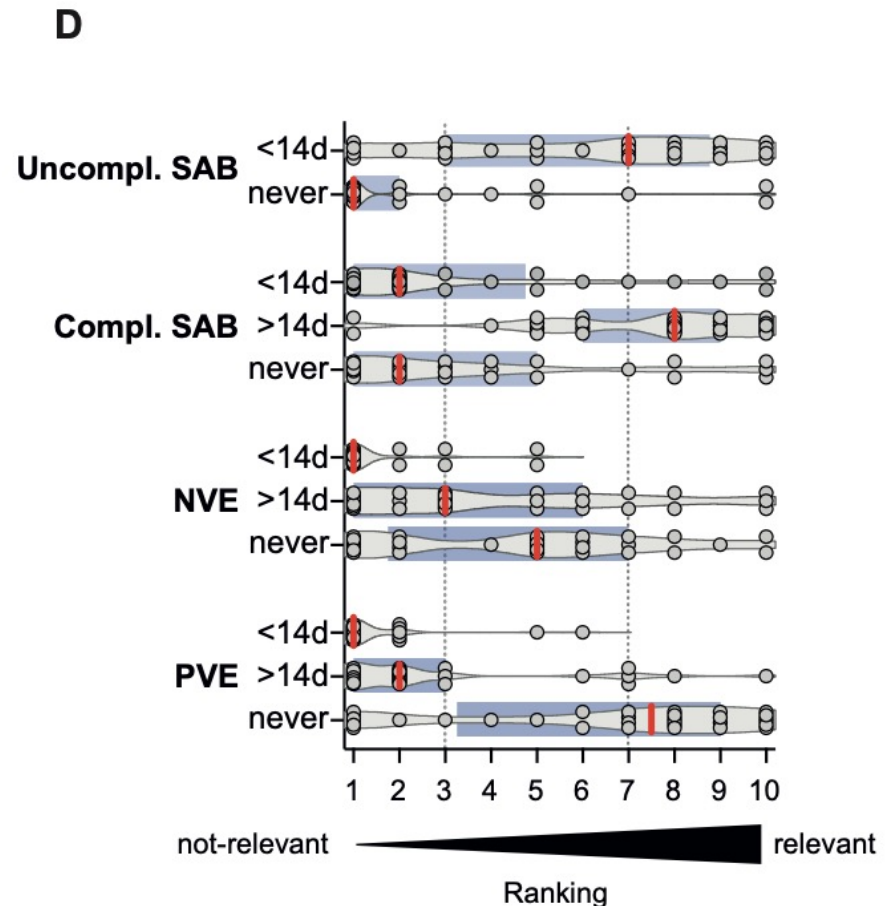
- 33 Infektiolog:innen aus 14 Ländern von 5 Kontinenten
- 2 Delphi Runden von Dezember 2020 bis Oktober 2021

Delphi Umfrage unter internationalen *S. aureus* Experten

Würden Sie bei der vorliegenden *S. aureus* Infektion mit Bakteriämie eine Kombinationstherapie mit Rifampicin durchführen?



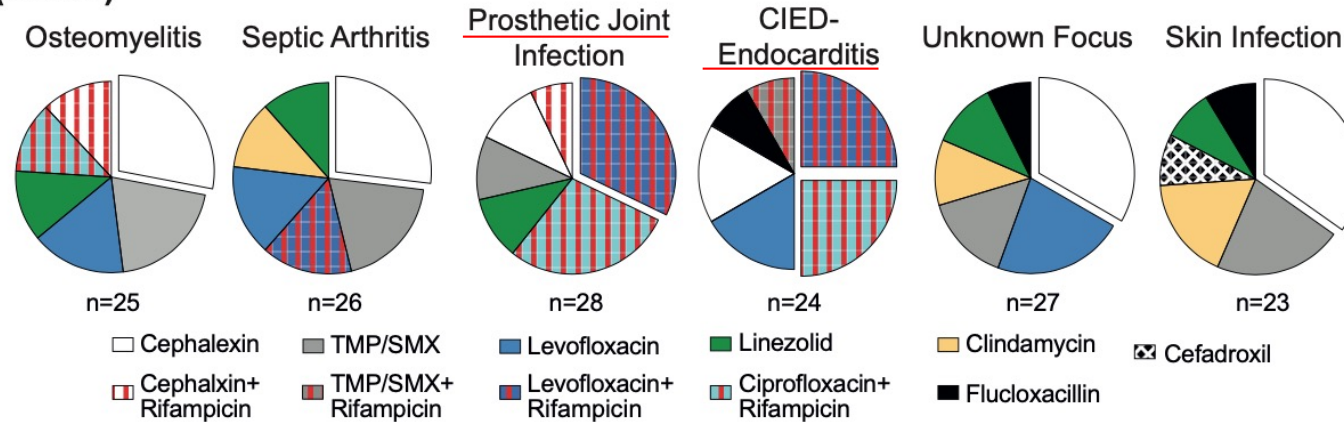
Würden Sie bei der vorliegenden *S. aureus* Infektion mit Bakteriämie die Therapie oralisieren?



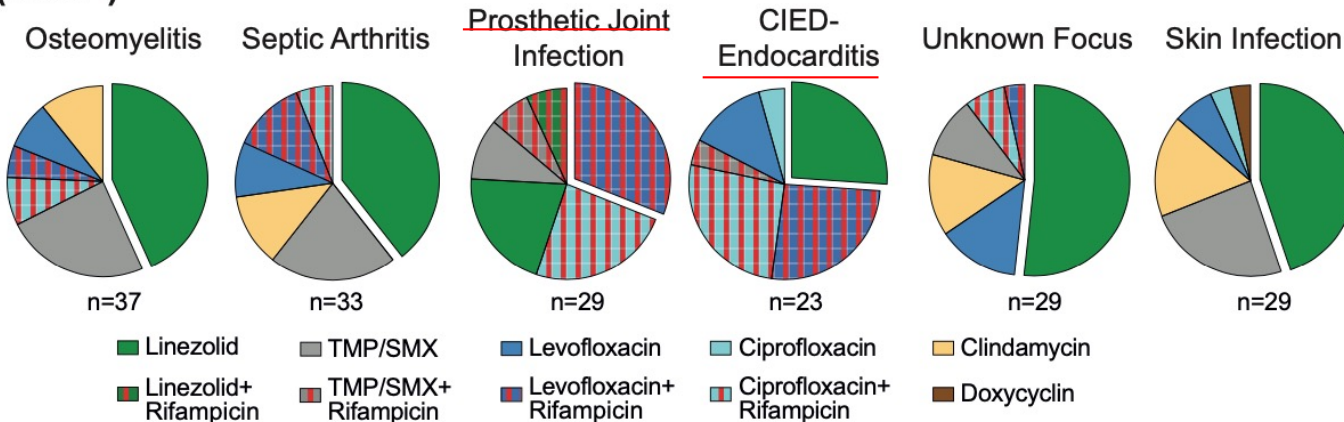
Delphi Umfrage unter internationalen *S. aureus* Experten

Mit welchem Antibiotikum würden sie bei der genannten *S. aureus* Infektion mit Bakteriämie die orale Sequenztherapie durchführen?

A (MSSA)



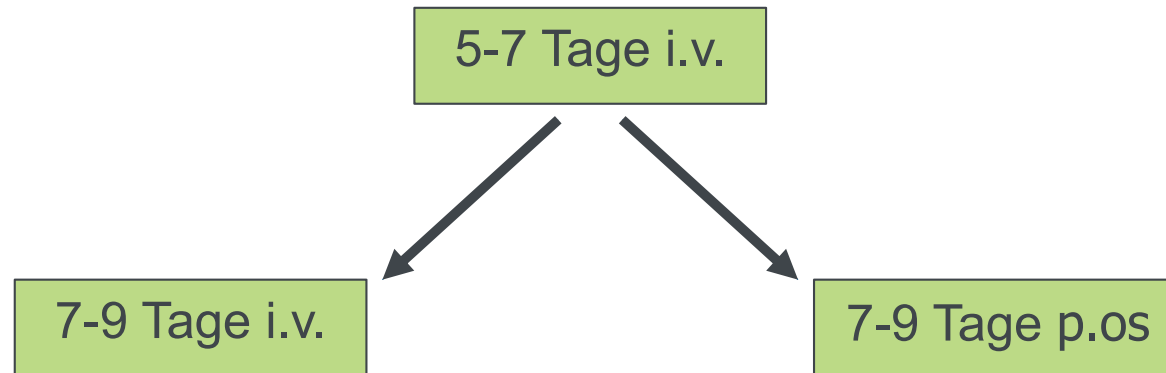
B (MRSA)



Oralisierung bei *S. aureus* Bakteriämie?

- Randomisiert, prospektive, multizentrische Studie (SABATO)
- Patienten mit „low-risk“ MRSA/MSSA Bakteriämie
 - Neg. Folgeblutkulturen 24-96 Stunden nach erster pos. BK
 - Kein Hinweis für septische Embolien/Absiedlungen
 - Gefäßkatheter innerhalb von 4 Tagen entfernt
 - Keine Klappen-/Gefäßprothesen
 - Keine starke Immunsuppression
- Primärer Endpunkt: SAB-assoziiertes Ereignis
 - Rezidiv SAB, tiefsitzende Infektion, Tod aufgrund SAB
 - 30 & 90 Tage Follow-up

Oralisierung bei S. aureus Bakteriämie?



MSSA

Flucloxacillin 12g/
Cefazolin 6g

Cotrim 2x 960mg
(Clindamycin 3x 600mg)

MRSA

Vancomycin 12g
Daptomycin (6-10mg/kg)

Cotrim 2x 960mg
Linezolid 2x 600mg

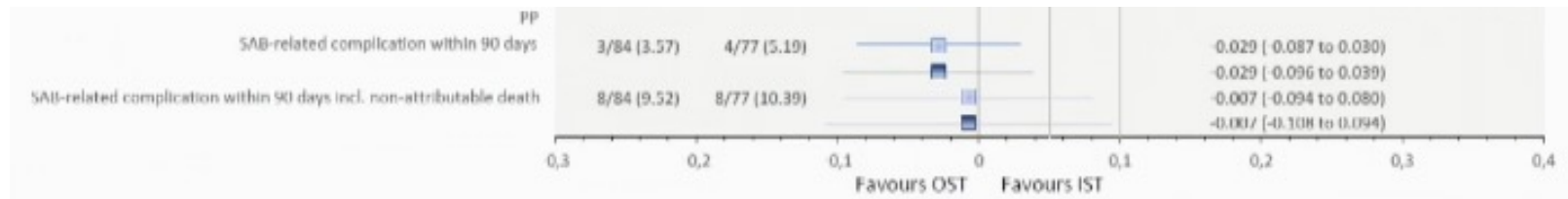
Oralisierung bei *S. aureus* Bakteriämie?

5.330 Pt → 213 Pt randomisiert (4%) → 165 Pt per Protokoll

	Oral (n=86)	Intravenös (n=79)
Alter (J)	66.5 (52-77)	63 (51-76)
Charlson Comorbidity	2 (1-4)	3 (1-4)
MRSA	4 (5%)	6 (6%)
Fokus		
- PVK	41 (48%)	35 (44%)
- ZVK	18 (21%)	16 (20%)
- Haut/ Weichteile	19 (22%)	19 (24%)
- Andere	4 (5%)	3 (4%)
- Unbekannt	4 (5%)	6 (8%)

Oralisierung bei S. aureus Bakteriämie?

	Oral (n=86)	Intravenös (n=79)
SAB-assoz. Ereignis 90d	3 (4%)	4 (5%)
- Tod	1 (1%)	0
- Rezidiv Bakteriämie	2 (2%)	3 (4%)
- tiefsitzende Infektion	3 (3%)	4 (5%)



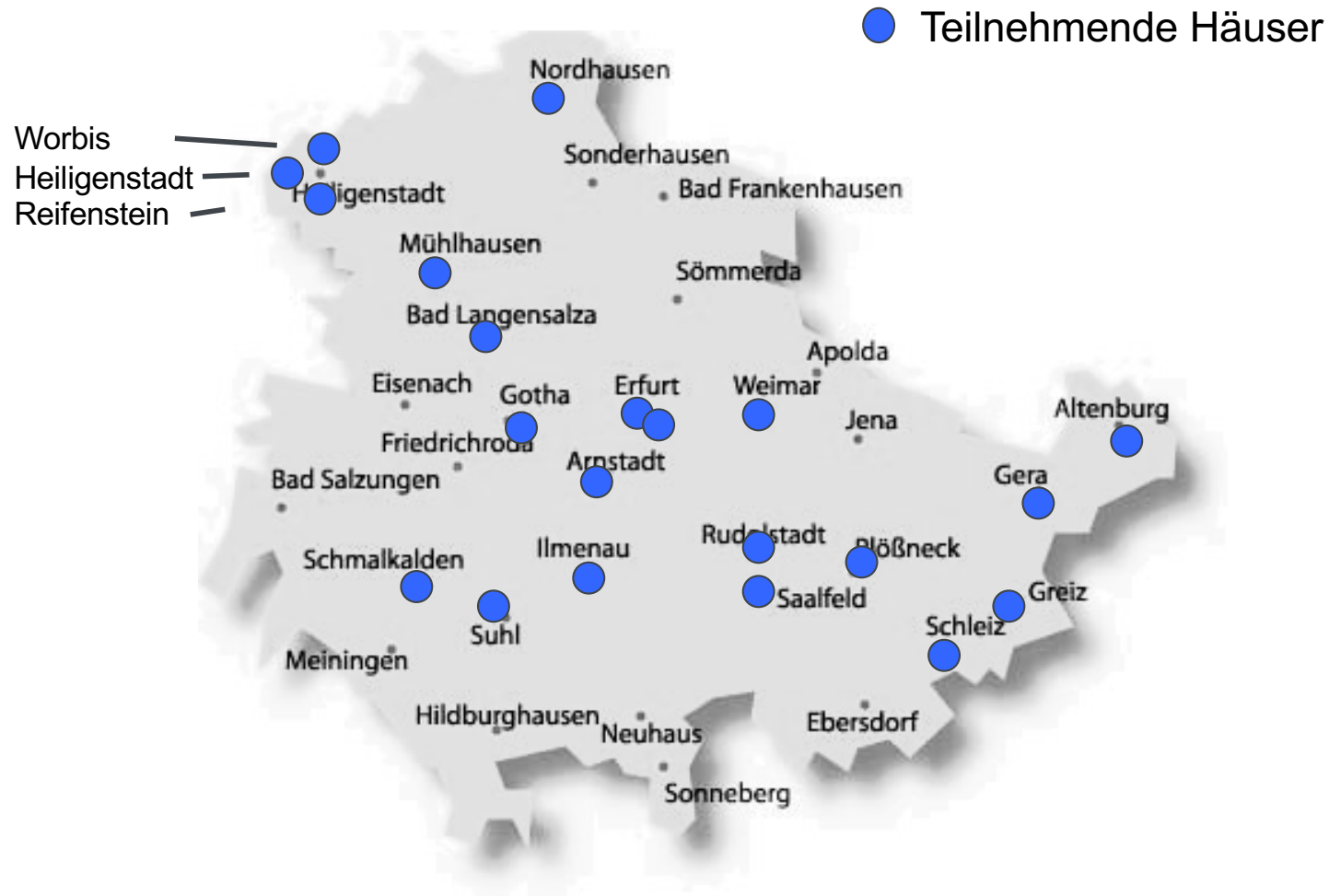
5% Nichtunterlegenheitsgrenze nicht überschritten = Oral nicht unterlegen

Agenda

- Epidemiologie
- Diagnostik
- Kombinationstherapie
- Oralisierung
- **Telefonberatung**

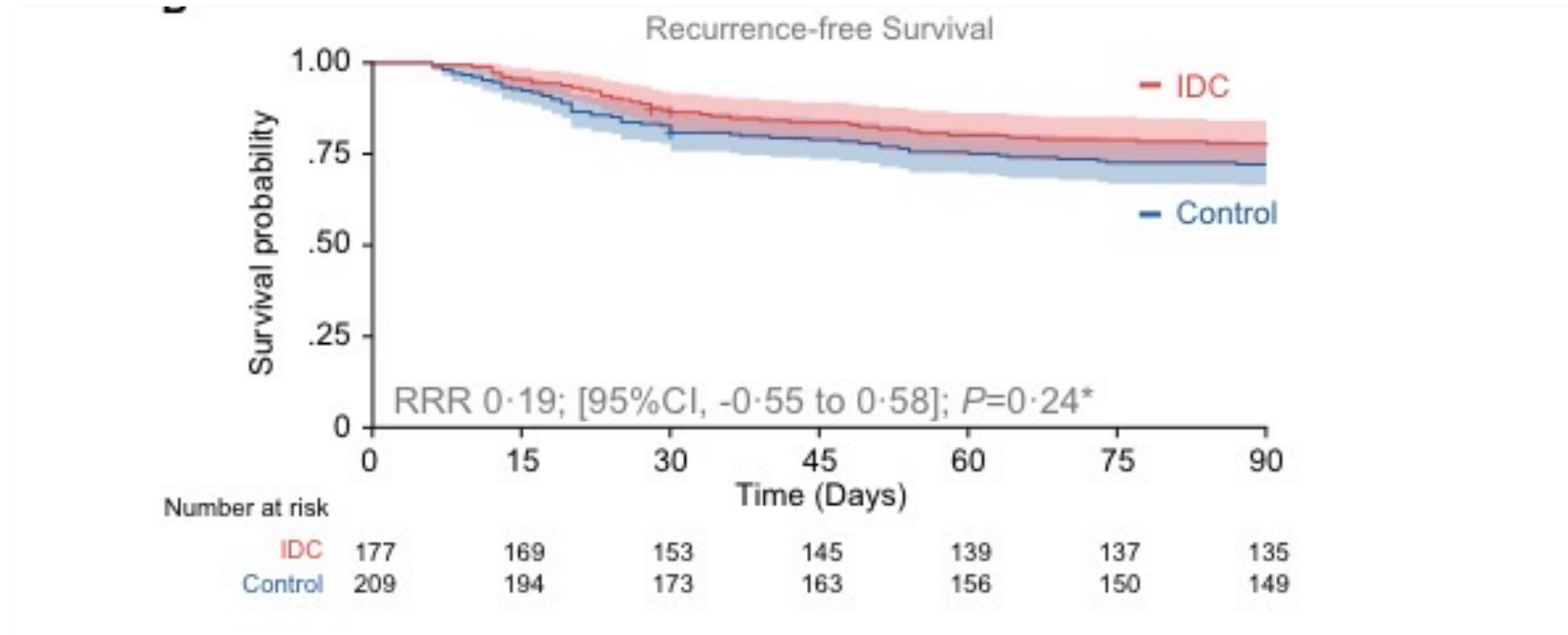
Telefonberatung bei S. aureus Bakteriämie?

- multizentrische Cluster-randomisiert Studie in Thüringen, 2016-2018, 386 Pat.



Weis S. et al., JAMA Network Open, accepted

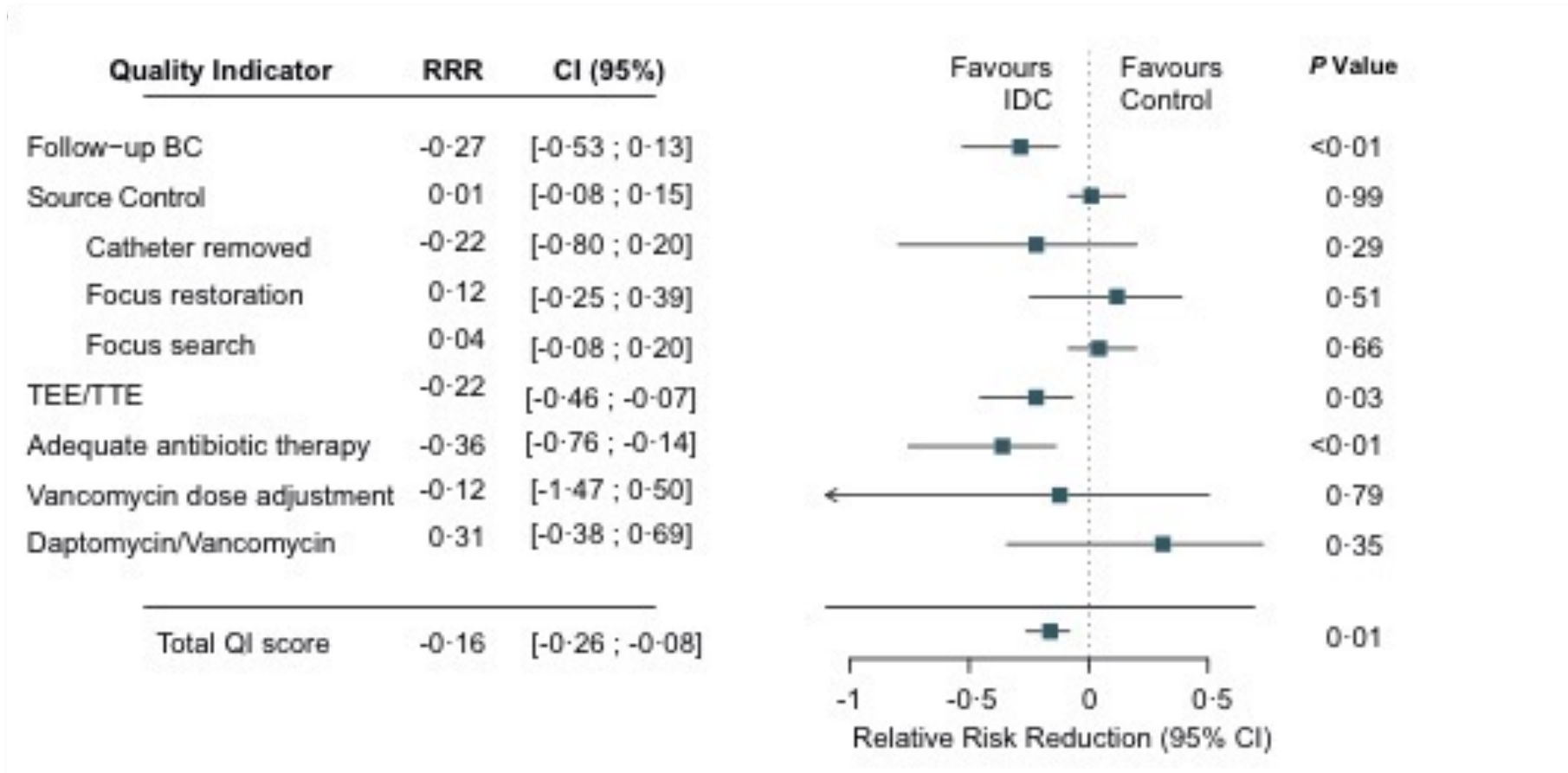
Telefonberatung bei S. aureus Bakteriämie?



30 Tage Sterblichkeit 3.96 % (Konsil) vs. 4.78 % (Kontrolle), p=0.8

90 Tage Sterblichkeit 10.17 % (Konsil) vs. 11.96 % (Kontrolle), p=0.6

Telefonberatung bei S. aureus Bakteriämie?



Weis S. et al., JAMA Network Open, accepted

Zusammenfassung

- Diagnostik: FDG/PET CT!
- Kombinationstherapie m.E. nur bei ausgewählten Pat.
- Oralisierung Ja, richtiger Patient mit der richtigen Substanz
- Telefonberatung Nicht so gut wie am Bett bzw. Arztzimmer