



Antibiotikaresistenz

Was, wenn nichts mehr wirkt?

Dr med Olivier Dubuis, Viollier AG

guardian.co.uk

[News](#) | [Sport](#) | [Comment](#) | [Culture](#) | [Business](#) | [Money](#) | [Life & style](#) | [1](#)

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

Are you ready for a world without antibiotics?

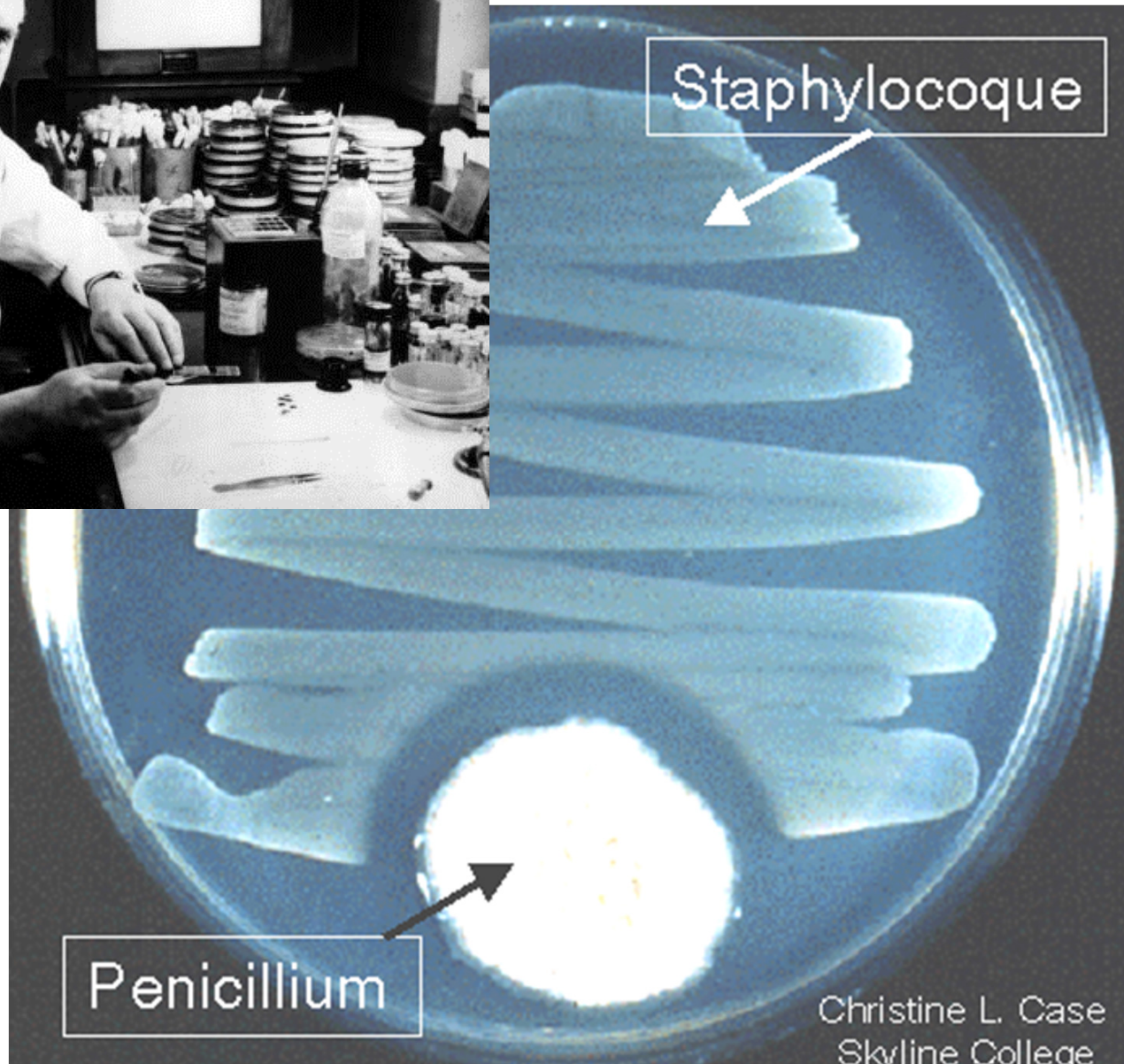
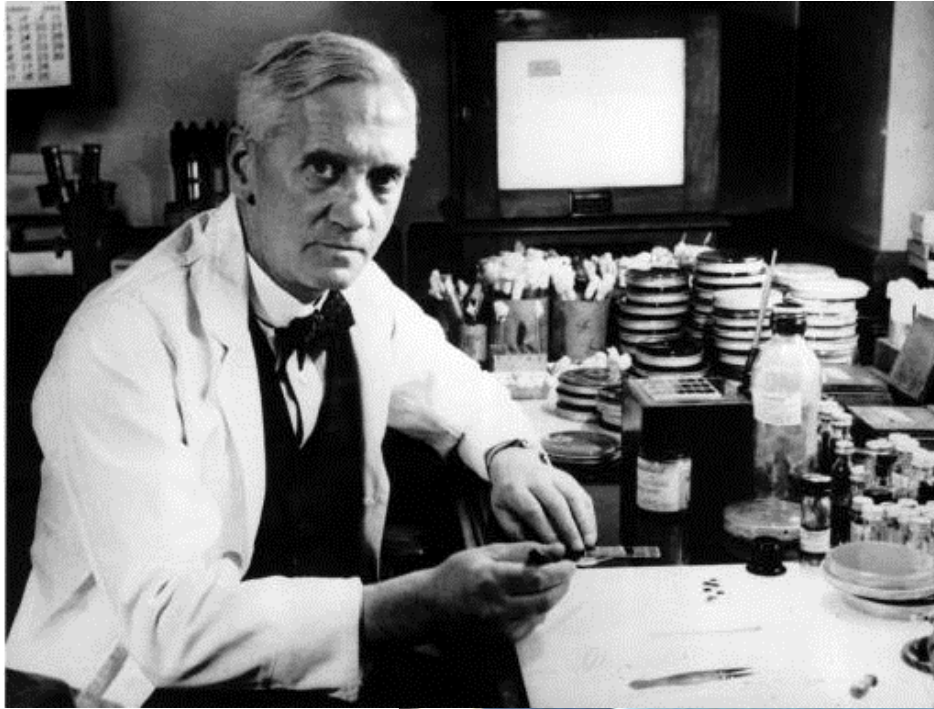
Antibiotics are a bedrock of modern medicine. But in the very near future, we're going to have to learn to live without them once again. And it's going to get nasty



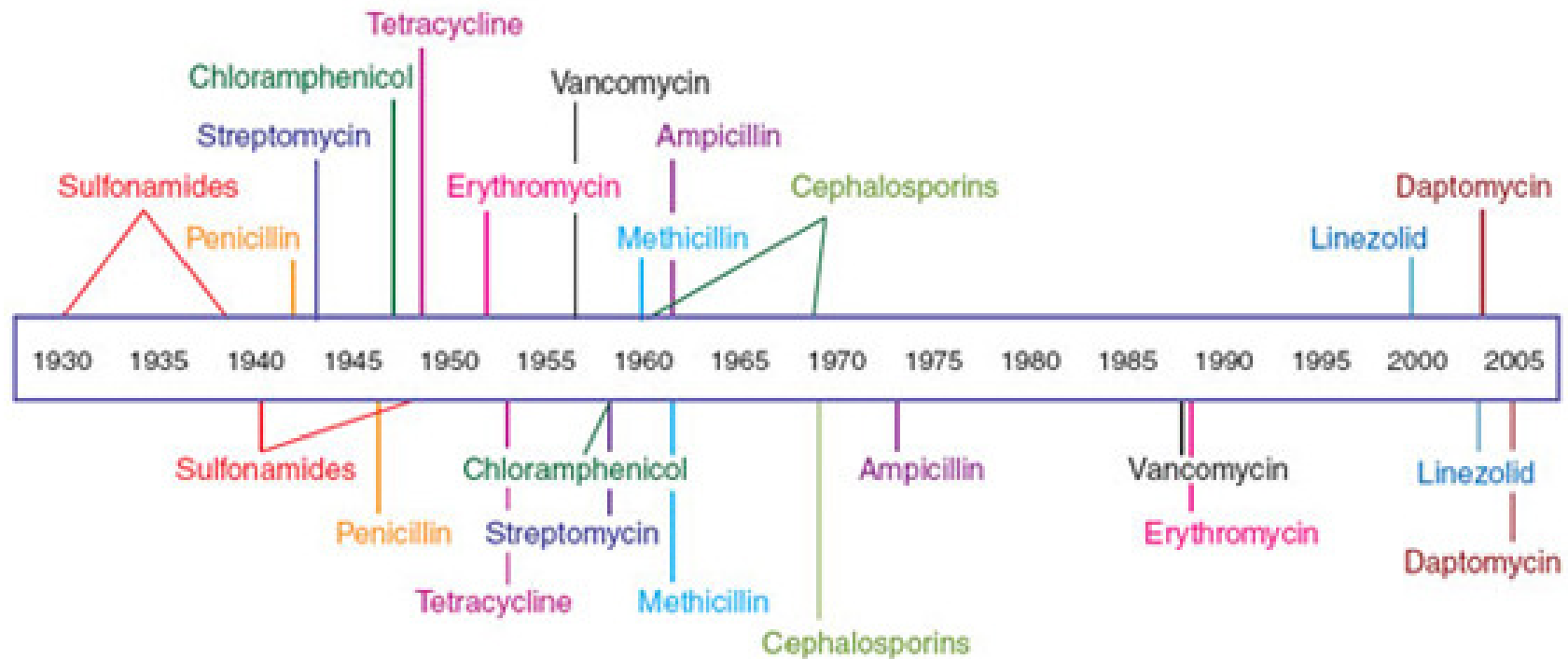
Sarah Boseley

The Guardian, Thursday 12 August 2010

[Article history](#)

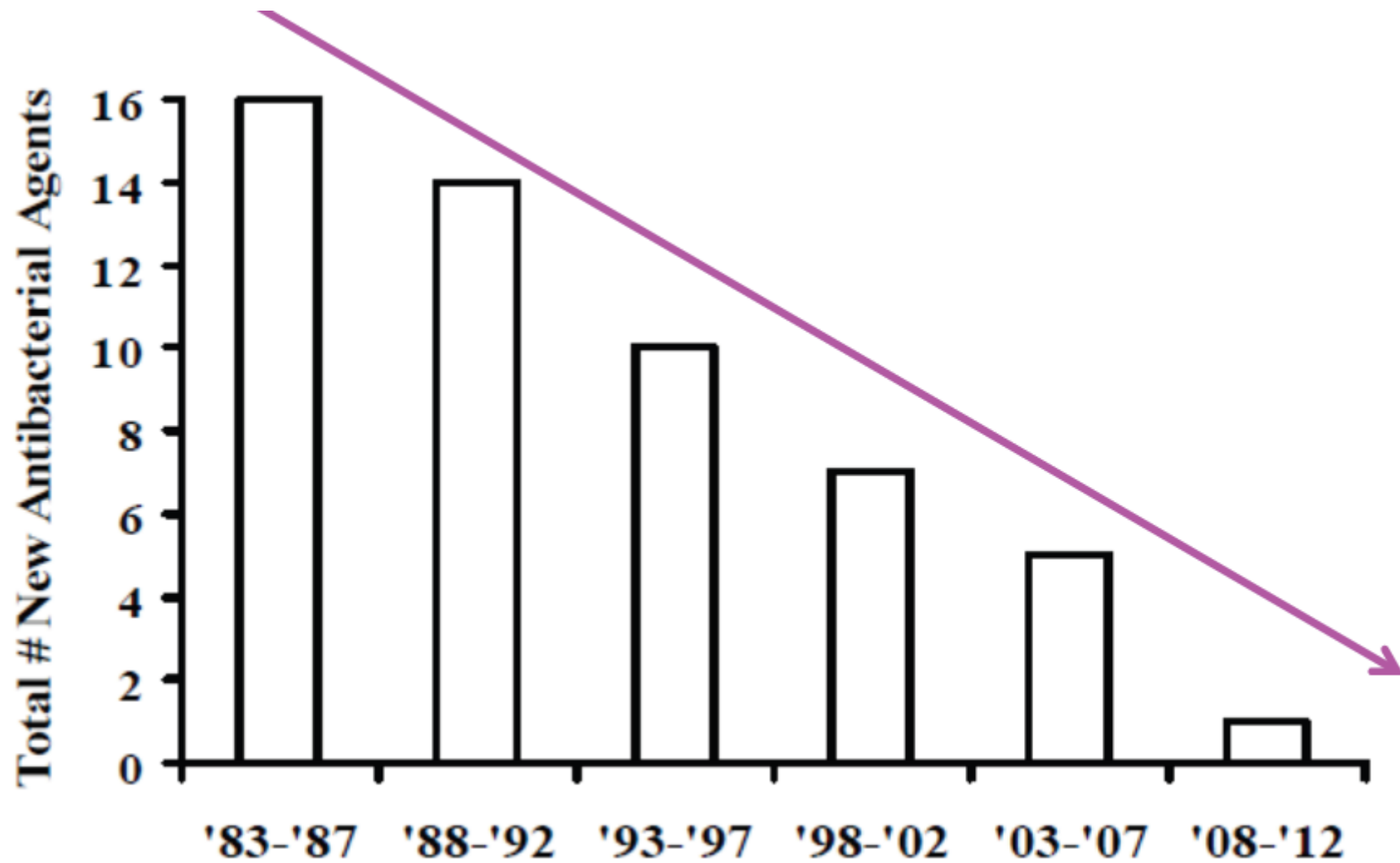


Antibiotikum Einführung



Resistenzentwicklung





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

TOP STORIES IN BUSINESS

1 of 12

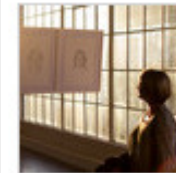


🔑 Your Car: The Ultimate Mobile Device



2 of 12

🔑 Blackstone Invests in Crocs



The Best Ads of

BUSINESS

U.S. to Fund Glaxo's Research on Antibiotics



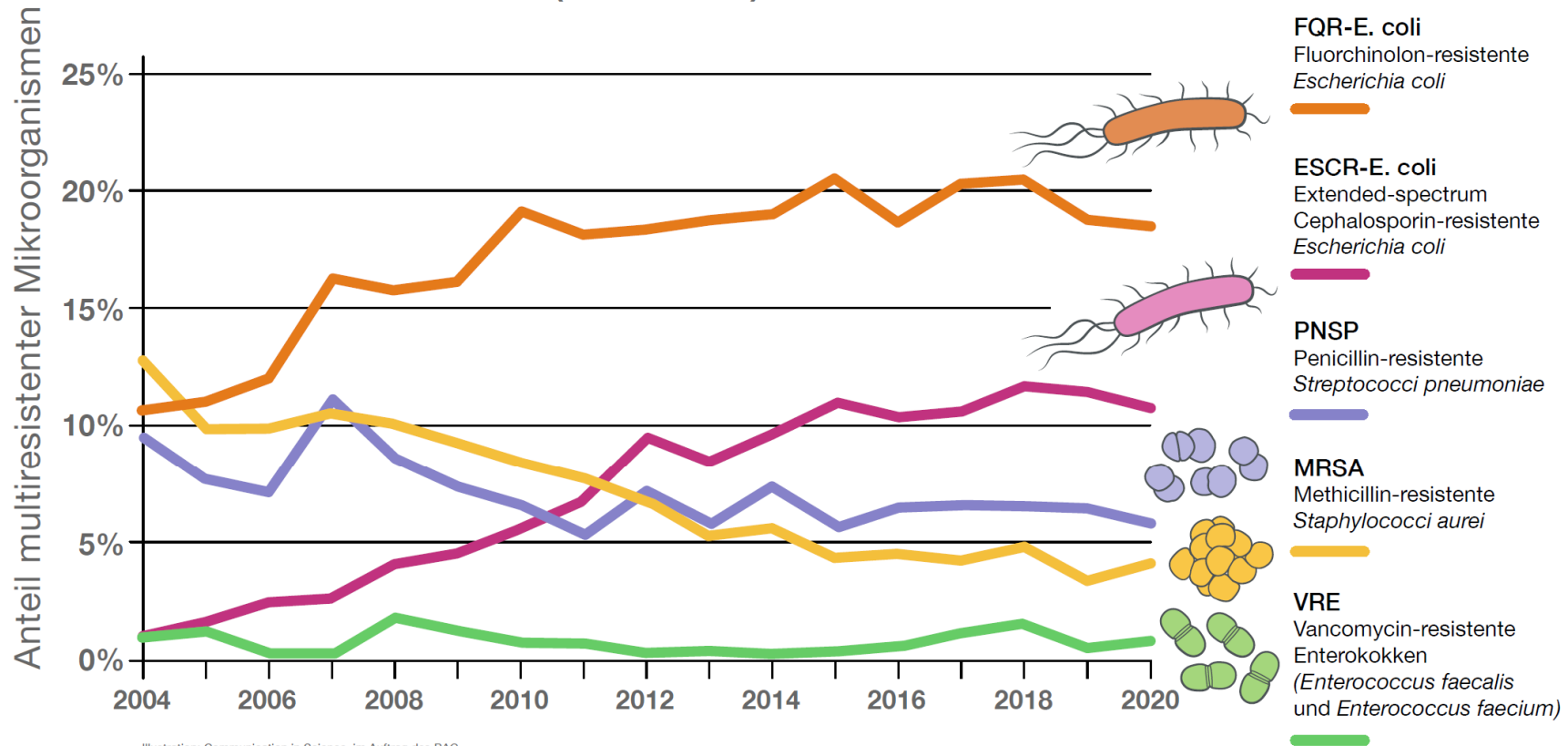
CHF1 A WEEK *for* 12 WEEKS



EXCLUSIVE SUBSCRIBER CONTENT FOR FULL ACCESS, LOGIN OR

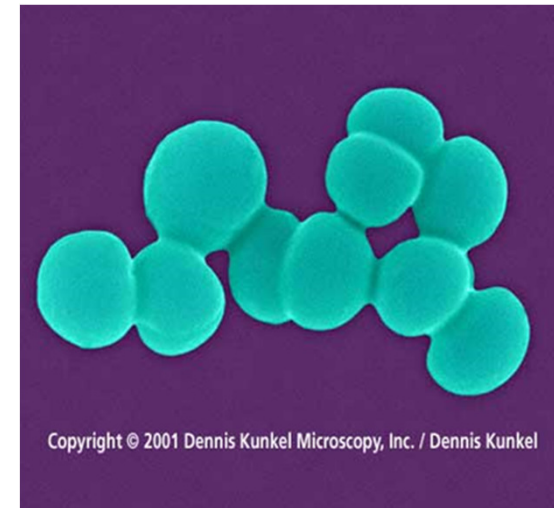
SUBSCRIBE NOW

Anteil multiresistenter Mikroorganismen (%) in invasiven Isolaten (anresis.ch)



Staphylococcus aureus

- Trägerrate 20-40%
- Häufigste Ursache von Infektionen im Spital und in der ambulanten Praxis



Methizillin resistente *S. aureus* (MRSA)

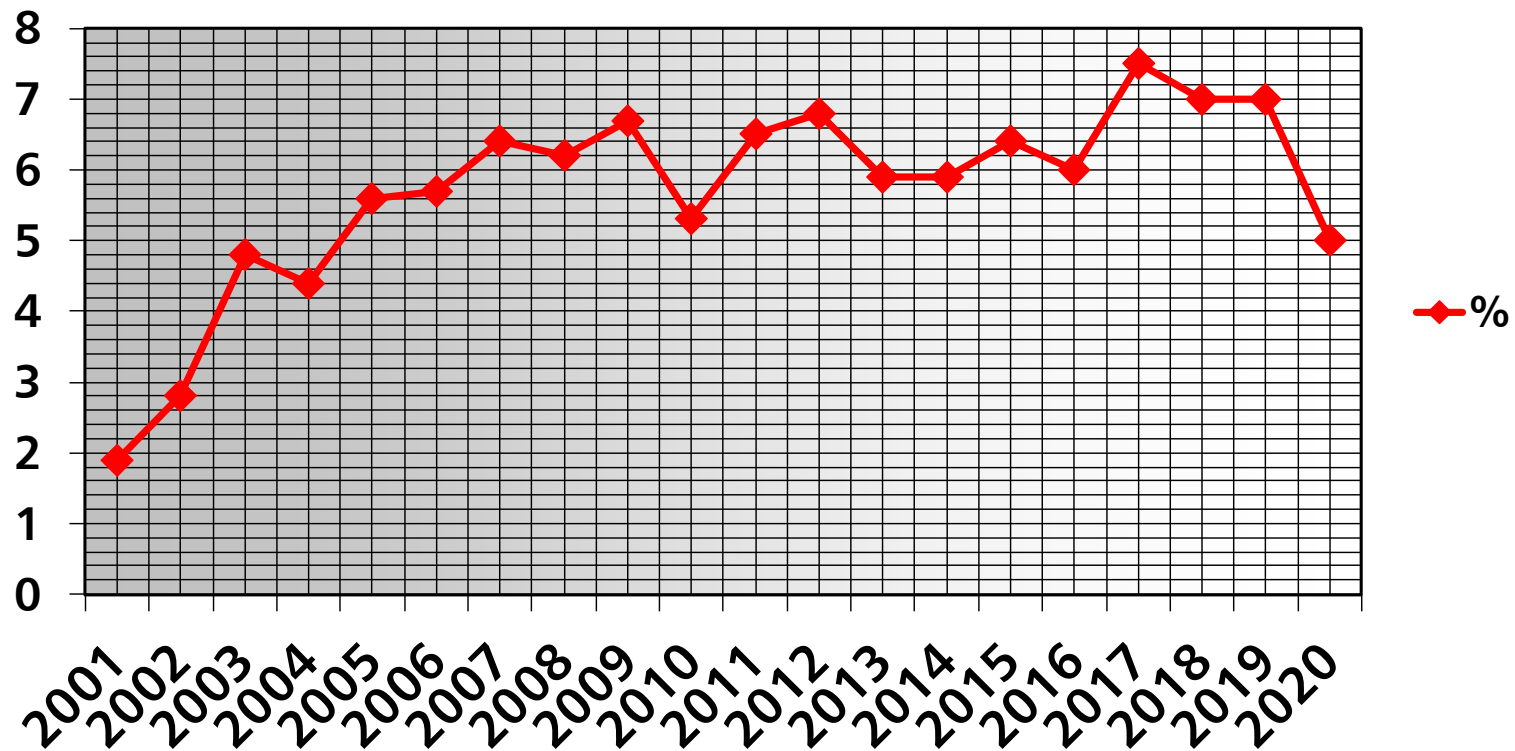
- ⇒ Resistent gegen alle Betalaktame
(Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme)
- Resistenzgen *mecA*
- Klonalität: die gleichen Stämme werden
übertragen
- Früher: Nosokomiales Problem
- Aktuell: Auch bei ambulanten Patienten
ohne Risikofaktoren



MRSA
Methicillin-resistente
Staphylococci aurei



MRSA Viollier AG



Fallbeispiel, 2012



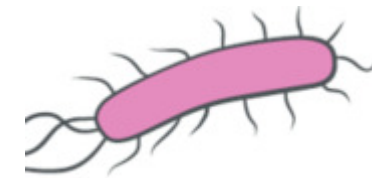
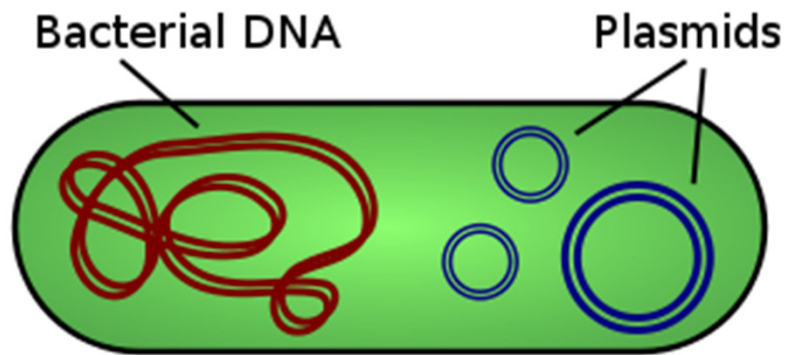
- Mann, 24 Jahre alt, CH
- Rollerunfall während Ferien in Norditalien
- Zunächst Hospitalisation vor Ort, dann Repatriierung in eine Schweizer Rehabilitationsklinik
- Entwicklung eines HWI bei liegendem DK

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

ESBL

Extended **s**pectrum **b**etalactamases

- Resistenz gegen 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



ESCR-E. coli
Extended-spectrum
Cephalosporin-resistente
Escherichia coli



ESBL

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

High prevalence of extended-spectrum- β -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.

ESBL

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

Bild.de NEU REGISTRIEREN | LOGIN

AKTUELL VIDEO THEMEN COMMUNITY DER TAG BEI BILD.DE

HOME NEWS POLITIK GELD UNTERHALTUNG SPORT LIFESTYLE RATGEBER

Home > News > EHEC > 53 Tote, 4000 infizierte: So brutal wütete EHEC in Deutschland



ALLES ZUM THEMA EHEC

Empfehlen 0

ÜBER 4000 ERKRANKEN AN DEN KILLER-KEIMEN, 53 STERBEN

EHEC macht den Deutschen Angst

Vergrößern



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

Carbapenemase vom Typ KPC

- Vorwiegend *Klebsiella pneumoniae*
- Gelegentlich *E. coli* und andere Enterobacteriaceae
- Verbreitet in den USA, Griechenland und Israel
- Immer häufiger Fälle in der Schweiz



27. August 2010, 17:53 Uhr

Schrift: A A A



Drucken



Versenden



Twitttern



Bookmarken



Teilen



Share

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,

Carbapenemase

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



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

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

Carbapenemasen

- Oxa 48
- Weitere Metallobetalaktamasen
 - VIM, IMP, SPM, GIM, SIM
-

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 von Sepsis in Dänemark Dezember 2015
- Surveillance ist vorgesehen, auch in der Schweiz

Blick.ch

e-Paper Leserreporter Shop Login

Home **News** Sport People Unterhaltung

Schweiz Regional Ausland Politik Wirtschaft Wetter Bilder

Blick.ch » News » Schweiz » Westschweiz » Spital kämpft gegen übles Bakterium

News für **Blick?** SMS oder MMS an **8989** ★★★★★

Westschweiz

Spital kämpft gegen übles Bakterium

PAYERNE VD - Im Spital der Broye ist ein antibiotika-resistentes Bakterium aufgetaucht. Damit es sich nicht verbreitet, sind Massnahmen eingeleitet worden, darunter ein Aufnahmestopp an der chirurgischen Abteilung des Spitals.

Aktualisiert um 20:31 | 03.02.2011

Ein Patient, der sich im Dezember im Interkantonalen Spital der Broye (HIB) und im Universitätsspital Lausanne aufgehalten hatte, erkrankte wegen der Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) an einer Infektion der Harnwege. Die Suche nach der Ursache ergab, dass 15 weitere Patienten des HIB Träger dieses Bakteriums waren.

Regional-Radar

» **Mehr zu PAYERNE VD und Umgebung**

VRE

Vancomycin resistente Enterokokken

- Prävalenz in der Schweiz < 1%
- Outbreak: Selten
- Klinische Gefahr: selten

- Jedoch: Indikator von allgemeiner Hygienesituation in einem Spital!



VRE
Vancomycin-resistente
Enterokokken
(*Enterococcus faecalis*
und *Enterococcus faecium*)



[Nachrichten](#) > [Wissenschaft](#) > [Natur](#) > [Infektionskrankheiten](#) > [Candida Auris: Der rätselhafte Killerpilz - News aus Boston](#)

Tödliche Infektionen

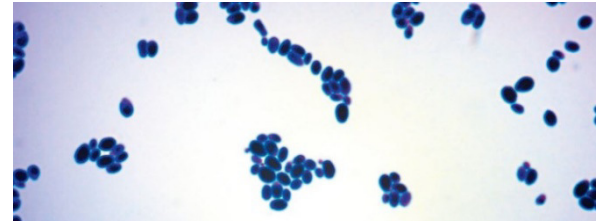
Der Killerpilz, der aus dem Nichts kam

Der seltene Pilz Candida auris kursiert in Krankenhäusern weltweit und tötet Patienten. Warum tauchte er so plötzlich auf - und wieso grassiert er ausgerechnet jetzt?

Aus Boston berichtet [Johann Grolle](#) ▼



- Multiresistenter Sprosspilz, kann nur mit Maldi ToF identifiziert werden



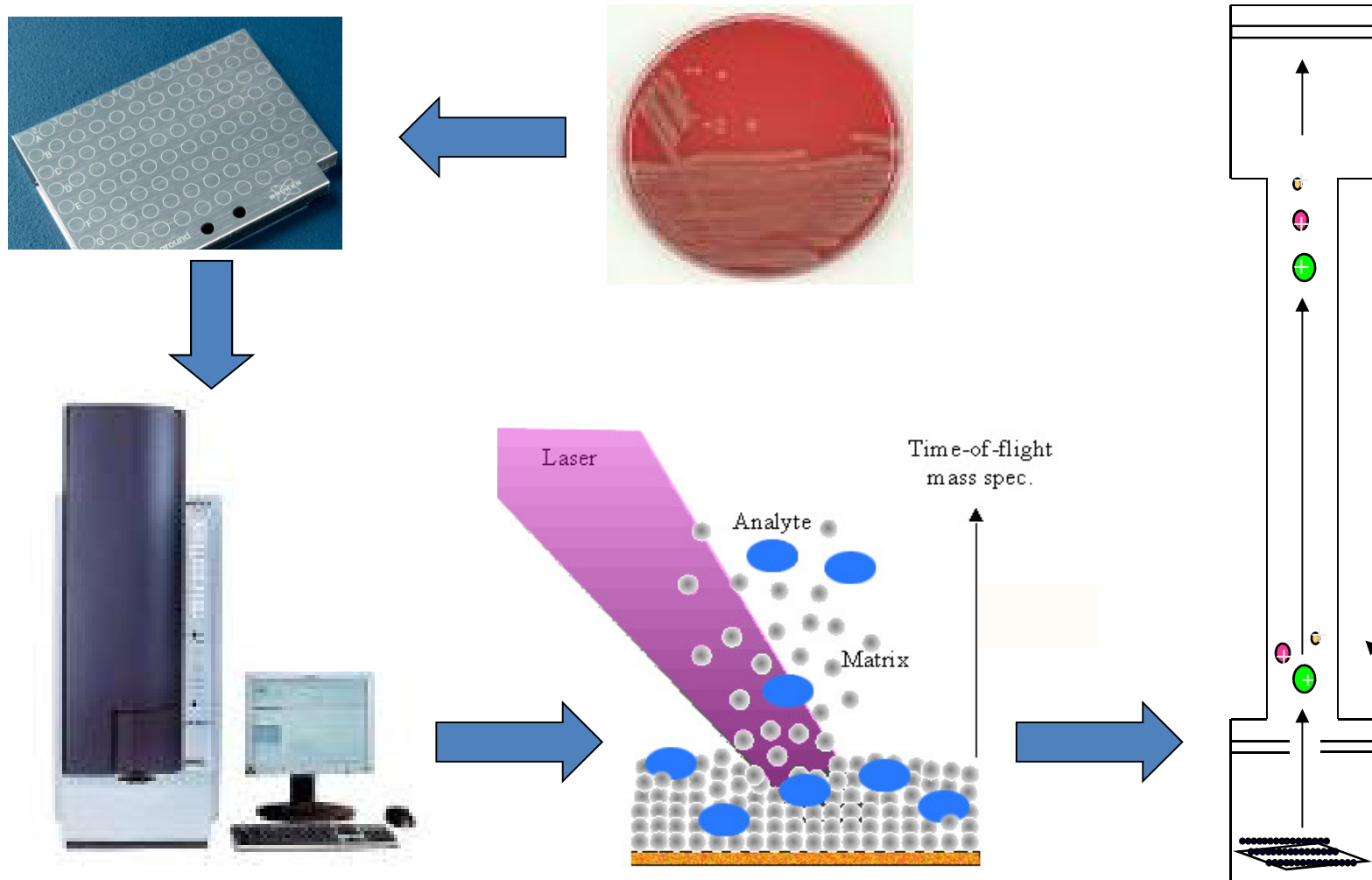
- Erst 2009 zum ersten Mal in Japan bei einer Patientin mit Ohrinfektion nachgewiesen -> *C. auris*
- Schwere invasive Infektionen mit hoher Mortalität (30-70%) v.a. bei Patienten auf Intensivstationen und immunsupprimierten Patienten

- Ausbrüche in Spitälern beschrieben und gefürchtet
- Ausbreitung nimmt weltweit zu. Die meisten Fälle werden in Asien gefunden. In Europa Outbreaks v.a. UK und Spanien
- Bereits drei einzelne Fälle in der Schweiz
- Überlebt lange auf trockene Oberflächen
- Resistent auf viele Oberflächenreinigungsmittel und daher extrem schwer zu beseitigen
- Screening Axilla und Inguina v.a. bei repatriierten Patienten empfohlen

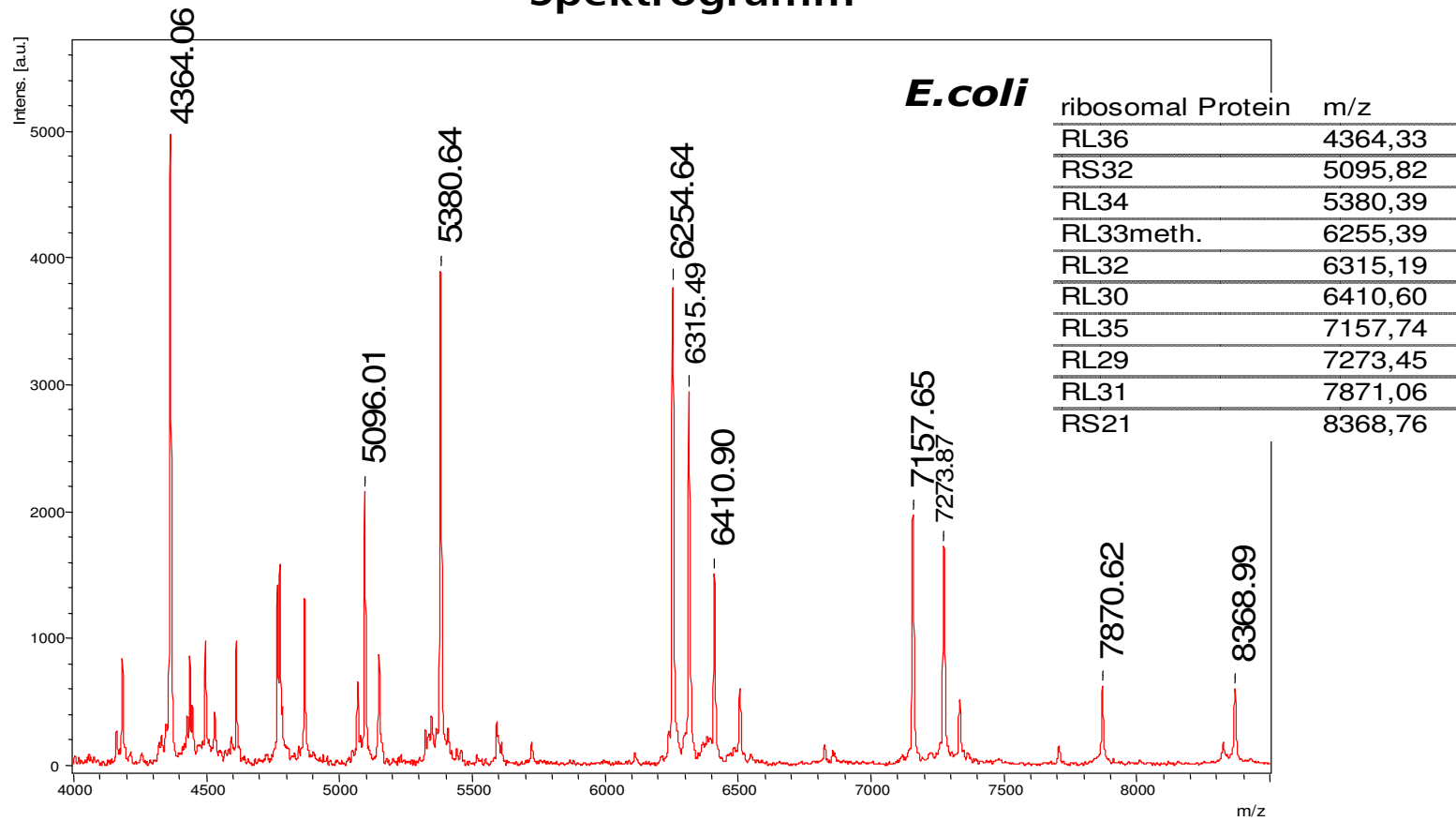
Nachweis von multiresistenten Bakterien im Labor am Beispiel ESBL



Bakterienidentifikation in 20 Sekunden mit Maldi ToF MS



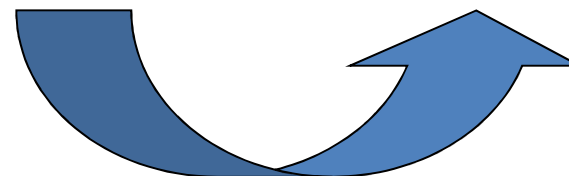
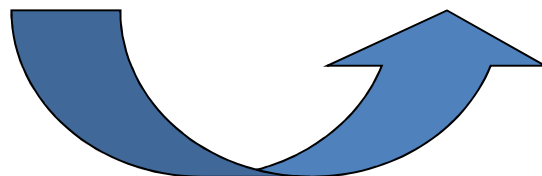
Spektrogramm



Analyte Name	Analyte ID	Organism (best match)	Score Value	
E2 (+++)	referenz	Escherichia coli DH5alpha BRL	2.325	Escher

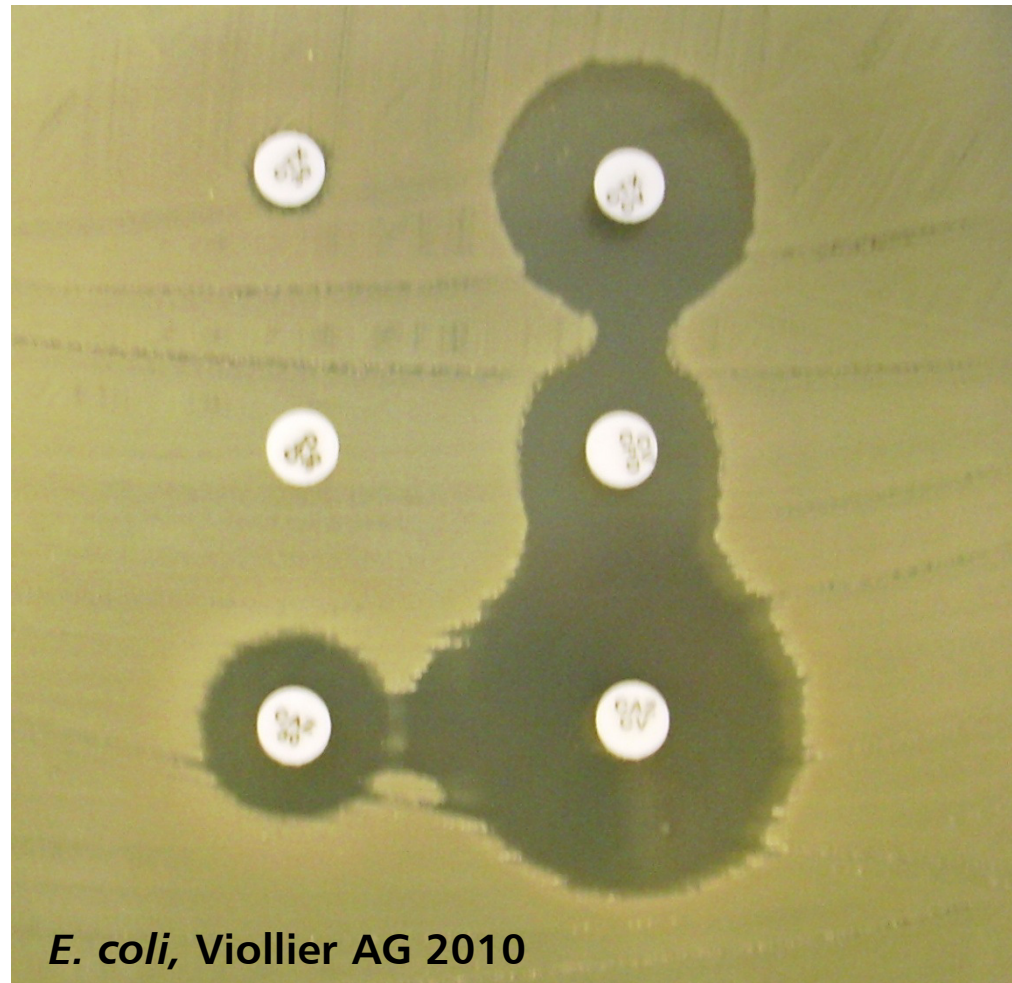
Resistenzprüfung

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





ESBL Discs: cefpodoxim, cefotaxim und ceftazidim mit und ohne Clavulansäure



Labordiagnostik von Carbapenemasen

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

Und sonst, alles im grünen
Bereich?

Effizienz der Antibiotikabehandlung bei Harnwegsinfekten

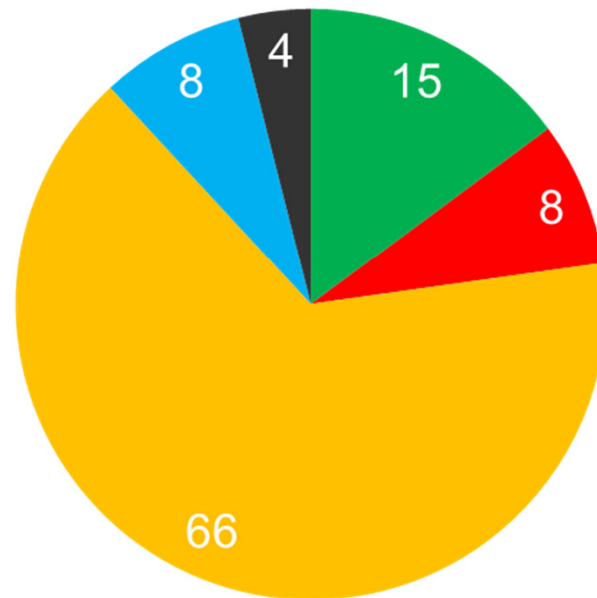


	Therapie		Keine Therapie
Antibiotikum:	Sensibel	Resistent	
Symptomdauer (Tage):	3.3	4.7	4.9

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

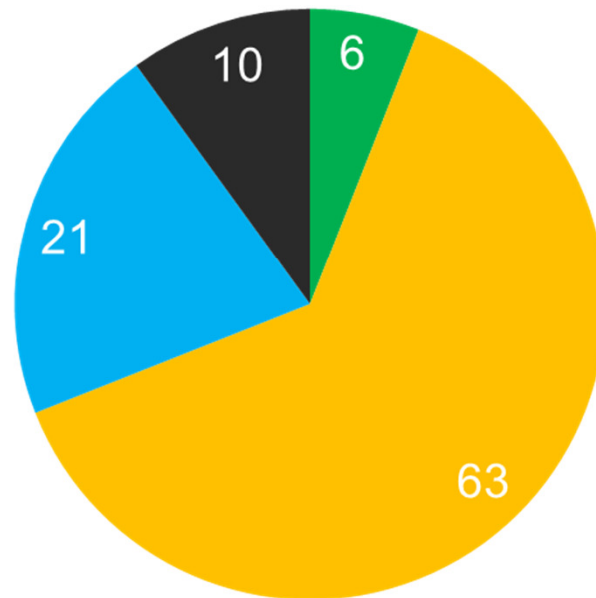
Empirische ambulante Therapie von HWI

Pyelonephritis n = 1090

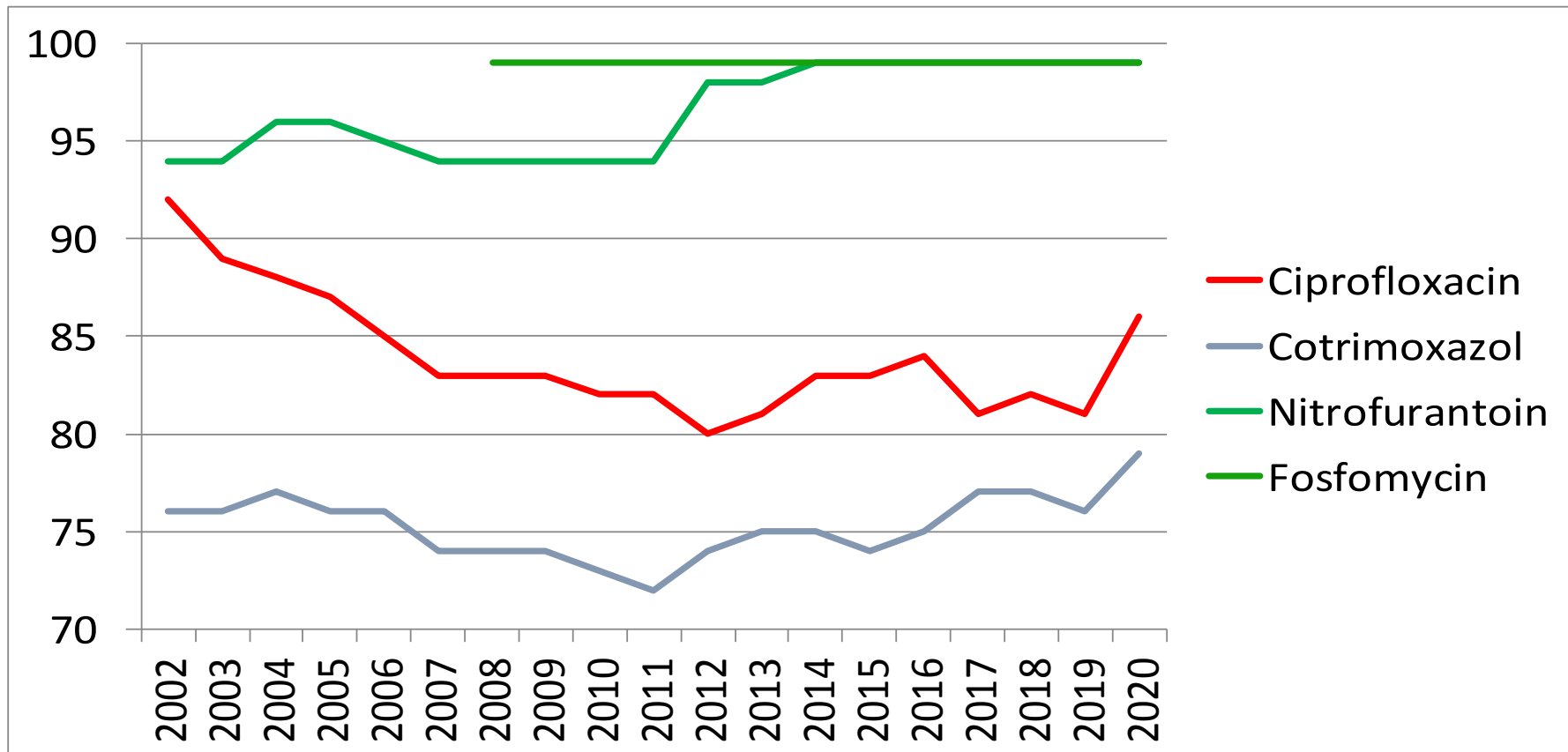


Empirische ambulante Therapie von HWI

Zystitis n = 68888

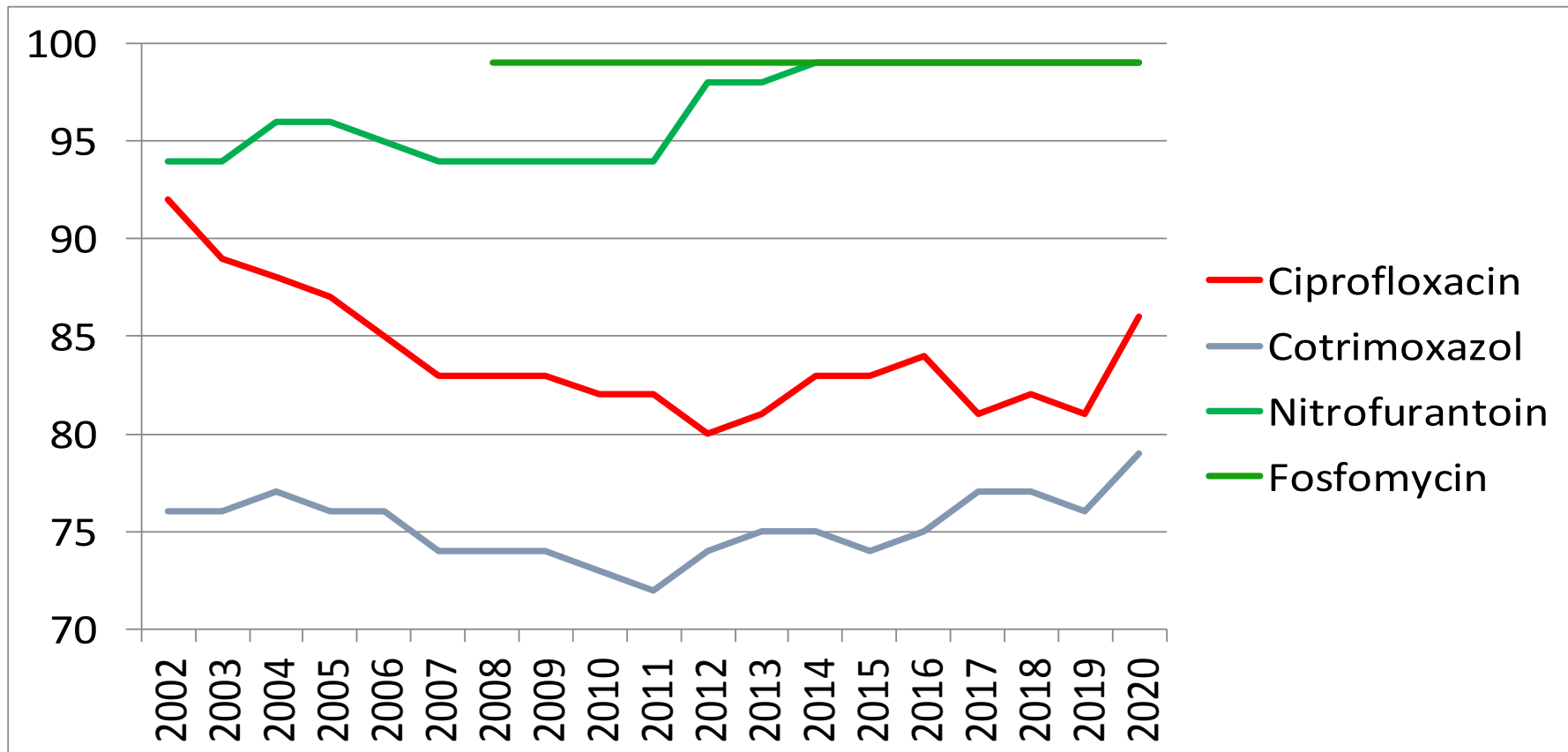


E. coli Resistenzentwicklung, Viollier AG



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

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?

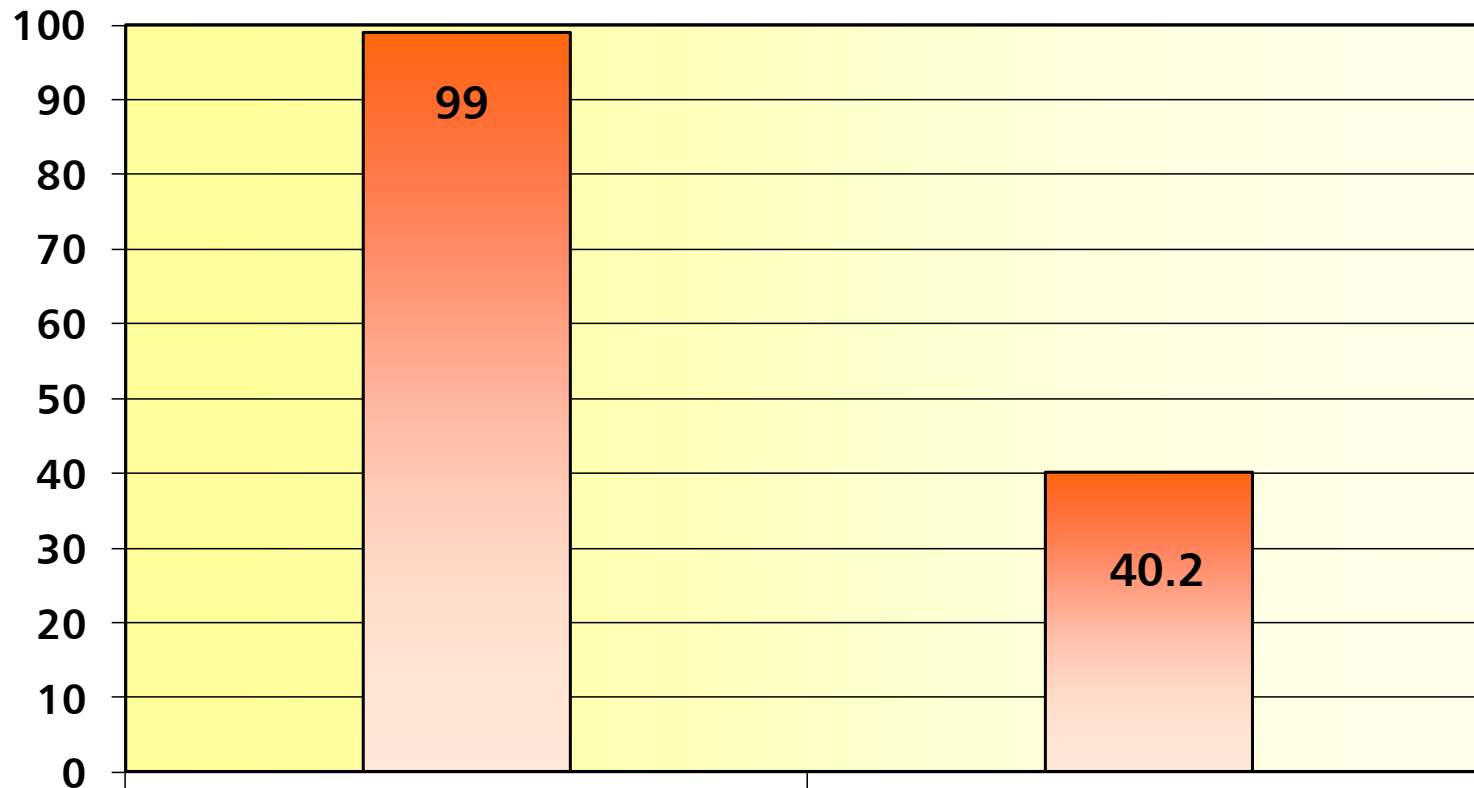
Wirksamkeit von oralen Antibiotika für schwere Infektionen wie

- Pyelonephritis
- Komplizierte HWI bei Risikopatienten

aufrechterhalten durch

Verminderung des Einsatzes von Chinolonen bei einfachen Zystitiden

Campylobacter jejuni ; Viollier AG 2020,
n = 720 (Empfindlichkeit in %)



Was ist EUCAST?

Antibiotikaresistenzprüfungen werden in der Schweiz nach den europäischen Richtlinien von EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing) interpretiert.

Bedeutung vom Buchstaben I bisher:

- Therapeutischer Effekt unsicher
- Entspricht einer Pufferzone, um technische Abweichungen und Messungenauigkeit aufzufangen, die zu Fehlern in der Interpretation führen könnte
- Eine therapeutische Aktivität ist bei erhöhter Dosierung / Exposition bzw. Anreicherung am Infektionsort jedoch gegeben

Bedeutung vom Buchstaben I bisher:

- Für die Praxis war mit dieser Definition nicht klar was für eine Bedeutung das I hatte
- Somit konnten als I eingestufte Antibiotika praktisch nicht verwendet werden
- Dies war insbesondere kontraproduktiv bei multiresistenten Bakterien
- Bei den Definitionen von Bakterien als multiresistent und auch in den Resistenzstatistiken wurde **I = R** gesetzt

Bedeutung vom Buchstaben I neu:



- I = sensibel bei erhöhter Exposition
- Bei den Definitionen von Bakterien als multiresistent und auch in den Resistenzstatistiken wird neu I = S gesetzt
- Ziel: Therapeutische Optionen erweitert durch klare Definitionen und konkrete Dosierungsempfehlungen

Wie kann die Exposition erhöht werden?

- **Dosierung:** Einzeldosis erhöhen
- **Dosierungshäufigkeit:** Intervall verkürzen
- **Infusionsdauer:** von Kurzinfusion zu prolongierter Infusion
- **Verabreichungsform:** von oral zu iv
- **Verteilung und Ausscheidung des Arzneistoffes:** im Urin häufig hohe Konzentrationen

Bedeutung vom Buchstaben I neu:



- Konkrete Dosierungsempfehlungen für Standarddosis und höhere Dosierung werden von EUCAST vorgeschlagen: <http://www.eucast.org/>, Tabelle dosages 10.0

Pseudomonas aeruginosa, Wildtyp



Antibiotikum	2019	Ab 1. 1. 2020
Piperac.-Tazobactam	S	I
Ceftazidim	S	I
Cefepim	S	I
Imipenem	S	I
Meropenem	S	S
Tobramycin	S	I
Ciprofloxacin	S	I

Beispiele

- EUCAST 2019. Version 9.0:

	MHK in mg/L	
	S ≤	R >
Cefepim	8	8
Imipenem	4	4

- EUCAST ab 2020. Version 10.0:

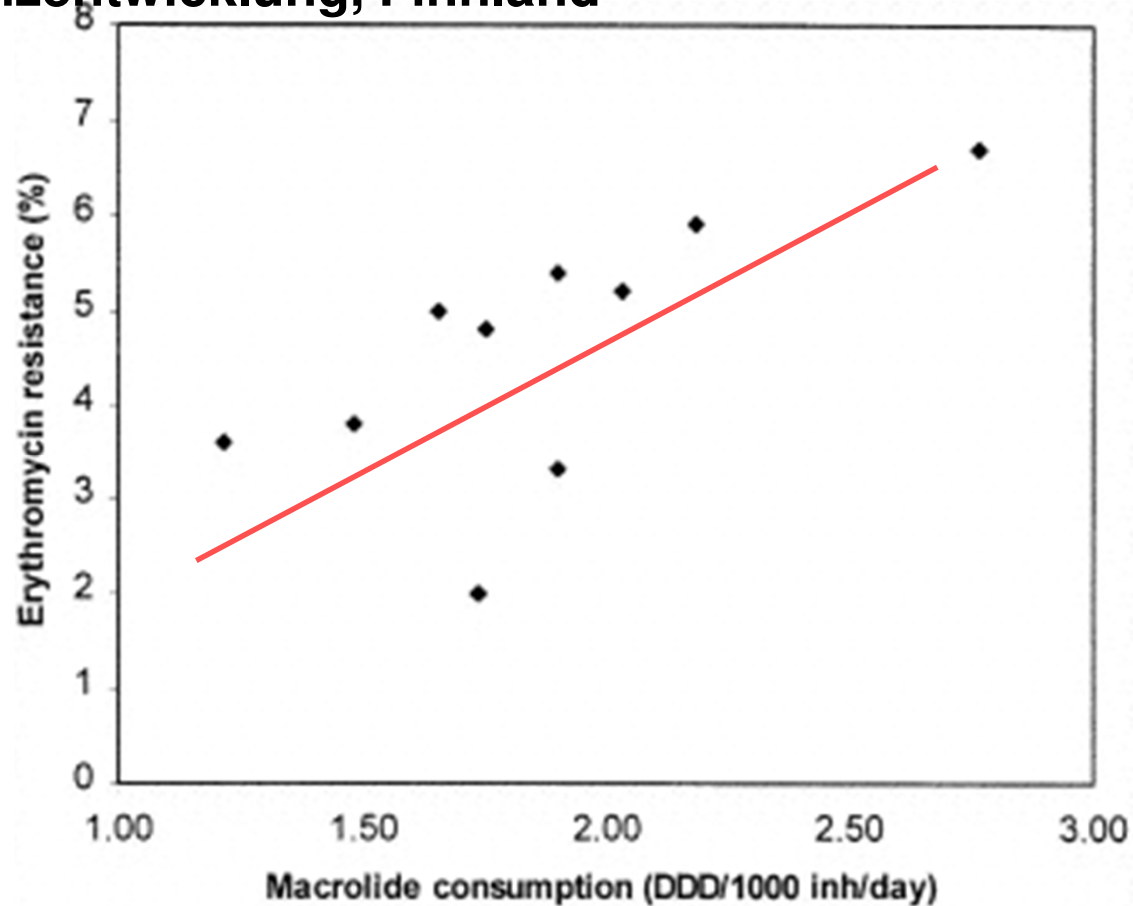
	MHK in mg/L	
	S ≤	R >
Cefepim	0.001	8
Imipenem	0.001	4

Take home EUCAST

S	Sensibel bei Standard-exposition	Wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz besteht
I	Sensibel bei erhöhter Exposition	Wenn hohe Wahrscheinlichkeit für therapeutischen Erfolg gegen einen Infektionserreger besteht, sofern dieser einer höheren oder intensiveren Antibiotikaeinwirkung ausgesetzt wird
R	Resistent	Wenn auch bei erhöhter Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen besteht

Ursachen für Resistenzentwicklung

Pneumokokken: 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?
-

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