

S. aureus – Bakteriämie

Management

Dr. med. Stefan Hagel, M.Sc.

Institut für Infektionsmedizin & Krankenhaushygiene

Center for Sepsis Control & Care

S. aureus Bakteriämie (SAB) – eine eigene Entität

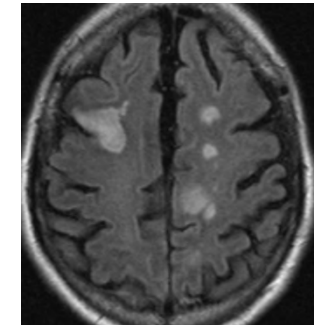
1. SAB ist häufig

- Inzidenz 15-35/100.000/Jahr
- 2018 UKJ 140 Fälle (7x MRSA), 6x *S. lugdunensis*



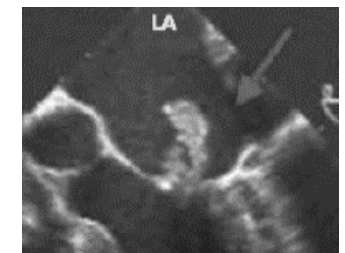
2. SAB hat eine hohe Letalität trotz Antibiotika

- bis 1960 bis 80%
- ab 1960 15-30%
- 1. BK → Tod: ca. 8 Tage



3. SAB ist komplikationsträchtig

- Akutes Nierenversagen 20%
- Rezidiv 10%
- Sekundäre Focci 30 – 40%



...der Wolf im Schafspelz.



Diagnose	Infektion	Immunsuppression	Nein
Antibiotische Vorbehandlung	Staphylex		

Anforderungen:

Erreger und Resistenz

Mikroskopische Untersuchung:

Originalpräparat aerobe Blutkultur grampositive Kokken

Kulturergebnis:

K1 Schnellresistenz

Das Ergebnis der Schnellresistenz ist als vorläufig zu betrachten und kann sich nach definitiver Resistenzbestimmung verändern.

BEFUND BITTE SOFORT DIENSTHABENDEM ARZT VORLEGEN!

aerobe Blutkultur positiv nach (h): 21.8

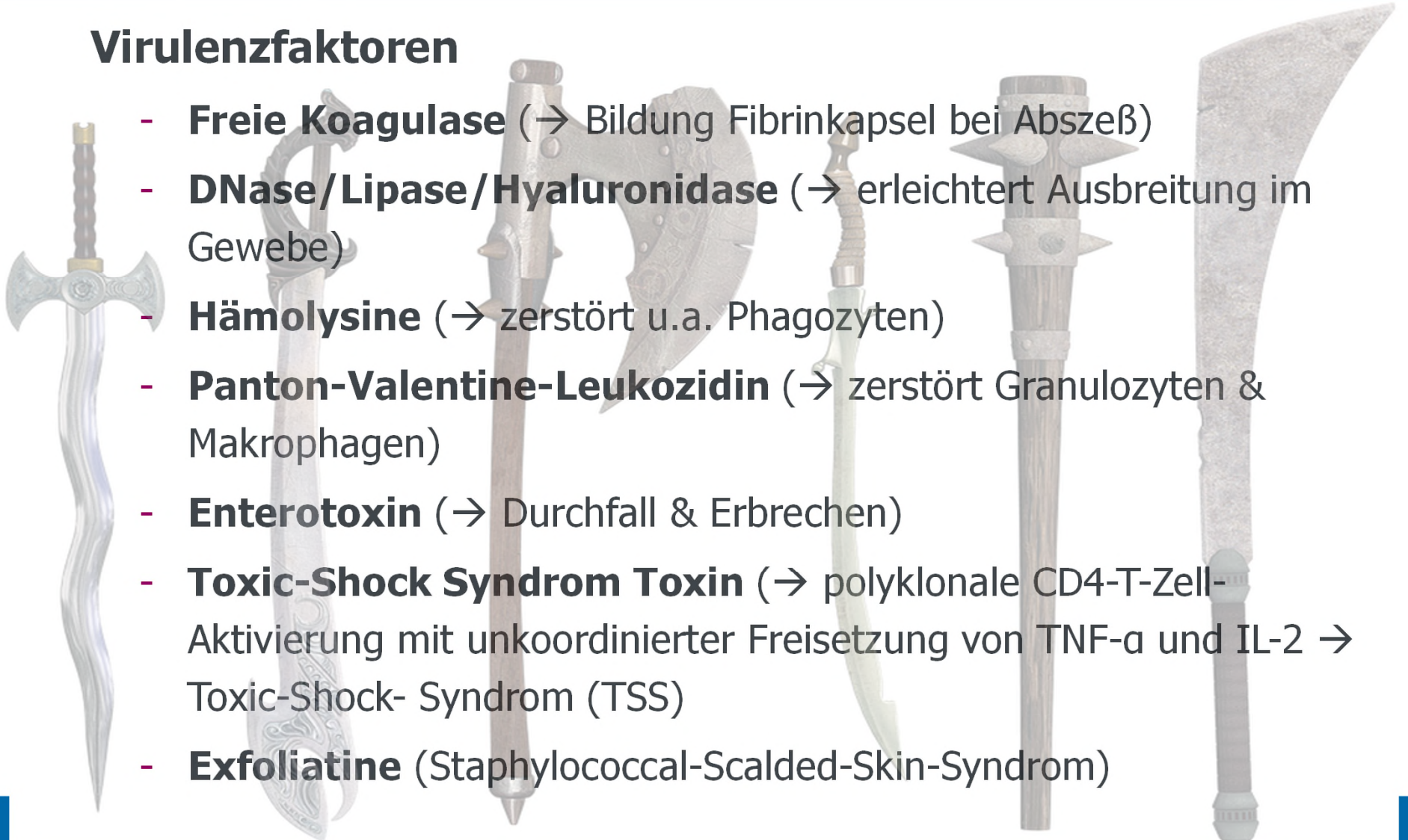
K2 aerob: Staphylococcus aureus

Beurteilung und Hinweise:

Antibiogramm	K1	K2			
Makrolide		S			
Clindamycin		S			
Vancomycin	S	S			
Penicillin G		R			
Flucloxacillin	S	S			
Linezolid		S			
Rifampicin	S	S			
Daptomycin		S			
Fusidinsäure		S			
Fosfomycin		S			
Moxifloxacin		S			
Ciprofloxacin	S	S			
Doxycyclin		S			
Cotrim		S			
Gentamicin		S			

Die Waffen von *S. aureus*

Virulenzfaktoren

- 
- **Freie Koagulase** (→ Bildung Fibrinkapsel bei Abszeß)
 - **DNase/Lipase/Hyaluronidase** (→ erleichtert Ausbreitung im Gewebe)
 - **Hämolysine** (→ zerstört u.a. Phagozyten)
 - **Panton-Valentine-Leukozidin** (→ zerstört Granulozyten & Makrophagen)
 - **Enterotoxin** (→ Durchfall & Erbrechen)
 - **Toxic-Shock Syndrom Toxin** (→ polyklonale CD4-T-Zell-Aktivierung mit unkoordinierter Freisetzung von TNF- α und IL-2 → Toxic-Shock- Syndrom (TSS))
 - **Exfoliatine** (Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom)

Bakterielle Persistenz → hohes Rezidivrisiko

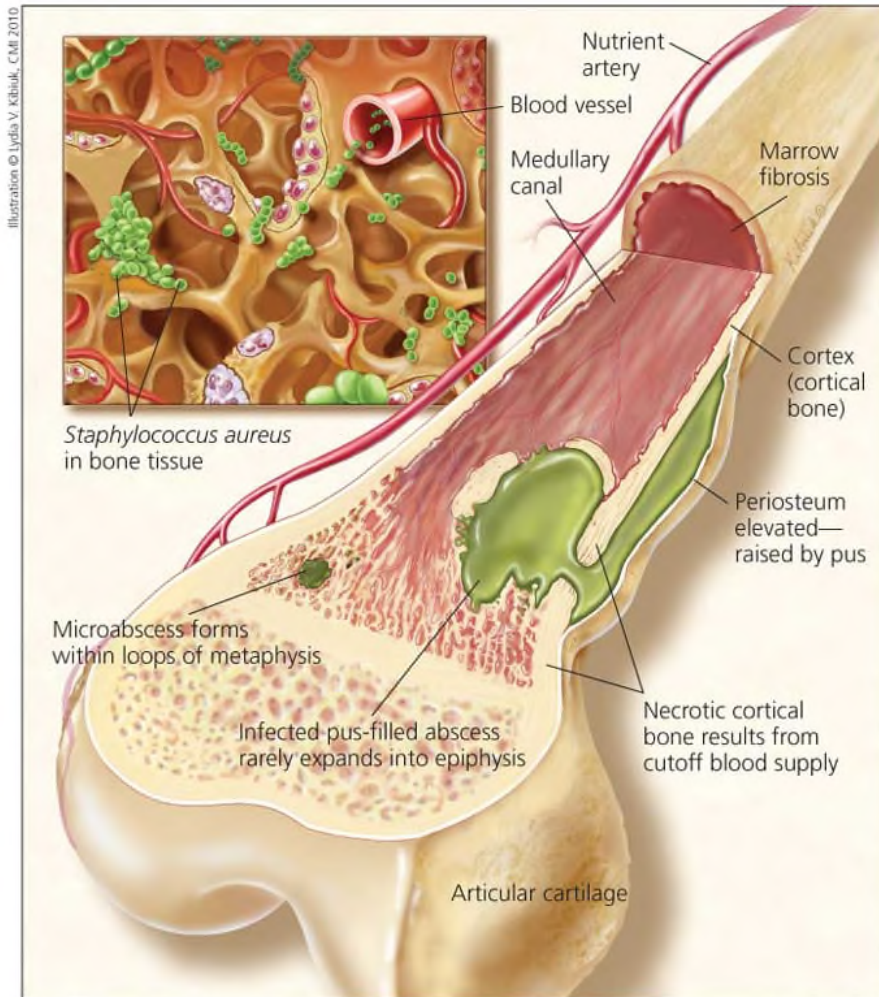


Figure 1 – This diagram shows hematogenous osteomyelitis of a tubular bone in a child.

- Biofilmbildung
- „small colony variants“
→ *Ruhemodus*
- Wachstum innerhalb der Osteoblasten
→ *entgehen somit dem Immunsystem*
- Persistieren in Makrophagen
→ *Hochregulation von Anti-Apoptose Genen*

Hohes Risiko für sekundäre Komplikationen



5-10%



5%



5%



7%*



27 - 37%



29 - 39%

Obeid et al., PACE, 2012
Chamis et al., Circulation, 2001

Murdoch et al., CID, 2001*
Lalani et al., Scand J Infect Dis, 2008
Sendi et al., Journal of Infect, 2011

Management

- **Fokussuche & -kontrolle (bei Sepsis innerhalb 6h)**
 - **Entfernung Fremdmaterial (z.B. Port, ZVK, SM/ICD)**
 - **TEE, Bildgebung**
- Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – intravenös!
 - Flucloxacillin 8-12g/d, Cefazolin 6g/d
- Adäquate Vancomycin-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder Daptomycin 8-12mg/kg KG
- Kombinationstherapie
- Kontroll-Blutkulturen (48-72h)
- Adäquate Therapiedauer (mind. 14 Tage i.v., ggf. länger nach Fokus)

Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis

Bai et al., Clin Microbiol Infect 2017; 23

Design:

30 Studien, 16.538 pts mit SAB, davon 1572 IE

Ergebnis („Positive Likelihood Ratio“):

Embolien	12.7 (9.2 - 17.7)
SM/ICD	9.7 (3.7 - 21.2)
Endokarditis Anamnese	8.2 (3.1 - 22.0)
Künstliche Herzklappe	5.7 (3.2 - 9.5)
I.v. Drogen	5.2 (3.8 - 6.9)

PLR: wie viel Mal wahrscheinlicher ein positives Testergebnis bei Patienten mit dem Merkmal eintritt als bei Patienten ohne das Merkmal

Ein TEE wird empfohlen bei....

- ambulant-erworbene SAB
 - intravenöser Drogenabusus
 - Vorhandensein von kardialen Fremdkörpern (Herzklappenprothese, kardiale elektronische Implantate)
 - Vorliegen von peripheren oder zerebralen Embolien
 - Spondylodiszitis/Osteomyelitis
 - Hämodialyse
 - kardiale Risikofaktoren (kongenitales oder erworbenes Herzvitium, Herztransplantation, Endokarditis in der Vorgeschichte)
- + anhaltender Verdacht od. persistierende pos. Blutkulturen

septische Streuherde – intensive Suche!

- 115 Patienten mit *S. aureus* od. Streptokokken Bakteriämie
- Ambulant oder nach verzögerter Therapiebeginn, >48h, Fieber >72h nach Tx-Beginn
- Ergebnis:
 - sept. Streuherde 84/115 (73%)
 - Endokarditis 22 Pt., pulm. Abszess 16 Pt., Spondylodiszitis 11 Pt.
 - Kein Unterschied SAB vs. Streptokokken



+ TEE

Management

- Fokussuche & -kontrolle (bei Sepsis innerhalb 6h)
 - Entfernung Fremdmaterial (z.B. Port, ZVK, SM/ICD)
 - TEE, Bildgebung
- **Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – parenteral!**
 - **Flucloxacillin 8-12g/d, Cefazolin 6g/d**
- Adäquate Vancomycin-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder Daptomycin 8-12mg/kg KG
- Kombinationstherapie
- Kontroll-Blutkulturen (48-72h)
- Adäquate Therapiedauer (mind. 14 Tage i.v., ggf. länger nach Fokus)

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

Design:

Retrospektive Kohortenstudie, 498 pts

Ergebnis:

Multivariate Analyse - Empirische Therapie (d1-2) - OR 30d Letalität

Oxacillin/Cefazolin	Referenz
Cefuroxim	1.98 (0.98–4.01)
Ceftriaxon/Cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)
BL/BLI	2.68 (1.23–5.85)

Cefazolin vs. Cloxacillin ?

	Flucloxacillin	Cefazolin
Hepatotoxizität (ALT or AST > 5 × ULN)	39%	15%
Nephrotoxizität (Krea ≥ 50% od. GFR-Abfall ≥ 50%)	7.6%	0.8%
Nebenwirkung (u.a. Venenreizung)	11.2%	1.5%
Inoculum Effekt*	-	+

* signifikanter Anstieg der minimalen Hemmkonzentration (MHK) eines Antibiotikums, wenn die Anzahl der inokulierten Erreger erhöht wird

**Kein Unterschied: Thrombo-/Neutropenie, C. difficile

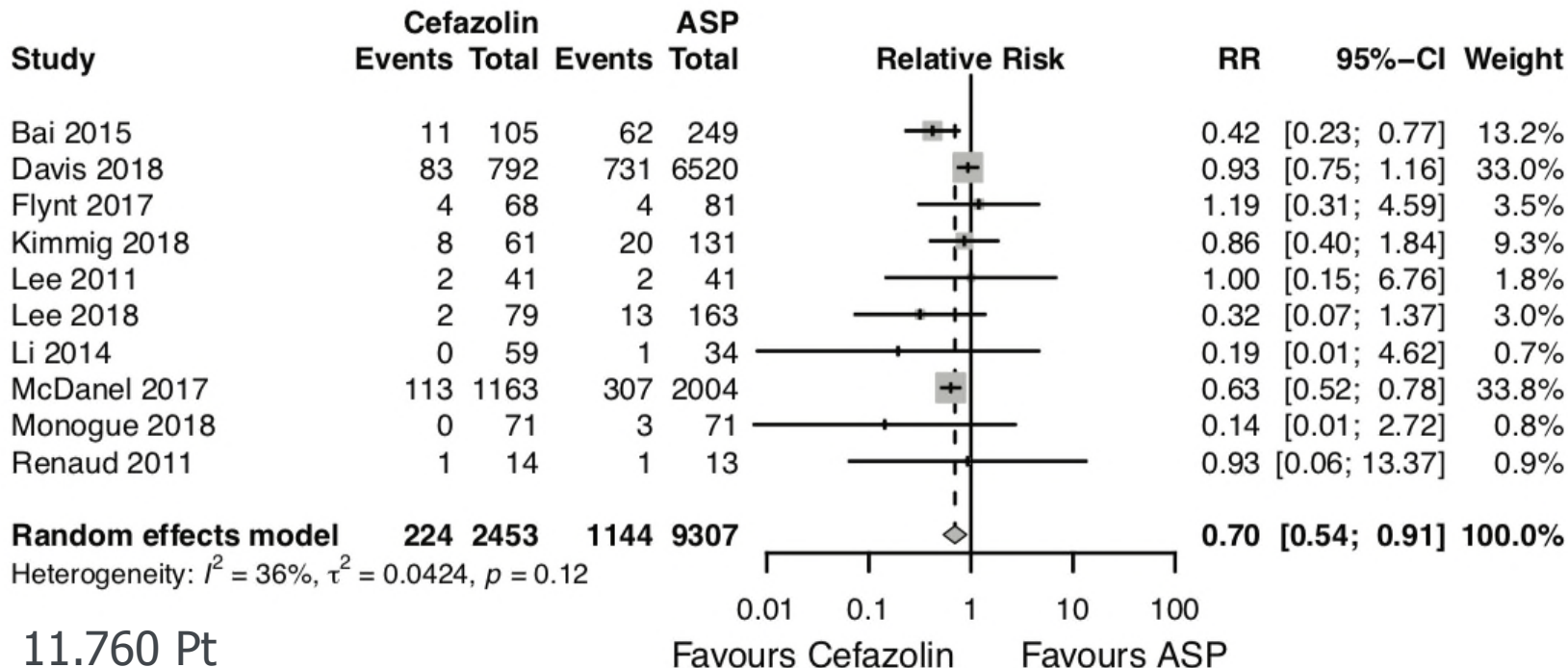
Khalid Eljaaly, AAC, Feb 2018

Pharmakokinetik:

	1h nach		
	1g <i>iv</i>	HWZ	MHK
▪ Cefazolin	~50	~1.5 h	0.5
▪ Cefuroxim	~25	~1 h	1
▪ Flucloxacillin	~50	~45 min	0.25

Metaanalyse: Cefazolin vs. ASP

30-day all-cause mortality



Weis et al. unpublished

Metaanalyse: Cefazolin vs. ASP

30-day all-cause mortality

Study	Cefazolin		ASP		Relative Risk	RR	95%-CI	Weight
Bai 2015	11	105	60	249		0.43	[0.22; 0.77]	12.0%

90-day all-cause mortality

Study	Cefazolin		ASP		Relative Risk	RR	95%-CI	Weight
Bai 2015	21	105	75	249		0.66	[0.43; 1.02]	23.3%
Lee 2011	1	41	5	41		0.20	[0.02; 1.64]	2.7%
Lee 2018	2	79	24	163		0.17	[0.04; 0.71]	5.4%
Li 2014	0	59	1	34		0.19	[0.01; 4.62]	1.2%
McDanel 2017	231	1163	502	2004		0.79	[0.69; 0.91]	33.0%
Paul 2011	29	72	91	281		1.24	[0.90; 1.73]	26.9%
Pollett 2016	5	70	5	30		0.43	[0.13; 1.37]	7.5%
Random effects model	289	1589	703	2802		0.71	[0.50; 1.02]	100.0%

Heterogeneity: $I^2 = 63\%$, $\tau^2 = 0.0967$, $p = 0.01$

4361 Pt

0.01 0.1 1 10 100
Favours Cefazolin Favours ASP

Management

- Fokussuche & -kontrolle (bei Sepsis innerhalb 6h)
 - Entfernung Fremdmaterial (z.B. Port, ZVK, SM/ICD)
 - TEE, Bildgebung
- Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – parenteral!
 - Flucloxacillin 8-12g/d, Cefazolin 6g/d
- **Adäquate Vancomycin-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder Daptomycin 8-12mg/kg KG**
- Kombinationstherapie
- Kontroll-Blutkulturen (48-72h)
- Adäquate Therapiedauer (mind. 14 Tage i.v., ggf. länger nach Fokus)

Management

- Fokussuche & -kontrolle (bei Sepsis innerhalb 6h)
 - Entfernung Fremdmaterial (z.B. Port, ZVK, SM/ICD)
 - TEE, Bildgebung
- Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – parenteral!
 - Flucloxacillin 8-12g/d, Cefazolin 6g/d
- Adäquate Vancomycin-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder Daptomycin 8-12mg/kg KG
- **Kombinationstherapie ??**
- Kontroll-Blutkulturen (48-72h)
- Adäquate Therapiedauer (mind. 14 Tage i.v., ggf. länger nach Fokus)

Warum Kombinationstherapie?

- 1) Steigerung der Bakterizidie um eine weitere Disseminierung der Erreger zu verhindern
- 2) Eradikation von bereits erfolgten, klinisch inapparenten Absiedlungen (Biofilmbildung, small colony variants (SCV)) durch biofilmaktive Substanzen

Ziel:

- Reduktion der Sterblichkeit
- Reduktion der Spätkomplikationen/-Rezidive

Contra: Nebenwirkung, Resistenzentwicklung, Kosten, Interaktionen

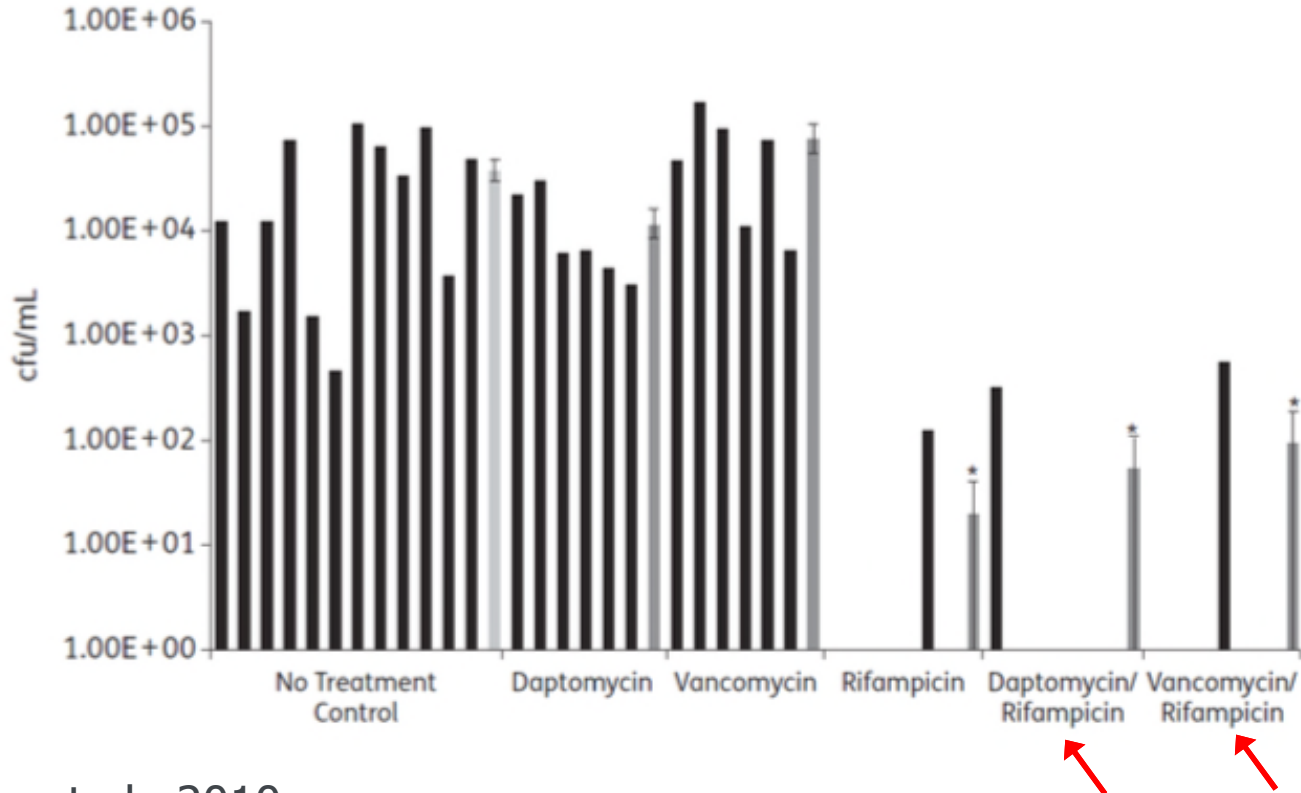
Studienübersicht (ab 1980, >15 Pt)

Antibiotika	Studien	Patienten	Ergebnis
Vanco + β -Lakt	3 (1 RCT)	267	Bakteriämiedauer↓, Outcome* =
+ Gentamicin	4 (1 RCT)	508	Therapieansprechen schneller, Outcome =
+ Levofloxacin	1 RCT	381	Outcome =
+ Rifampicin	7 ^x (4 RCT ^{**})	1565	Outcome =

* Fallzahl jeweils gering / ** 3 RCT mit jeweils 30 Pt / ^xohne Rieg et al.

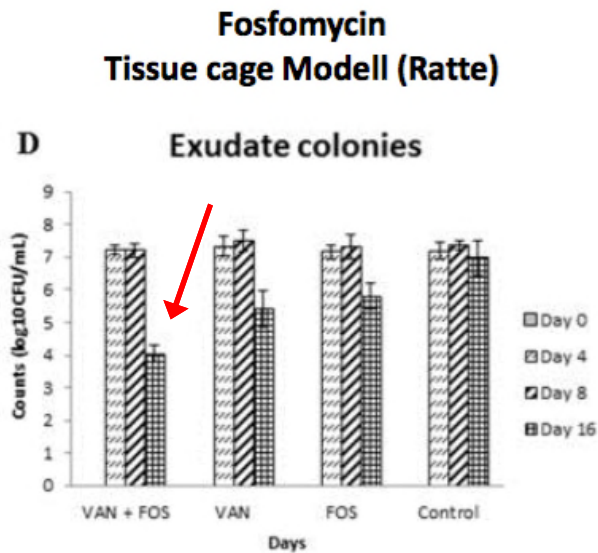
Kombinationstherapie: Rifampicin

Fremdmaterial-ass. *S. epidermidis* Infektion

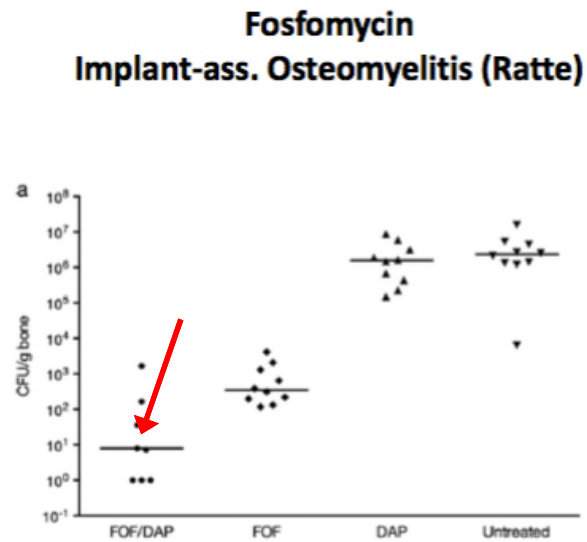


Olson et al., 2010

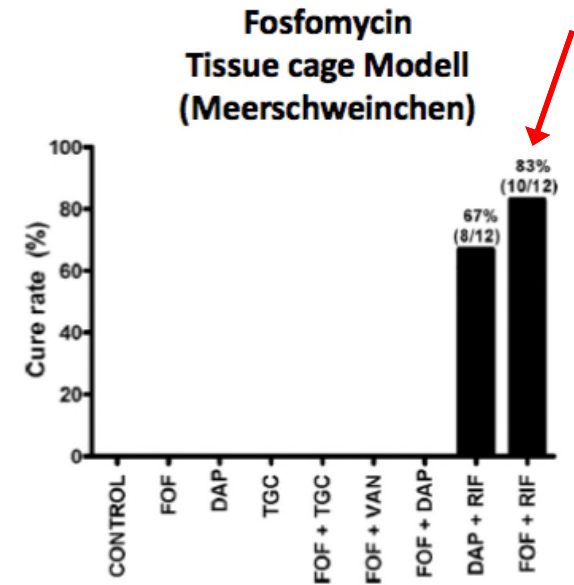
Kombinationstherapie: Fosfomycin



Shi et al., 2014



Lingscheid et al., 2015



Mihailescu et al., 2014

Fosfomycin i.v. – das kleinste Antibiotikum (Molekül) im klinischen Einsatz

Septische Absiedlung	
Osteomyelitis	3 h nach Infusionsstart Plasmaspiegel im Knocheninterstitium Keine Osteoblasten-Störung
Endokarditis	Synergistische Wirkung
Lunge	Serumspiegel im Lungengewebe von septischen Intensivpatienten
Haut-/Weichteilinfektion	90% der Plasmaspiegel im Muskelgewebe
ZNS	Hohe Wirkspiegel im ZNS
Biofilmproblematik/Fremdkörper	Bakterizid gegen Biofilme, intrazelluläre Wirksamkeit

Grif et al. JAC 2001; 48: 209, Gobernado M. Fosfomicina. rev Esp Quimioterap 2003; 16: 15-40., Schintler et al. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 574-8

ARREST - Trial

- RCT, UK, 29 Krankenhäuser, 2012 - 2016
- 14d Rifampicin (600-900mg) plus Standard vs. Monotherapie
- 758 Patienten (6% MRSA, 40% deep infection)

Ergebnisse:

Woche 12 (Tod, Therapieversagen od. Rezidiv)

→ Rifampicin 17% vs. Mono 18%

Rezidiv:

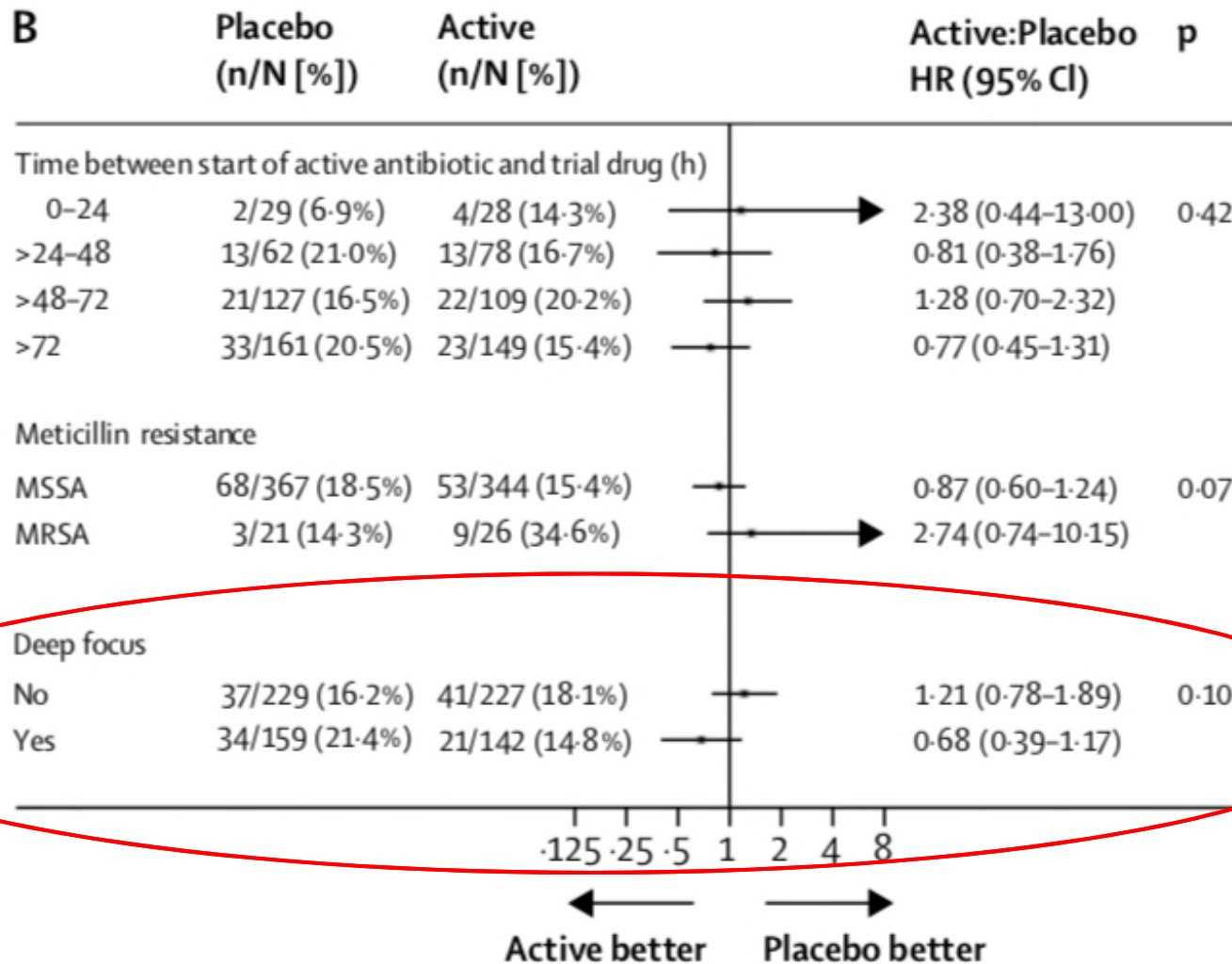
→ Rifampicin 2% (n=8) vs. Mono 6% (n=23) ($p=0.01$), NNT = 26

Nebenwirkung:

→ Rifampicin 17% vs. Monotherapie 10% ($p=0.004$)

Thwaites, Lancet ID 2017 Dec

Bacteriological treatment failure or disease recurrence, or death from randomisation to 12 weeks



disease re-
% power, a
esting given
ollow-up by
o detect a
or disease
an absolute
r needed to
-sided α of
ys (as most
this time),
5% relative
in absolute
r-needed-to-
is originally

2896 patients screened

2126* not randomised

Protocol exclusion criteria

664 >96 h antibiotics

88 *Staphylococcus aureus* a contaminant

114 polymicrobial bacteraemia

19 rifampicin resistant

139 liver disease

167 predicted drug interactions

55 rifampicin contraindicated

232 rifampicin mandatory

11 suspected tuberculosis

13 previously in ARREST

Other reasons

364 patient or representative not willing

14 other clinician not willing

54 no legal representative identified

49 died

66 palliation

14 too unwell to be approached

48 complex clinical condition or clinical decision

69 staffing or pharmacy issues

38 concerns about compliance or mental health

9 concerns about safety

50 transfer or discharge

10 unable to read patient information

13 in another trial

24 other

40% der Patienten hatten einen „*deep focus*“*

*Infection of

- implanted vascular device
- native or prosthetic heart valve
- native or prosthetic bone or joint
- deep tissue infection or abscess (including vertebral bone or disc or other bone infection, epidural or intraspinal empyema, infected intravascular thrombus, brain infection)

Kombinationstherapie: nicht für alle Patienten

Design:

- PostHoc Analyse „Instinct“ Studie (Köln, Freiburg, 2006-2011)
- 964 SAB-Patienten
- 512 (53%) mit Kombi-TX (Rifa (59%), Fosfo, FQU, Genta)

Ergebnisse:

Overall: Kein Unterschied 30 (18%) & 90 (31%) Tage Sterblichkeit

Subgruppe Pat. mit TEP, SM/ICD oder Herzklappen (n=344):

- in 16% (53/344) d. Fälle infiziertes Fremdmaterial
- 30d: HR 0.62 (0.35-1.1), 90d: HR 0.61 (0.4-0.9)
- Rezidivrate 11% vs. 5% ($p = 0,03$)

Wie ist unser Vorgehen?

- SM/AICD
- Künstlichen Herzklappen/TAVI
- Gelenkprothesen
- Tiefsitzenden Infektionen
- Sepsis/septischer Schock

Kombinationstherapie mit:

- Rifampicin < 60kg: 600 mg p.os
> 60 kg: 900 mg p.os
oder
- Fosfomycin 3 x 5g i.v.



Management

- Fokussuche & -kontrolle (bei Sepsis innerhalb 6h)
 - Entfernung Fremdmaterial (z.B. Port, ZVK, SM/ICD)
 - TEE, Bildgebung
- Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – iv!
 - Flucloxacillin 8-12g/d, Cefazolin 6g/d
- Adäquate Vancomycin-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder Daptomycin 8-12mg/kg KG
- Kombinationstherapie
- **Kontroll-Blutkulturen (48-72h)**
- **Therapiedauer (mind. 14 Tage i.v., ggf. länger nach Fokus)**

Therapiedauer

Unkomplizierte *S. aureus* Bakteriämie → 14 Tage i.v.

- Ausschluß Endokarditis
- Keine implantierten Fremdkörper (z.B TEP, SM/ICD, Herzklappen)
- Negative Blutkulturen nach 48-96 Stunden
- Kein Anhalt für tiefsitzende metastatische Absiedelungen
- Entfieberung innerhalb 48-72h nach Therapieeinleitung

Komplizierte *S. aureus* Bakteriämie → 4-6 Wochen

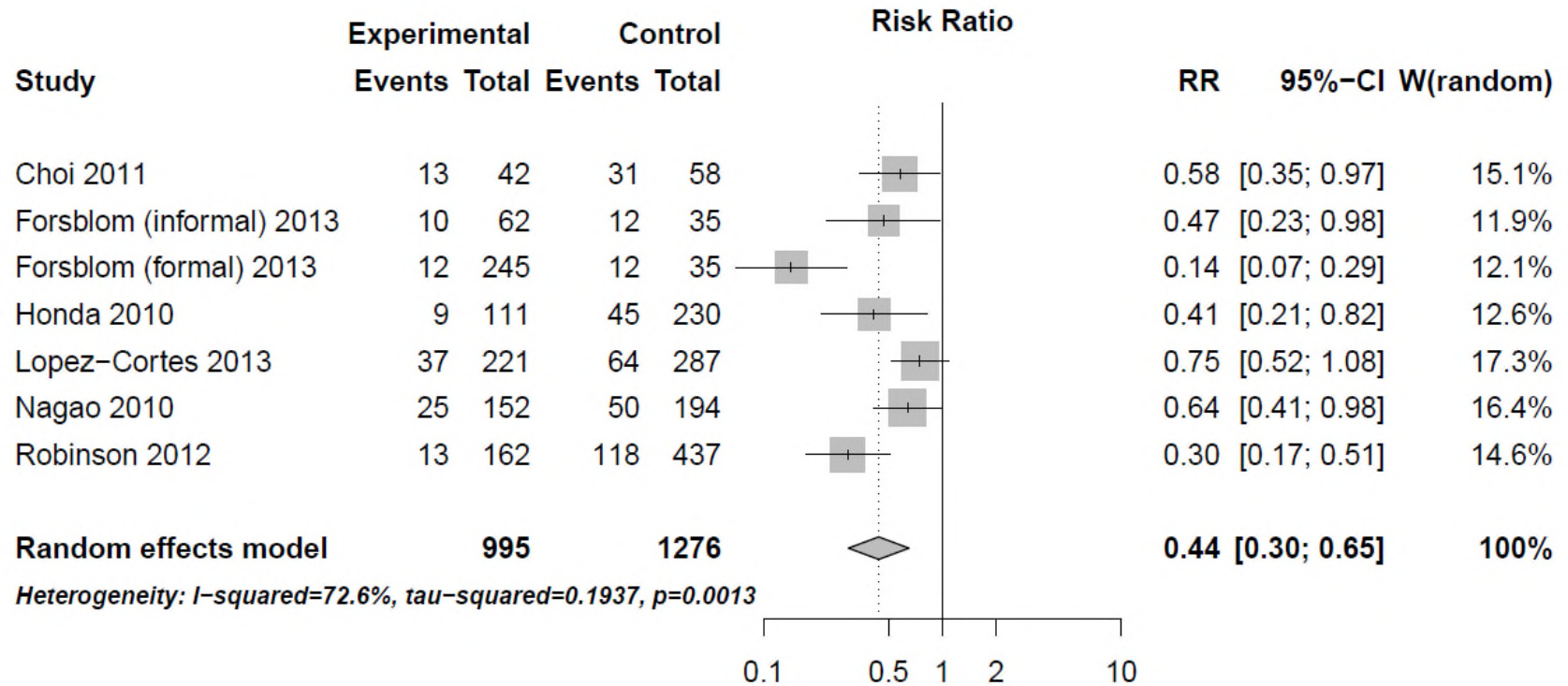
(mind. 14 Tage i.v., → orale Sequenztherapie mit adäq. Substanz)

3 x 1g Cefalexin, 3 x 960mg Cotrim, 1 x 200mg Doxycyclin,
Levofloxacin 1-2x 500mg, jeweils ggf. + Rifampicin 600-900mg

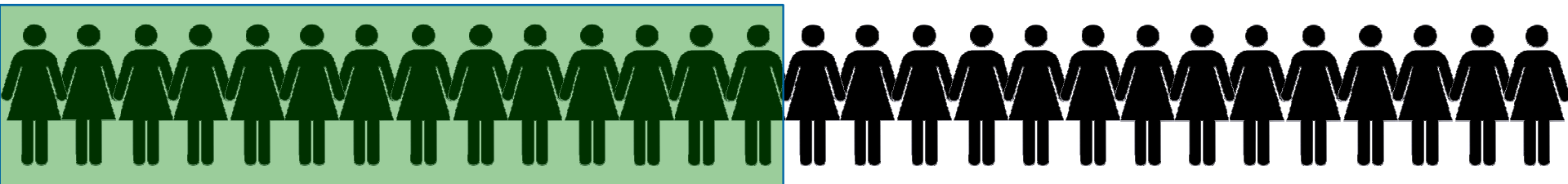
Management

- Fokussuche & -kontrolle (bei Sepsis innerhalb 6h)
 - Entfernung Fremdmaterial (z.B. Port, ZVK, SM/ICD)
 - TEE, Bildgebung
- Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – iv!
 - Flucloxacillin 8-12g/d, Cefazolin 6g/d
- Adäquate Vancomycin-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder Daptomycin 8-12mg/kg KG
- Kombinationstherapie
- Kontroll-Blutkulturen (48-72h)
- Therapiedauer (mind. 14 Tage i.v., ggf. länger nach Fokus)

Richtiges Management reduziert Sterblichkeit ($\approx 50\%$)



n = 28



Unser Patient....

pocket of the wound, within the first 30 days of device placement, without fever or systemic toxicity

Course of oral antibiotics*

Failed therapy

CIED pocket infection:

Pocket discomfort, redness, swelling, or purulent drainage, percutaneous exposure of the device generator and/or leads, with or without fever or systemic toxicity

Blood cultures
Transesophageal echocardiography (TEE)

CIED removal, including generator and all transvenous leads

Negative blood cultures

Pathogen-directed antimicrobial therapy 2 weeks (pocket culture)

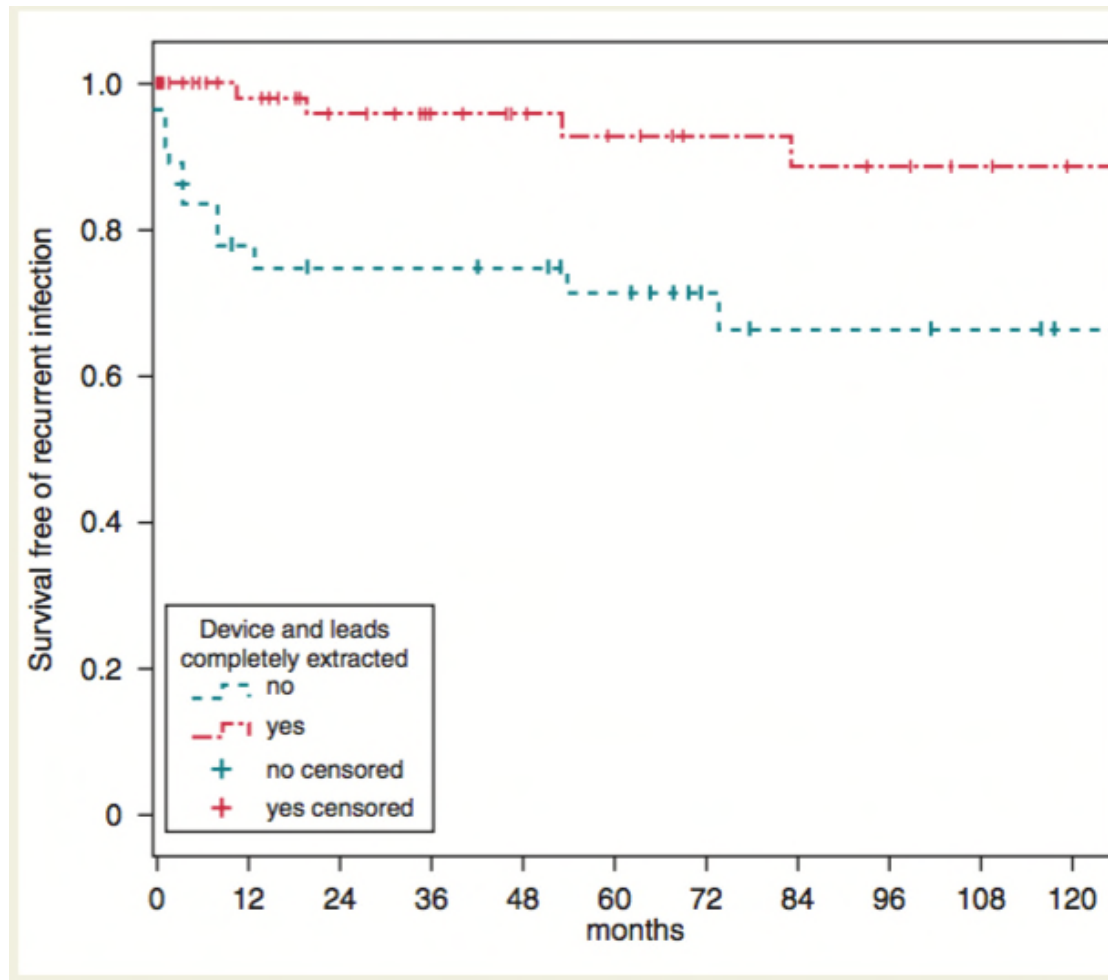
Positive blood cultures

Pathogen-directed antimicrobial therapy, 4 weeks for *Staphylococcus aureus*, 2 weeks for other pathogens

Positive TEE

Pathogen-directed antimicrobial therapy 4–6 weeks (4 weeks for native valve, 6 weeks for prosthetic valve staphylococcal valvular endocarditis) beginning after CIED removal

Komplette Entfernung erforderlich



Tischer, Europace (2014) 16, 235–240

SAB - Zusammenfassung

- **Fokussuche & -kontrolle** (bei Sepsis innerhalb 6h)
 - TEE, Bildgebung
- Schmalspektrum β -Laktam Antibiotika für MSSA – intravenös!
- **Flucloxacillin 8-12g/d; Cefazolin 6g/d**
- Adäquate **Vancomycin**-Spiegel bei MRSA (Talspiegel: 15-20mg/l) oder **Daptomycin** (8-12mg/kg KG)
- **Kontroll-Blutkulturen** (48-72h)
- Adäquate Therapiedauer (**mind. 14 Tage** i.v., ggf. länger nach Fokus)
- Ggf Kombinationstherapie mit Rifampicin oder Fosfomycin