



# Antibiotikaresistenz

## Wie ernst ist die Lage?

Dr. Stephen Jenkinson

cand. Laborspezialist FAMH Klinische Mikrobiologie

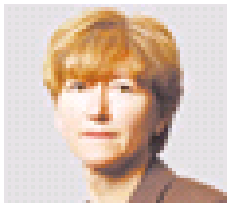
[guardian.co.uk](http://guardian.co.uk)

[News](#) | [Sport](#) | [Comment](#) | [Culture](#) | [Business](#) | [Money](#) | [Life & style](#) | [7](#)

[News](#) [Society](#) [Antibiotics](#)

# Are you ready for a world without antibiotics?

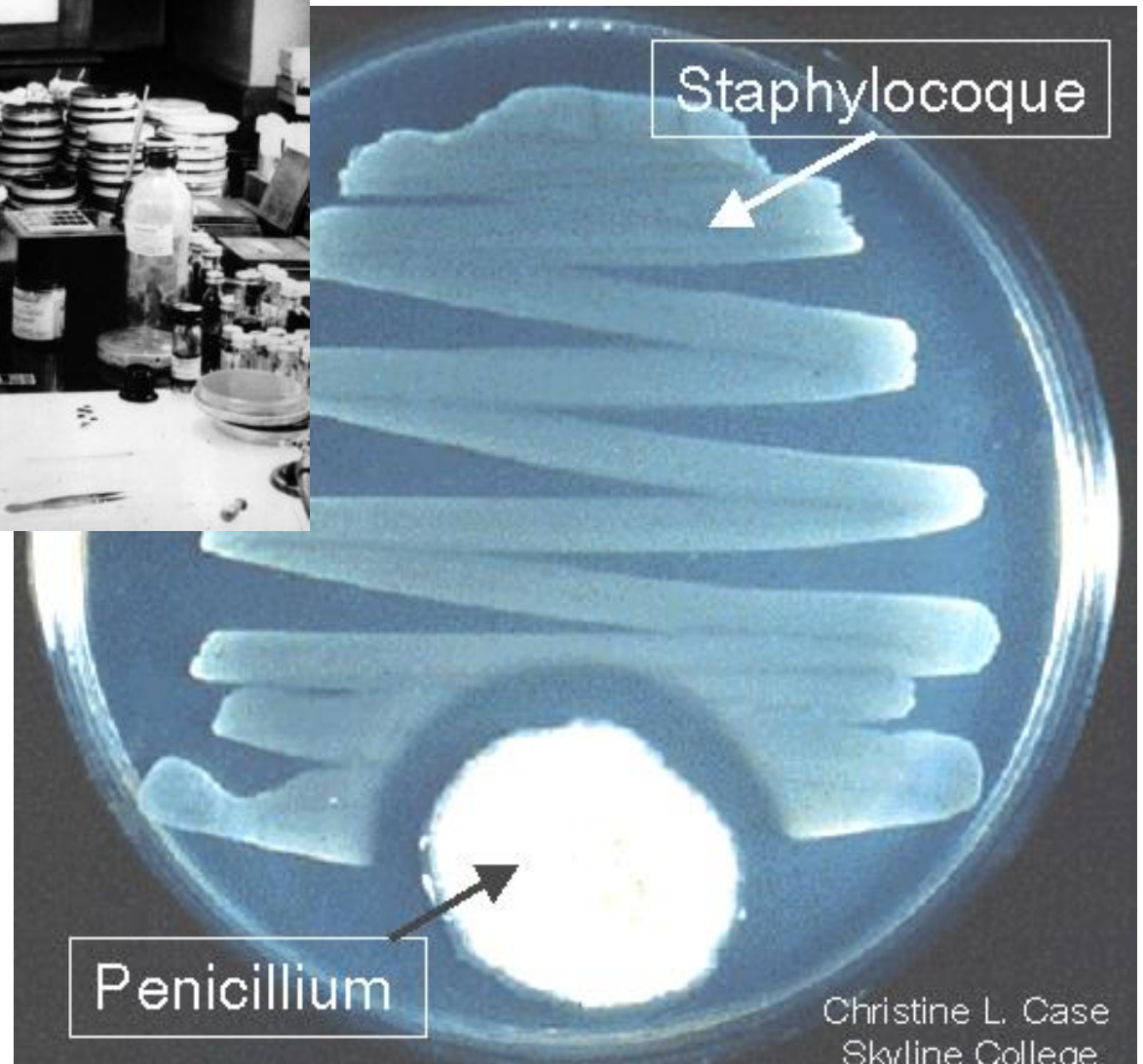
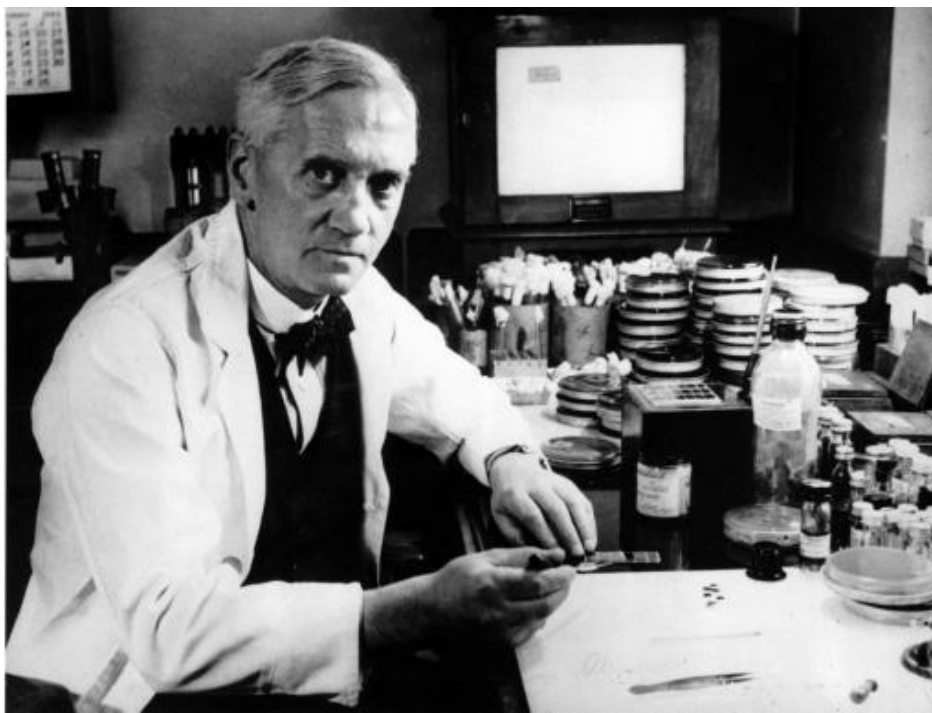
Antibiotics are a bedrock of modern medicine. But in the very near future, we're going to have to learn to live without them once again. And it's going to get nasty



**Sarah Boseley**

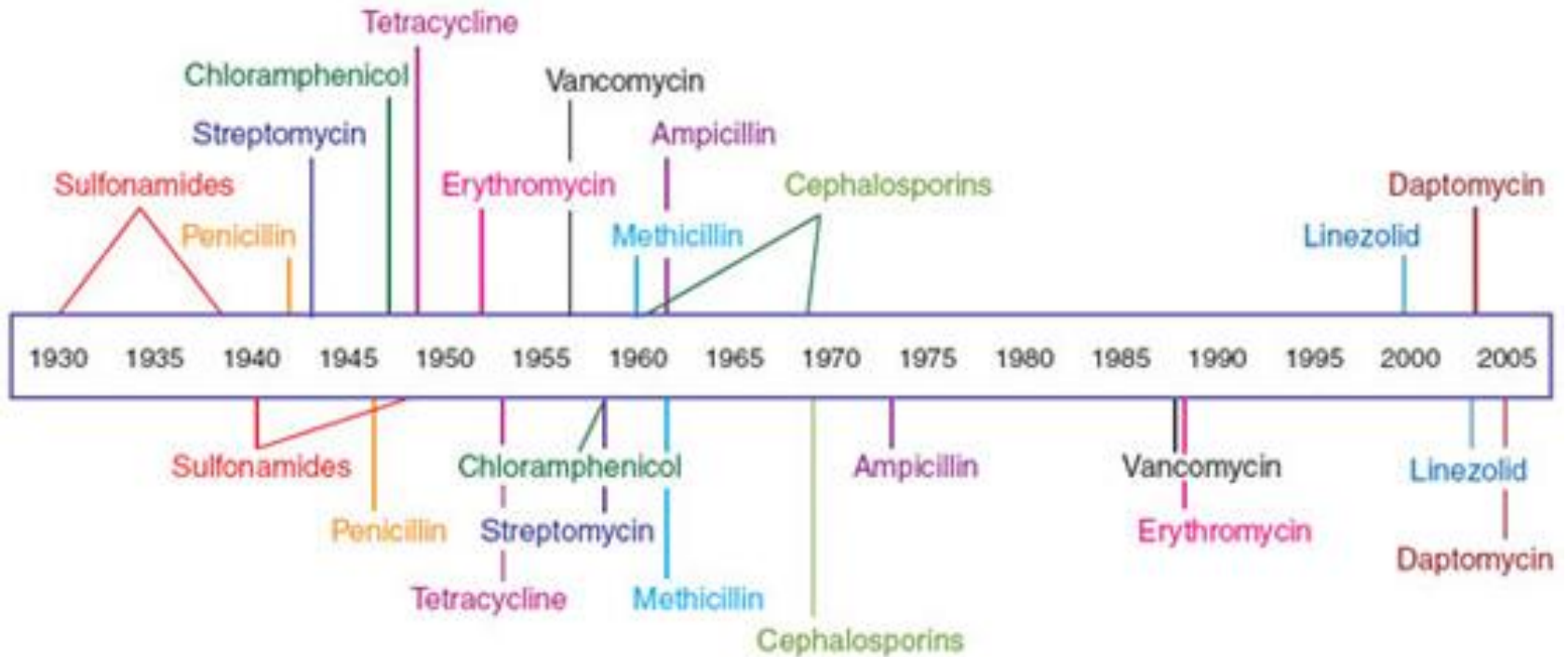
The Guardian, Thursday 12 August 2010

[Article history](#)

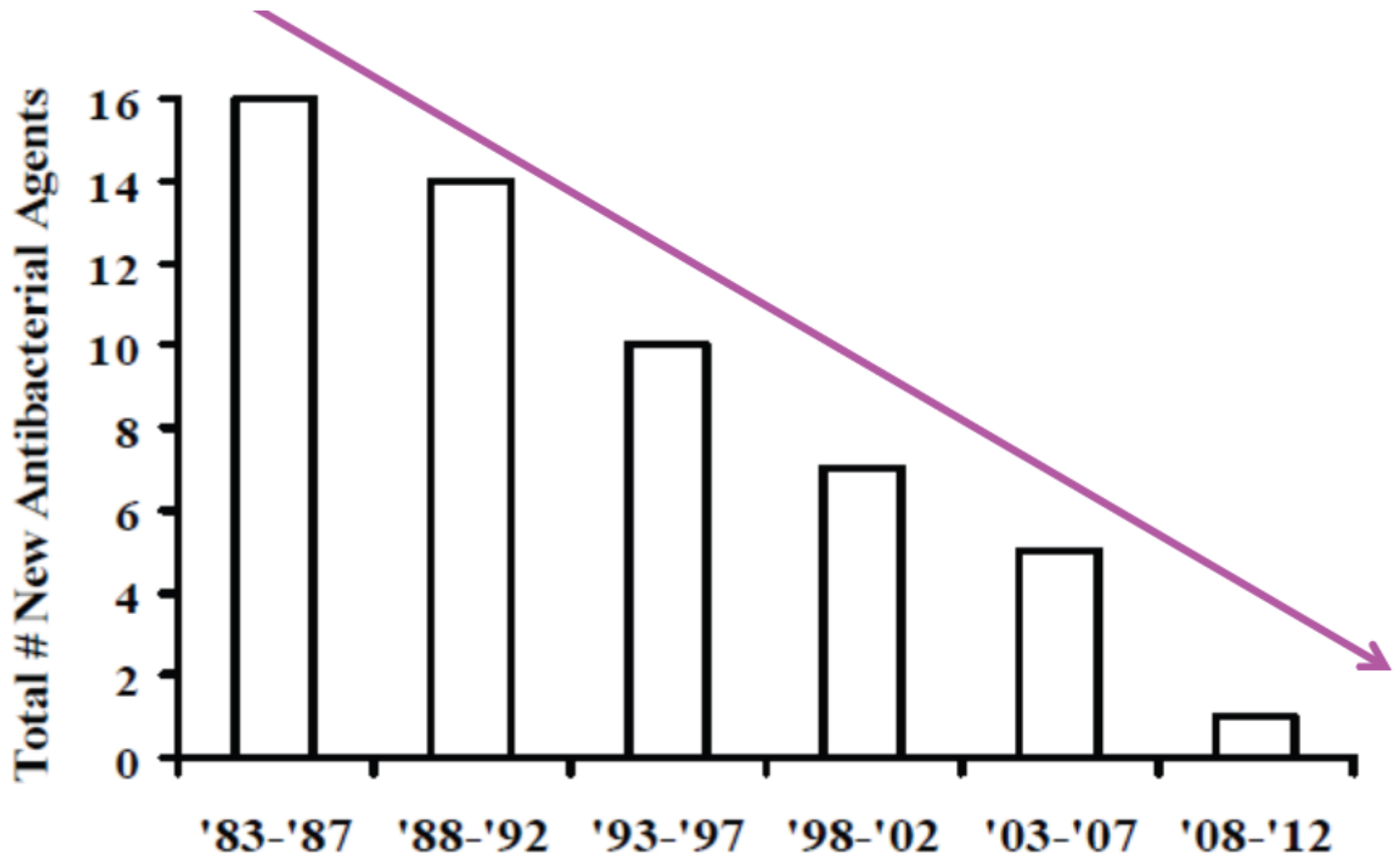


Sir Alexander Flemming, 1928

## Antibiotikum Einführung



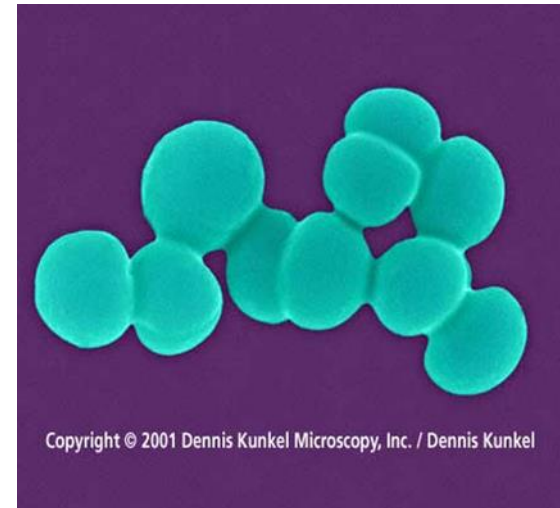
## Resistenzentwicklung



Testimony of the Infectious Diseases Society of America (IDSA): June 6, 2010

# *Staphylococcus aureus*

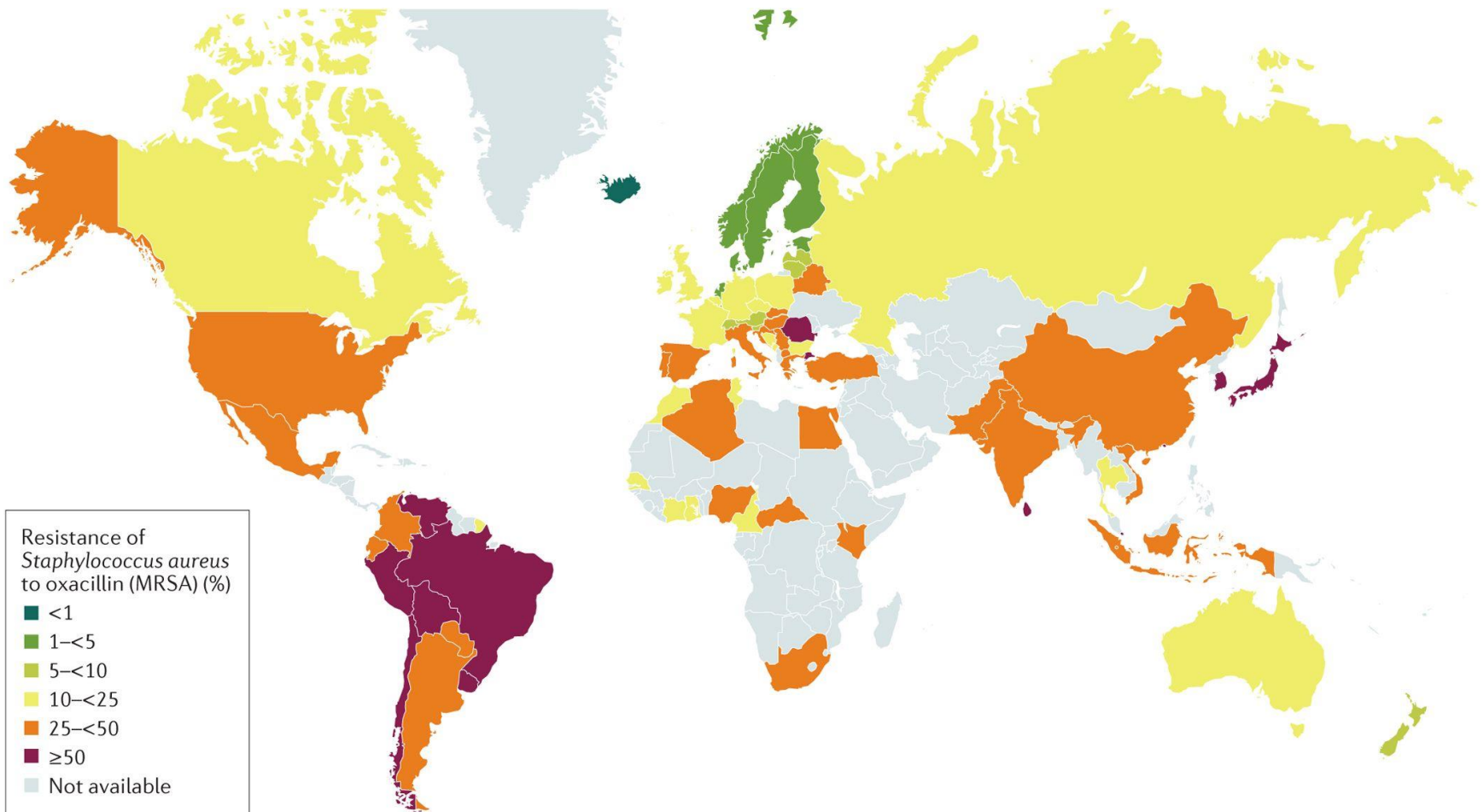
- Gram+, fakultativ pathogen
- Trägerrate 20-40%
  - Haut
  - Nasenvorhof
  - Perineum
  - Colon
  - Vagina
- Häufigste Ursache von Infektionen im Spital und in der ambulanten Praxis



# Methizillin resistente *S. aureus* (MRSA)

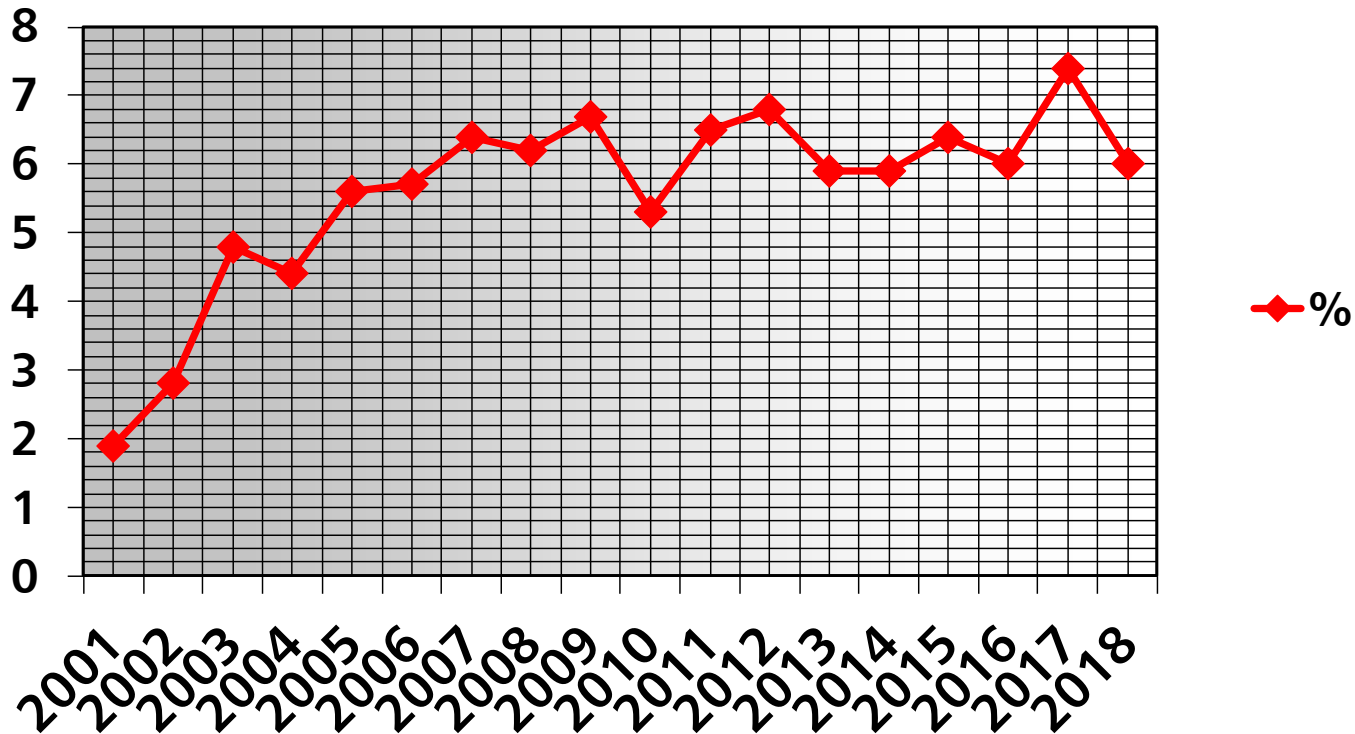
- ⇒ Resistent gegen alle Betalaktame (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme)
- Resistenzgen *mecA*
- Veränderung des Penicillin-Bindungs-Protein (PBB2a)
- Klonalität: die gleichen Stämme werden übertragen
- Früher: Nosokomiales Problem
- Aktuell: Auch bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren

# Oxacillin resistente *S. aureus* (ORSA)





# MRSA Viollier AG



# Methizillin resistente *S. aureus* (MRSA)

- Die M(O)RSA Prävalenz ist weltweit unterschiedlich (von <1% bis >50%)
- Situation in den letzten Jahren weltweit stabilisiert

# Fallbeispiel, 2012



- Mann, 24 Jahre alt, CH
- Rollerunfall während Ferien in Norditalien
- Zunächst Hospitalisation vor Ort, dann Repatriierung in eine Schweizer Rehabilitationsklinik
- Entwicklung eines HWI bei liegendem DK

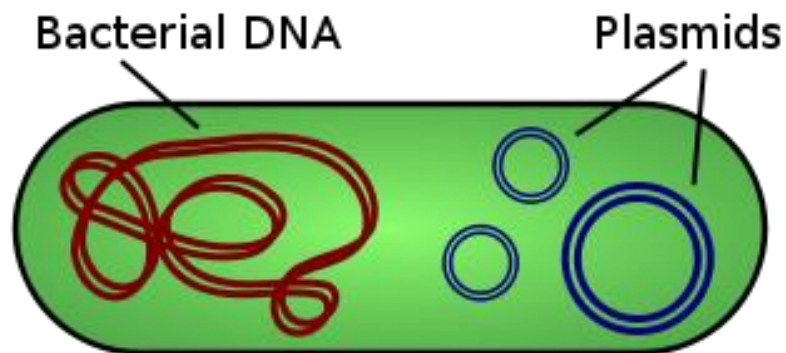
# Antibiogramm

<i>K. pneumoniae</i>			
Ampicillin	R	Tigecyclin	R
Amoxicillin/Clav.	R	Tobramicin	R
Piperacillin/Tazobac.	R	Netilmicin	R
Cefazolin	R	Amikacin	R
Cefuroxim	R	Cotrimoxazol	R
Ceftazidim	R	Nitrofurantoin	R
Ceftriaxon	R	Norfloxacin	R
Cefepim	R	Ciprofloxacin	R
Aztreonam	R	Levofloxacin	R
Imipenem	R	Colistin	R
Meropenem	R		

# ESBL

## Extended spectrum beta lactamases

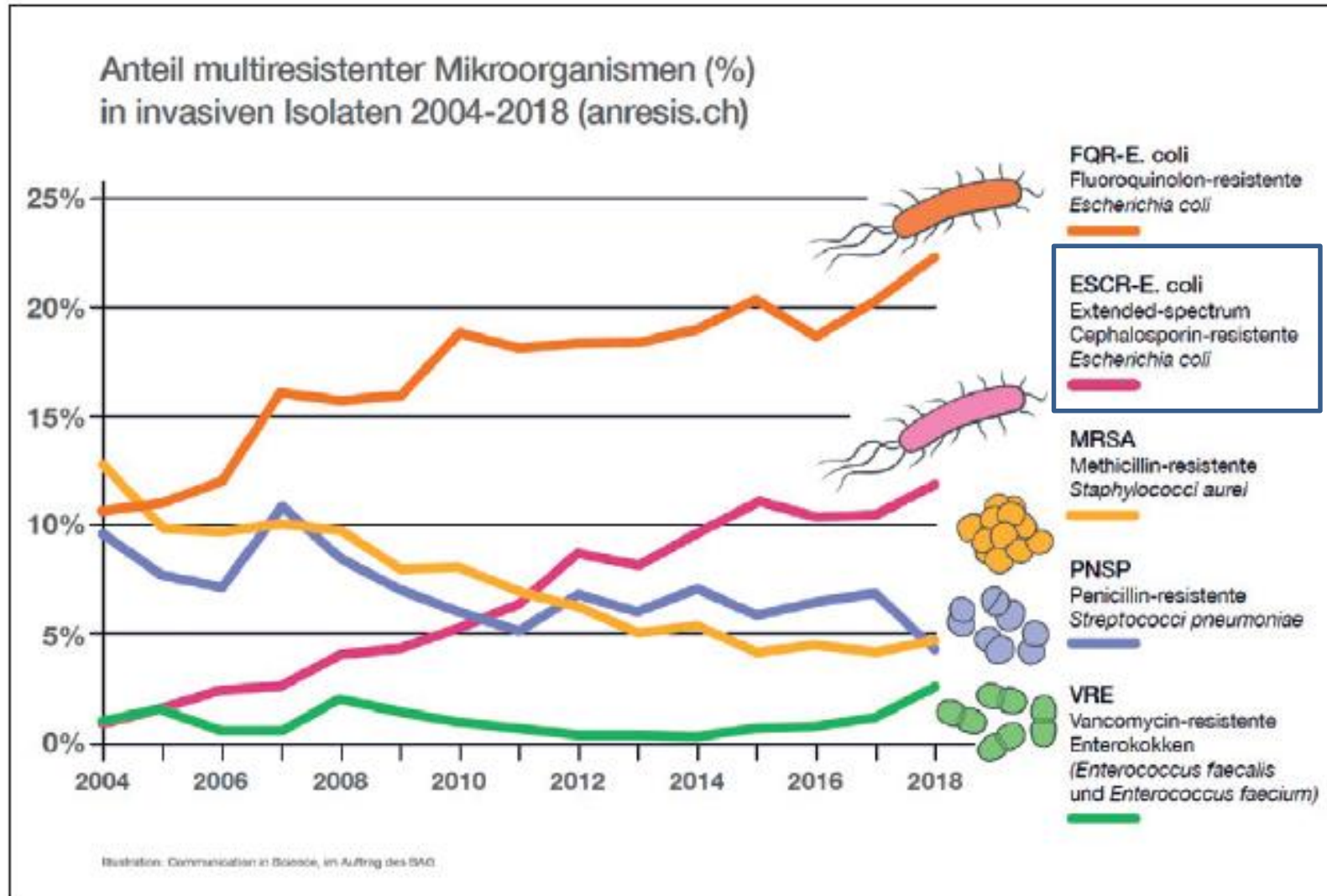
- Resistenz gegen Penicilline und alle Cephalosporine
- Entdeckung in den 80er Jahren
- Mehr als 200 Typen (TEM, SHV, CTX-M)
- Vorwiegend auf Plasmiden und somit von Spezies zu Spezies übertragbar



# ESBL

- Hauptsächlich *E. coli* mit Abstand gefolgt von *Klebsiella pneumoniae*
- Häufig auch Resistenz gegen andere Antibiotikaklassen
- Deutliche Zunahme in den letzten Jahren

# ESBL Entwicklung in %



**Abbildung 2:** Die Resistenzrends 2004–2018 einer Auswahl resistenter Mikroorganismen (Daten aus anresis.ch, nur invasive Isolate (Blut/Liquor); Illustration von Communication in Science, mit Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit [BAG]).

## High prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany.

Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I.



### METHODS:

A total of **399 chicken meat samples** from nine supermarket chains, four organic food stores and one butcher's shop in two geographically distinct regions (Berlin and Greifswald) were screened for ESBL production

### RESULTS:

A total of 185 confirmed **ESBL** isolates were obtained from 175 samples (**43.9%**) from all tested sources.

No differences could be observed in the prevalence of ESBL producers between organic and conventional samples.



# Situation in der Schweiz

Prävalenzen von ESBL-/pAmpC-produzierenden E. coli in  
Verschiedenen Nutztieren.

	<b>2015</b>	<b>2017</b>
Schwein	25.7%	17.6%
Rind	37.6%	33.2%
Geflügel	41.8%	52.4%

# Situation in der Schweiz

[J Food Prot.](#) 2015 Jun;78(6):1178-81. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-15-018.

## Assessment of the Prevalence of Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Ready-to-Eat Salads, Fresh-Cut Fruit, and Sprouts from the Swiss Market.

[Nüesch-Inderbilen M<sup>1</sup>](#), [Zurfluh K<sup>1</sup>](#), [Peterhans S<sup>1</sup>](#), [Hächler H<sup>1</sup>](#), [Stephan R<sup>2</sup>](#).

### + Author information

#### Abstract

Ready-to-eat (RTE) prepacked salads and fruit have been successfully marketed for the last decade in Switzerland and are increasingly important as a component of everyday diets. To determine whether extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae are present in RTE salads, fresh-cut fruit, and sprouts on the Swiss market, samples of 238 mixed and unmixed RTE produce from a large production plant and 23 sprout samples from two sprout farms were analyzed. Further, four samples from the production plant's recycled wash water, which is used for crop irrigation, were analyzed. Twelve (5%) of the 238 RTE products and one of the recycled wash water samples yielded ESBL-producing Enterobacteriaceae. Strain identification and PCR analysis of the blaESBL genes revealed *Kluyvera ascorbata* isolated from a tomato sample harboring a blaCTX-M-2-like gene; multidrug-resistant (MDR) *Enterobacter cloacae* detected in a chives sample imported from Spain harboring the clinically important bla(CTX-M-15) gene; and 10 *Serratia* spp. isolated from mixed salads (bla(FONA-2) and bla(FONA-2)-like genes were found in 6 [60%] and bla(FONA-4)-like and bla(FONA-5)-like genes were each found in 2 [20%] of the isolates). The recycled wash water sample tested positive for one extraintestinal pathogenic MDR *Escherichia coli* B2:ST131 harboring bla(CTX-M-27) and for one MDR *E. coli* A:ST88 containing bla(CTX-M-3). None of the sprout samples tested positive for ESBL-producing Enterobacteriaceae. Overall, the majority of the Enterobacteriaceae detected in Swiss RTE produce were environmental strains producing minor ESBLs. The detection of an isolate producing a clinically important ESBL in a single sample and of an international circulating pathogenic strain (B2:ST131) in recycled wash water highlights the importance of surveillance of fresh produce and of recycled wash water that will be reused for irrigation purposes.

# ESBL

- Ambulante Therapie häufig schwierig
- Übertragung möglich
- Erhöhte Morbidität
- Häufigere Rehospitalisation
- Kosten (Isolation, Verlauf)
- Kolonisation v.a. intestinal und daher Eradikation nicht möglich

# ESBL: Therapeutische Optionen

Carbapeneme wie Ertapenem?

! Immer mehr Resistenzen durch Veränderungen der Bakterien Zellwand (Impermeabilität durch Porinverlust oder Modifikation) und Carbapenemasen !

# Carbapenemase

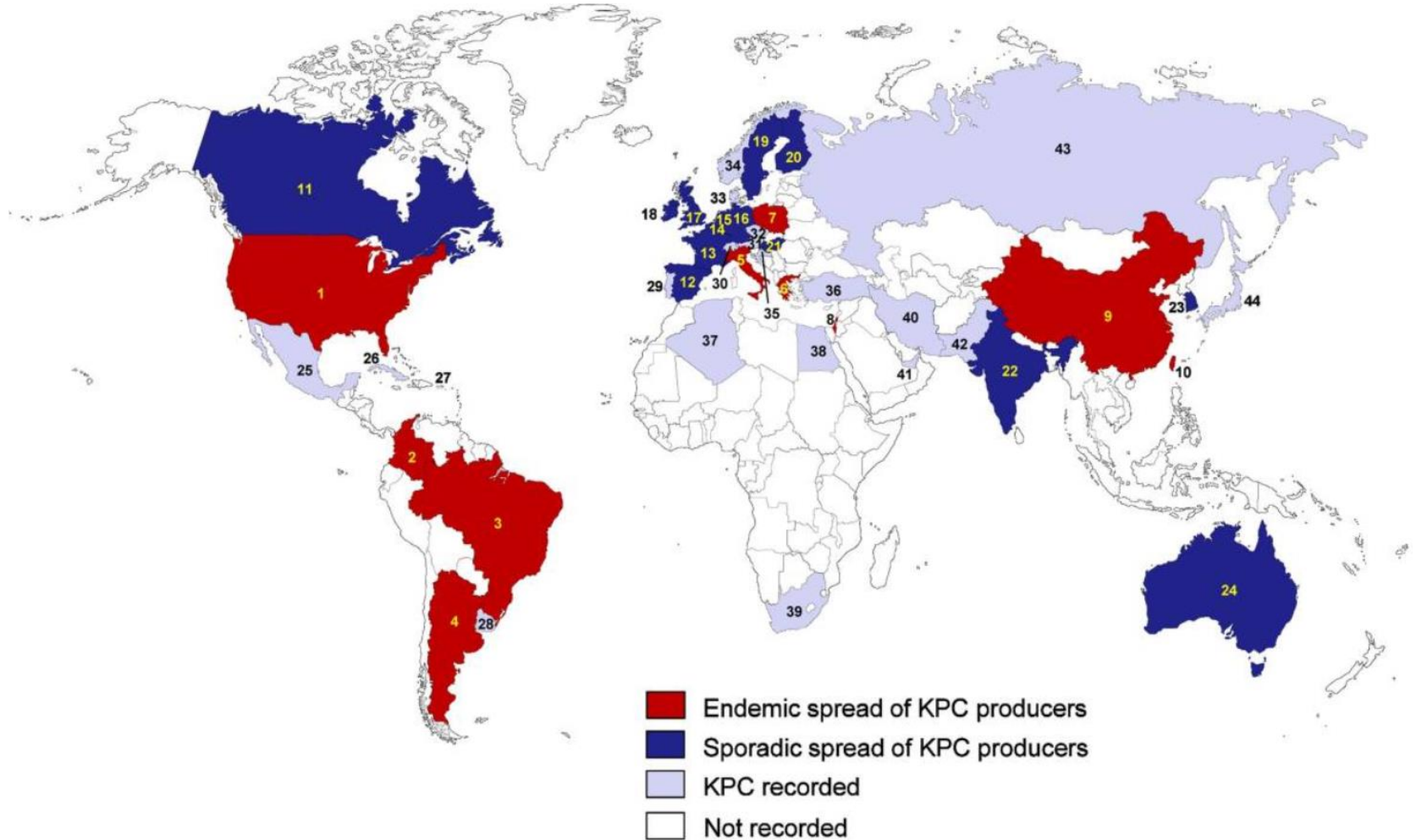
Enzyme, die alle Betalaktamantibiotika inkl. Carbapeneme hydrolysieren

Gen auf Plasmid lokalisiert → Übertragung

## Carbapenemase vom Typ KPC

- Vorwiegend *Klebsiella pneumoniae*
- Gelegentlich *E. coli* und andere Enterobacteriaceae
- Verbreitet in Amerika, teilen Europas, Israel und China
- Immer häufiger Fälle in der Schweiz

Enterobakterien vom Typ KPC





27. August 2010, 17:53 Uhr

Schrift: A A A



## Resistente NDM-1-Bakterien

# Infektionen mit neuem Superbakterium in Österreich

In Österreich sind zwei Infektionen mit der gegen nahezu alle Antibiotika resistenten Bakterie NDM-1 festgestellt worden. Betroffen sind zwei Patienten der Universitätsklinik in Graz, die zuvor im Ausland behandelt wurden.



Die gegen Antibiotika resistenten Bakterien haben jetzt auch Österreich erreicht  
© Jorge Dirckx/AFP

Nach Deutschland haben die neuen super-resistenten Bakterien Österreich erreicht. Das kürzlich unter anderem in Indien entdeckte **Resistenz-Gen NDM-1** (Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase) sei bei zwei Patienten der Universitätsklinik Graz nachgewiesen worden, teilte das österreichische

Gesundheitsministerium am Freitag mit. Beide Patienten hätten sich nach bisherigen Erkenntnissen im Ausland mit den Bakterienstämmen angesteckt.

### MEHR ZUM ARTIKEL



#### Resistente NDM-1-Bakterien

### Das doppelte Antibiotika-Versag

Neue, resistente Bakterien breiten sich aus. In Deutschland wurden NDM-1-Keime nachgewiesen. Ihr Auftreten zeigt, dass wir falsch mit vorhandenen Antibiotika umgehen, und zu wenig Wert auf neue legen. [mehr...](#)



#### Antibiotika

### Die Mikroben-Killer

Verschreibt der Arzt Ihnen bei Husten,



LET US KNOW  
What do you  
think of the  
new *i*?

[News](#)[Opinion](#)[Environment](#)[Sport](#)[Life & Style](#)[Arts & Ents](#)[Travel](#)[Fashion ✕](#)[Food & Drink ✕](#)[Health & Families ✕](#)[House & Home ✕](#)[Gadgets & Tech ✕](#)[Motoring](#)

[Home](#) > [Life & Style](#) > [Health & Families](#) > [Health News](#)

# NHS 'could save millions' by flying patients to India

Experts urge Department of Health to consider using hospitals outside Europe

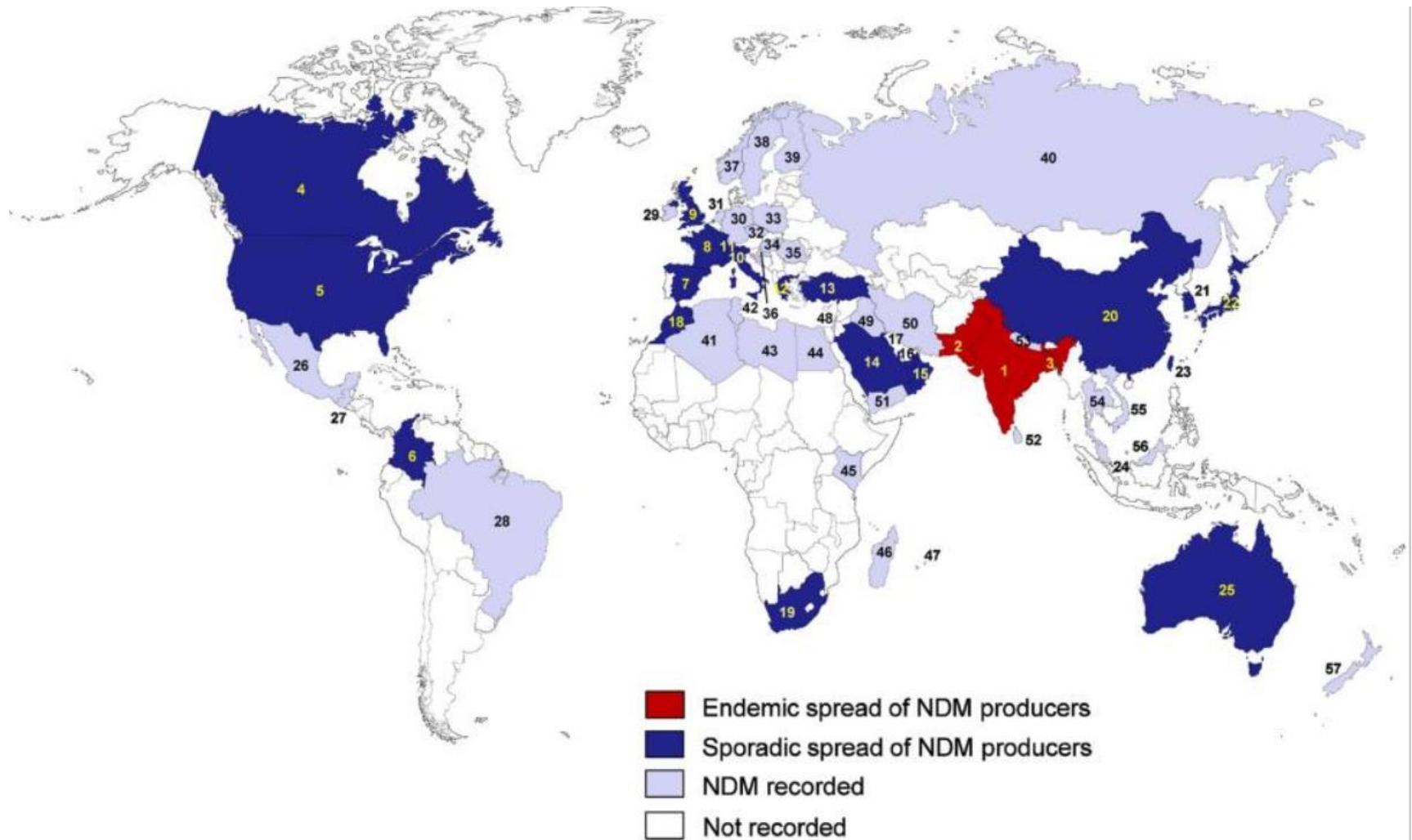
By Nina Lakhani



# Carbapenemase

- Metallobetalaktamase
  - **NDM 1**: Gesundheitsourismus in Indien

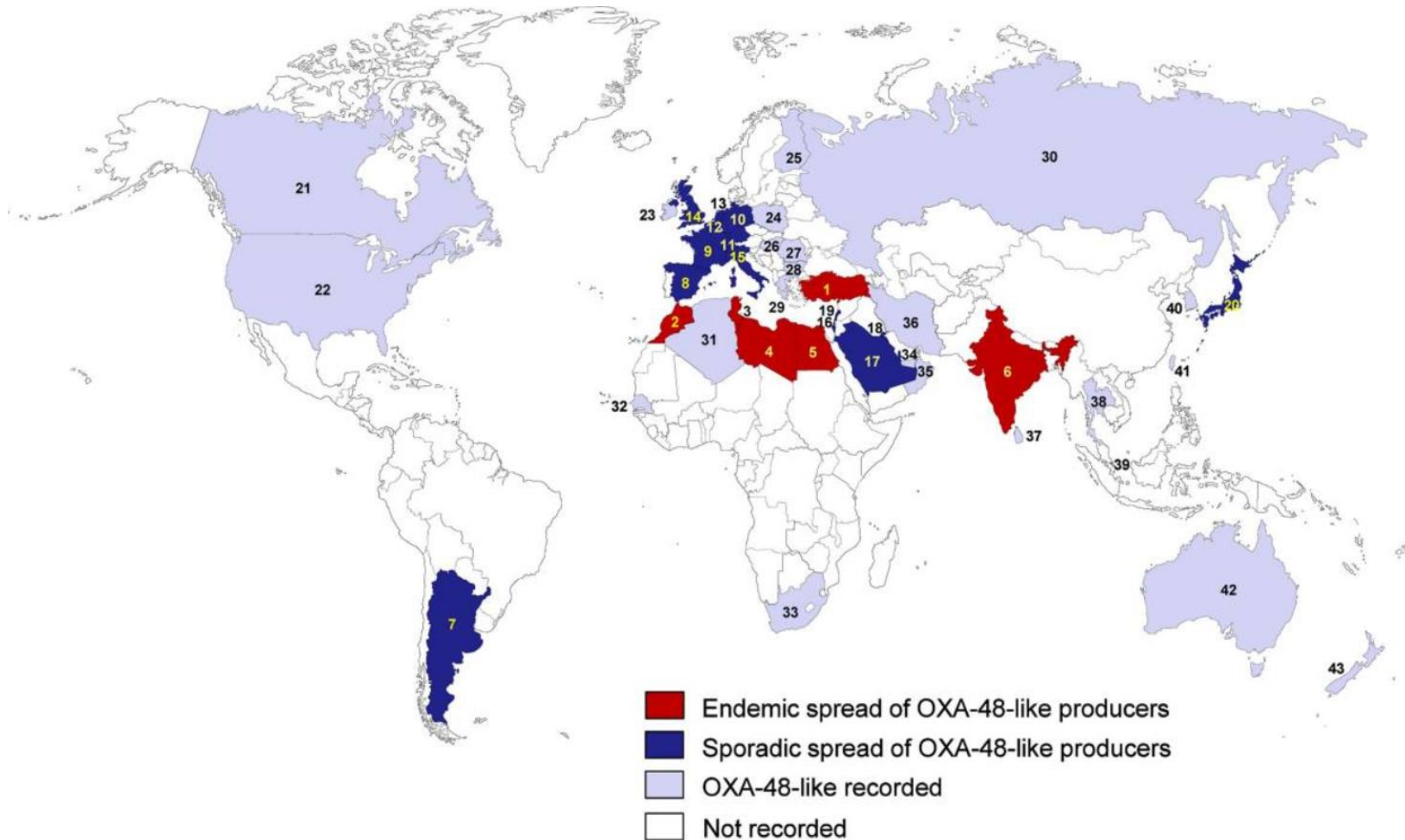
Enterobakterien vom Typ NDM



# Carbapenemase

- Oxa 48
- Weitere Metallobetalaktamase
  - VIM, IMP, SPM, GIM, SIM
- ....

## Enterobakterien vom Typ OXA-48



# Therapeutische Optionen

- Sehr wenige, wenn überhaupt!
- Häufig eine der letzten Optionen ist Colistin
  - Cave dosisabhängige Nephrotoxizität!
  - Neu detektierte Plasmid-kodierte Resistenzen (mcr-1 Gen) !

# Colistin Resistenz auf Plasmiden

- In China häufig in Schweine- und Geflügelfleisch nachgewiesen  
(Lancet infectious diseases 2015)
- Situation in Europa?  
Erster Fall in Dänemark (Sepsis)  
Dezember 2015
- Surveillance in der Schweiz: Bei allen Isolaten mit Carbapenemase muss die Sensibilität auf Colistin getestet werden!

# VRE

## Vancomycin resistente Enterokokken

- Prävalenz in der Schweiz  $< 1\%$
- Outbreak: Bis 2017 in der Schweiz selten
- Klinische Gefahr: selten
  
- Jedoch: Indikator von allgemeiner Hygienesituation in einem Spital!

# Superkeim breitet sich in Berner Spital aus

Trotz sofortiger Isolationsmassnahmen hat sich in den letzten acht Monaten ein Keim auf 230 Patienten des Berner Inselspitals übertragen.



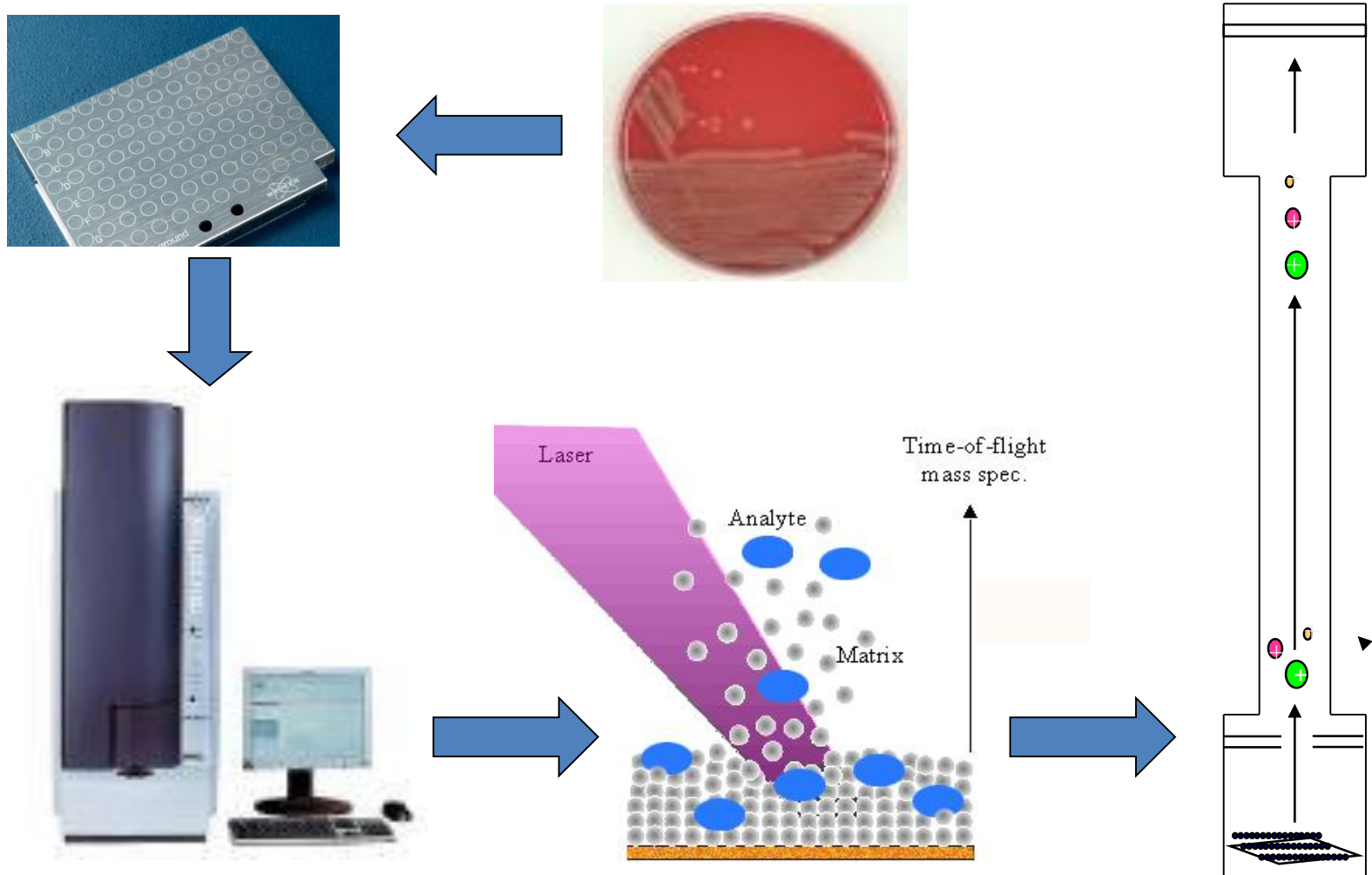
Ausbruch seit Ende 2017, noch nicht vollständig unter Kontrolle  
Ebenfalls kleinere Ausbrüche am Universitätsspital Basel



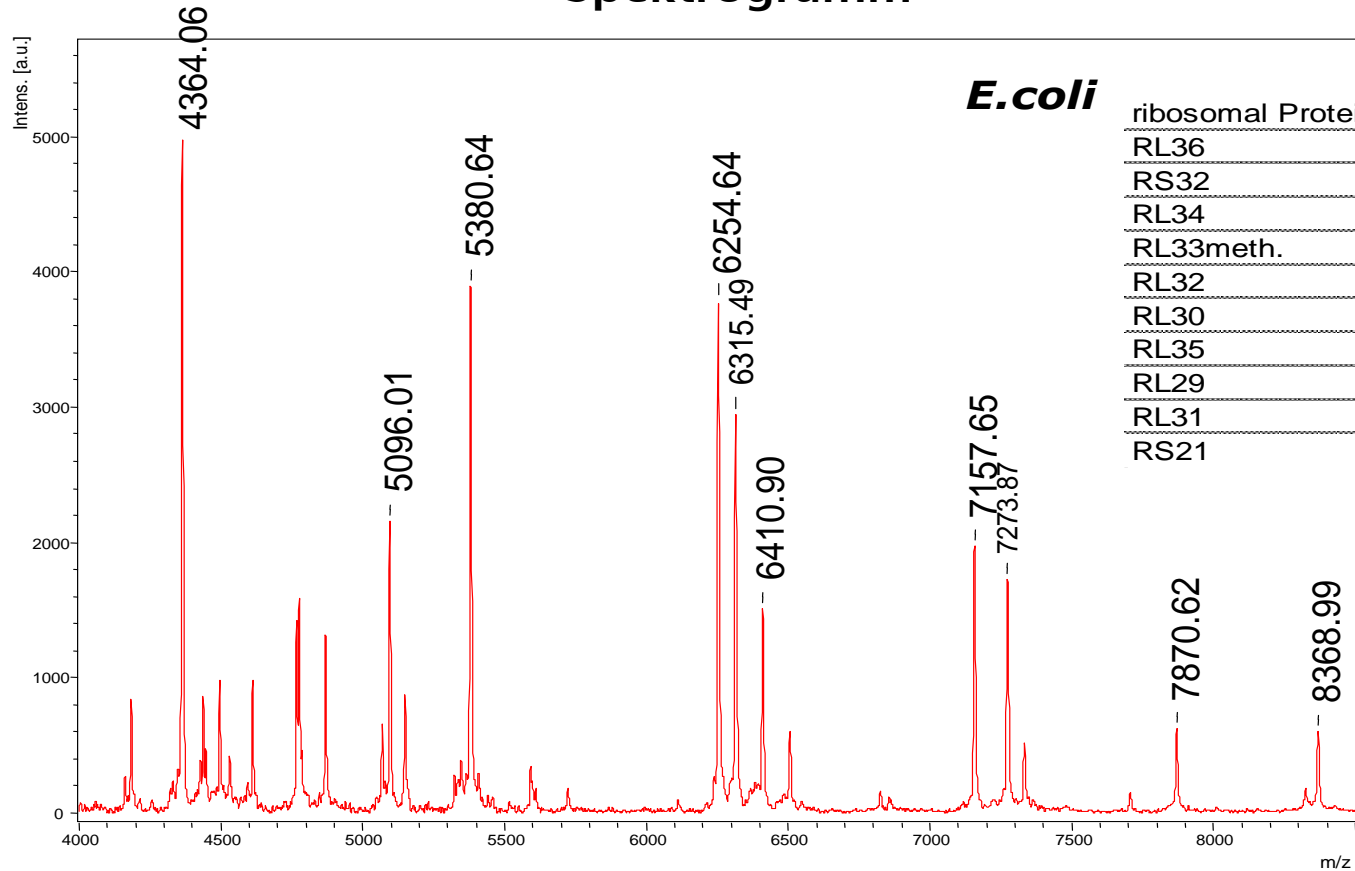
# ESBL Nachweis im Labor



# Bakterienidentifikation in 20 Sekunden mit MALDI TOF MS



## Spektrogramm



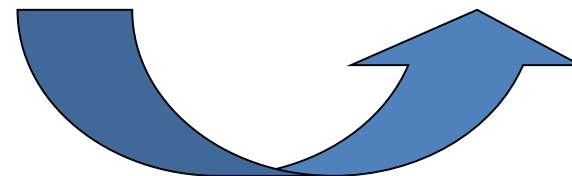
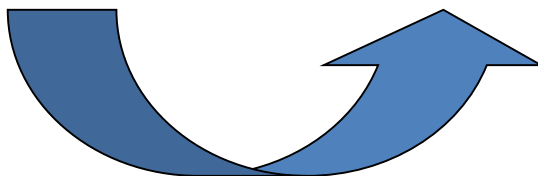
***E.coli***

ribosomal Protein	m/z
RL36	4364,33
RS32	5095,82
RL34	5380,39
RL33meth.	6255,39
RL32	6315,19
RL30	6410,60
RL35	7157,74
RL29	7273,45
RL31	7871,06
RS21	8368,76

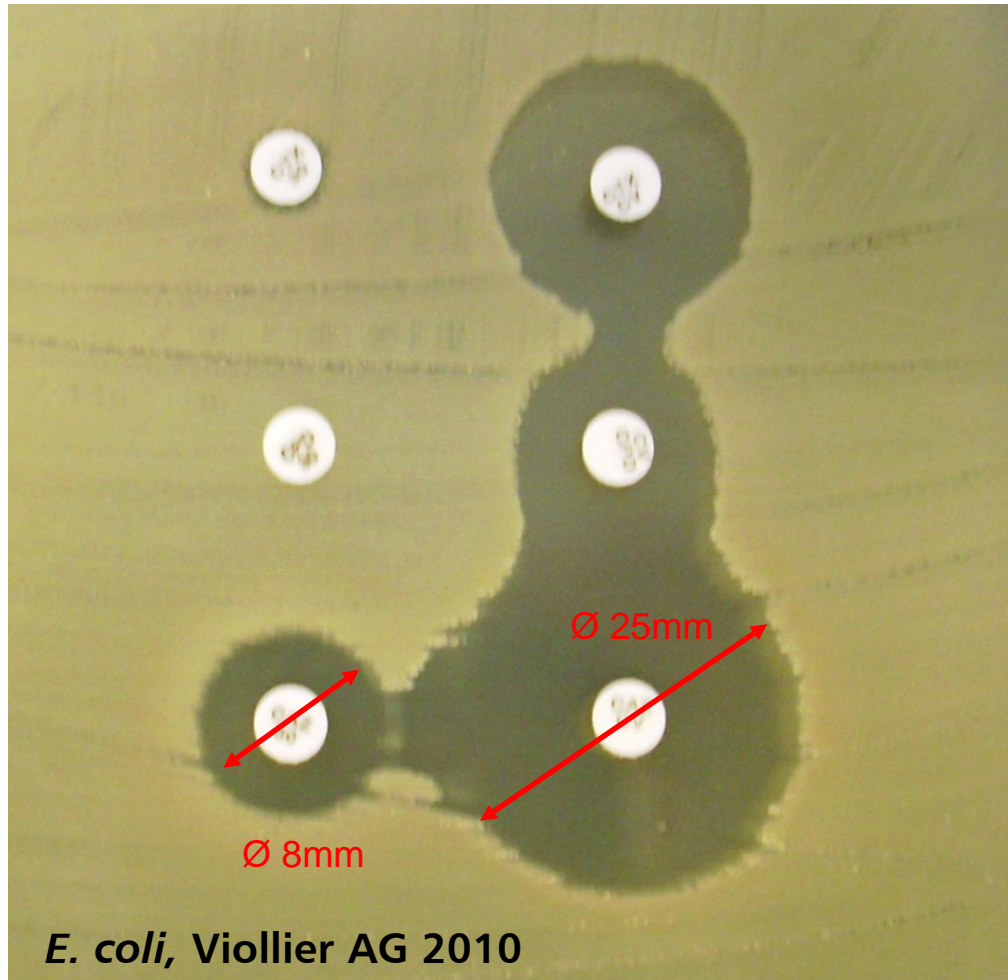
Analyte Name	Analyte ID	Organism (best match)	Score Value	
<a href="#">E2</a> (+++)	referenz	Escherichia coli DH5alpha BRL	2.325	Escher

# Resistenzprüfung

- Automatisierte Methoden (z.B. Vitek 2, bioMérieux), Dauer 6 – 9 h



# ESBL Discs: Cefepim, Cefotaxim und Ceftazidim mit und ohne Clavulansäure



# Labordiagnostik von Carbapenemasen

- Zuverlässige Identifikation von einer Carbapenemase nur molekularbiologisch möglich (mittels PCR)
- Universitäre Referenzlaboratorien und grössere Labors wie Viollier

Und sonst, alles im grünen  
Bereich?

# Effizienz der Antibiotikabehandlung bei Harnwegsinfekten

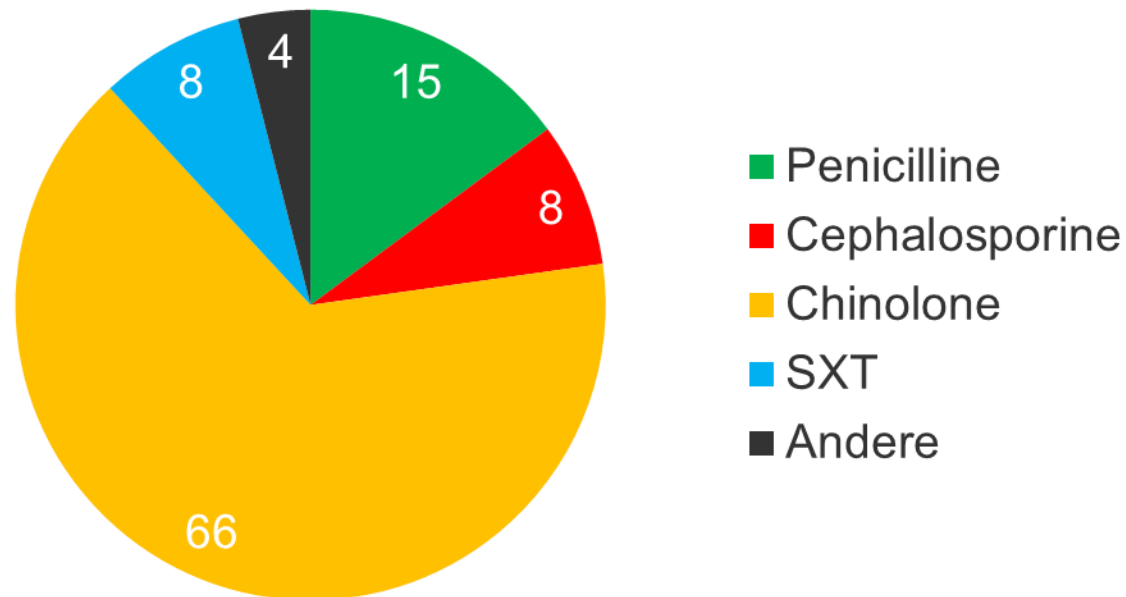
	Therapie		Keine Therapie
Antibiotikum:	Sensibel	Resistent	
Symptomdauer (Tage):	3.3	4.7	4.9

**Bezieht sich auf Symptome, deren Schweregrad als mittel bis schwer empfunden wird**



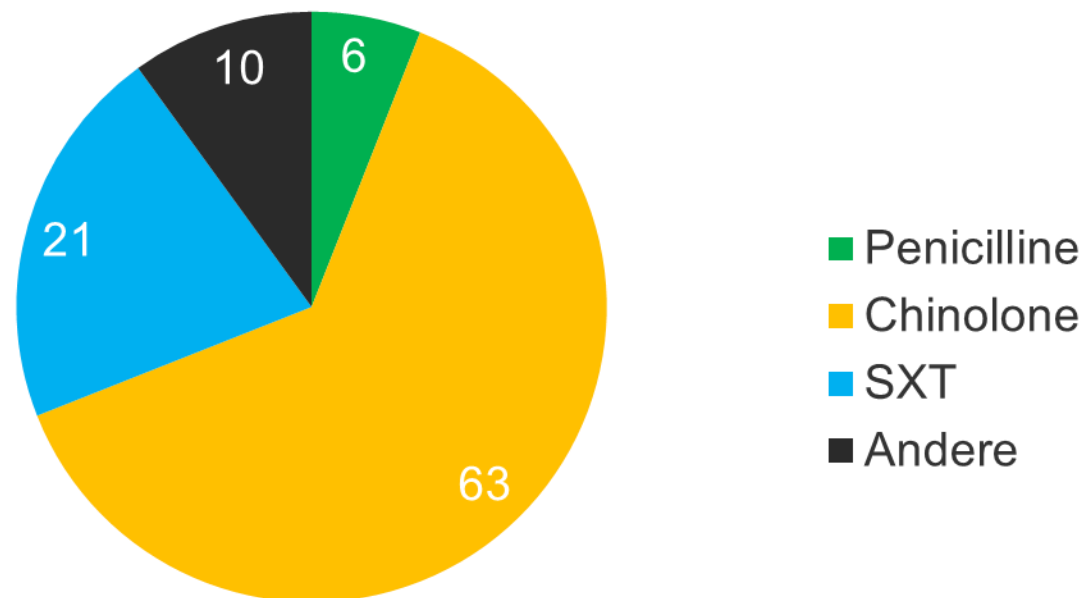
# Empirische ambulante Therapie von HWI

## Pyelonephritis n = 1090

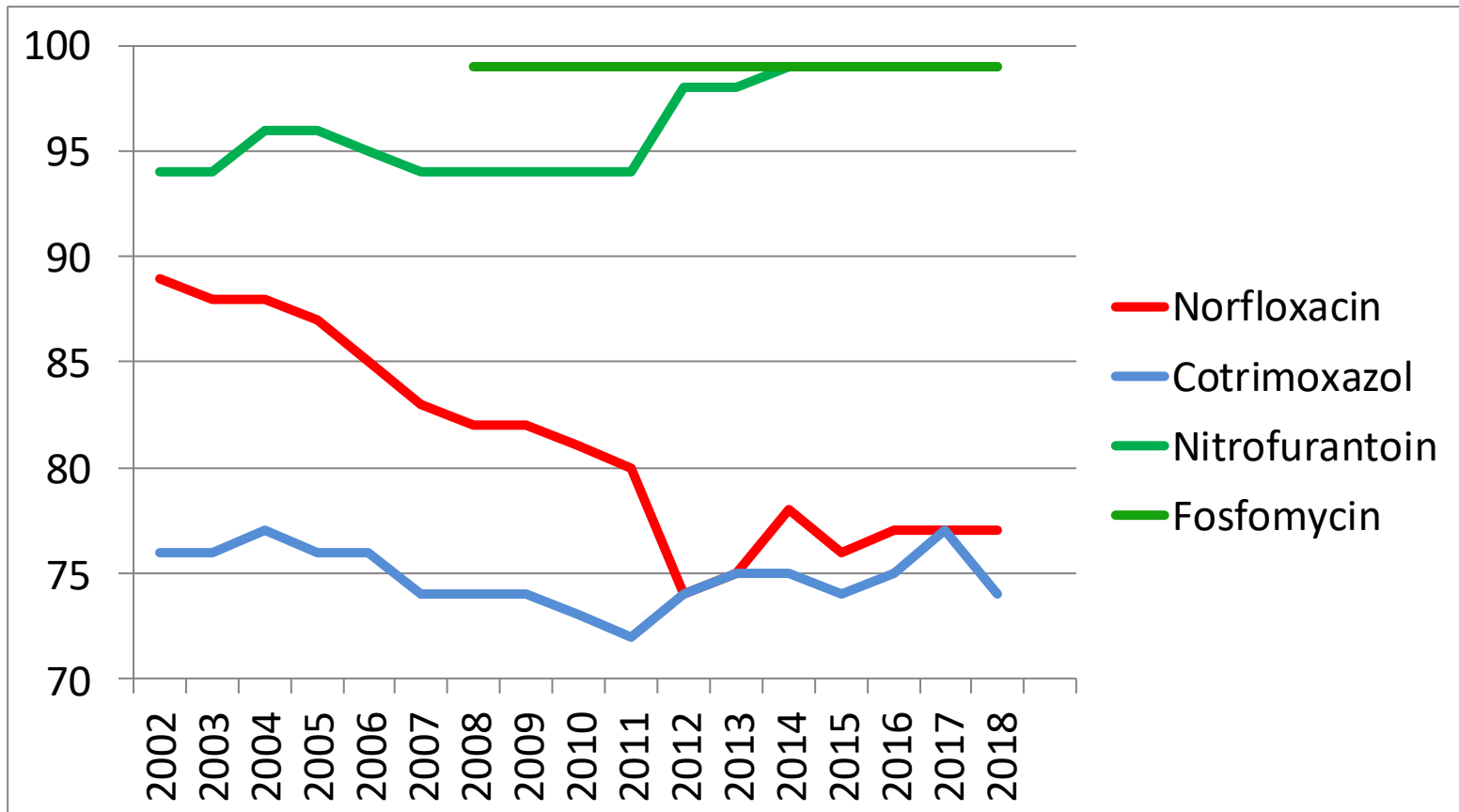


# Empirische ambulante Therapie von HWI

**Zystitis n = 68888**



# *E. coli* Resistenzentwicklung, Viollier AG



Nitrofurantoin und Fosfomycin: Nicht bei Pyelonephritis verwenden  
Cotrimoxazol: kann ausser bei Pyelonephritis trotz in Vitro Resistenz verwendet werden

# Behandlung von HWI

Was ist das Ziel?

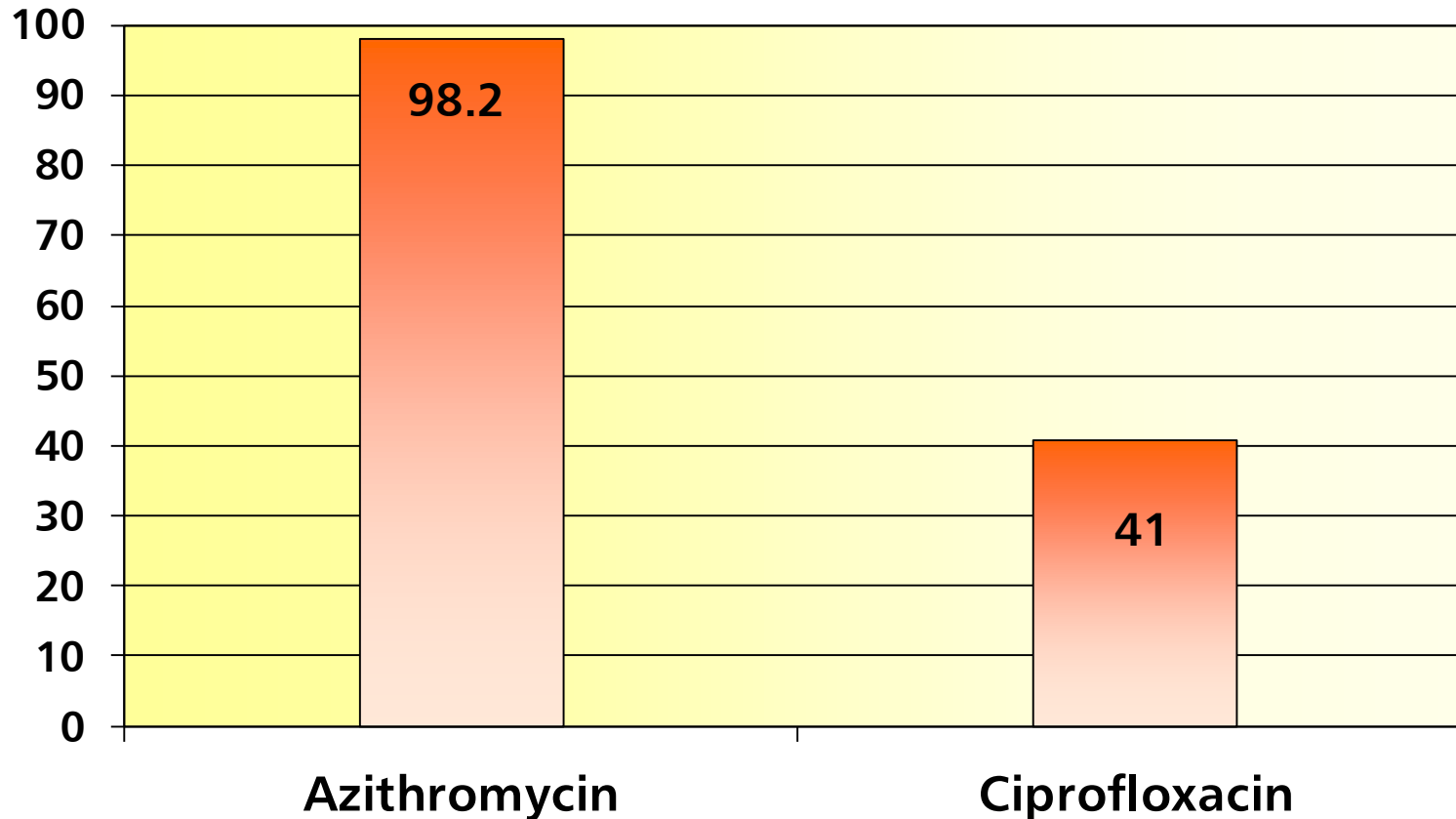
Wirksamkeit von oralen Antibiotika für schwere Infektionen wie

- Pyelonephritis
- Komplizierte HWI bei Risikopatienten

aufrechterhalten durch

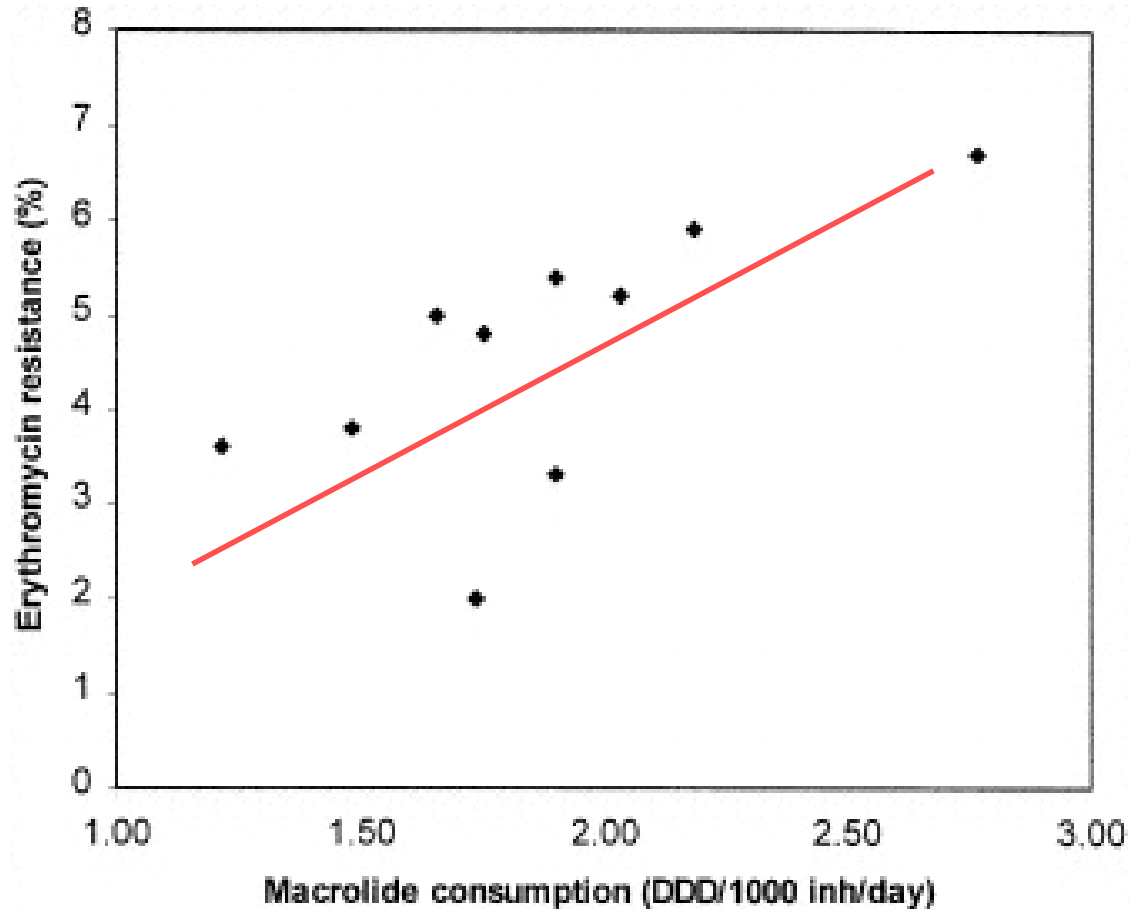
Verminderung des Einsatzes von Chinolonen bei einfachen Zystitiden

# *Campylobacter*; Viollier AG 2018, n = 1002 (Empfindlichkeit in %)



# Pneumokokken, Makrolide

## Einsatz von Makroliden und Resistenzentwicklung, Finnland



# Ursachen für Resistenzentwicklung

- Unnötige Antibiotikagabe: z.B. virale Erkrankung
- Häufiger Einsatz des gleichen Antibiotikums
- Ungeeignetes Antibiotikum
- Breitspektrumantibiotika wenn gezielte Therapie genügt  
Bsp. Chinolone statt Flucloxacillin für *S. aureus*
- Nichteinhalten der vorgeschriebenen Therapiedauer
- Antibiotika in der Tierzucht !!!

# Alternativen zu Antibiotika?

Evidenz vorhanden:

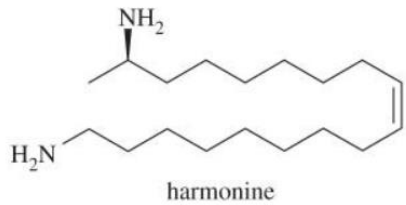
- Faekaltransplantation bei *C. difficile*

Preliminäre Studien, Potential noch unklar

- Antikörper gegen Pathogene oder deren Virulenzfaktoren?
- Probiotika?
- Bakteriophagen?
- Impfungen?
- Insekten und ihre Abwehrmechanismen?



# Alternativen zu Antibiotika?



*The harlequin ladybird: a potential source of new antimicrobial agents.*

# Take home

- Zunahme der multiresistenten Gram neg. Erreger
- Es gibt bereits panresistente Stämme!
- Nicht viel in der Pipeline der Pharmaindustrie...
- Keine Chinolone für banale Zystitiden!
- Massnahmen zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in der Tierzucht!

# Take home

- Alternative, ergänzende Ansätze zu Antibiotikatherapie müssen weiter in kontrollierten Studien überprüft werden
- Ein gezielter Einsatz von Antibiotika ist entscheidend, um die Resistenzentwicklung zu verzögern

