

Academy Seminars 2019 - Brussels, Belgium

Friday, 20 September 2019 to Saturday, 21 September 2019

EAHP ACADEMY SEMINARS 20-21 September 2019, Brussels, Belgium



Seminar 1: Antibiotic Stewardship: Advanced

As seen during workshops and seminars at last congresses topic is of interest for members but knowledge is different. A first Academy on ABS (ABS for Beginners) resulted in the wish of many participants to run another Academy with the same topic but for hospital pharmacists with an advanced level of knowledge in this field. The topics to be covered were named in the field of:

- Antimicrobial therapy in connection to lab results (MIC-based therapy)
- Antifungal therapy and the necessity to have TDM on board
- TDM driven antibiotic therapy: for whom and for what antibiotic?

About Antimicrobial Stewardship (ABS)

- Background: High costs of antimicrobial therapy, error prone therapy, development of resistance, no new drugs for new targets, necessary for guideline, multidisciplinary team approach;
- Existing guidelines on how to implement and run Antibiotic Stewardship programs;
- Already a topic on several EAHP congresses, high number of audience.

Agenda

- MIC directed therapy
- Probleme bei kritisch Kranken, verlängerte Infusionsdauer, Therapeutic Drug Monitoring
- New antibiotics and innovative treatments
- Neue Antimykotika
- Infection Control

Interaktive Fragen:

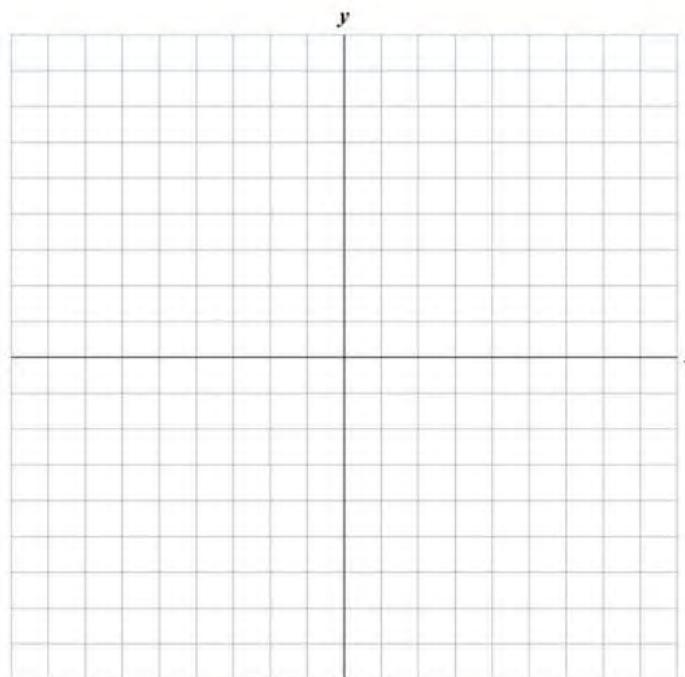
- <https://pollev.com/>
- **Username:** deliabornand
- **Name:** skip

Arbeitsort



Start the presentation to see live content. Still no live content? Install the app or get help at PollEv.com/app

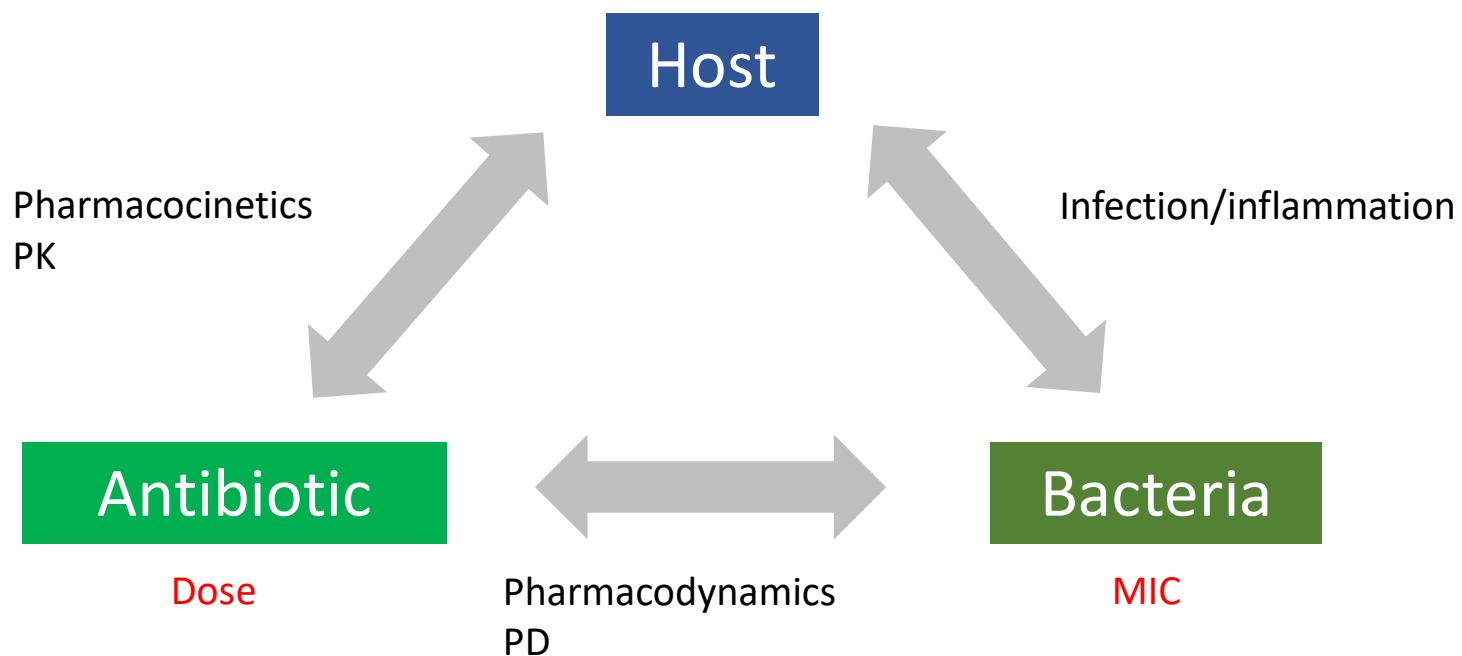
Bewertung des Antibiotic Stewardship für die Arbeit in Bezug auf Dringlichkeit und Wichtigkeit. X =Dringlichkeit und Y = Wichtigkeit



MIC directed therapy: why, when and what are the pitfalls

Dr A. Müller, clinical microbiologist, Rotterdam

Patient, pathogen and antimicrobial interactions



What is the MIC ?

The minimal inhibitory concentration is

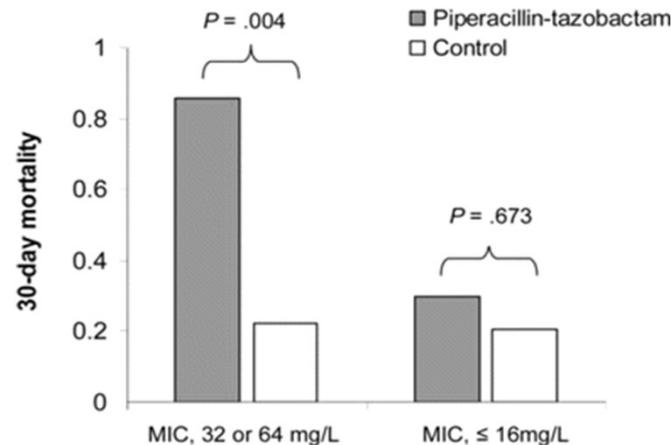
- the lowest antimicrobial concentration that inhibits the growth of bacteria/fungi and
- is a measure for the susceptibility of the pathogen to an antimicrobial.

A low MIC indicates higher susceptibility to the antimicrobial
A high MIC indicates lower susceptibility and potential resistance to the antimicrobial

What is the MIC ?

The MIC value allows the clinician to:

- select **antimicrobial choice**: a direct relationship between MIC and patient outcome has been demonstrated in many studies

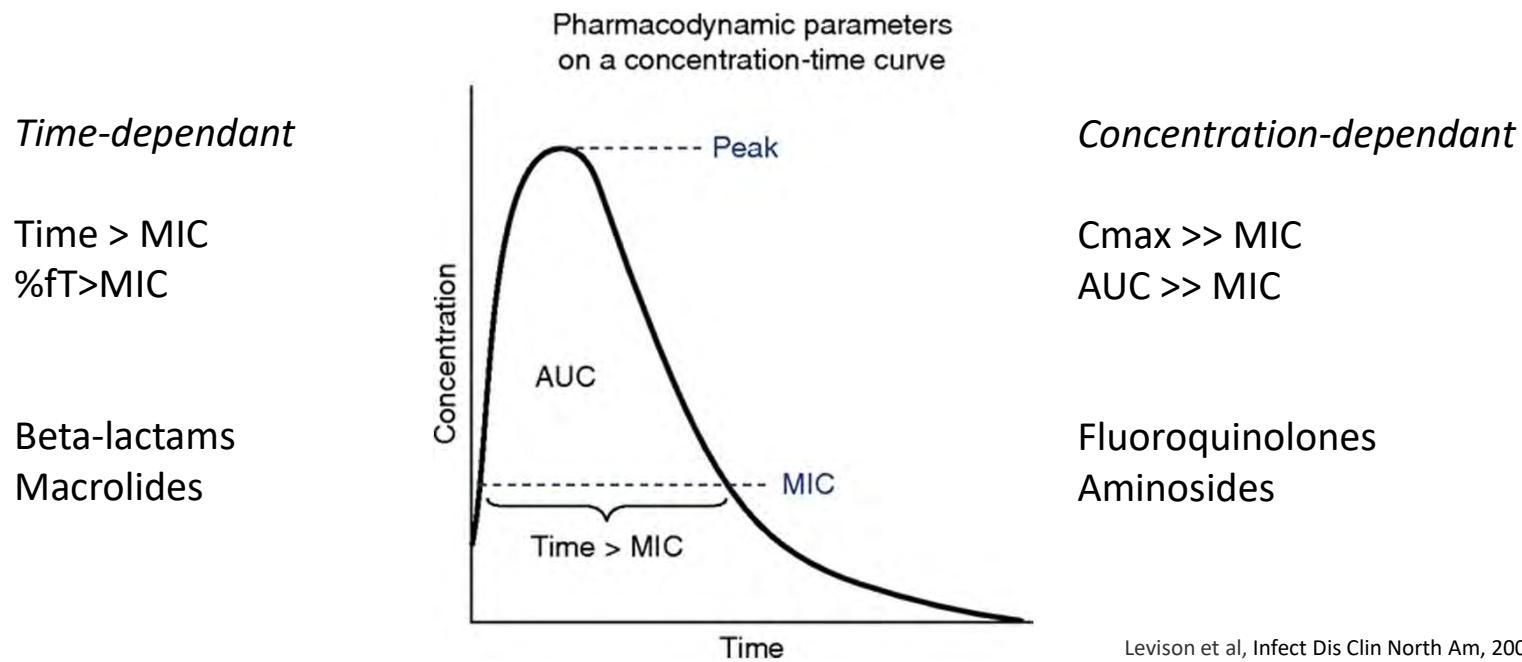


Patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* having a high piperacillin/ tazobactam MIC are more likely to have a high mortality after 30 days.

What is the MIC ?

The MIC value allows the clinician to:

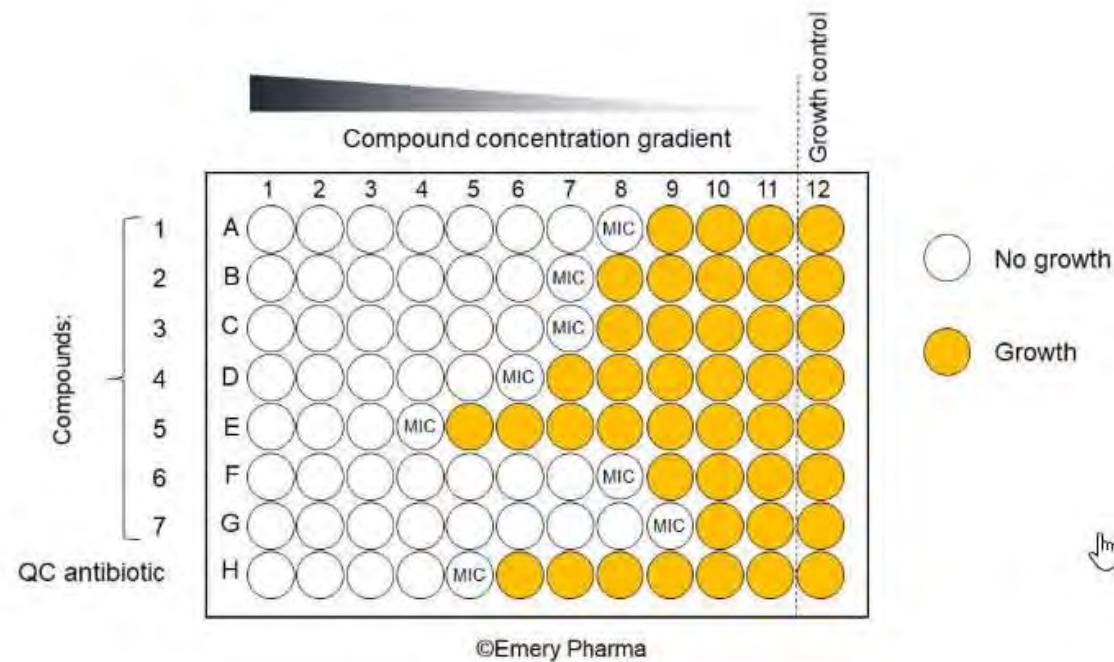
- customize **antimicrobial dosing** taking into account the susceptibility of the pathogen (MIC) combined with patient profile and the PK parameters of the drug. The MIC helps to define the target exposure that an optimized antimicrobial dosing regimen should reach.



Levison et al, Infect Dis Clin North Am, 2009

Methods for measuring MICs

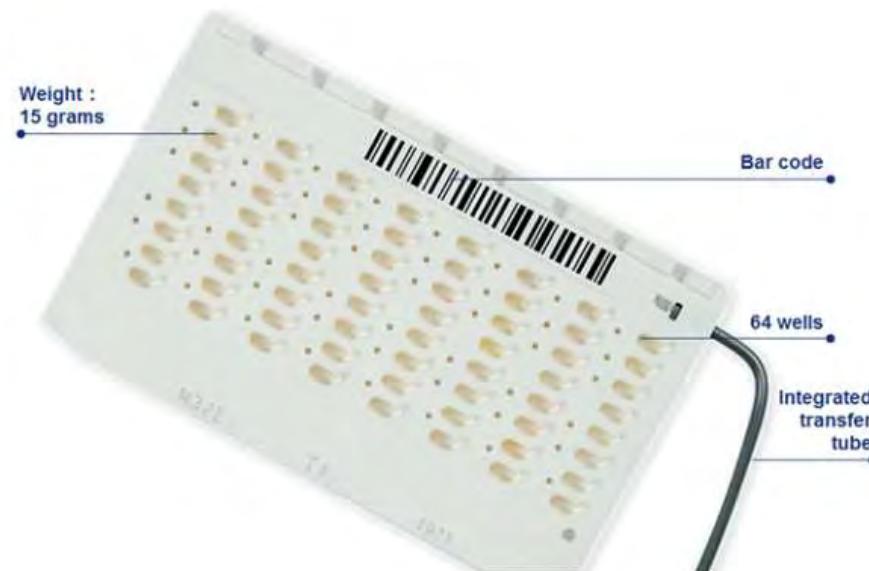
Microdilution (reference method)



Methods for measuring MICs

Microdilution

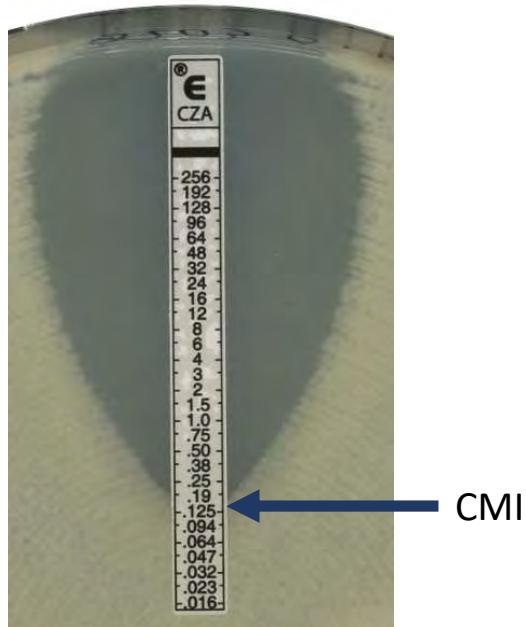
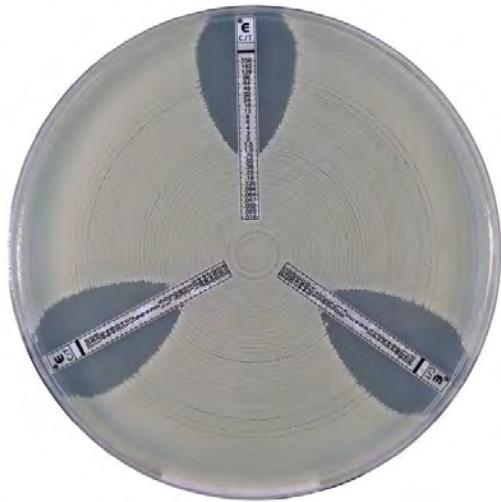
Vitek 2



Methods for measuring MICs

Etest®

Ready to use reagent strips
comprised of a preformed
gradient of an antimicrobial agent



E
CZA

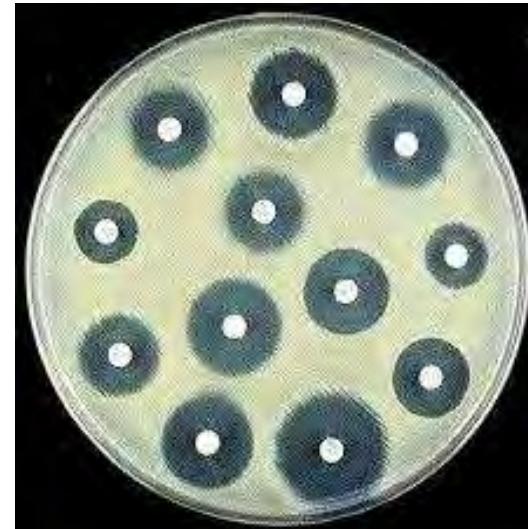
256
192
128
96
64
48
32
24
16
12
8
6
4
3
1.5
1.0
.75
.50
.38
.25
.19
.125
.094
.064
.047
.032
.023
.016

CMI

Methods for measuring effectiveness of antimicrobials

Disc diffusion

antimicrobial-impregnated filter paper disks on an agar plate inoculated with a standardized suspension of microorganism
The size of this zone is proportional to the effectiveness of the antimicrobial
and **the zone diameter is correlated to a S, I or R category.**



What are clinical MIC breakpoints ?

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

www.eucast.org

Used in Switzerland since 2011



Adoption par les laboratoires de microbiologie en Suisse de la norme EUCAST pour tester la sensibilité des bactéries aux antibiotiques : implications microbiologiques et cliniques

Jacques Bille (Lausanne) – Président Swiss Antibiogram Committee (SAC)

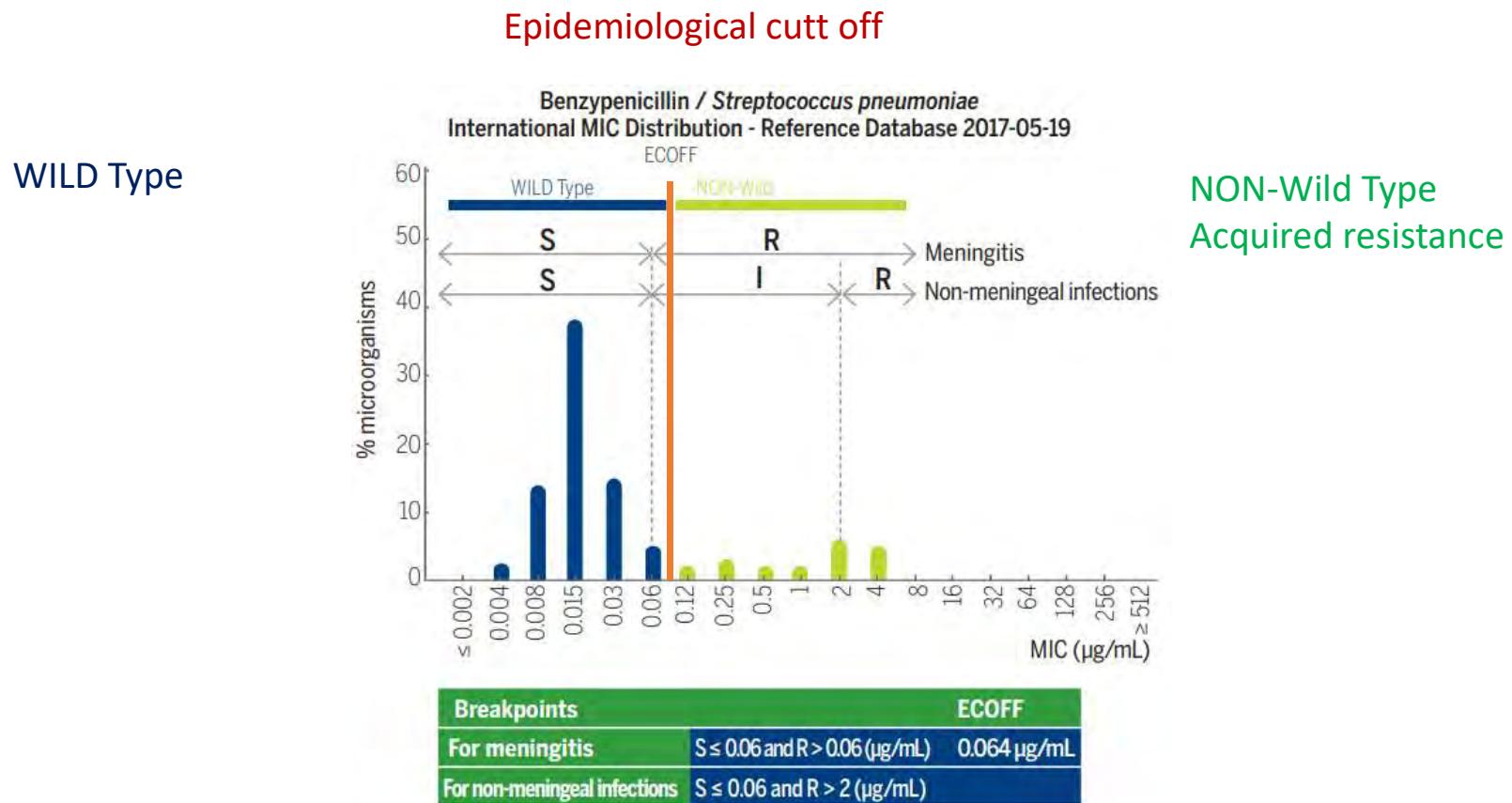
Reinhard Zbinden (Zürich) – Secrétaire SAC, Président Société Suisse de Microbiologie (SSM)

What are clinical MIC breakpoints ?

Objectives of EUCAST:

- harmonize clinical breakpoints for antimicrobials
- develop standardized method to test antimicrobial susceptibility
- define the distribution of Wild-Type MIC for each antimicrobial species (Epidemiological cutt off)

What are clinical MIC breakpoints ?



Mouton et al, J Antimicrob Chemother, 2018; MIC_Booklet_2018, Biomerieux

What are clinical MIC breakpoints ?

<https://mic.eucast.org/Eucast2/>

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method: MIC Disk diffusion

Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Streptococcus pneumoniae Disk conte

Species: **Streptococcus pneumoniae** (Method: **MIC**)

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF	Distributions	Observations
Amoxicillin	2	150	1474	2555	282	127	125	59	124	305	60	16	9	0	0	0	0	0	0	0.064	11	5288
Ampicillin	0	16	169	391	91	34	17	12	17	8	27	8	3	1	0	0	0	0	0	0.064	4	794
Azithromycin	0	0	0	5	1248	17028	27426	1725	183	245	640	2651	3040	2596	1608	539	5541	4094	0	0.25	6	68569
Benzylpenicillin	108	899	5428	14412	5983	1942	1058	1174	992	996	2568	2010	172	0	0	0	0	0	0	0.064	33	37742
Cefaclor	0	0	0	2	11	258	770	939	271	133	45	6	22	46	40	27	11	0	0	0.5	6	2581
Cefadroxil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	2	5	0	0	5	4	0	0	ND	1	35	
Cefalexin	0	0	0	0	0	0	0	1	3	29	7	3	3	0	0	0	1	0	0	ND	1	47
Cefalothin	0	0	0	1	2	13	78	27	8	6	9	1	1	0	0	0	0	0	0	ND	2	146
Cefazolin	0	0	0	0	14	147	30	6	5	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	ND	1	209
Cefdinir	0	0	0	2	80	1908	429	106	46	24	18	87	262	23	1	0	0	0	0	ND	1	2986
Cefixime	0	0	0	0	0	6	282	2426	507	299	299	193	201	380	572	187	39	0	0	ND	5	5391
Cefoperazone	0	0	0	0	79	96	14	5	6	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	ND	1	210
Cefotaxime	157	551	3539	5814	1112	455	337	254	354	229	79	14	2	3	0	0	0	0	0	0.064	25	12900
Cefpirome	0	0	2	155	62	216	259	15	24	2	4	7	9	6	2	0	4	0	0	ND	4	767
Cefpodoxime	0	0	49	378	3413	530	220	177	101	176	433	313	19	14	2	0	0	0	0	0.125	5	5825
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF	Distributions	Observations

The minimum inhibitory concentration (MIC) helps determine:

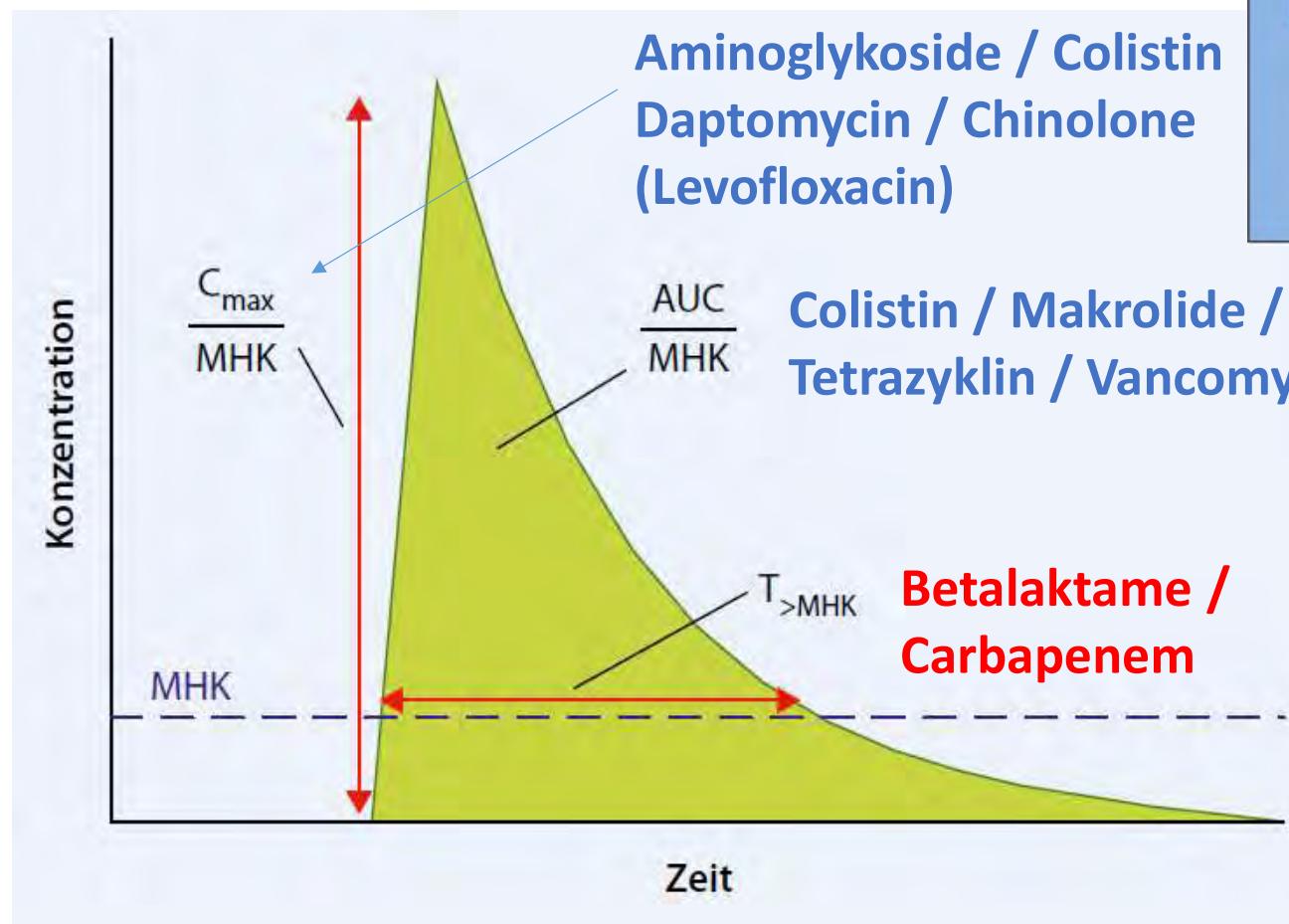
- a) The lowest concentration of an antibiotic that kills bacteria
- b) The highest concentration of an antibiotic that inhibits the growth of bacteria
- c) The lowest concentration of an antibiotic that inhibits the growth of viruses
- d) The lowest concentration of an antibiotic that inhibits the growth of bacteria

Agenda Workshop

- Minimale Hemmkonzentration MHK directed Therapy
- **Antibiotika: Konzepte**
- **Probleme bei kritisch Kranken**
- **Verlängerte Infusionsdauer**
- **Therapeutic Drug Monitoring TDM**
- Antimykotika
- Infection Control



Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antibiotika



Pharmakologisches Ziel

Minimal: $T_{>\text{MIC}} = 50\%$

Optimal: $T_{>\text{MIC}} = 100\%$

Die Zukunft: $T_{>4\times\text{MIC}} = 100\%$

MHK: Minimale Hemmkonzentration

$T_{>\text{MHK}}$: Time over MHK

Wie oft wird Ziel erreicht? DALY Studie

Table 3. Antibiotic Data for Achievement of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets^a in Critically Ill Patients

Dosing and PK/PD Data	Antibiotic (No. of Patients)								Total (N = 361)
	Amoxicillin (n = 71)	Ampicillin (n = 18)	Cefazolin (n = 14)	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	
Dose(s) per 24 h ^b , g	6.0 (3.5–6.0)	12.0 (8.3–12.0)	3.0 (3.0–4.0)	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	78.9%
50% fT _{0–4h} /MIC achieved	52.1%	55.6%	100.0%	78.6%	97.0%	100.0%	80.6%	95.0%	48.9%
50% fT _{0–24h} /MIC achieved	16.9%	27.8%	50.0%	50.0%	93.9%	69.2%	48.9%	68.8%	60.4%
100% fT _{0–4h} /MIC achieved	18.3%	33.3%	78.6%	78.6%	93.9%	76.9%	67.0%	69.7%	35.0%
100% fT _{0–24h} /MIC achieved	11.3%	22.2%	14.3%	71.4%	87.9%	30.8%	30.3%	41.6%	

Abbreviation: PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic.

^a See Table 1 for definitions of targets.

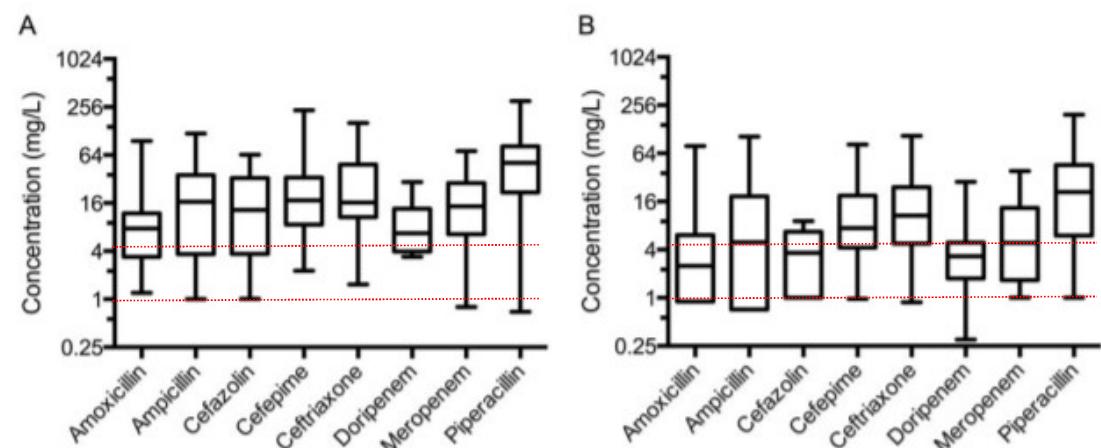
^b Median (interquartile range).

Prospective, multicenter pharmacokinetic point-prevalence study with 384 patients in 68 hospitals in 10 countries

67% bolus infusions

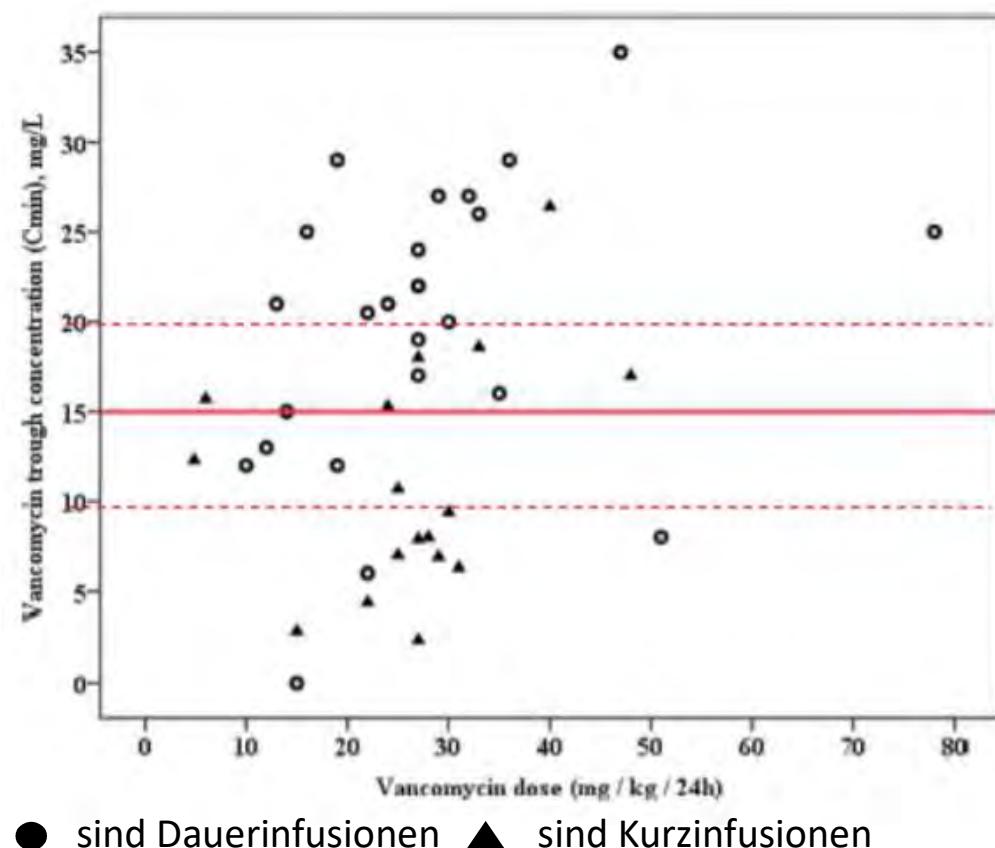
Varies from factor 100 from one patient to another

De Waele JJ et al., Intensiv Care Med 2014



Variabilität von Vancomycin (DALY Studie)

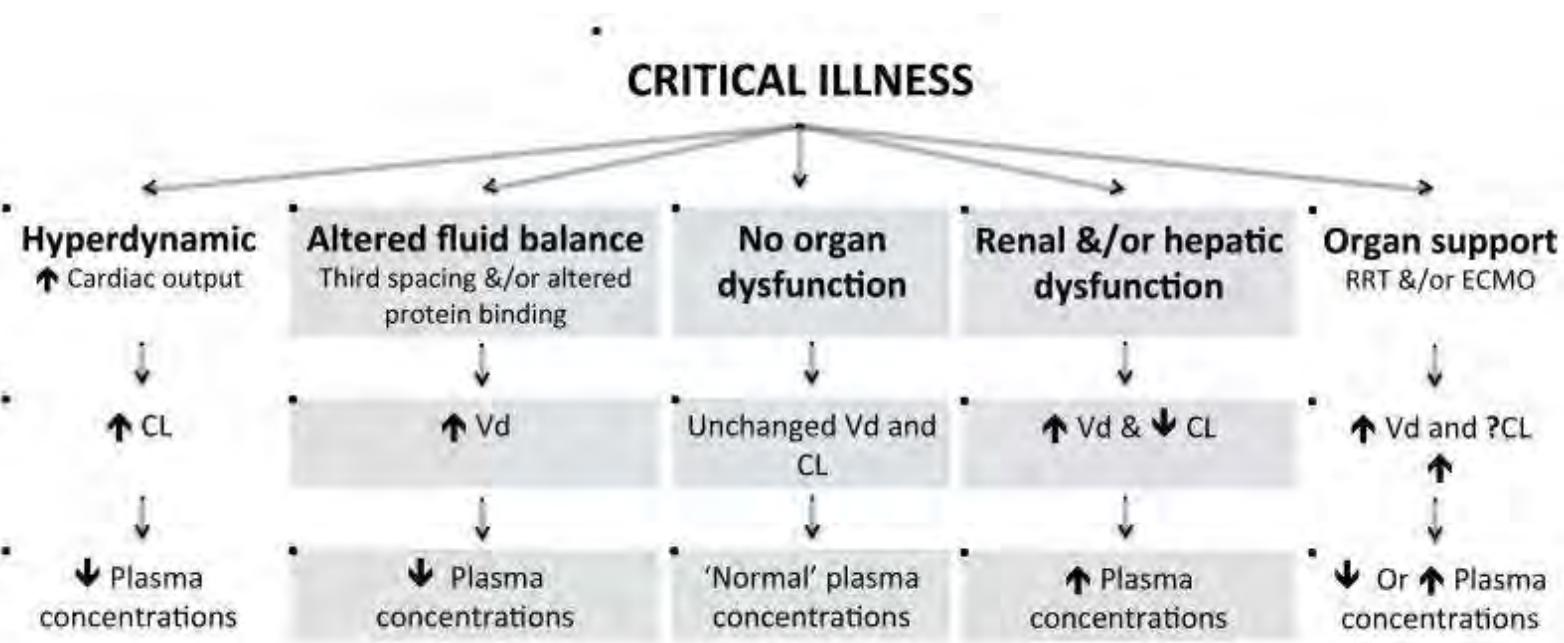
- 42 Patienten von 26 ICUs
- 24 Patienten erhielten Vancomycin als Dauerinfusion
- Tagesdosis 27 mg/kg KG
- 57 % der Patienten erreichten gewünschten Talspiegel, häufiger bei Dauerinfusion (71 % versus 39 %; $P = 0.038$)



Blot et al. Critical Care 2014; 18:R99

● sind Dauerinfusionen ▲ sind Kurzinfusionen

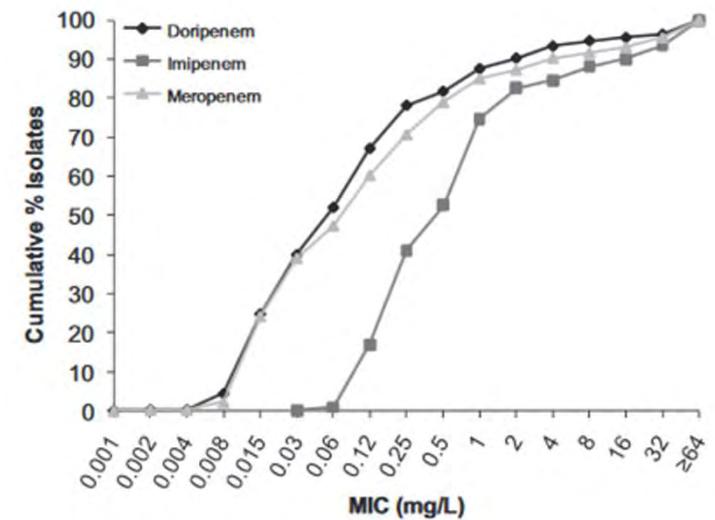
Ursachen der PK Variabilität beim kritisch Kranken



Lancet Infect Dis. 2014 Jun; 14(6): 498–509

Verminderte Empfindlichkeit der gram-neg Bakterien auf Carbapeneme

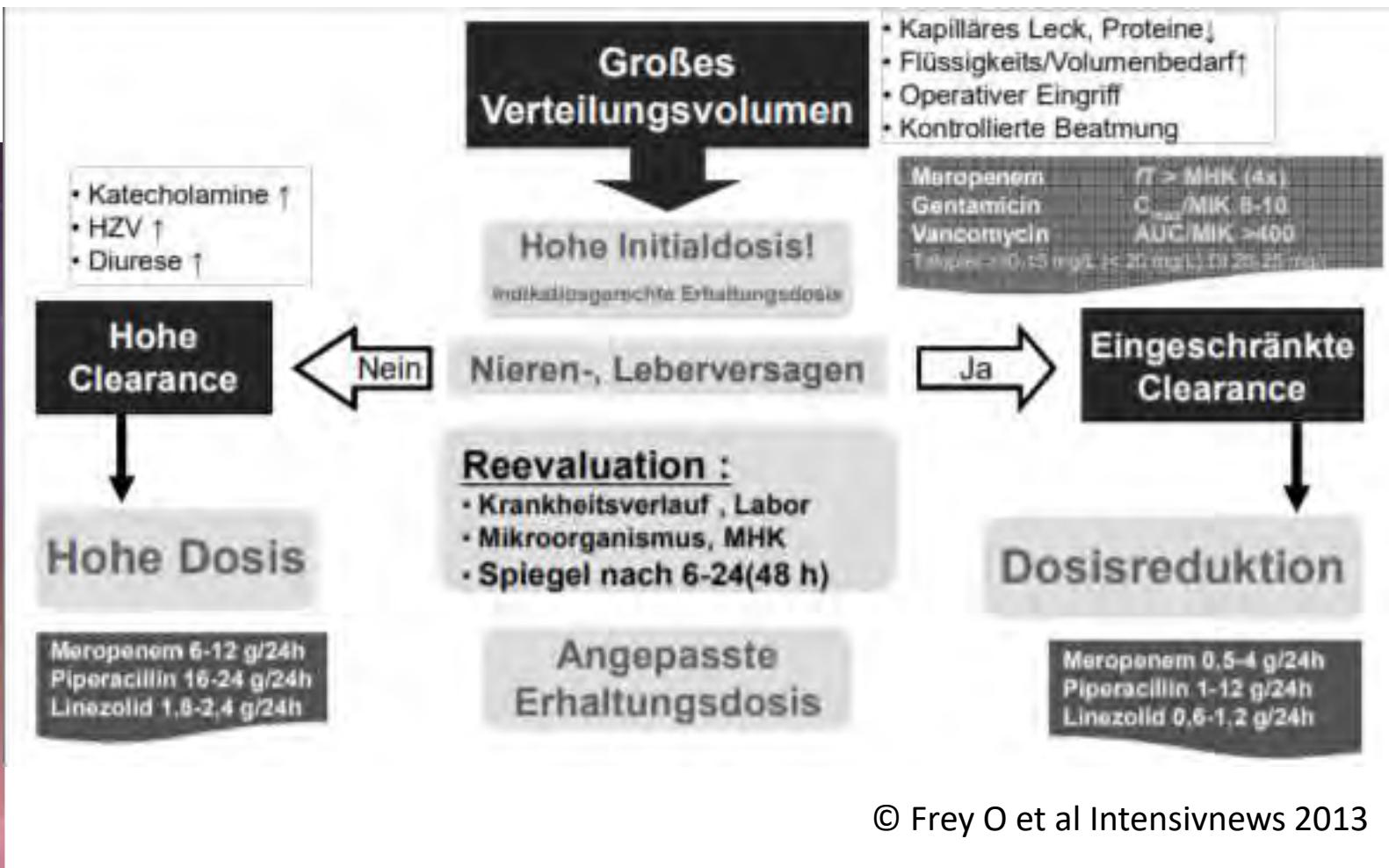
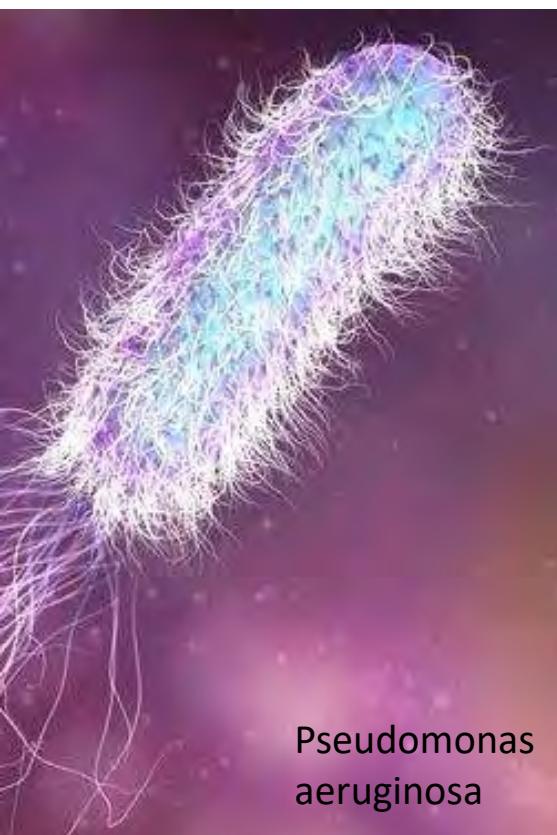
- Deutsche Studie bei ICU / nicht ICU Patienten
 - Meropenem MHK 8 x höher in ICU
 - Imipenem MHK 4 x höher in ICU
 - Doripenem MIC 4 x höher in ICU



Cumulative % (MIC) distributions against all pathogens (n=363).

➤ Es braucht höhere Dosen gegen gram-negative Bakterien für ICU Patienten zur Erreichung der PK / PD Ziele

Variabilität Zusammenfassung beim kritisch Kranken



Patientenfall

- 60-jährige Frau, 36 kg
- Vollständige Schenkelhalsprothese rechts
- Vor 6 Monaten: Periprothetische Fraktur Femur mit Fixation mit Besiedelung von *Staphylococcus* spp

➤ Vorschlag Flucloxacillin 2g q4h + Rifampicin 450 mg q12h:
Korrekte Dosis Rifampicin?



Ist die Dosis von Rifampicin korrekt?

Ja

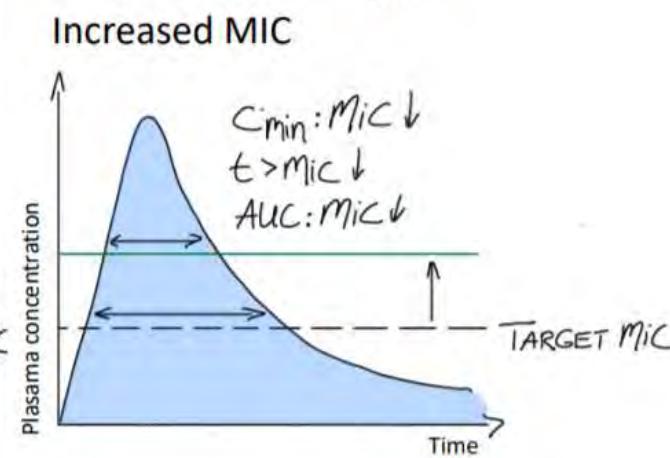
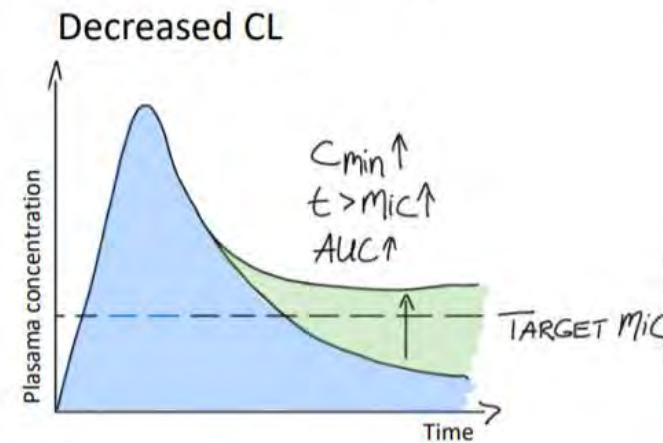
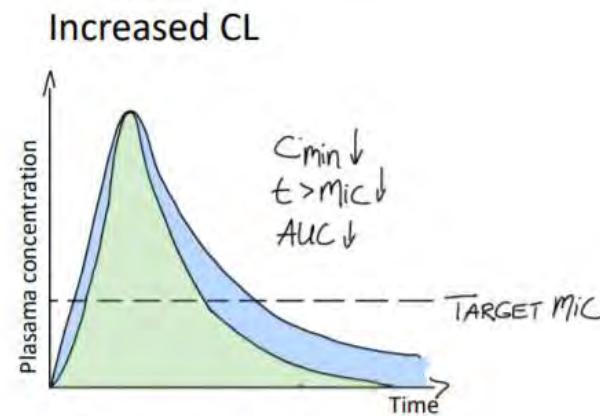
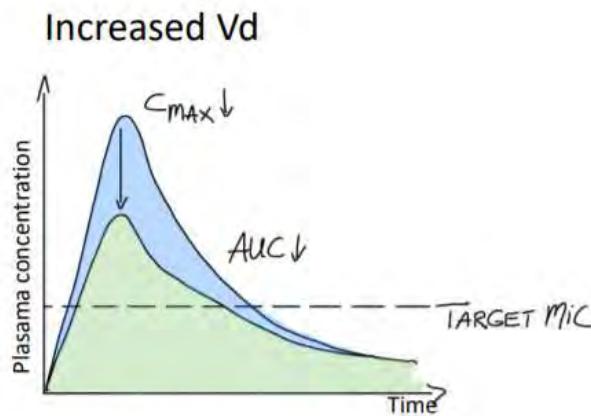
Nein

Rifampicin

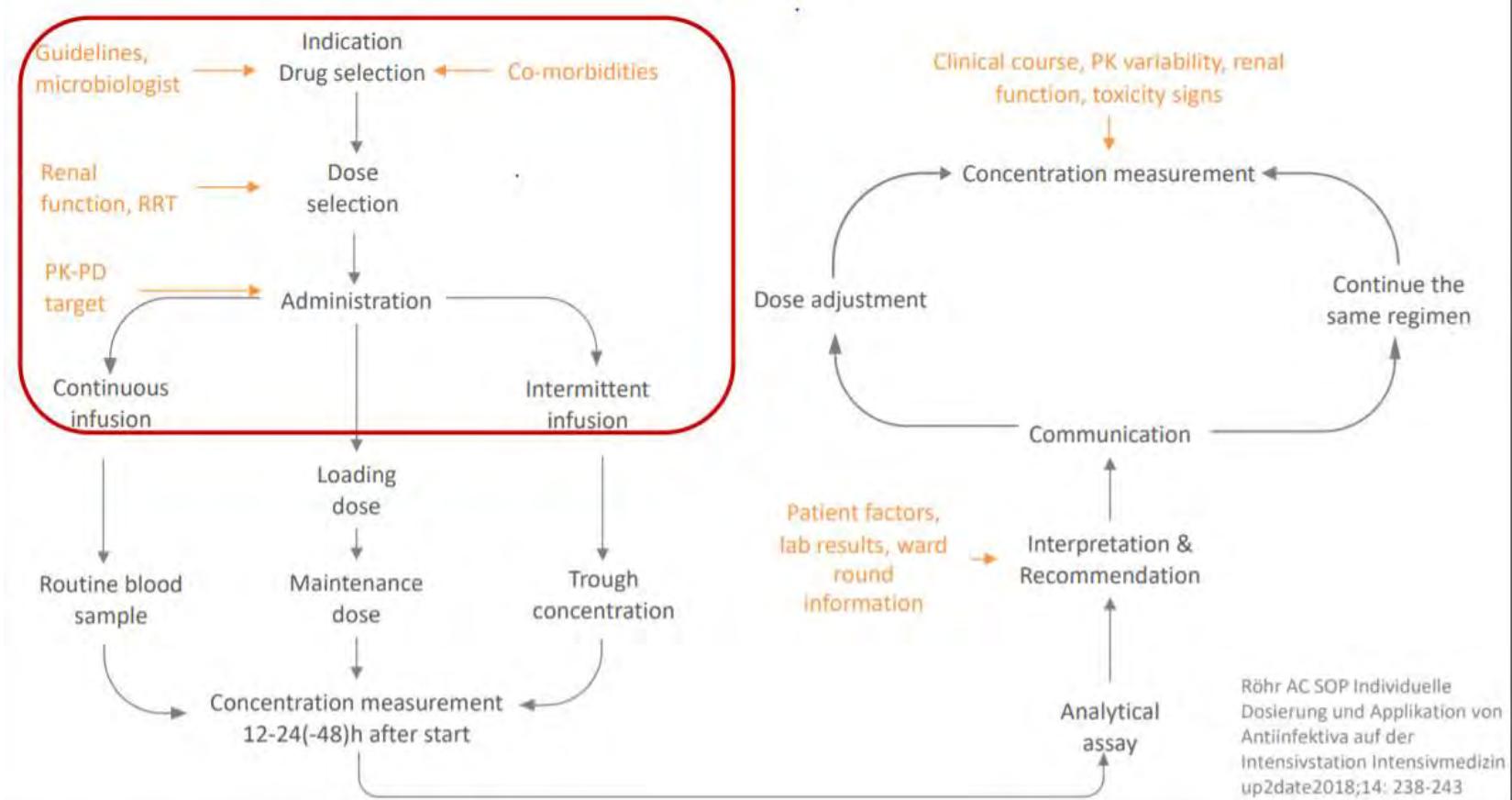
- Standarddosierung bei Gelenkprotheseninfekt 450 mg/q12h
- ABER: Dosierung von 10-20 mg/kg KG/24 h
plus langfristige Gabe über Monate
➤ Hepatotoxizität !

Bei 36 kg sind dies 720 mg → ist bereits eine hohe Dosis

Auswirkungen für die Therapie

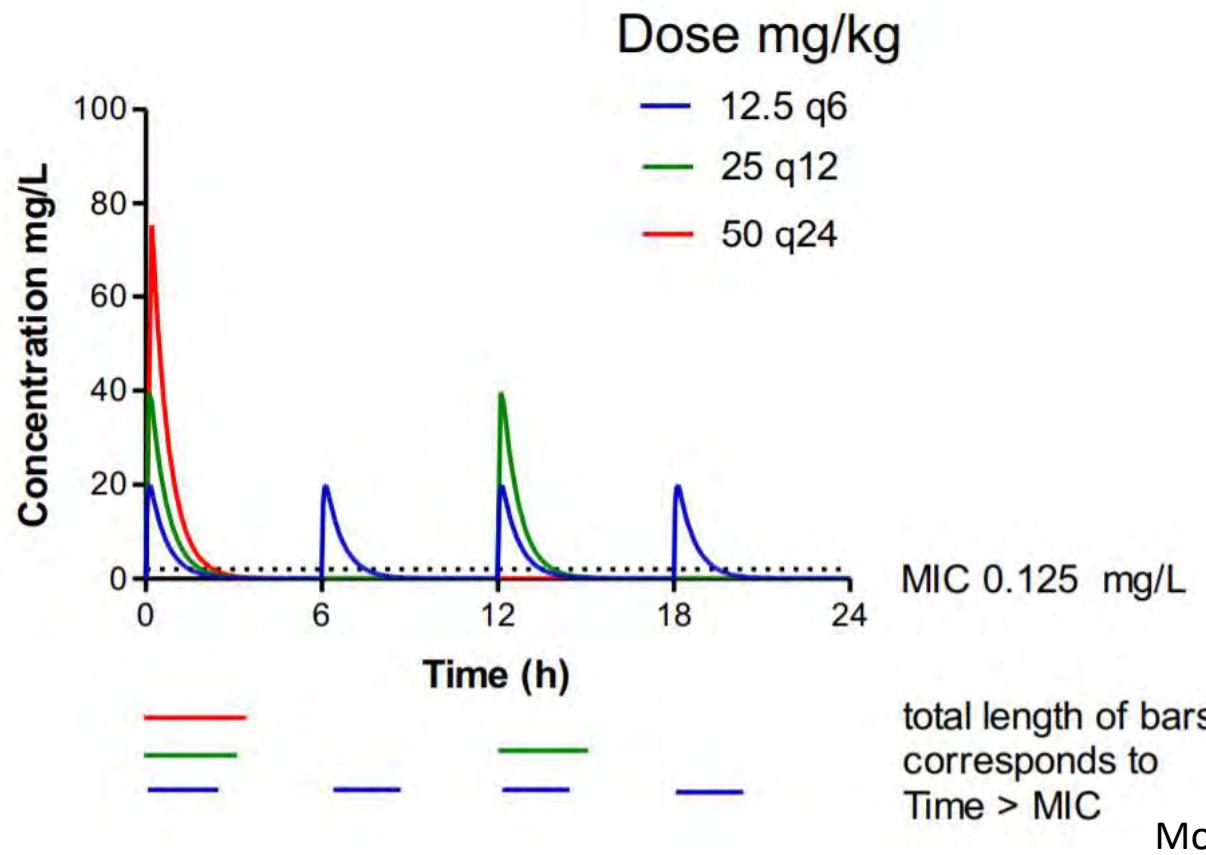


Grundlagen vor einem Therapiestart

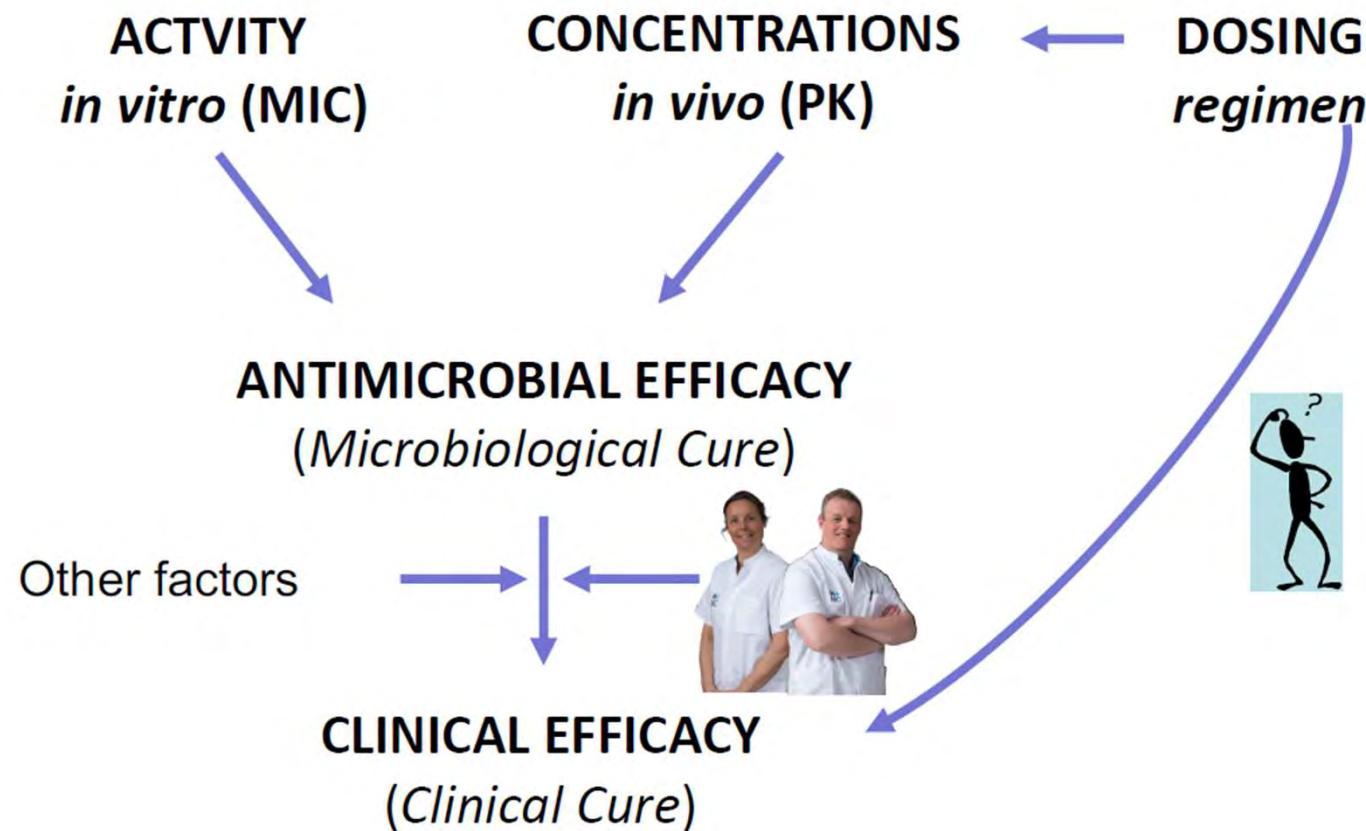


Röhr AC 2018 SOP Individuelle Dosierung und Applikation von Antiinfektiva auf der Intensivstation

Arten der Verabreichung von Betalaktamen



Zusammenfassung



Mouton et al. Drug Resist Updat. 2011 14:107-17

Ein septischer Patient mit 90 kg und verschlechternder Nierenfunktion unter 40ml/min soll Meropenem 3x1g erhalten. Welche Applikation schlagen Sie vor?

Als Kurzinfusion von 3x1 g über 30 Minuten

Als verlängerte Infusion von 3x1g über 6 Stunden

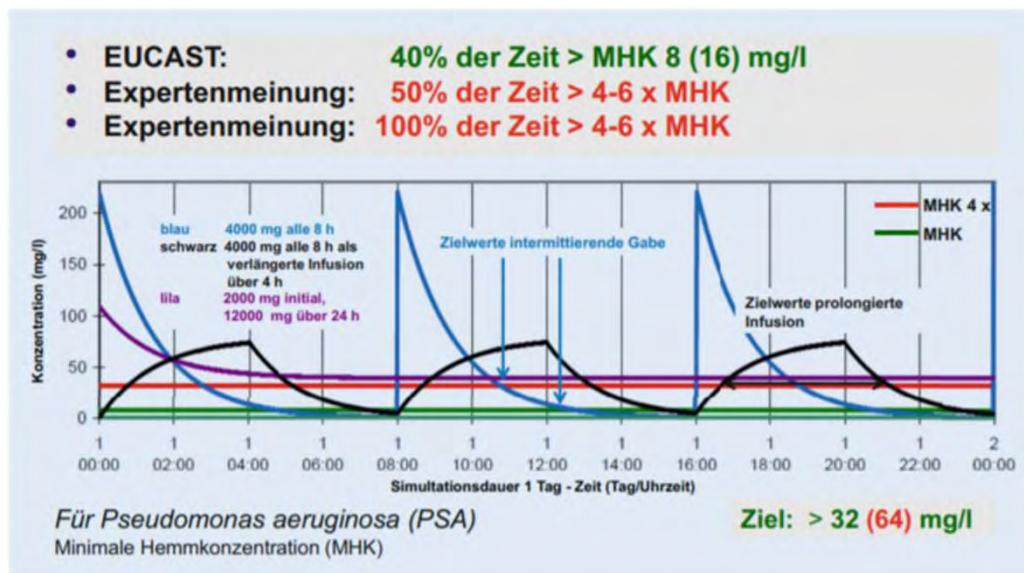
Als Dauerinfusion von 3 g über 24 h

B oder C sind möglich

None of the above

Wann ist eine verlängerte Infusion sinnvoll?

- Schwer kranke Patienten (Sepsis, hohe Mortalität)
- Resistentere gram-negative Bakterien (hohe MHK)



PK/PD Ziele Piperacillin

Patientenfall

- Patient (72J) mit Plasmazell-Myelom nach autologer Stammzelltransplantation, in Neutropenie
- GFR geschätzt (CKD-EPI) 93 ml/min, Gewicht 85 kg
- Fieber ohne Schüttelfrost bis 39°C, zuvor mehrere Tage dünner Stuhlgang sowie intermittierend leichte Bauchschmerzen
- Empisicher Therapiebeginn mit Cefepime 2g 3x täglich und Amikin 1 g
- **WEITERES VORGEHEN?**

Antibiotikum	Blutkultur aerobe Flasche, zentral: Pseudomonas aeruginosa 
Piperacillin - Tazobactam	S
Ceftazidim	S
Ceftazidim-Avibactam	S
Cefepim	R
Aztreonam	I
Imipenem	S
Meropenem	S
Tobramycin	S
Amikacin	S
Ciprofloxacin	R
Levofloxacin	R
Fosfomycin	R
Colistin	S
Ceftobiprol	R
Ceftolozan - Tazobactam	S

Therapie des Pseudomonas bei diesem Patienten?

A Wechsel auf Piperacillin / Tazobactam
4.5 g q8h

B Wechsel auf Piperacillin / Tazobactam
4.5 g q8h plus Tobramycin 450 mg

C Wechsel auf Meropenem 3x2g

D Messung der MHK vor Wechsel

Weiteres Vorgehen

- Wechsel auf Piperacillin/Tazobactam 3x 4.5 g nach Erhalt Resistenzprüfung
- Zusätzlicher Beginn mit Tobramycin 1x tgl 450 mg (5-6 mg/kg KG)

Breakpoint von Piperacillin /Tazobactam bei Pseudomonas spp. 16mg/L (Eucast)

Tabelle 8: Antimikrobielle Therapie und klinisches Management von Patienten mit febriler Neutropenie und Lungeninfiltraten – Pseudomonas-aeruginosa-Pneumonie

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Bei Patienten mit Nachweis einer <i>Pseudomonas-aeruginosa</i> -Pneumonie sollten ein <i>Pseudomonas</i> -wirksames β-Laktam in Kombination mit einem Aminoglykosid eingesetzt werden, wenn das lokale <i>in-vitro</i> -Resistenzmuster auf suboptimale Wirksamkeit von <i>Pseudomonas</i> -wirksamen β-Laktamen hinweist.	B-II
Geeignete <i>Pseudomonas</i> -wirksame β-Laktame zur Therapie einer <i>Pseudomonas-aeruginosa</i> -Pneumonie sind Piperacillin (± Tazobactam), Ceftazidim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Cefepim.	A-I
Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Aminoglykoside sollte das <i>Pseudomonas</i> -wirksame β-Laktam mit Ciprofloxacin kombiniert werden.	B-II

[1]

Piperacillin - Tazobactam	S (=12.0)
Ceftazidim	S (=2.0)
Ceftazidim-Avibactam	S (=6.0)
Cefepim	R (=12.0)
Aztreonam	I (=16.0)
Imipenem	S (=1.0)
Meropenem	S (=2.0)
Tobramycin	S (=0.25)
Amikacin	S
Ciprofloxacin	R
Levofloxacin	R
Fosfomycin	R (>1024.0)
Colistin	S
Ceftobiprol	R (>32.0)
Ceftolozan - Tazobactam	S (=1.0)

Empfehlung von 4x täglich Piperacillin/ Tazobactam oder verlängerte Gabe

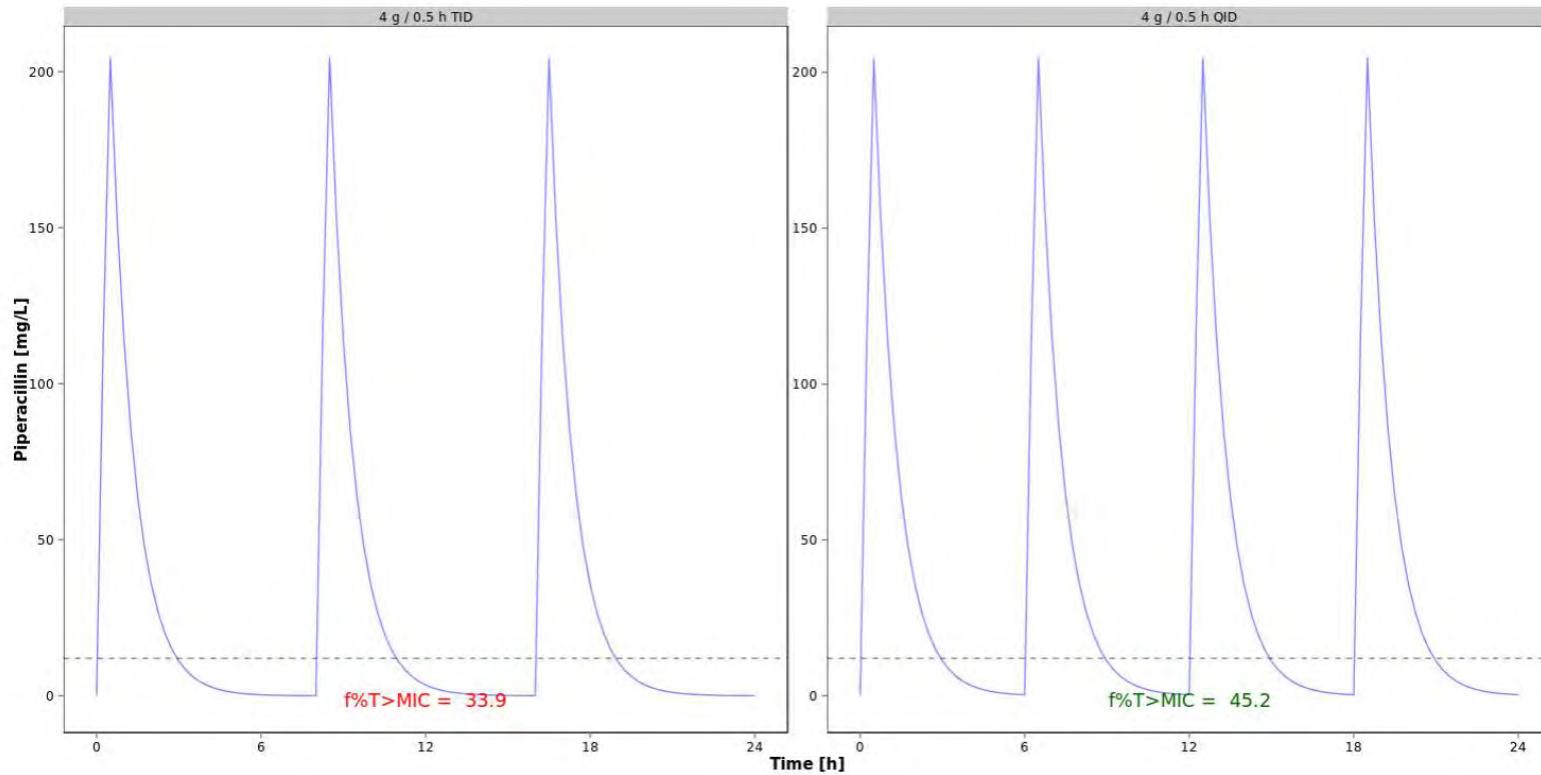
Dosiserhöhung auf
4.5 g q6h

Verlängerte
Piperacillin/
Tazobactam Gabe

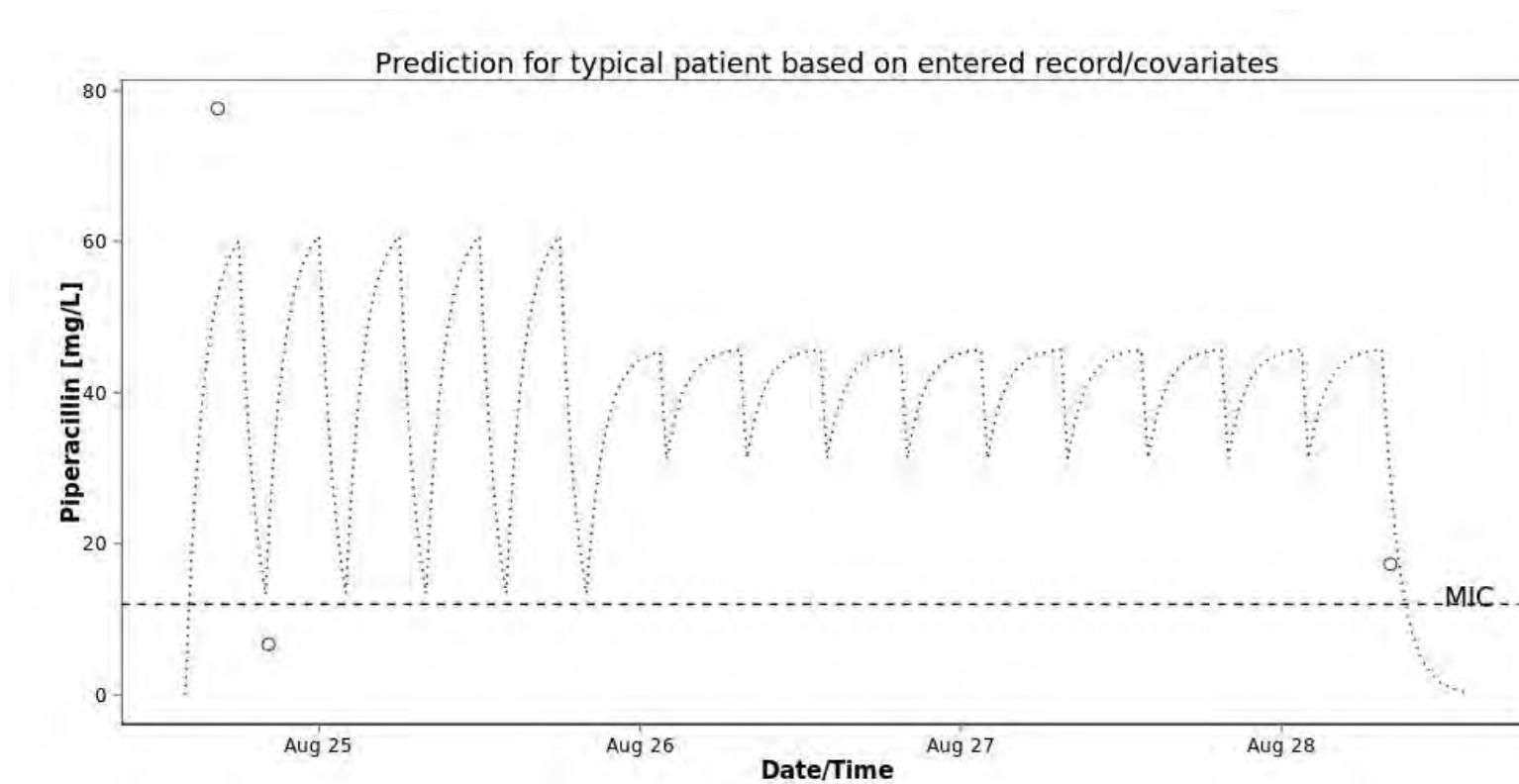
Dosiserhöhung
und Verlängerung

Keine Anpassung

Patientenfall: 4x tägliche Gabe Piperacillin/Tazobactam 4.5 g



Weitere Empfehlung: Verlängerung der Infusion



Verlängerte Gabe über 4 h

**TDM ist bei verlängerten Infusionsgaben von Antibiotika
immer hilfreich.**

True

False

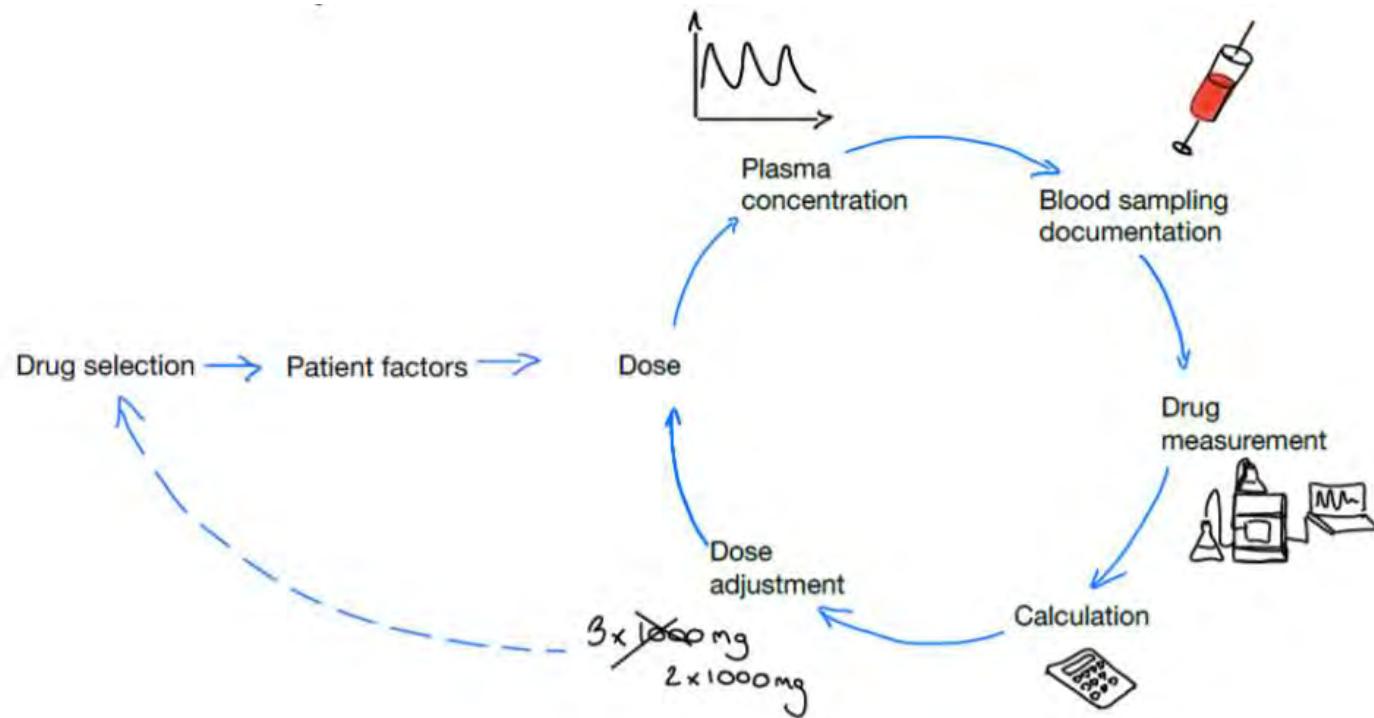
Therapeutic drug monitoring: für wen sinnvoll?



- Unklare PK
 - ICU, post-transplantär, Über-/ Untergewicht, Pädiatrie
 - Organversagen (Niere, Leber)
 - Extracorporeal circuits (RRT, ECMO, TPE)
- Bekannte MHK, verminderte Empfindlichkeit
- Verschiedene Zielexposition
 - Tiefliegende e.g. CNS
 - Unterdrückung der Resistenz als Teilziel der Therapie
- Effizienz vs Toxizität?

TDM ist der nächste Schritt für kontinuierliche Infusionen zur Maximierung der Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung /Minimierung Toxizität

TDM als Prozess mit (Fehler)-Potential



Alternative zu TDM

CADDy: Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis

Eine Idee von Dr. Otto Frey (Heidenheim, Deutschland), die wissenschaftliche Expertise in klinischer Pharmazie kombiniert.

Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion CC:15 DF:2 BF:0 HR:0 kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff Wirkstoff eingeben

Wirkstoff Merop Dosis [mg/24h] 3000

Anpassung Basisdosis

Auswahl Arzneistoff

Empfehlung für Einstellung anfordern

Lithium oral
Lorazepam oral
Lormetazepam oral
Mefloquin oral (250 mg)
Meloxicam oral
Melperon
Memantin
Meropenem i.v.

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Meropenem i.v. **Dosis [mg/24h]:** 3000

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 15 **Dialysatflussrate [l/h]:** 2

Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 1500

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 1100

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Meropenem i.v. **Dosis [mg/24h]:** 6000

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 15 **Dialysatflussrate [l/h]:** 3

Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 3400

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 2200

<https://www.thecaddy.de/>

Standardwerte bei Antibiotikatherapien

Anti-Infektiva	Normale Dosierung	Niereninsuffizienz (CrCl ml/min)	Hämodialyse ¹ (High flux filter)	Hämodiafiltration CVVHDF: CrCl 40-50ml/min	Leberinsuffizienz**
Amoxicillin (Clamoxyl®)	2g/4*-6h i.v. *häufigere Gabe bei Endokarditis/Meningitis	10-30ml/min: 2g/8h <10ml/min: 2g/12h	2g/12h an Dialysetagen nach HD	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Amoxicillin/ Clavulansäure (Augmentin®)	2.2g/6*-8h i.v. *häufigere Gabe bei Endokarditis	10-30ml/min: 1.2g/8h <10ml/min: 1.2g/12h	1.2g/12h an Dialysetagen nach HD	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Cefazolin (Kefzol®)	2g/6*-8h i.v. (max. 12g/d) *häufigere Gabe bei ICU-Patienten	10-30ml/min: 2g/12h <10ml/min: 2g/24h	2g/24h an Dialysetagen nach HD	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Cefepim (Cefepim®)	2g/8*-12h i.v. *häufigere Gabe bei Fieber in Neutropenie, Pseudomonas-Infekt	40-70ml/min: 1g/8h 10-40ml/min: 1g/12h <10ml/min: 1g/24h	1g/24h an Dialysetagen nach HD	1g/8h	Normale Dosierung
		Bei CrCl <30ml/min Mortalität erhöht: Alternatives Antibiotikum wählen oder Spiegelbestimmung.			
		Chapuis TM et al. Crit Care 2010.			
Ceftarolin (Zinforo®)	600mg/8*-12h i.v. *häufigere Gabe bei ZNS Infektionen	31-50ml/min: 400mg/12h 15-30ml/min: 300mg/12h <15ml/min: 200mg/12h	200mg/12h an Dialysetagen nach HD	400mg/12h	Normale Dosierung
Ceftazidim (Fortam®)	2g/8h i.v. [bei >80J evtl. Dosis- Reduktion (1g/8h)]	10-50ml/min: 1g/8h <10ml/min: 1g/24h	2g/24h an Dialysetagen nach HD	2g/8h	Normale Dosierung
Ceftazidim/Avibactam (Avycasz®)	2.5g/8h i.v. über 2h	31-50ml/min: 1.25g/8h 16-30ml/min: 0.94g/12h 6-15ml/min: 0.94g/24h ≤ 5ml/min: 0.94g/48h	0.94g/24h an Dialysetagen nach HD	1.25g/8h	Keine Anpassung

What's really new in antibiotic therapy ?

Prof M Hug, pharmacist, Freiburg

Antibiotic pipeline

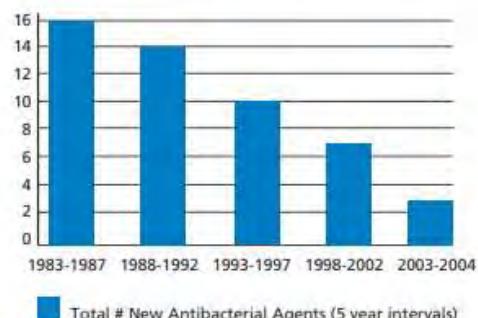
BAD BUGS, NO DRUGS

As Antibiotic Discovery Stagnates ...
A Public Health Crisis Brews



Infectious Diseases Society of America

Chart 2: Antibacterial Agents Approved, 1983-2004



Because antibiotics work so well and so fast, they produce a weak return on investment for manufacturers.

In 2002, out of 89 new drugs, no new antibiotics were approved.

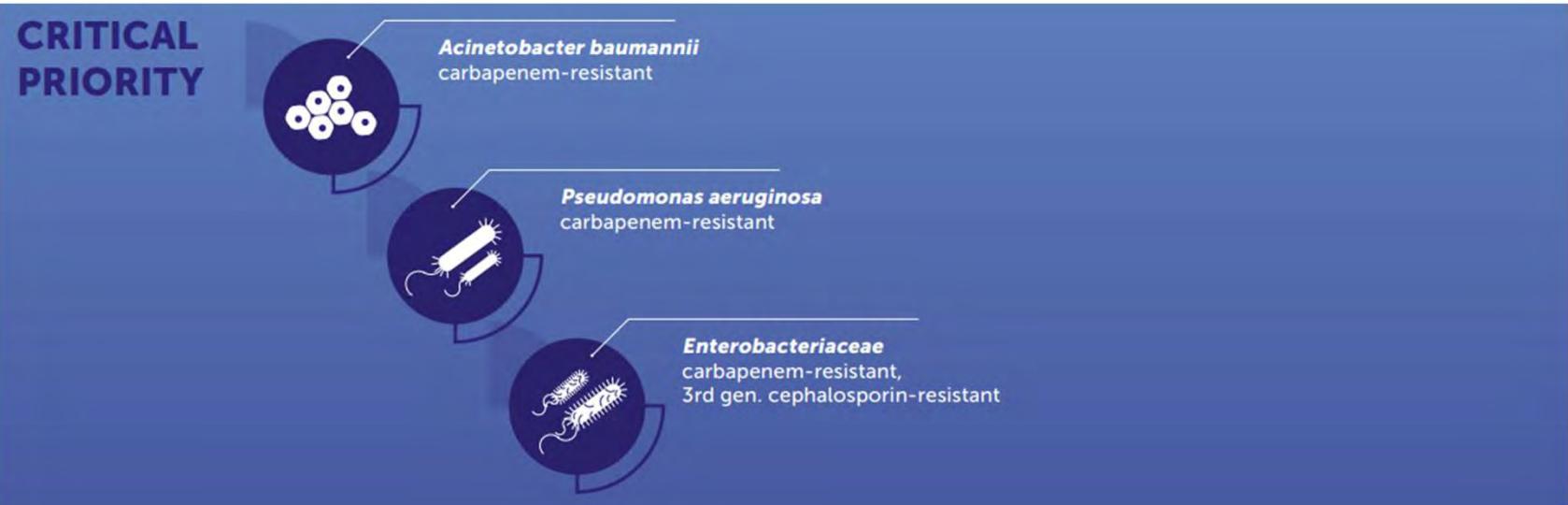
Source: Spielberg et al., *Clinical Infectious Diseases*, May 1, 2004 (modified)

PRIORITIZATION OF PATHOGENS TO GUIDE

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS



1

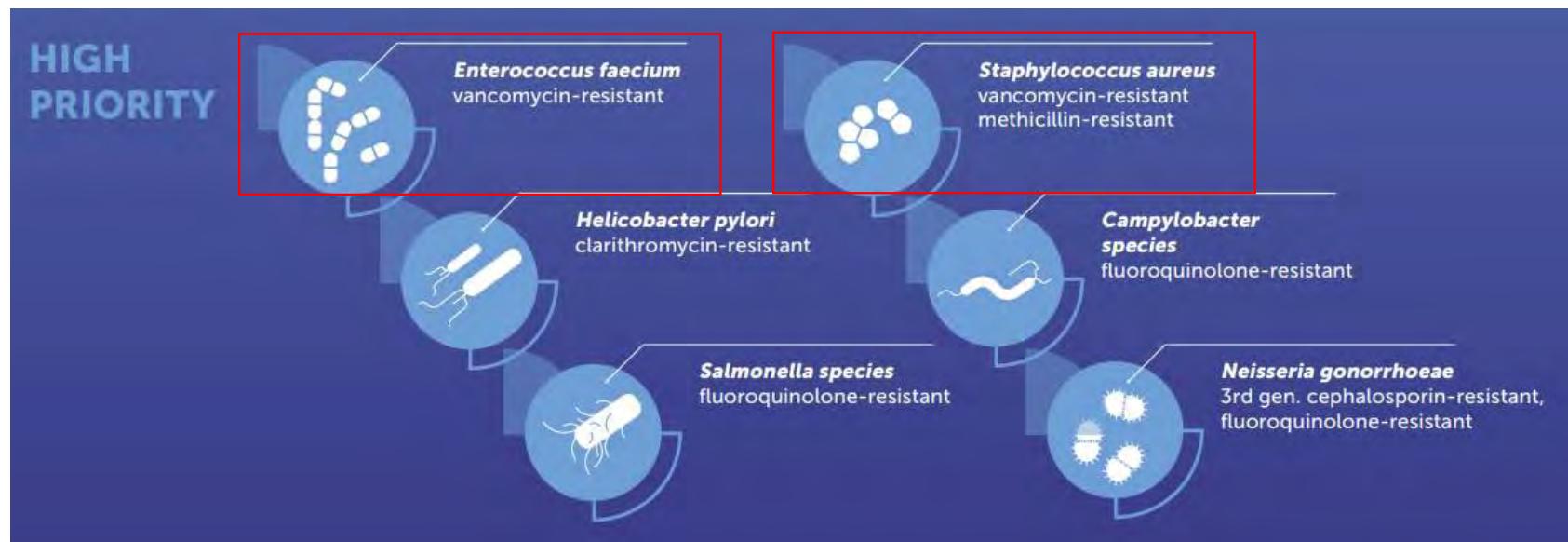


PRIORITIZATION OF PATHOGENS TO GUIDE

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS



2

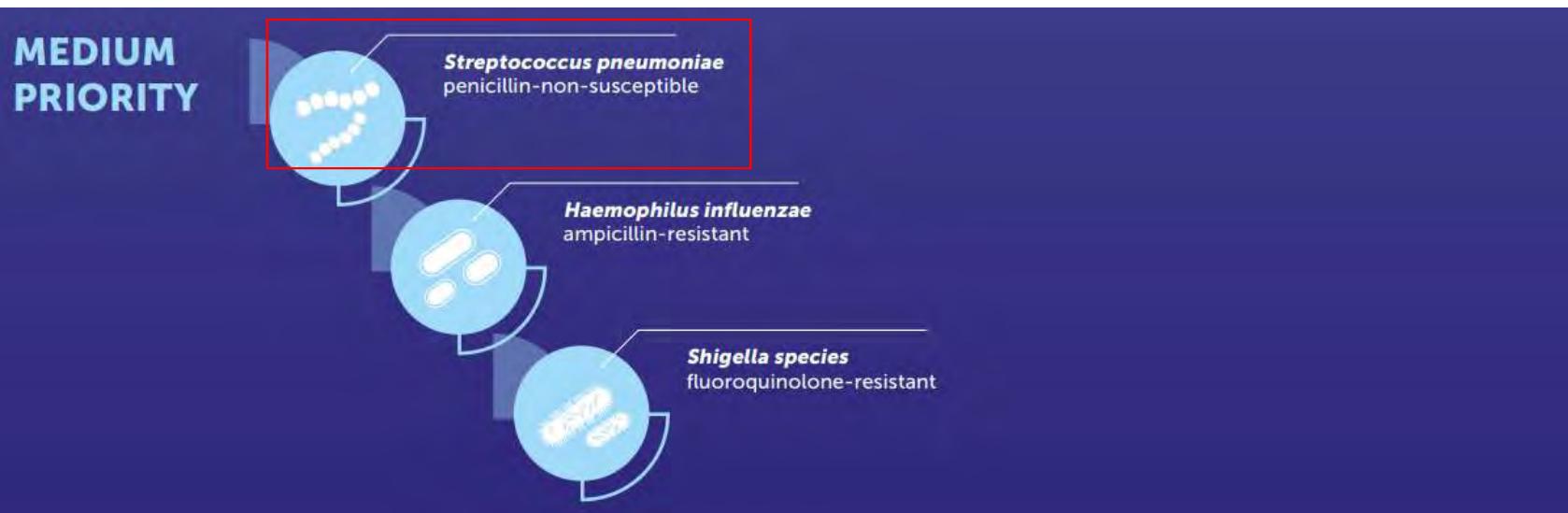


PRIORITIZATION OF PATHOGENS TO GUIDE

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS



3

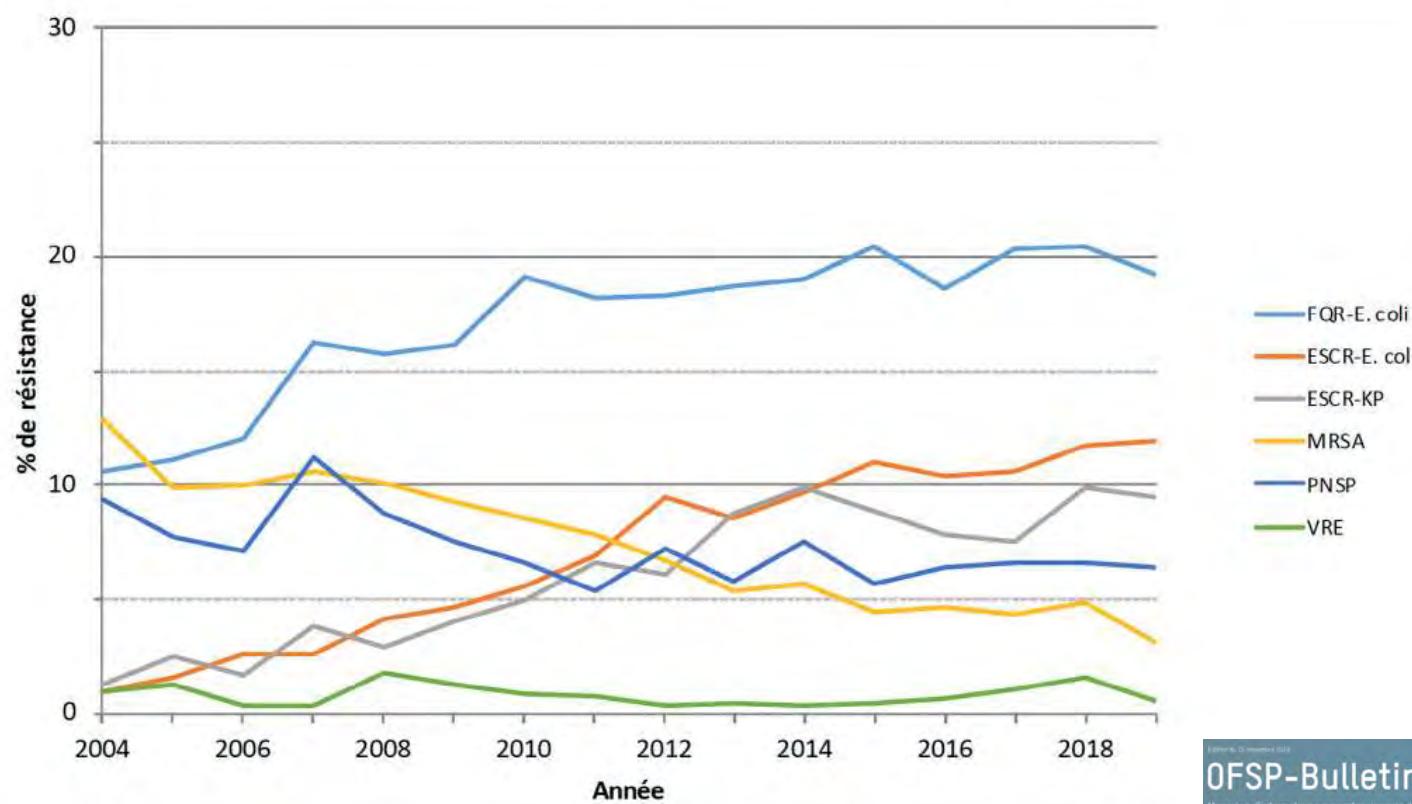


Resistance rates in Switzerland

Anresis:

Situation: enquête anresis.ch du 15.11.2019

Proportion des micro-organismes multirésistants (en %) provenant d'isolats invasifs (n), 2004–2019



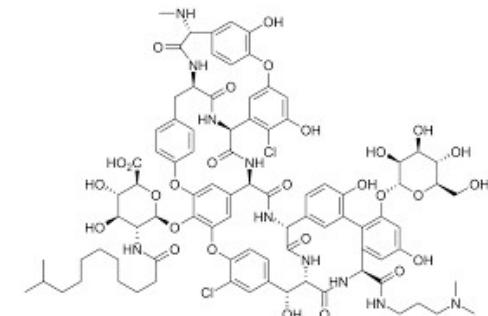
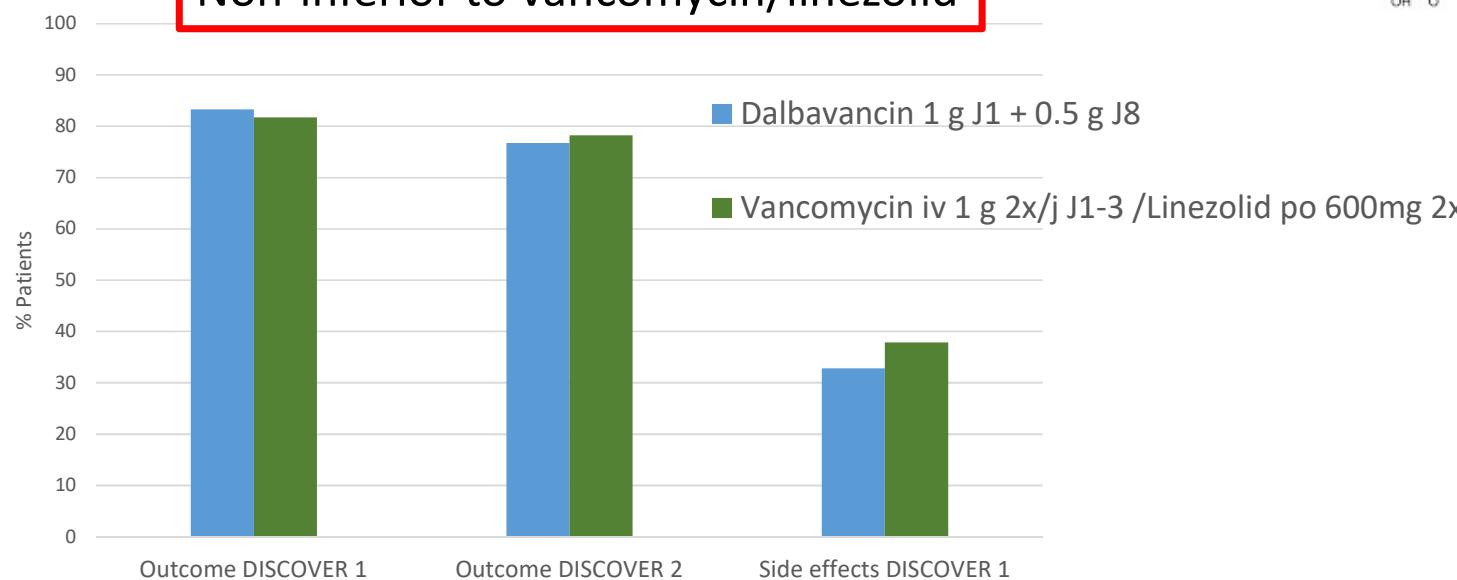
New antibiotics

Long acting Glycopeptides: Dalbavancin

- Similar to teicoplanin
- DISCOVER 1-2

bacterial skin and soft tissue infections

Non-inferior to vancomycin/linezolid



Long acting Glycopeptides

Dalbavancin

- Xydalba® in USA, EU, not yet in CH
- Indication: bacterial skin and soft tissue infection
- Similar efficacy to vancomycin/linezolid (anti-MRSA)
- Similar side effects as other glycopeptides
- Slow elimination: $t_{1/2} > 10$ days →
 - 1g J1 and 500mg J8
 - treatment option for outpatients
 - complicates the management of serious side effects

Oritavancin

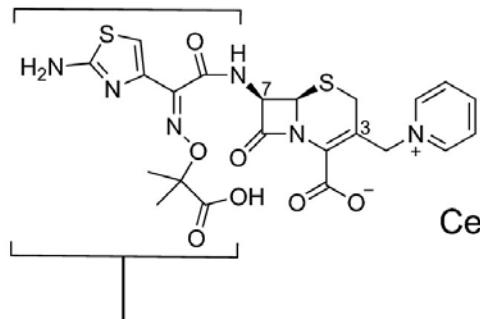
- Orbactiv® in USA, EU, not yet in CH
for bacterial skin and soft tissue infections
- Single dose! (1.2g)

Nothing new !

Cefiderocol

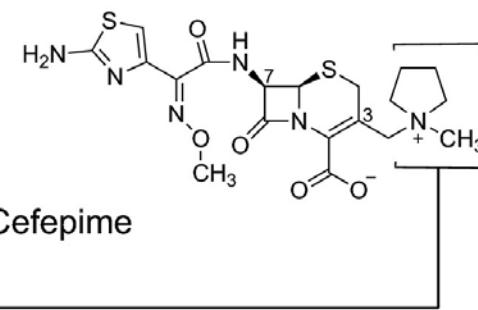
6th generation cephalosporin

C-7 side chain
enhances stability against β -lactamases



Ceftazidime

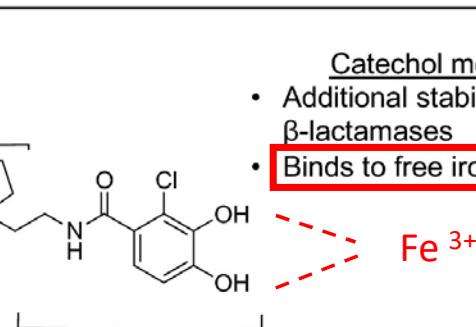
C-3 side chain
prevents recognition by β -lactamases
(e.g. metallo β -lactamases)



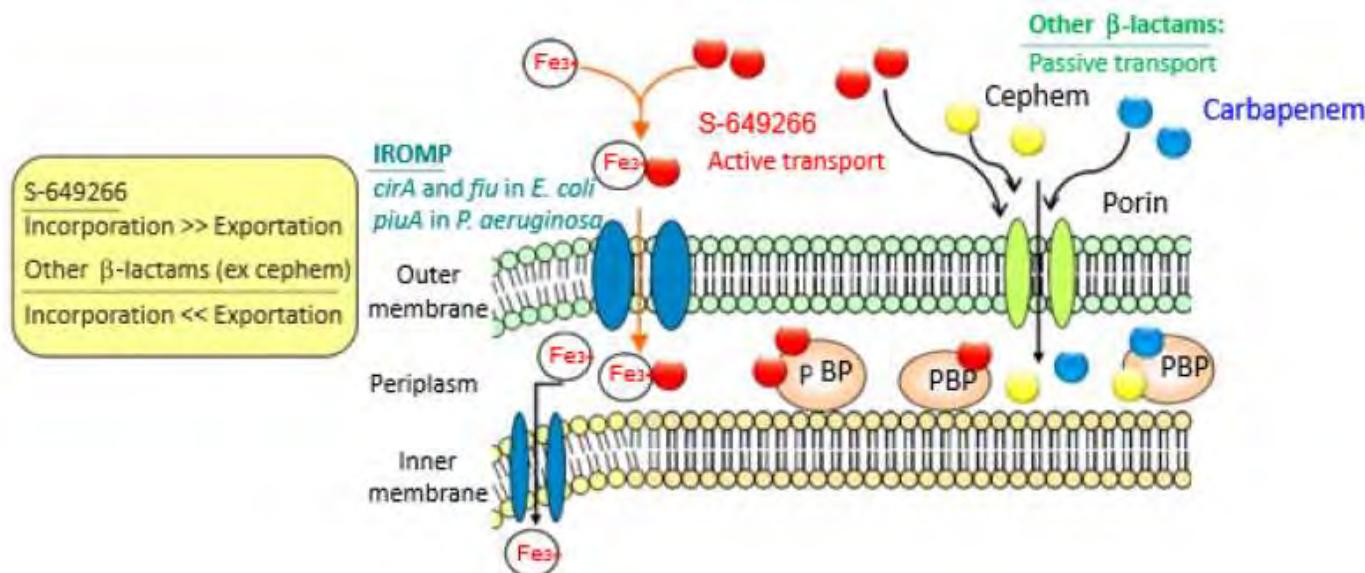
Cefepime

Cefiderocol

- Catechol moiety
- Additional stability against β -lactamases
 - Binds to free iron

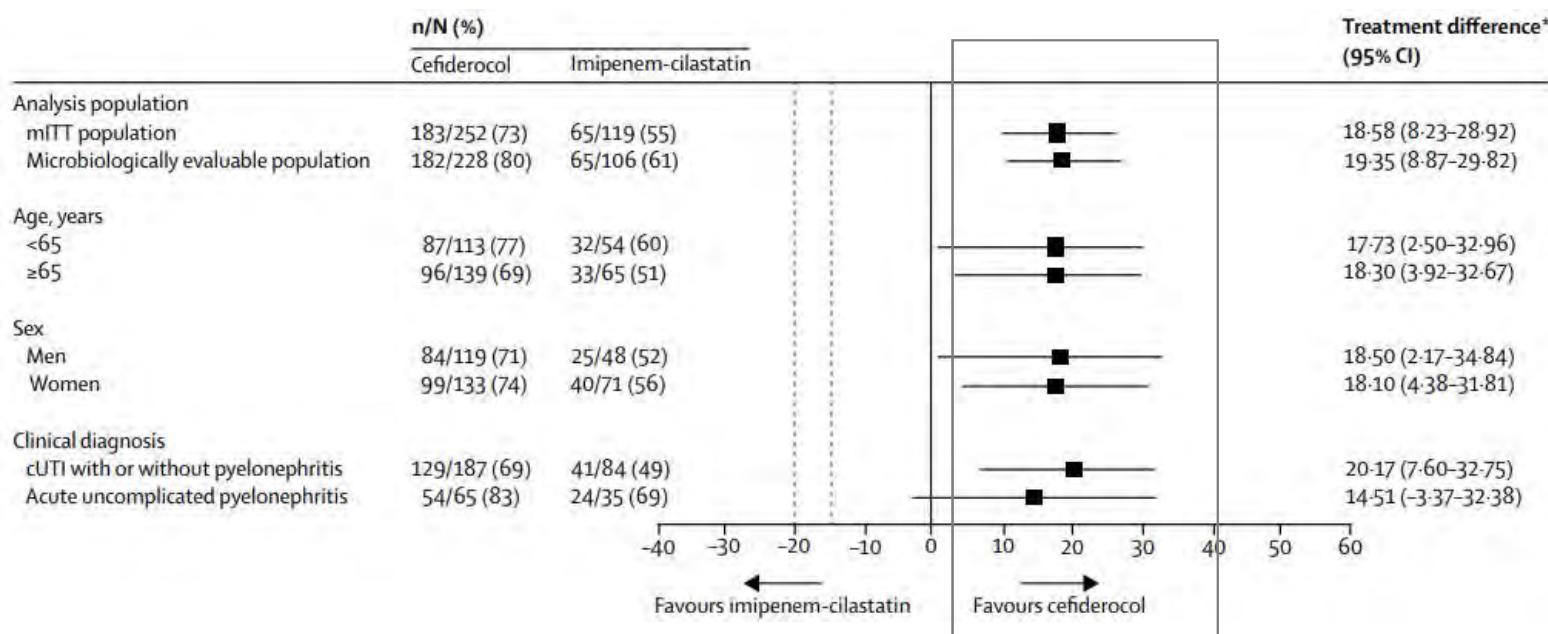


Cefiderocol



Cefiderocol

- complicated urinary tract infections in patients at risk of MDR Gram-negative infections
- 1g 3x/j
- Better efficacy than imipenem-cilastatin



Cefiderocol

was granted *Fast Track status* for its potential as a new antibiotic to treat serious or life-threatening conditions and to address unmet medical needs.

Study CREDIBLE-CR : Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Death rates in the cefiderocol group outpaced those in the other group 15.8% to 8.2%, but the data also showed an imbalance in deaths caused by underlying comorbidities, 9.9% to 4.1%.

The experts also analyzed data on a separate phase 3 trial and a phase 2 trial.

Echols et al, Clin Infect Dis, 2019

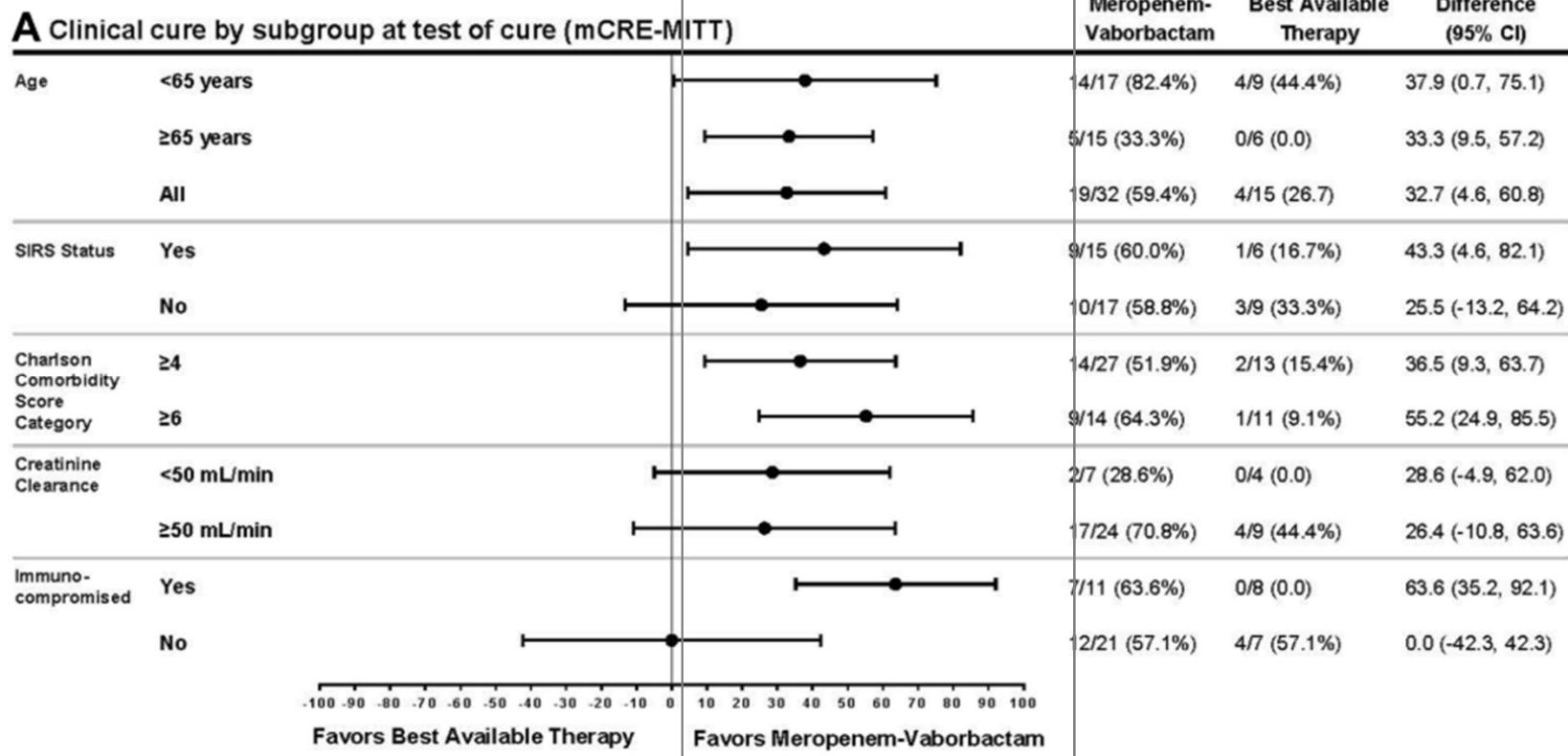
An FDA advisory panel voted 14-2 to recommend approval for cefiderocol for complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis, in patients with limited or no other treatment options. Fetroja®

Nov. 2019

Meropenem-vaborbactam

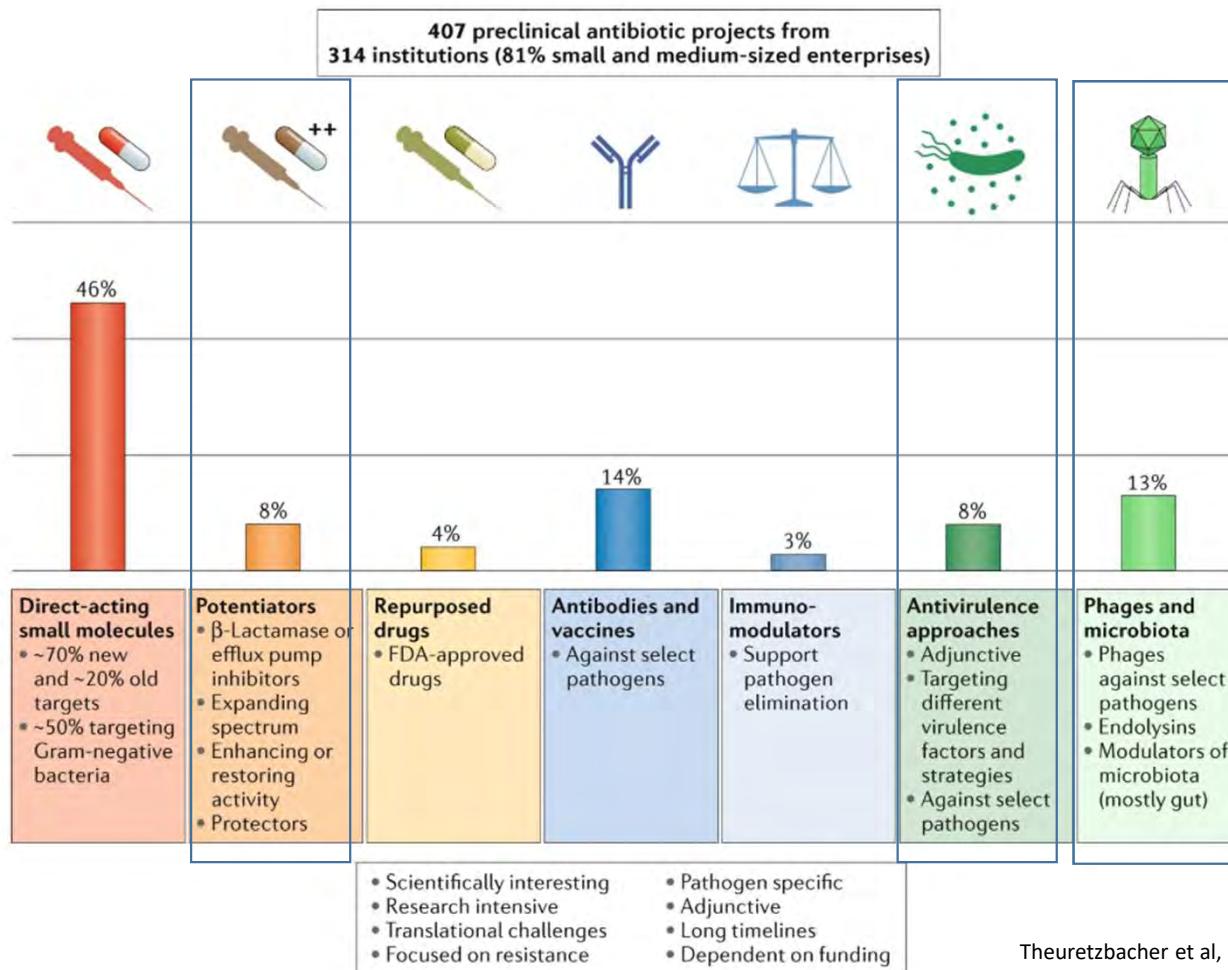
- Vabomere® in USA, EU, not yet in CH
- Vaborbactam: inhibiteur de bêta-lactamases (KPC)
- Meropenem 2 g + vaborbactam 2g 3x/j
- Indicated for complicated urinary tract infections, including pyelonephritis

Meropenem-vaborbactam

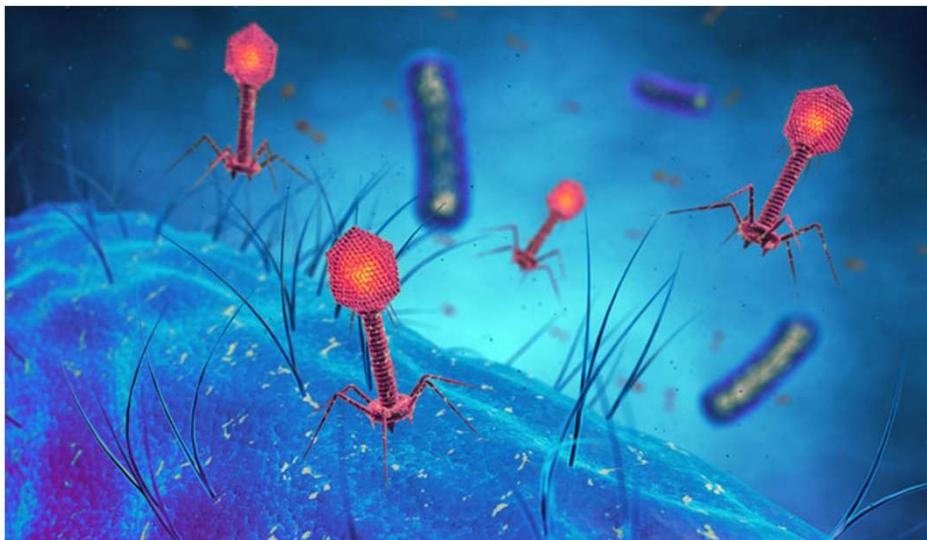
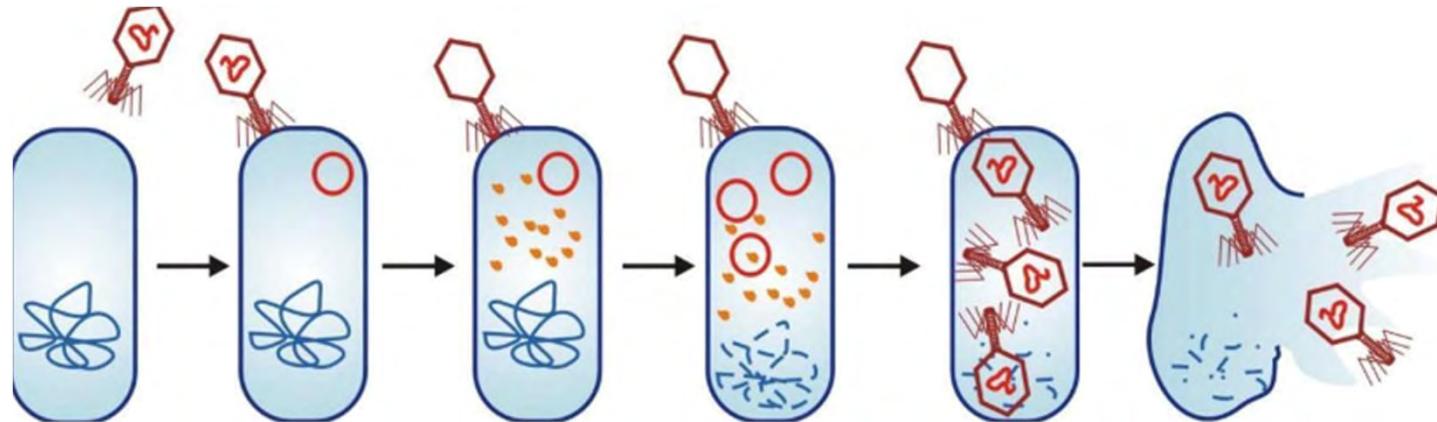


Antibiotic actions by mechanism of resistance

Innovative treatments



Bacteriophages



G. Resch Lab, UNIL

Bacteriophages

- Individualized medicine
- Indicated for osteoarticular infections, urinary tract infections as last-resort treatment
- In combination with antibiotics (and surgery)
- No side effects
- Variability in clinical responses among patients

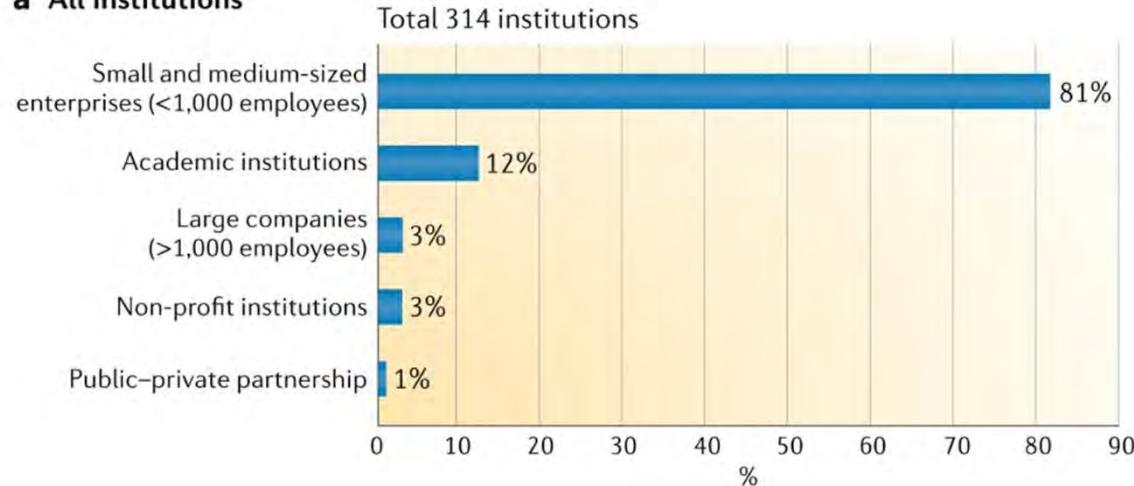
Innovative treatments

Number of new antibiotics



Figure 1. Timeline of antibiotic production.

a All institutions



Why has cefiderocol been fast tracked for assessment by the FDA:

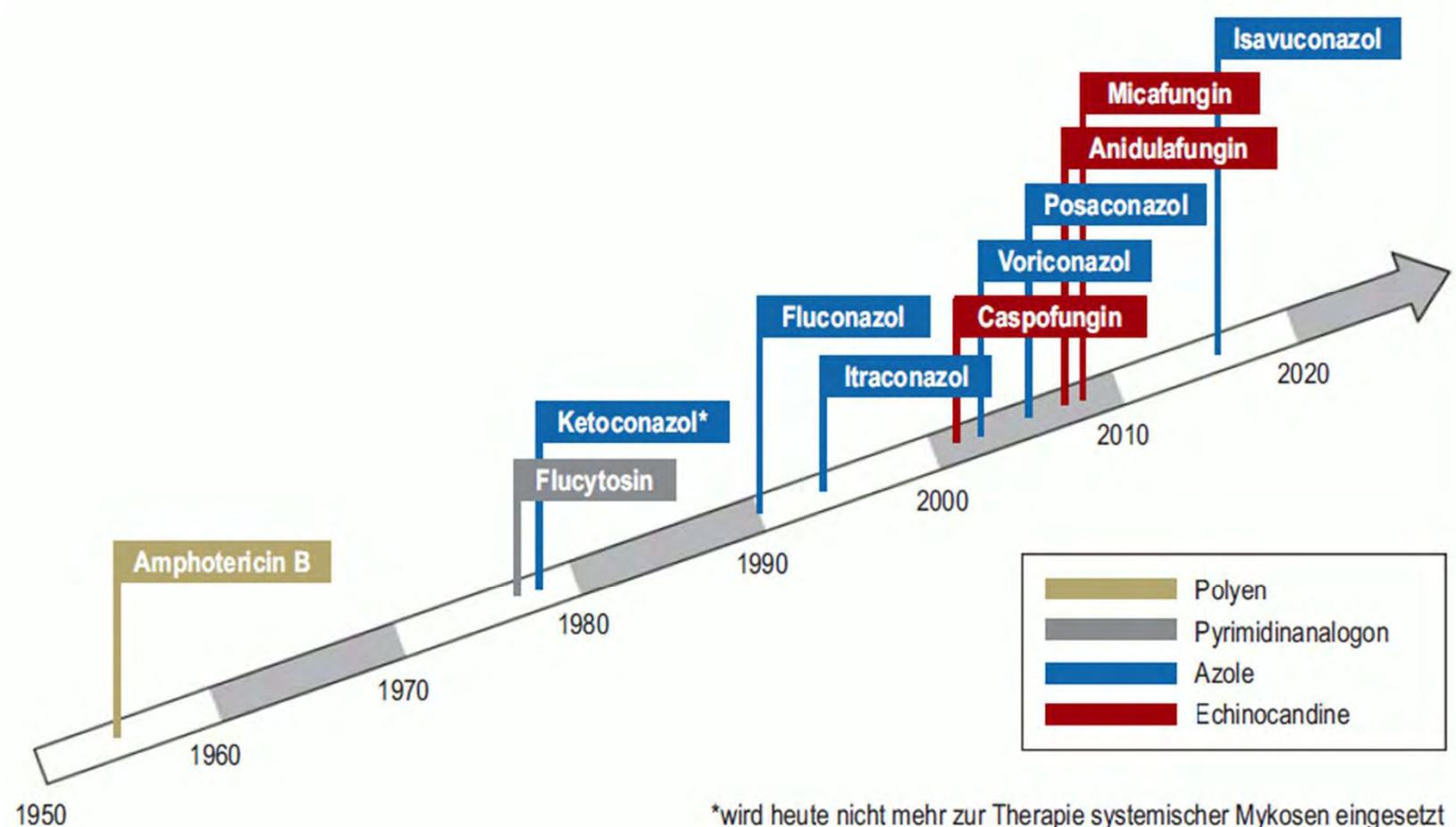
- a) It addresses multi-drug resistant gram-negative pathogens
- b) It has minor side effects
- c) It has a once-weekly administration
- d) It shows a superior efficacy compared to ceftriaxone in complicated urinary tract infections



Antimykotika

Aspergillus fumigatus

Antimykotika



Pilzmittel: ein Beispiel

- Patient (64 J) mit Akuter Myeloischer Leukämie ED 12.2018
- Probable pulmonale Schimmelpilzinfektion mit *Rasamsonia argillacea*-Komplex (früher *Penicillum*)
- Candidämie mit *C. glabrata* (MDR), ED 22.09.19 unter antifungaler Therapie mit Caspofungin und Isavuconazol aufgetreten
- Rezidivierende *P. aeruginosa*

Candida glabrata (BK / BAL)

		S (=1.0 mg/l)	R (=2.0 mg/l)
Amphotericin B	-	S (=1.0 mg/l)	R (=2.0 mg/l)
Anidulafungin	-	R (=1.0 mg/l)	R (=2.0 mg/l)
Micafungin	-	R (=0.25 mg/l)	R (=1.0 mg/l)
Caspofungin	-	R (=0.5 mg/l)	R
5-Fluorocytosin	-		
Posaconazol	-	S (=1.0 mg/l)	S (=0.5 mg/l)
Voriconazol	-	S (=0.25 mg/l)	R (=0.5 mg/l)
Itraconazol	-	S (=0.5 mg/l)	S (=1.0 mg/l)
Fluconazol	-	I (=8.0 mg/l)	I (=16.0 mg/l)
Isavuconazol	-	-	

Verlauf

Therapie

- Caspofungin 1x50mg über 8 Wochen
- Ambisome 400mg/d über 4 Wochen
- Fluorcytosin 4x1500mg/d über 4 Wochen bis BK negativ
- Caspofungin (Loading 70mg) 50mg über 3 Wochen
- Darunter massive Hepatotoxizität
- Teilweise auch Nephrotoxizität
- Operative Sanierung des Lungenbefundes



Aktuelle Herausforderung

- Resistenz bei Antimykotika
 - Erworbene Resistenz (Candida, Aspergillus)
- Schwierige Diagnostik
 - klinische Untersuchung, Bildgebung und Erregernachweis
- Toxizität von Antimykotika
 - Makrozyklische Verbindungen (Liposomal Amphotericin B)
- Drug-Drug interactions
 - Triazoles and Tyrosinkinaseinhibitoren
- Zu wenig Substanzen für gewisse Pilzinfekte
 - (Mucorales)
 - Cryptococcal meningitis
 - Candida vaginitis



Aazole

Nephrotoxizität durch Cyclodextrin

	Isavuconazol	Posaconazol	Voriconazol	Fluconazol
Ladedosis	3 × 200 mg/d IV am Tag 1 und 2 (6 Dosen)	2 × 300 mg IV/PO am Tag 1	2 × 6 mg/kg IV am Tag 1	1 × 800 mg/d IV/PO am Tag 1
Orale Erhaltungsdosis	1 × 200 mg/d (entspricht 2 Tabletten)	1 × 300 mg/d (entspricht 3 Tabletten) 4 × 200 mg/d (entspricht 4 × 5 ml Sirup)	2 × 200 mg/d (bzw. 4 mg/kg) (entspricht 2 × 1 Tablette)	1 × 400 mg/d (entspricht 2 Tabletten)
Bioverfügbarkeit	98 %	Suspension: 8–47 % Tabletten: 54 %	90–95 %	> 90 %
Gleichzeitige Nahrungsaufnahme	Kein relevanter Einfluss	Verbesserte Resorption	Verminderte Resorption	Kein relevanter Einfluss
Wirkspektrum	Hefen, <i>Aspergillus</i> und <i>Mucorales</i> spp., dimorphe Pilze	Hefen, <i>Aspergillus</i> und <i>Mucorales</i> spp., dimorphe Pilze	Hefen, <i>Aspergillus</i> spp., dimorphe Pilze	Hefen
Relevante Nebenwirkungen	Hepatotoxizität (+), gastrointestinale NW, QT-Verkürzung	Hepatotoxizität (+), gastrointestinale NW	Hepatotoxizität (++) , Photosensibilisierung, Exanthem, Sehstörungen, Periostitis, QT-Verlängerung, Alopecia, gastrointestinale NW	Hepatotoxizität (+), QT-Verlängerung
Interaktionspotential	Gering bis moderat	Moderat	Hoch	Gering bis moderat
TDM empfohlen	Ausgewählte Fälle ¹	Ja	Ja	Nein ²
Zielspiegel (mg/l)	3-4 mg/L	> 1	> 1, < 5–6	AUC/MHK > 100 ²

Problem bei Suspension

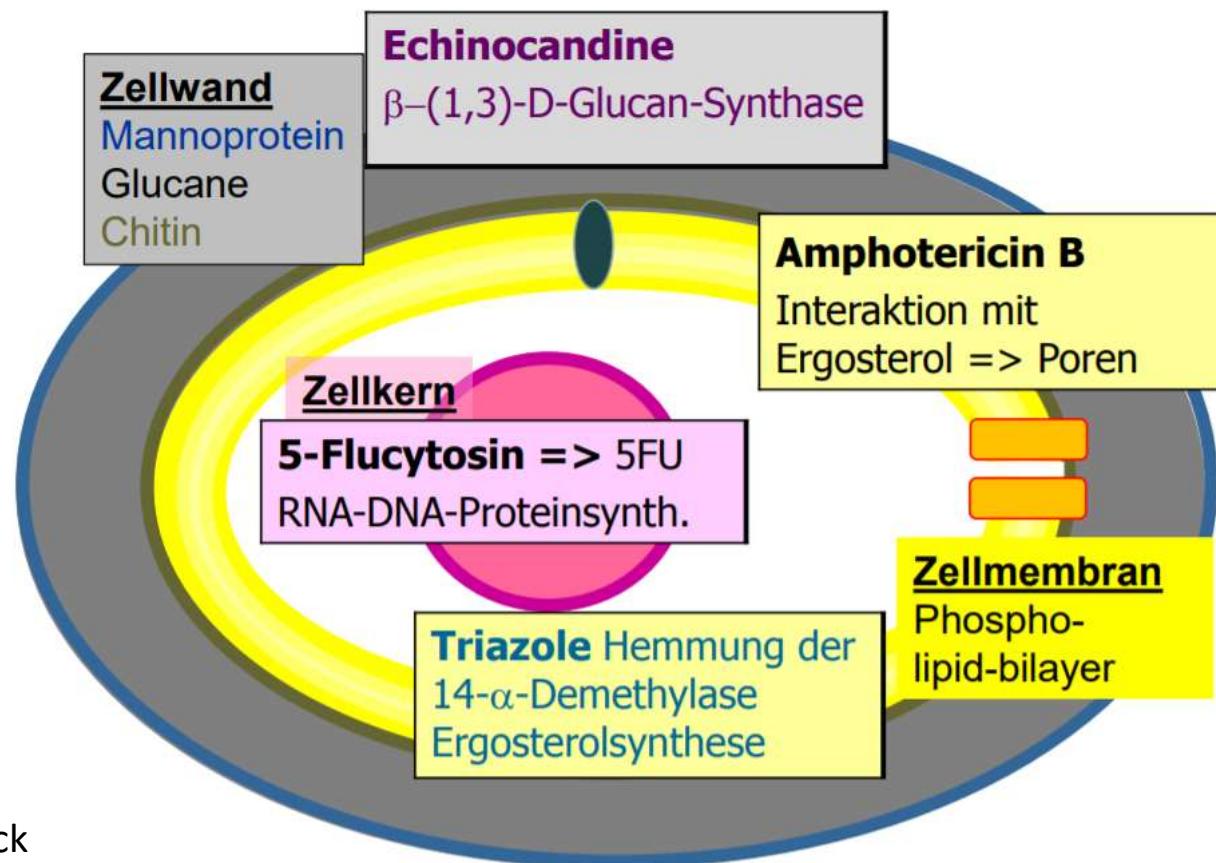
Ziel der Antimykotischen Therapie

- **Möglichst geringe Toxizität bei maximalem Effekt**
 - Loading dose
 - TDM
 - Kombinationstherapie

Neue Antimykotika

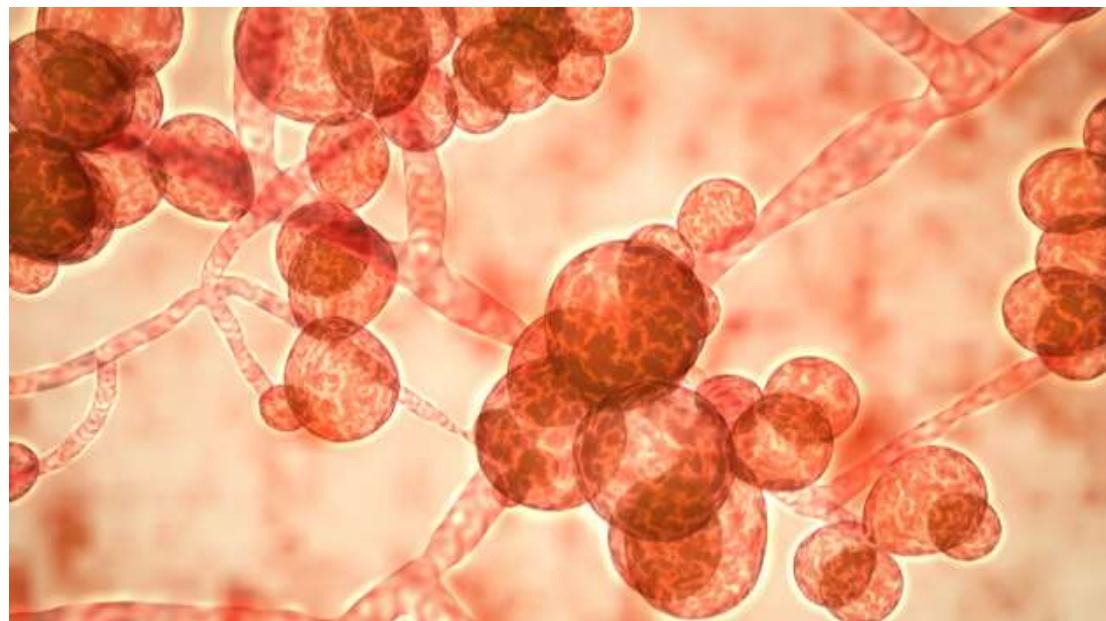
- Weiterentwicklungen bisheriger Substanzen durch
- Modifikation der Galenik
- Weiterentwicklungen bisheriger Substanzgruppen durch chemische Modifikationen
- Substanzen mit neuen Wirkmechanismen

Angriffspunkte der Antimykotika



Rezafungin (Cidara)

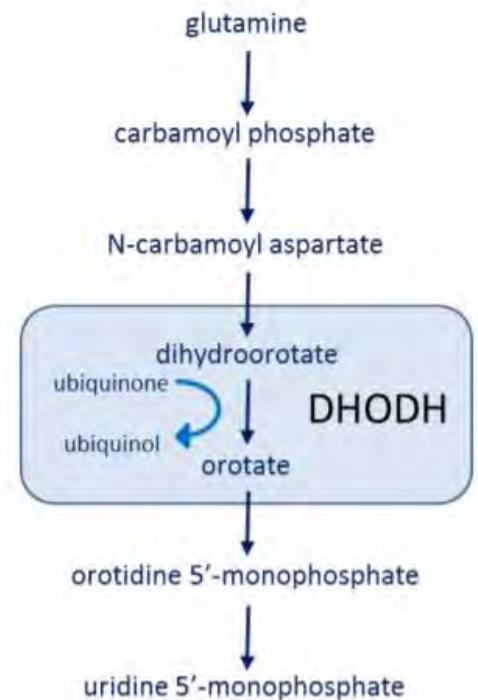
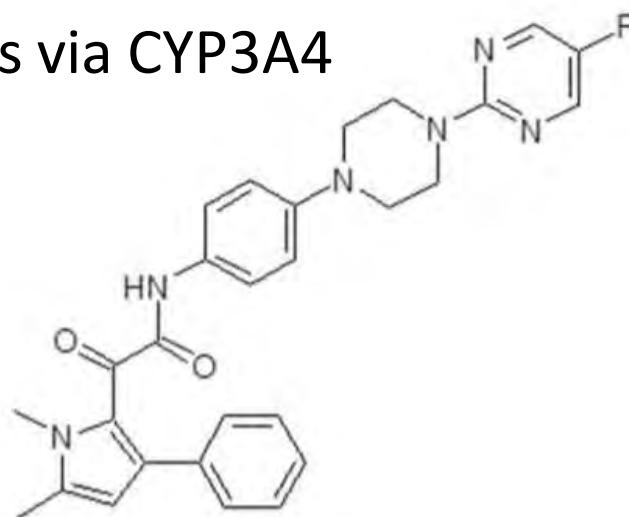
- Neues Echinocandin, nur iv.
(noch keine Zulassung)
- Breites Spektrum
 - *Candida* spp.
 - *Aspergillus* spp.
 - *Pneumocystis* spp.
 - dermatophytes
- Lange Halbwertszeit → Gabe 1x pro Woche



Candida spp.

Olorofim (F2G)

- Oral und i.v. in Vorbereitung
- Nur gegen Schimmelpilze (invasiver Aspergillus..)
- Time-dependent PD
- Oxidativer Metabolismus via CYP3A4
- In Phase IIb Studie

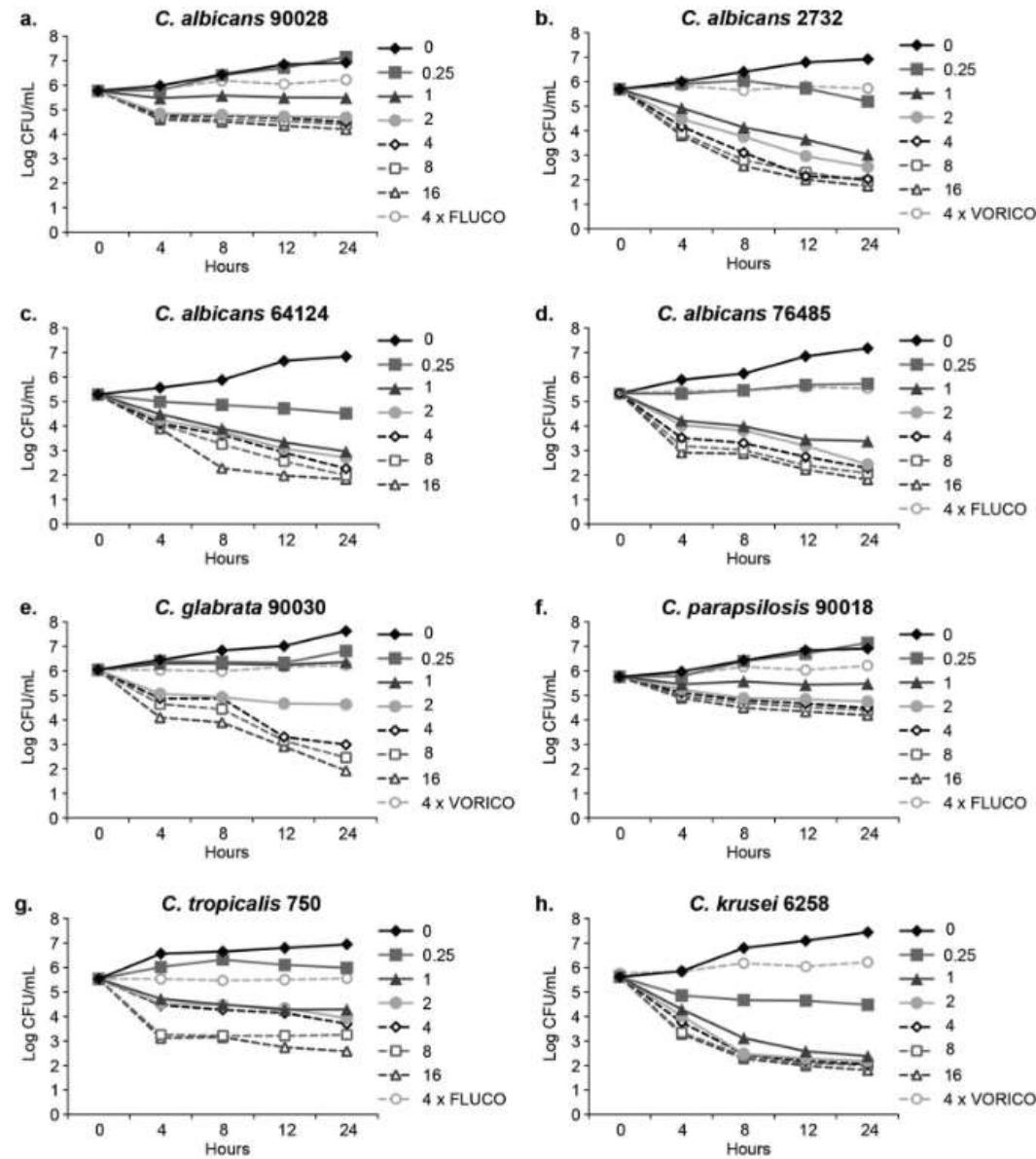


SCY-0870 (Scynexis)

- Gegen Candidämien, Aspergillus spp. and PJP
- Oral und iv.
- Oxidativer Metabolismus via CYP3A4
- Neuer Wirkmechanismus: Glucan Synthase Bindung an anderer Stelle von Echinocandins

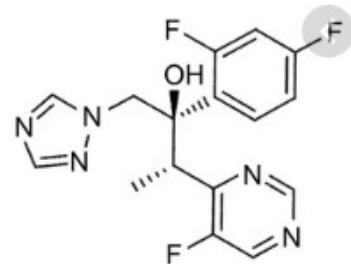
Time-kill curve plots for the indicated *Candida* species at the indicated SCY-078 MIC₈₀ multiples

[Antimicrob Agents Chemother. 2017 Feb 23;61\(3\).](#)

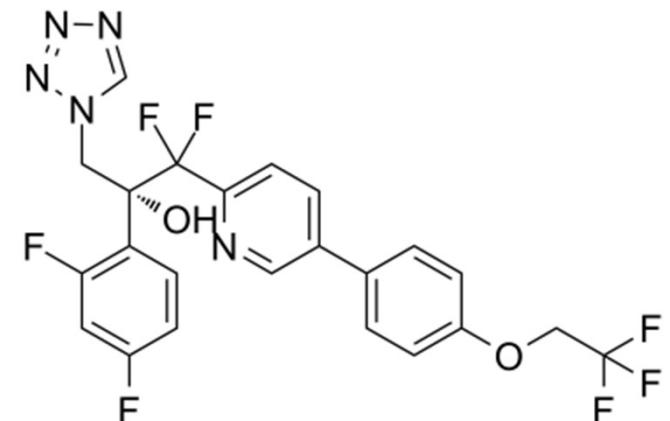


Otesaconazole VT-1161(Mycovia Pharmaceuticals)

- VT-1598 (Phase 1 Studie): resistente *Candida*, *Cryptococcus neoformans*
- VT-1161 (Phase III Studien): wiederkehrende vulvovaginale Candidiasis



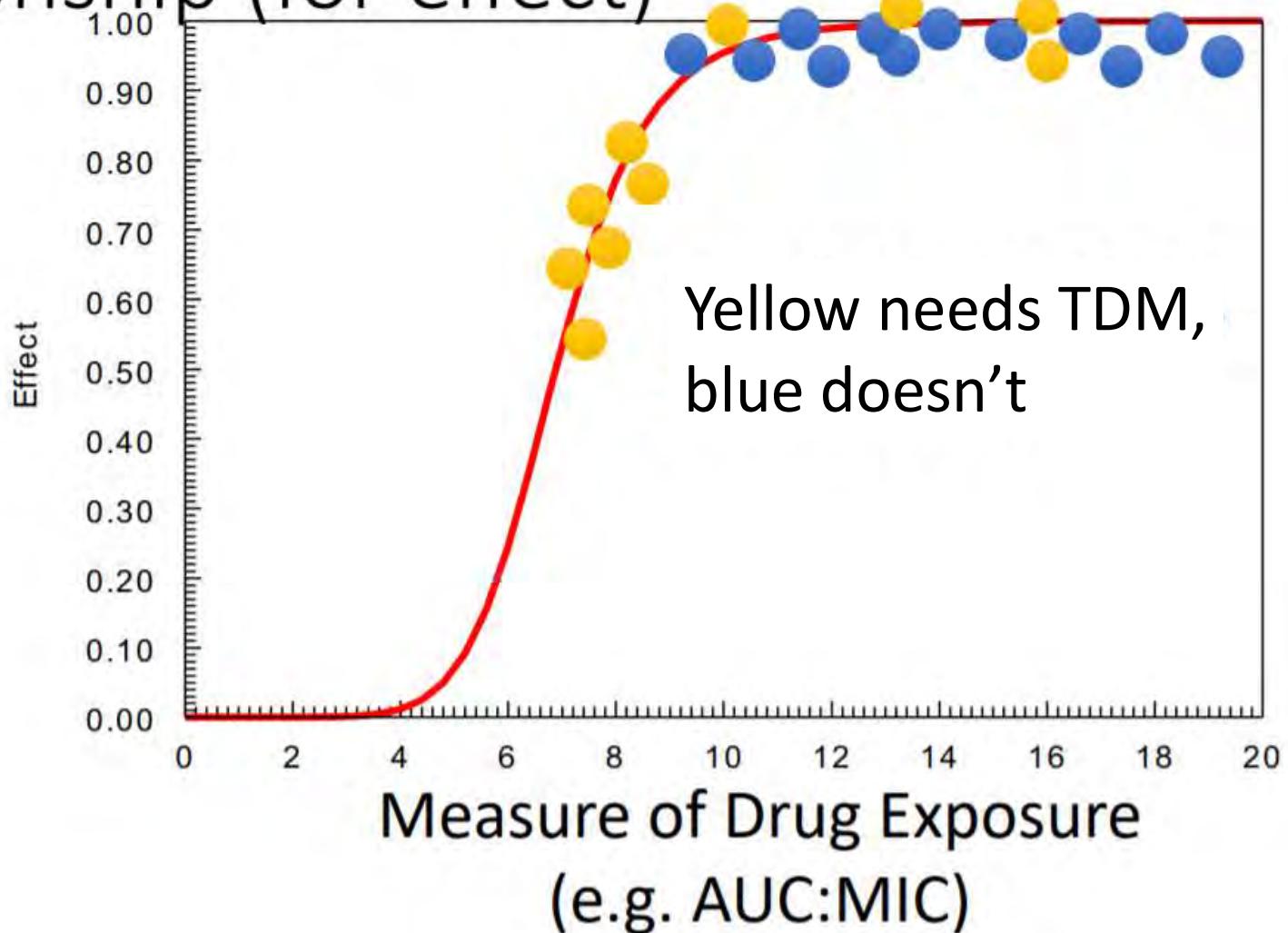
Voriconazole



Fosmanogepix APX001 (Amplyx)

- Breites Spektrum: Multieffektiv gegen *Candida* spp., *Aspergillus* spp., including multi-drug resistant strains, Schimmelpilze, including *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., inklusive Mucorales
- Oral and i.v. Galenik
- Konzentrationsabhängige PD
- Oxidativer Metabolismus
- Phase II Studien

Positioning on the exposure-response relationship (for effect)



© William Hope

TDM

- Itraconazol: TDM für alle Patienten
 - Talspiegel >0.5 mg/L (HPLC), 5-17 mg/L (bioassay)
- Voriconazol : TDM für alle Patienten
 - Talspiegel 1 (or 2) to 5-6 mg/L
 - Talspiegel: MHK 2-5
- Posaconazol: TDM für alle Patienten
 - Talspiegel > 0.8 mg/L (Prophylaxe)
 - Talspiegel > 1.2 mg/L (Therapie)
- **Isov uconazol ?**

Isavuconazol (Cresemba®)

- Behandlung einer invasiven Aspergillose
- Behandlung einer Mukormykose bei Resistenz oder Unverträglichkeit auf Ambisome®
- Dosis 200 mg/Tag iv. oder oral mit Loading Dose von 200 mg/q8h für 72 h
- Prodrug, Hydrolyse über Plasmaesterasen zum aktiven Wirkstoff
- Starke Proteinbindung
- Halbwertszeit ~100 h

Individualisierte Therapie

Pharmakokinetik	Pharmakodynamik
Gewicht	MHK
CYP Genotype	Pilzart und Stamm
Magensäure / Essensaufnahme	Infektiöse Belastung
Nierenfunktion	Verzögerung in der Therapie
Leberfunktion	Ort des Infekts
Personelle Variabilität	Variabilität

Ausblick: Vermehrte Resistenzen

Aspergillus spp.

- Vermehrtes Auftreten
- Triazol Prophylaxe (Posaconazol, Voriconazol)
- “Breakthrough” (Fieber, abnormales CT)
- Reluctance to use a triazole for treatment (because of possible cross resistance)

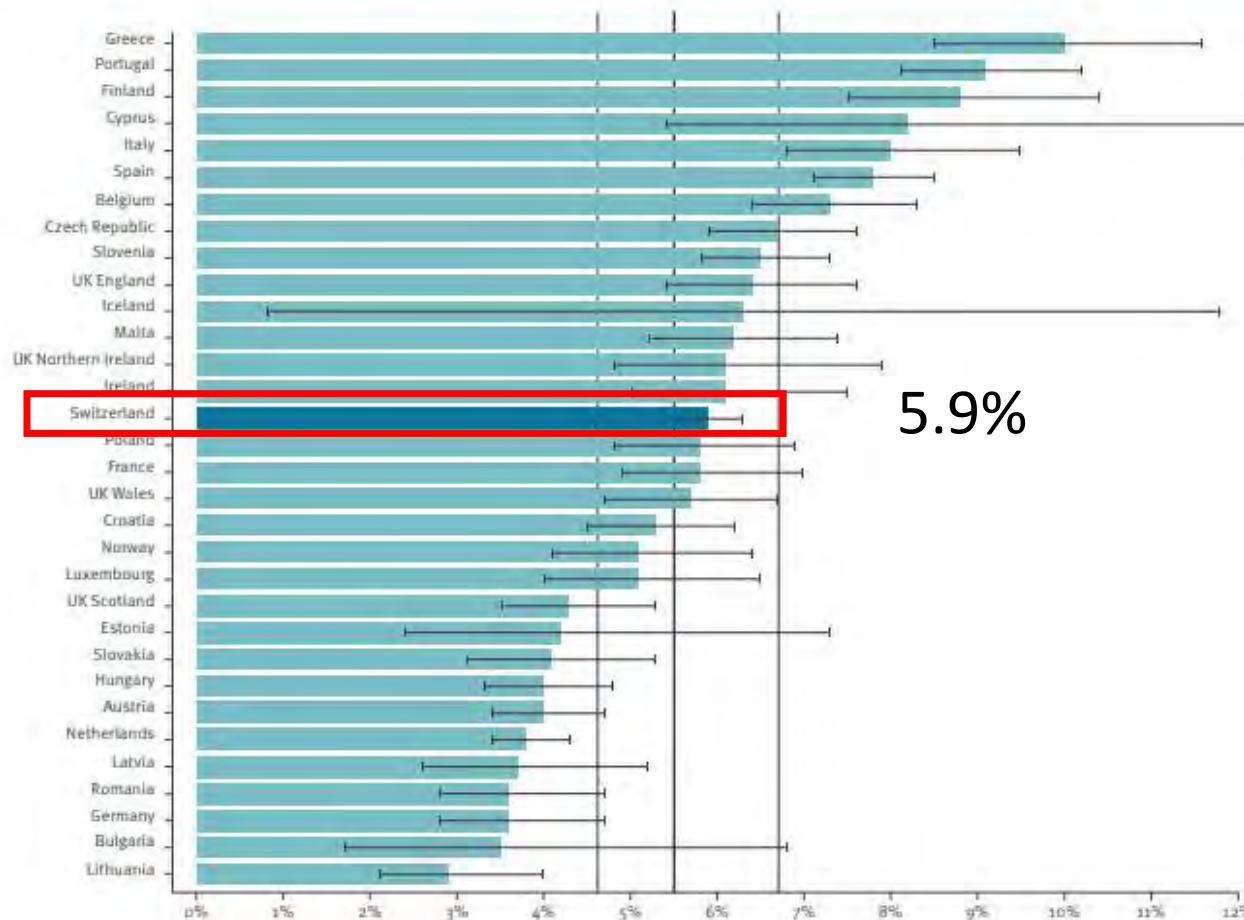
Candida auris

«*Candida auris* hat gezeigt, dass er fähig ist, in Spitälern grosse Ausbrüche zu verursachen. Er ist enorm gut darin, sich zu verbreiten, und zwar in Umgebungen, die normalerweise kein Pilz mag. Überall klebt er, man wird ihn fast nicht mehr los. Befällt er eine Person, löster in 30 bis 50 Prozent der Fälle eine Infektion aus, die dann wiederum in 30 bis 60 Prozent der Fälle zum Tod führt. Zudem bleiben bei *Candida auris* die meisten Antipilzmittel wirkungslos.»

Hygiene measures, isolation and decolonization

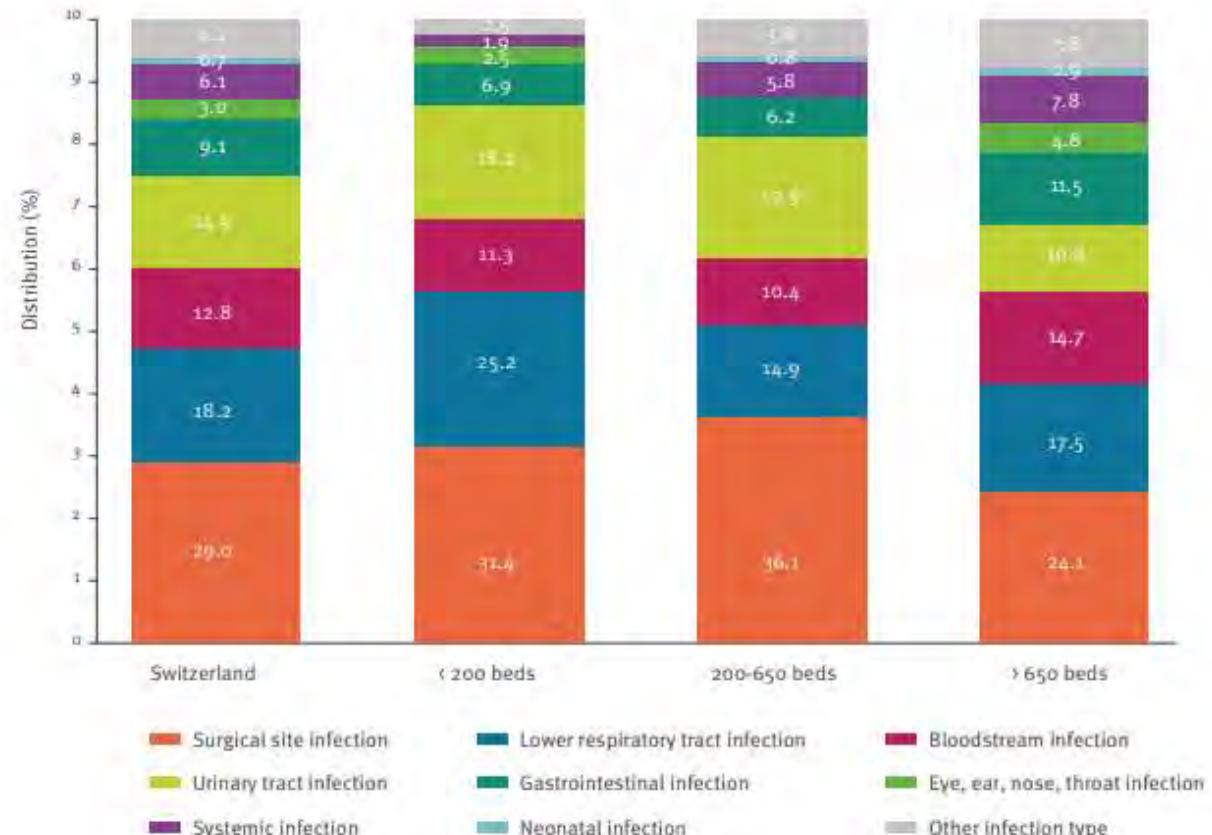
Dr A Schuermans, pharmacist, Leuven

Prevalence of hospital acquired infections



Zingg et al, Euro Surv, 2019

Distribution of HAI



Hospital size: <200 beds (small), 200-650 beds (medium size), >650 beds (large),

Zingg et al, Euro Surv, 2019

Are HAI preventable ?

Harbarth et al, J Hosp Infection, 2003

Harbarth et al, J Hosp Infection, 2003

Systematic review:

20% reduction (10% - 70%)

Mainly in catheter-related bacteraemia (>50%)

Umscheid et al, Infect Control Hosp Epidemiol, 2011

Reasonably preventable with current evidence-based strategies:

CLABSI and CAUTI (most preventable): 65-70%

VAP and SSI: 55%

CLABSI most preventable deaths and highest associated costs

How can they be preventable?

Not pathogen specific

- Chlorhexidine shower or bath
- Selective digestive decontamination
- Standard precautions



1 HYGIÈNE DES MAINS

Désinfection hydro-alcoolique des mains avant et après tout geste de soins.
Lavage des mains au savon doux pour les mains visiblement souillées.



2 GANTS

Si risque de contact avec du sang, des liquides biologiques, muqueuses, peau lésée.
1 paire pour 1 soin pour 1 patient.
Soin ou patient différent = changement de gants.



3 MASQUE ET LUNETTES/ VISIÈRE

Si risque de projections de liquides biologiques.
Lors de symptômes respiratoires (toux, rhinite etc.)



4 SURBLOUSE ET/OU TABLIER

Si risque de projections de liquides biologiques.
Usage unique par patient.

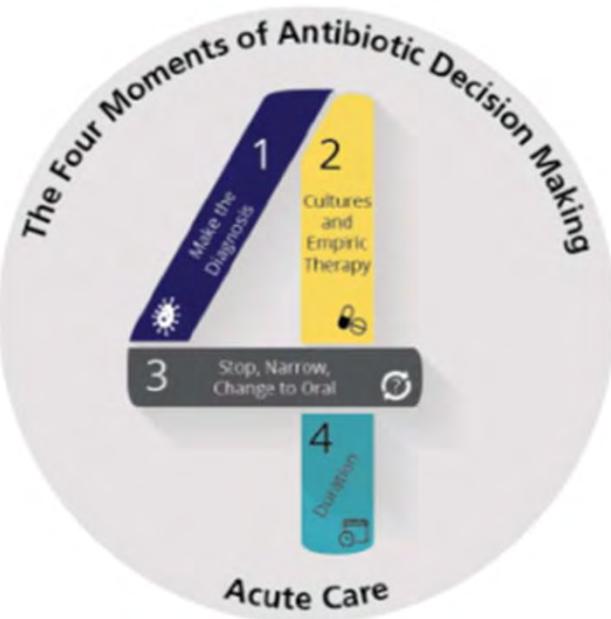
How can they be preventable?

Pathogen specific

- Active surveillance: MRSA, VRE, CRE
- Decolonization: MRSA (nasal), C diff (fecal transplantation)

Thank you for your attention !

Antibiotic Stewardship Toolkit



- Does my patient have an antibiotic that requires antibiotics?
- Have I ordered appropriate cultures before starting antibiotics? What empiric therapy should I initiate?
- A day or more has passed. Can I stop antibiotics? Can I narrow therapy or change from IV to oral therapy? These questions should be asked every day that a patient is on antibiotics.
- What duration of antibiotic therapy is needed for my patient's diagnosis?

<https://www.ahrq.gov/antibiotic-use/acute-care/four-moments/index.html>