



Medizinische Universität Graz

Problembewusstsein Antibiotikaresistenz: ...aus Sicht der Humanmedizin

„alte Geschichte“ - neues Problem

Robert Krause

Sektion Infektiologie und Tropenmedizin
Universitätsklinik f. Innere Medizin (UKIM)
Medizinische Universität Graz

Antibiotikaresistenz

„alte Geschichte“

- 1880 – Erstbeschreibung von Staph aureus
- 1928 – Penicillin
- 1942 – Berichte über penicillinresistente Staph aureus-Stämme
- 1950 – ca. 50% der Staph. aureus - Stämme sind nicht mehr sensibel auf Penicillin
- 1960 – Methicillin
- 1963 – MRSA erstmals beschrieben

Antibiotikaresistenz

- Primäre Resistenz
 - Cephalosporine und Enterokokken
 - Vancomycin und Gram negative
 - Ampicillin und Klebsiellen
 - Carbapeneme und Stenotrophomonas
 -
- Erworbene Resistenz
 - Chromosomal kodiert
 - Plasmid kodiert

Resistente Keime

- Gram positive
 - MRSA
 - MRSE
 - VRE
 - Linezolid resistente Enterokokken LRE
 - Linezolid resistente Staph aureus oder epidermidis LSA oder LSE
- Gram negative

Resistente Keime

- Gram positive
- Gram negative
 - E. coli MRGN
 - Klebsiellen MRGN
 - Pseudomonaden
 - Acinetobacter
 - Stenotrophomonas
 - ...

Resistente Erreger

- Pilze
 - Azol resistente Candida species
 - Mucormyceten
 - ...
- Viren
 - Ganciclovir resistente CMV

Antibitikaresistenz

- Im Ausland erworben/detektiert
 - In der Umwelt
 - Im Krankenhaus
- Im Inland erworben/detektiert
 - In der Umwelt
 - Im Krankenhaus

MRE Deutschland

Anteil MRE an getesteten Erregern (MRE-Raten) in verschiedenen Populationen im Jahr 2014			
	Intensivstationen	periphere Stationen	ambulanter Bereich
MRSA	18,3 %	17,3 %	10,8 %
VRE (Enterococcus faecium)	9,4 %	10 %	nicht verfügbar
3MRGN:			
Escherichia coli	11,5 %	8,6 %	5,4 %
Klebsiella pneumoniae	12,8 %	9,8 %	7,1 %
Pseudomonas aeruginosa	13,4 %	6,6 %	3,2 %
4MRGN:			
E. coli	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
Kl. pneumoniae	1,8 %	0,6 %	0,1 %
P. aeruginosa	7,7 %	3,2 %	1,5 %

1 VRE bei rund 250 ICU Patienten

1 MRSA bei rund 70 Patienten

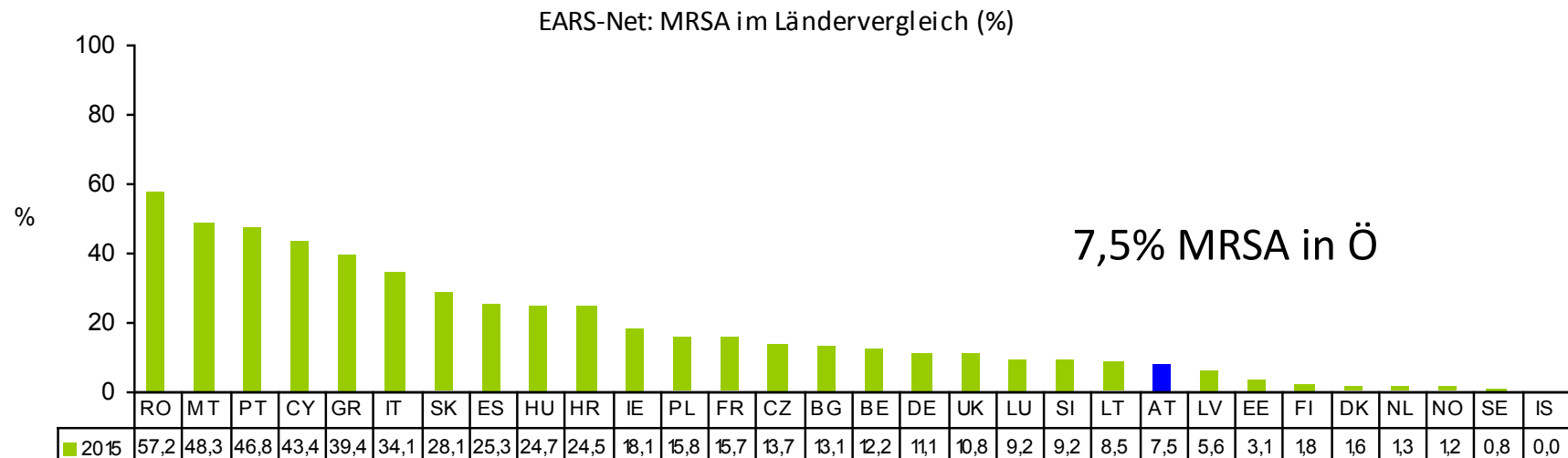
1 3/4MRGN bei rund 60 ICU Patienten

MRSA

7.3.7 MRSA-Raten im europäischen Vergleich

Österreich liegt im Ländervergleich im unteren Drittel. Die MRSA-Raten in Europa reichen von 0,0% in Island (IS) bis zu 57,2% in Rumänien (RO).

Abbildung 16: MRSA-Raten im Ländervergleich 2015



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 16. 08. 2016

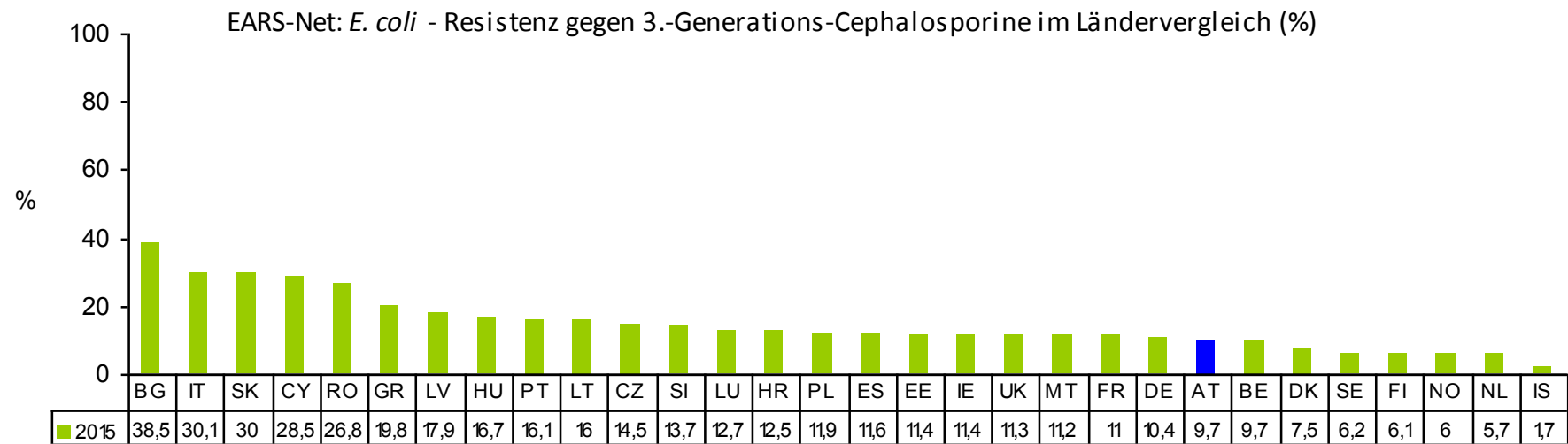
Aures 2015

MRSA Dekolonisation

- In 60% erfolgreich
- 40 % neuerl. Kolonisation
- Mupirocin
 - 90% nach 1 Woche, rund 60% Langzeit (14d-1a)
- Systemische AB Therapie
 - 60% nach 1 Woche, rund 40% Langzeit (14d-1a)

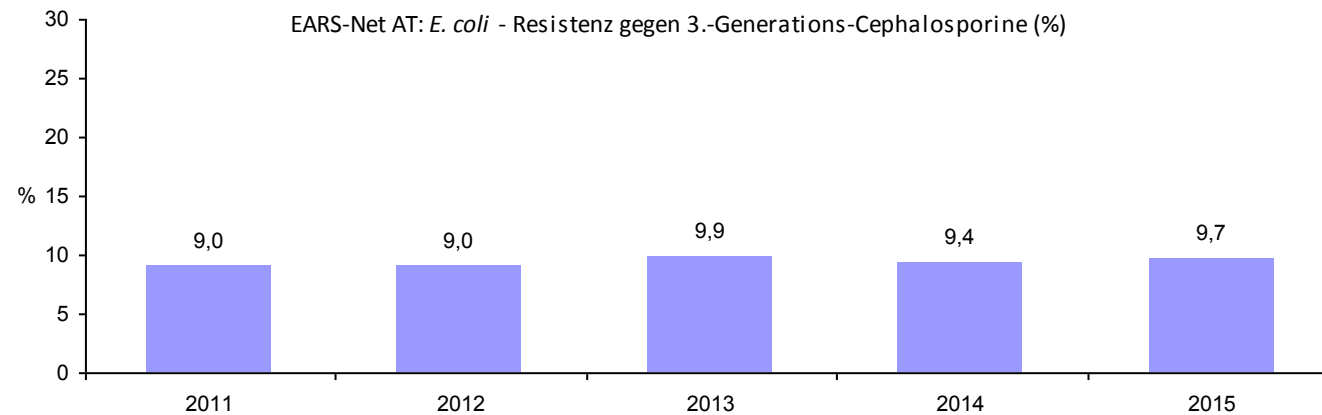
MRGN E coli

Abbildung 30: *Escherichia coli* – 3.-Generations-Cephalosporin-resistent im Ländervergleich 2015



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 16. 08. 2016

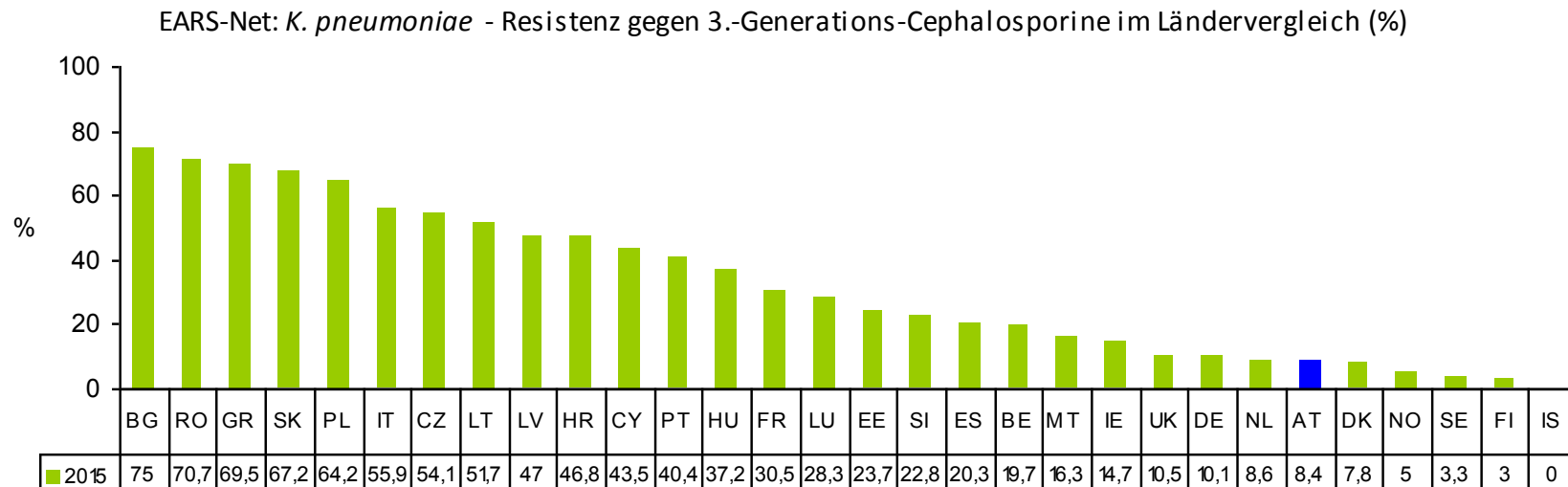
Abbildung 28: *Escherichia coli* – 3.-Generations-Cephalosporin-resistent Österreich gesamt seit dem Jahr 2011



Aures 2015

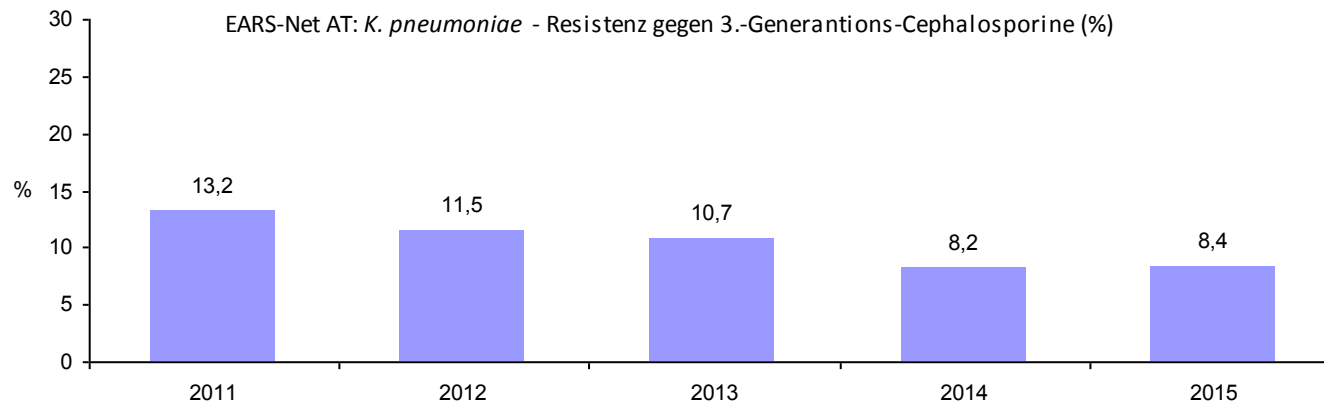
MRGN Klebs pneumoniae

Abbildung 57: *Klebsiella pneumoniae* – 3.-Generations-Cephalosporin-resistent im Ländervergleich 2015



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 16. 08. 2016

Abbildung 55: *Klebsiella pneumoniae* – 3.-Generations-Cephalosporin-resistent Österreich gesamt seit dem Jahr 2011

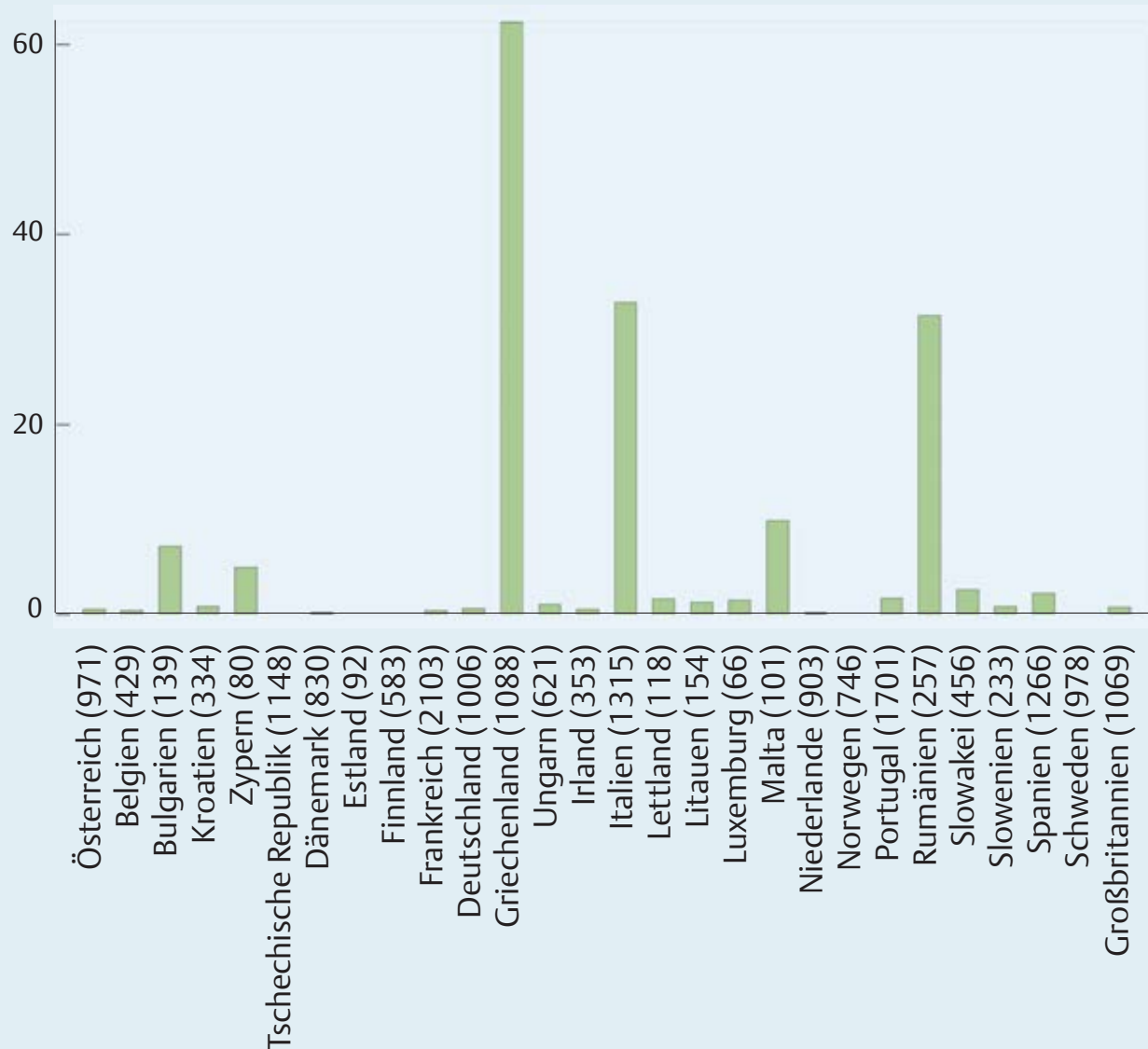


Aures 2015

MRGN Klebs pneumoniae (Carbap R)

Anteil Carbapenem-resistenter klinischer K. pneumoniae-Isolate

% resistente Isolate



Griechenland

Italien

Rumänien

Bulgarien

Malta

Zypern

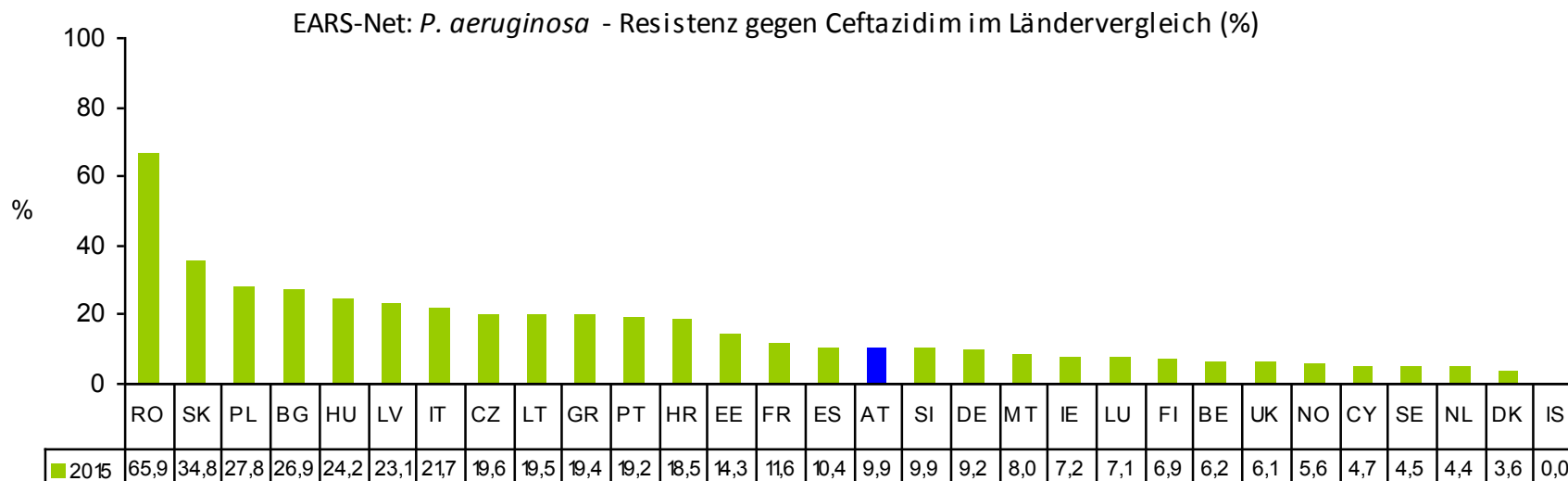
VAE

Ägypten

...

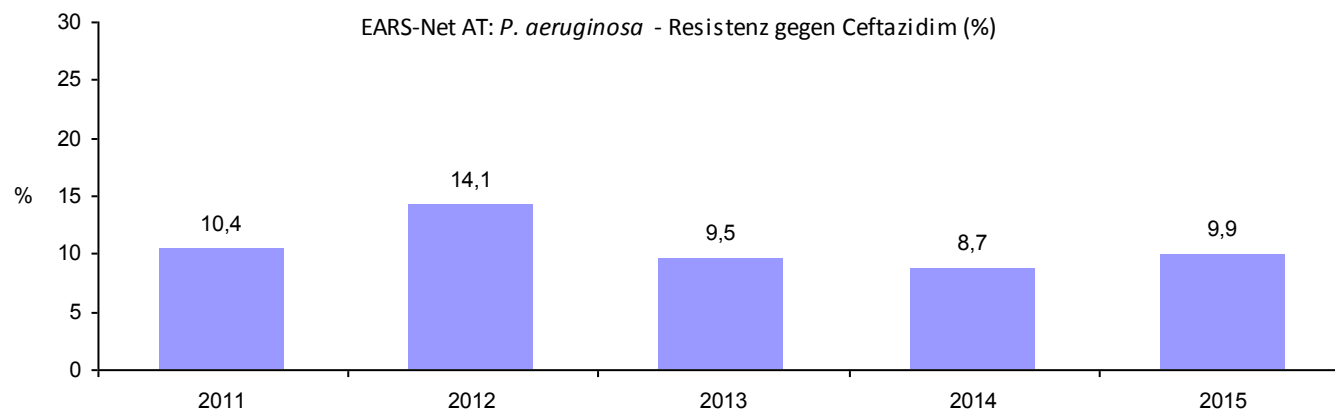
MRGN Ps aeruginosa

Abbildung 77: *Pseudomonas aeruginosa* – Ceftazidim-resistent Ländervergleich 2015



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 16. 08. 2016

Abbildung 75: *Pseudomonas aeruginosa* – Ceftazidim-resistent Österreich gesamt seit dem Jahr 2011



Ceftazidim 9,9% Resistenz
PipTaz 12% Resistenz

Aures 2015

Übertragung ESBL bei Standard-Kontakt-Hygienemaßnahmen

- 133 konsekutive Kontakt-Patienten
- ESBL-Patienten mit Kontakt-Hygienemaßnahmen im Zimmer von Kontaktpatienten
- Transmission bei 2 von 133 Patienten (1.5%) (PFGE dokumentiert)

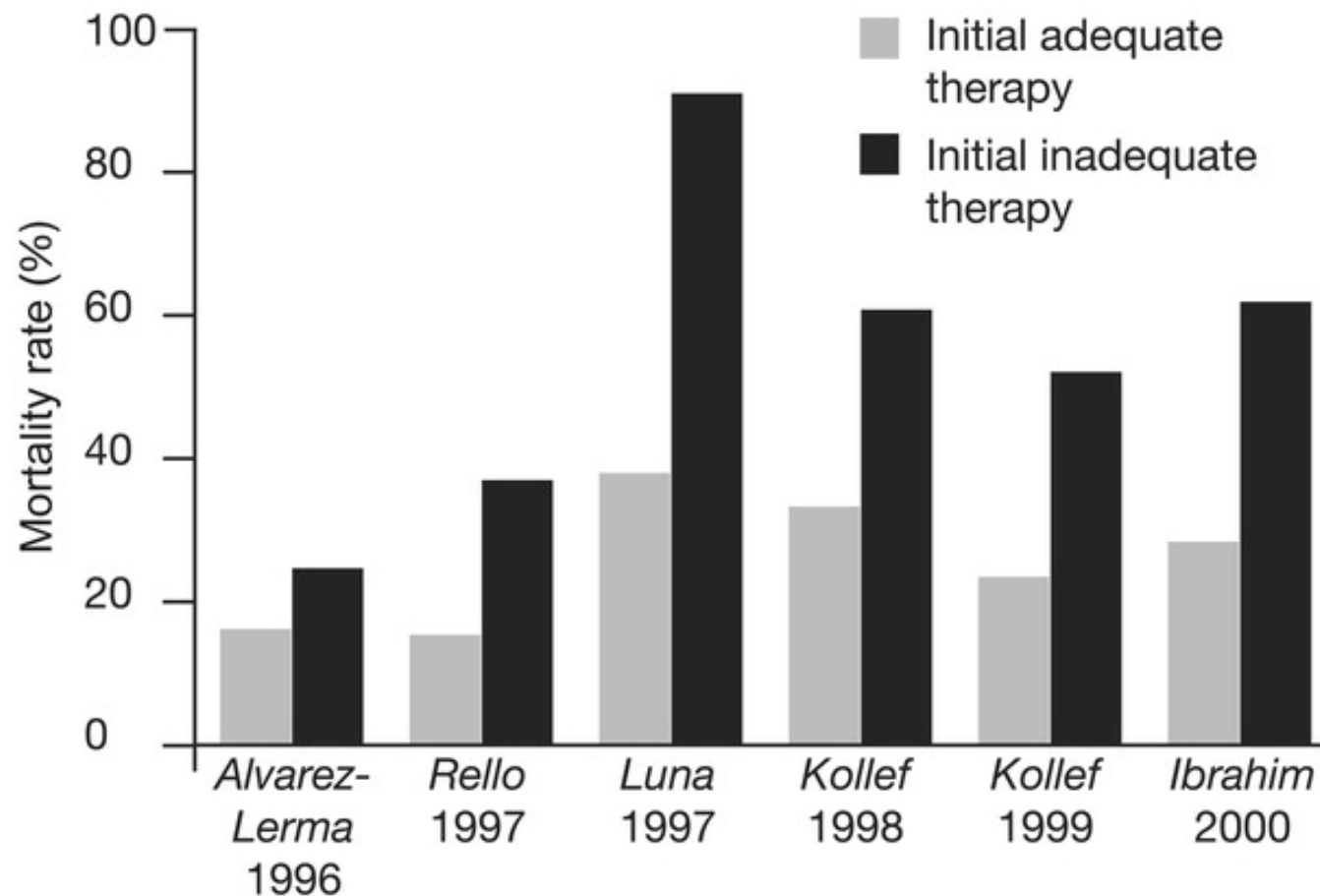
Dekolonisation MR Gram negative

- 100 Patienten ESBL infiziert und ESBL kolonisiert
 - AB Therapie und oder Dekolonisation (DC)
 - Oral Chlorhexidine, Paromomycin; bei Harnbesiedlung Fosfomycin 1x3g po oder Nitrofurantoin 3x100 mg oder Ciprofloxacin 2x750 mg oder Cotrimoxazole 2x800/160 mg po f 5 Tage
 - 76% (76/100) ESBL frei
 - 55% (42/76) ESBL frei nach AB Therapie
 - 32% (24/76) ESBL frei nach DC
 - 13% (10/76) spontan ESBL frei

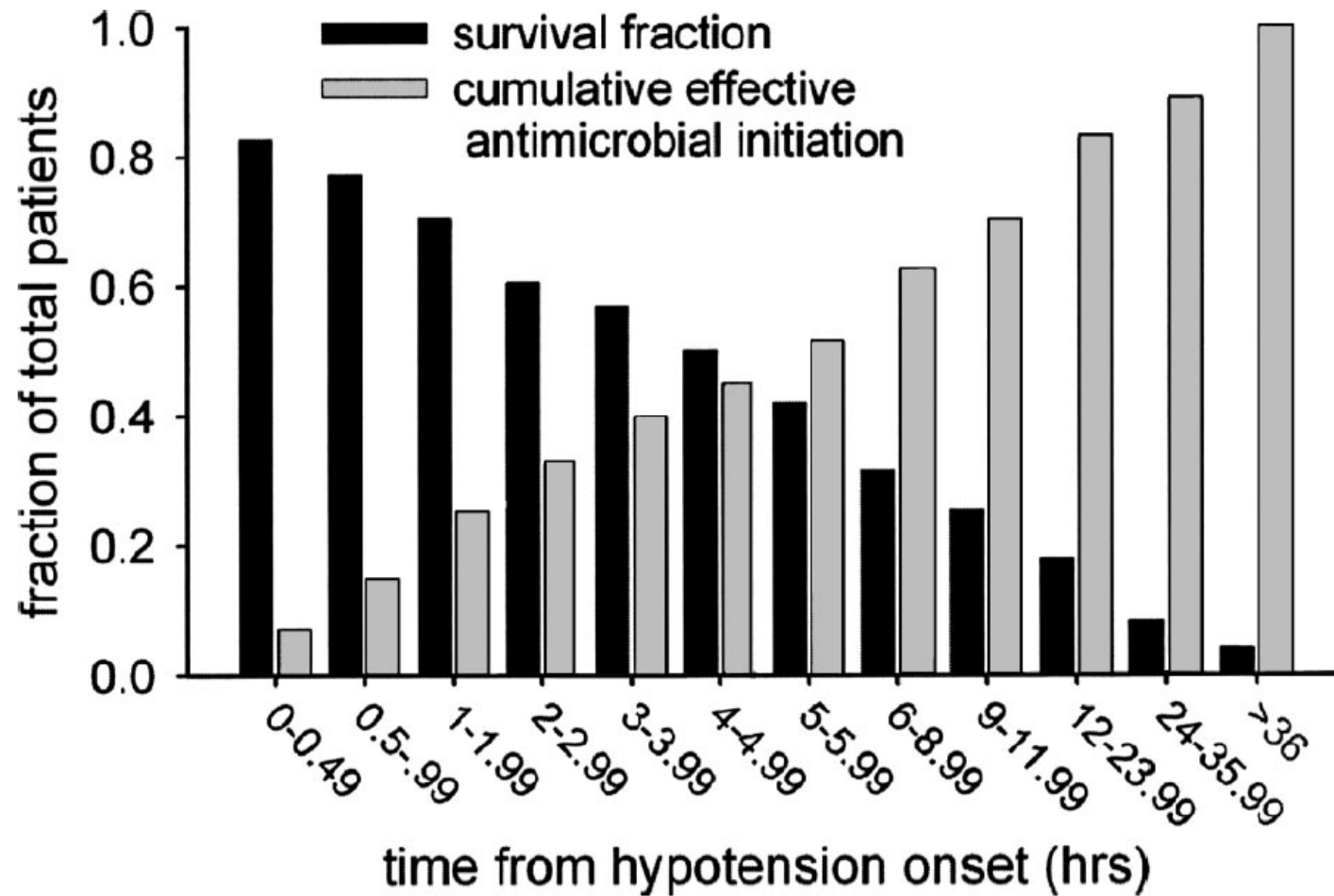
Problem

- Erste Therapie muss treffen
- Bei Multiresistenz schwieriger bis unmöglich

Letalität durch inadäquate Therapie



Therapie-Verzögerung bei Sepsis



Problem

- Erste Therapie muss treffen
- Bei Multiresistenz schwieriger bis unmöglich
- Wenige Therapieoptionen
- Organtoxizitäten

Colistin

- Nephrotoxizität?

- Literatur 1:

- Bei 6Mio Einheiten keine Nephrotoxizität
 - Jedoch N-acetyl- β -D- glucosaminidase erhöht
 - Subklinischer tubulärer Nierenschaden

- Literatur 2:

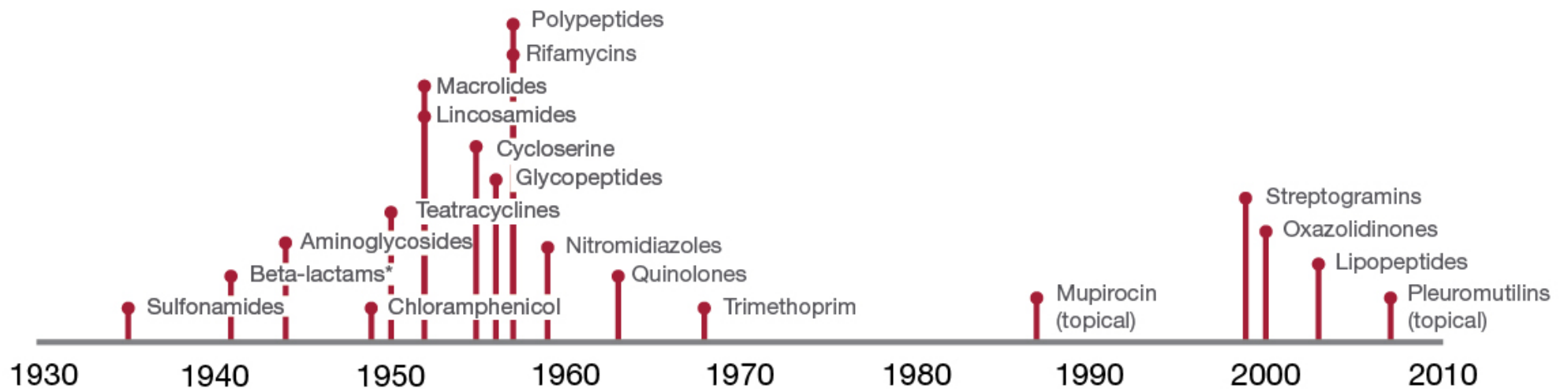
- Bei 10 Mio Einheiten ca 50% Nephrotoxizität
 - 63% davon persistierende Kreatininerhöhung

- Literatur 3:

- Bei 10 Mio Einheiten ca 60% Nephrotoxizität (RIFLE Kriterien)
 - 18% Nierenversagen (=failure) mit Oligurie und/oder 3facher Kreatininerhöhung und oder Krea $\geq$ 4mg/dl
 - 7% persistierendes Nierenversagen

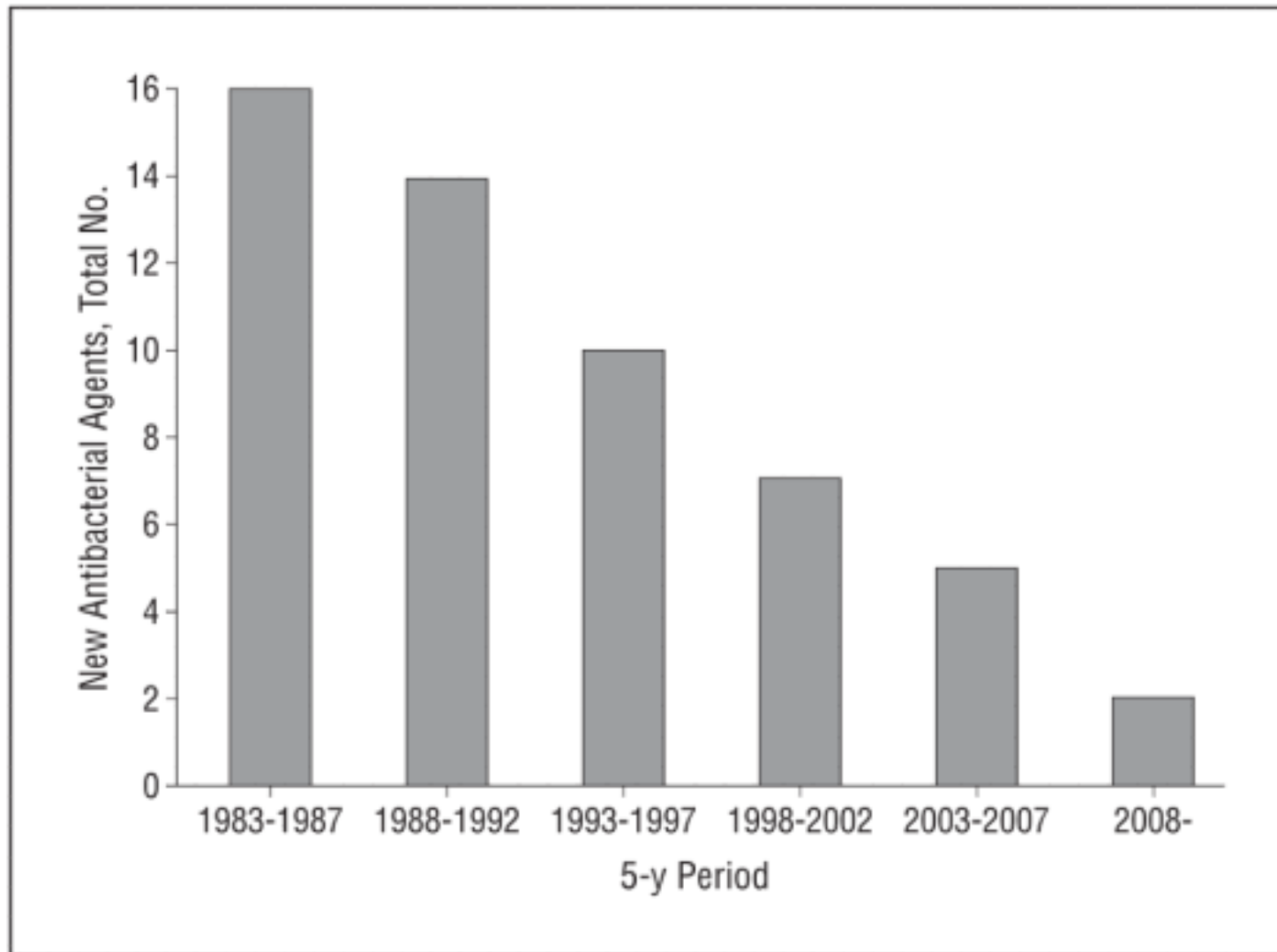
Li. Lancet Infect Dis 2006; 6: 589–601
Garonzik AAC 2011;50:3284–3294
Akajagbor DS. CID 2013;57(9):1300-3

ABs



* Beta-lactams include three groups sometimes identified as separate classes: penicillins, cephalosporins, and carbapenems.

USA Neue AB Zulassungen



New FDA-Approved Antibiotics (2014-15)

Drug Name	Indication	Spectrum of Activity	Comments
Tedizolid (Sivextro)	Acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI)	Gm + including MRSA and VRE	Similar to linezolid, except qday dosing
Dalbavancin (Dalvance)	ABSSSI	Gm+ including MRSA	Prolonged ½ life
Oritavancin (Orbactiv)	ABSSSI	Gm + including MRSA	Prolonged ½ life
Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa)	Treatment of cIAI and cUTI	MDR-GNRs including MDR-PseA	Inadequate anaerobic coverage alone
Ceftazidime-avibactam (Avycaz)	Treatment of cIAI and cUTI	MDR-GNRs including PseA, ESBL and some CRE	Inadequate anaerobic coverage alone
Isavuconazonium (Cresemba)	Invasive aspergillosis and mucormycosis	Mold infections including aspergillus, Mucor	Non-inferior to vori for aspergillus; limited data in single arm trial for Mucor

Ceftobiprole

CAP and HAP

Gram+ and – and MRSA

(nonVAP), no FDA

Was tun wir

- Antibiotic stewardship Maßnahmen
 - Therapieleitlinien
 - Restriktionen
 - Schulungen
 - Infektiologen vor Ort
 - → Verminderung des Selektionsdrucks
- Hygienemaßnahmen

- CPR in Ägypten
 - Intubation und Beatmung
 - Rücktransfer nach Graz
 - St.p. DES, KHK, DM
-
- ARDS

Zusammenfassung

- Problem
 - Vor allem multiresistente Gram negative Erreger
 - Resistente Pilze
 - Dzt wenige toxische Antiinfektiva
 - Seltenst gar keine Antiinfektiva

