

Médecin durable:
nachhaltig, zukunftsfähig, verlässlich

20. bis 21. September 2018 – *20 au 21 septembre 2018*

Montreux Music & Convention Centre

Antibiotika im stationären Setting

Alexander Imhof

Chefarzt, Innere Medizin, SRO AG, Spital Langenthal

Inhalt

- Jahrzehnte der Antibiotika
 - neue Medikamente?
- Antibiotikaresistenzen
 - Epidemiologie
 - Gründe
 - Betalaktamasen
- Neue Präparate
- Zusammenfassung

Die Jahrzehnte der Antibiotika

1950-60er



Schmales Spektrum
Gram positiv

1970-90er



Breites Spektrum
Gram positiv
Gram negativ

2000er

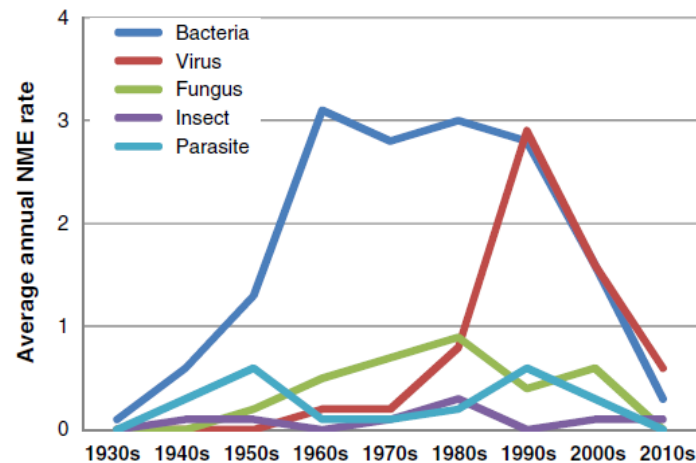


Schmales Spektrum
Gram positiv

2010er

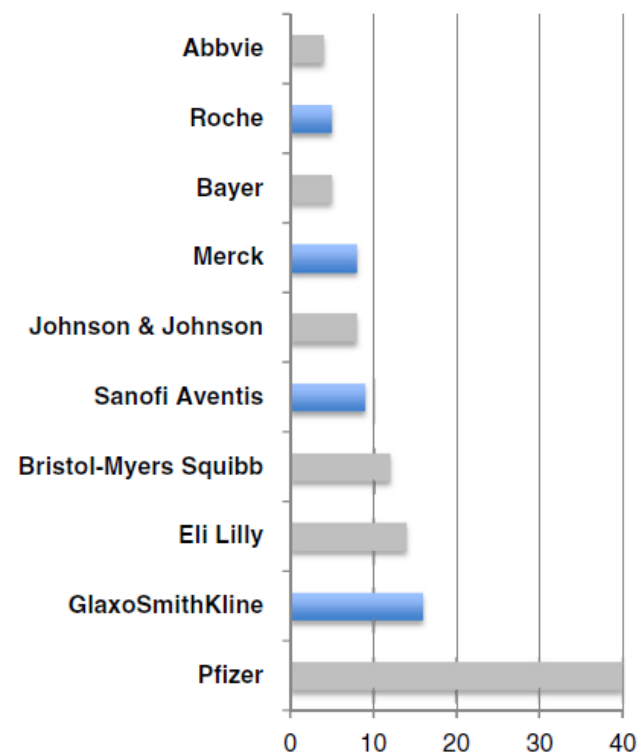
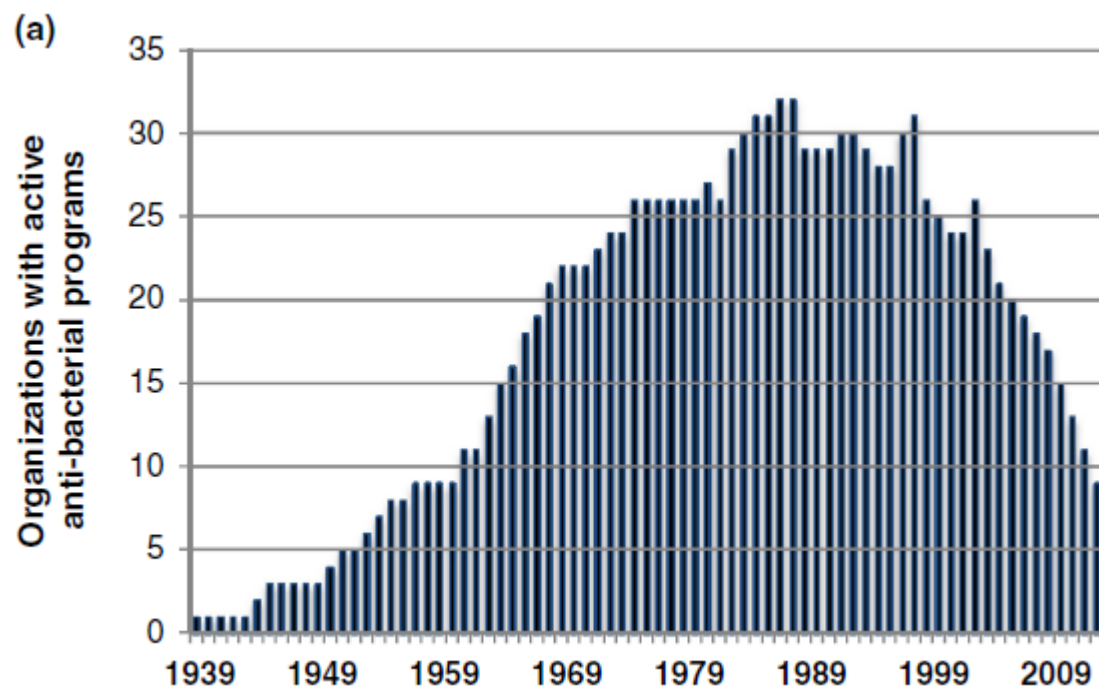


Schmales Spektrum
Gram negativ



Kinch MS, 2014, Drug Discovery Today

Entwicklung von neuen Antibiotika



Wieso werden keine neuen Antibiotika entwickelt

- Antibiotika sind kurative Medikamente, die nur über kurze Zeit eingesetzt werden
- Die Entwicklungskosten für neue Antibiotika liegen im Bereich von ca. 1,5 Milliarden US \$
- Die Entwicklung neuer Antibiotika bis zur Marktreife dauert 8-10 Jahre
- Der Patentschutz muss vor Beginn der ersten Studien am Menschen beantragt werden, so dass nur ca. 10 Jahre für das „Reimbursement“ bleiben
- Die Zulassungsbehörden hängen die Hürden immer höher und ändern die Anforderungen während laufender Entwicklungen

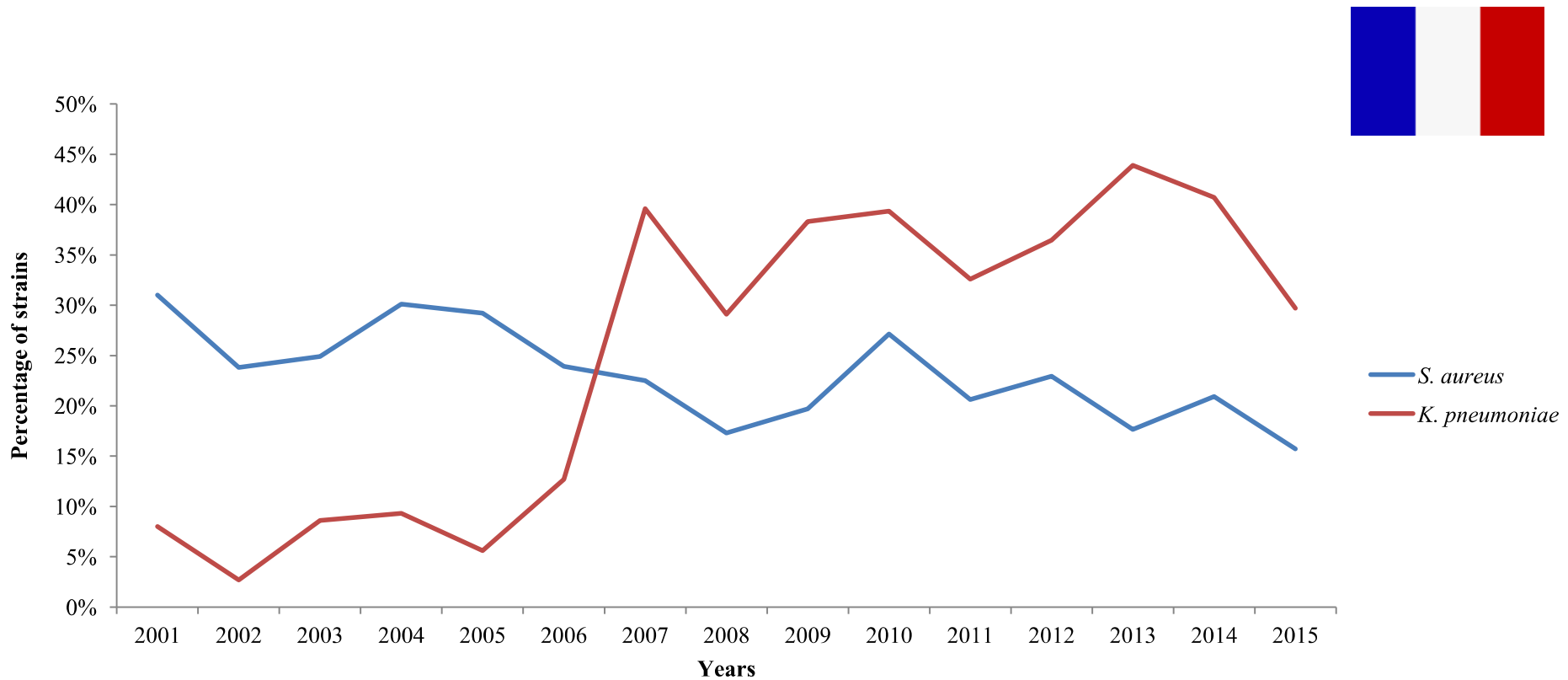
Auge in Auge mit den Bakterien



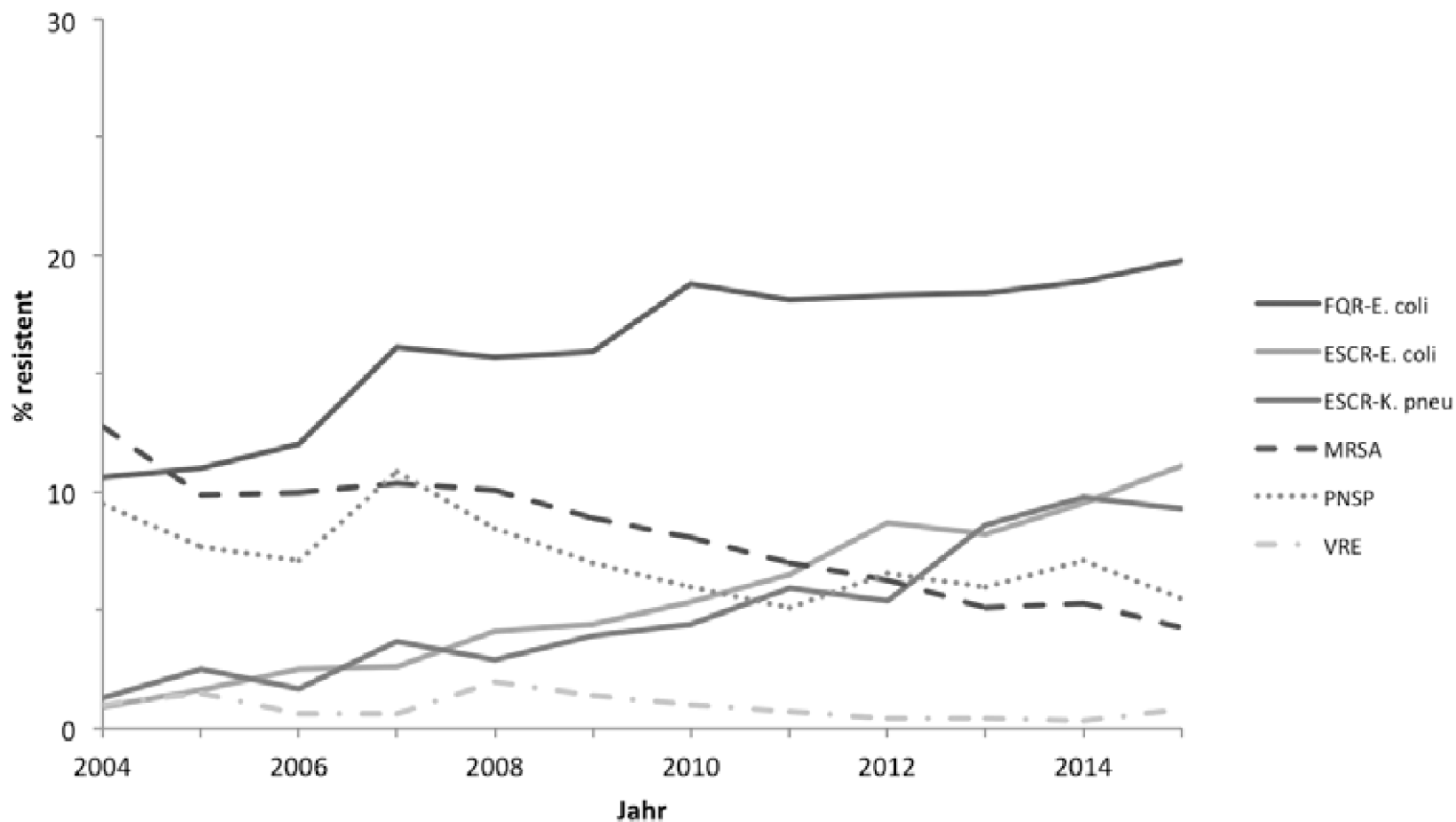
Hat schon viele Keime analysiert: Alexander Imhof in der Mikrobiologie, die es im Spital bereits seit dem Jahr 1997 gibt.

Fotos: Thomas Peter

Resistenzentwicklung



Resistenzentwicklung



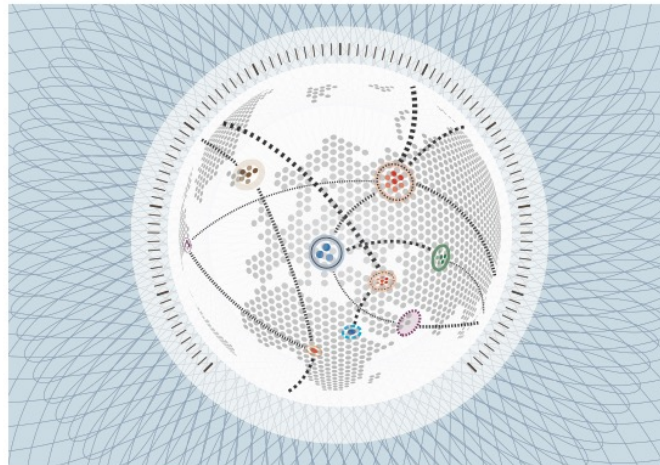
...the use of antibiotics may no longer be readily available in the near future

WORLD
ECONOMIC
FORUM

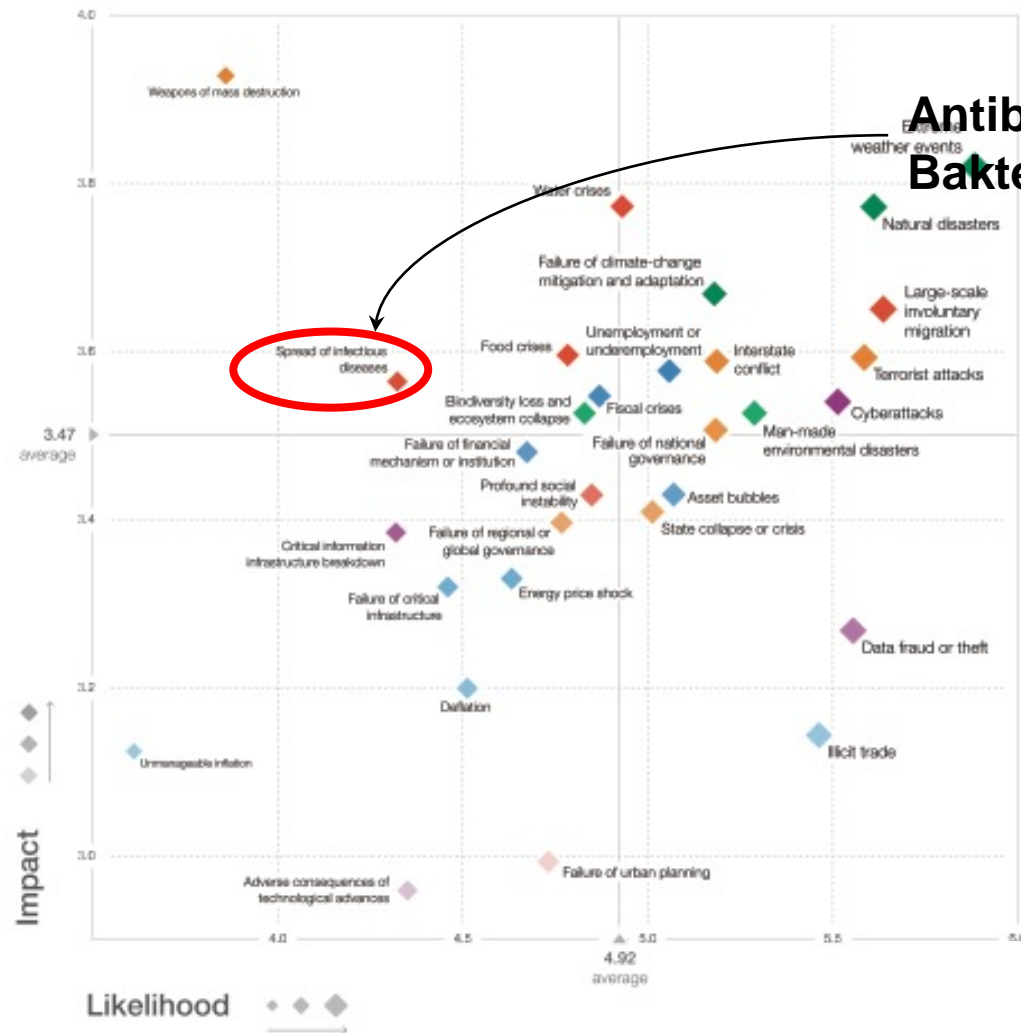
COMMITTED TO
IMPROVING THE STATE
OF THE WORLD

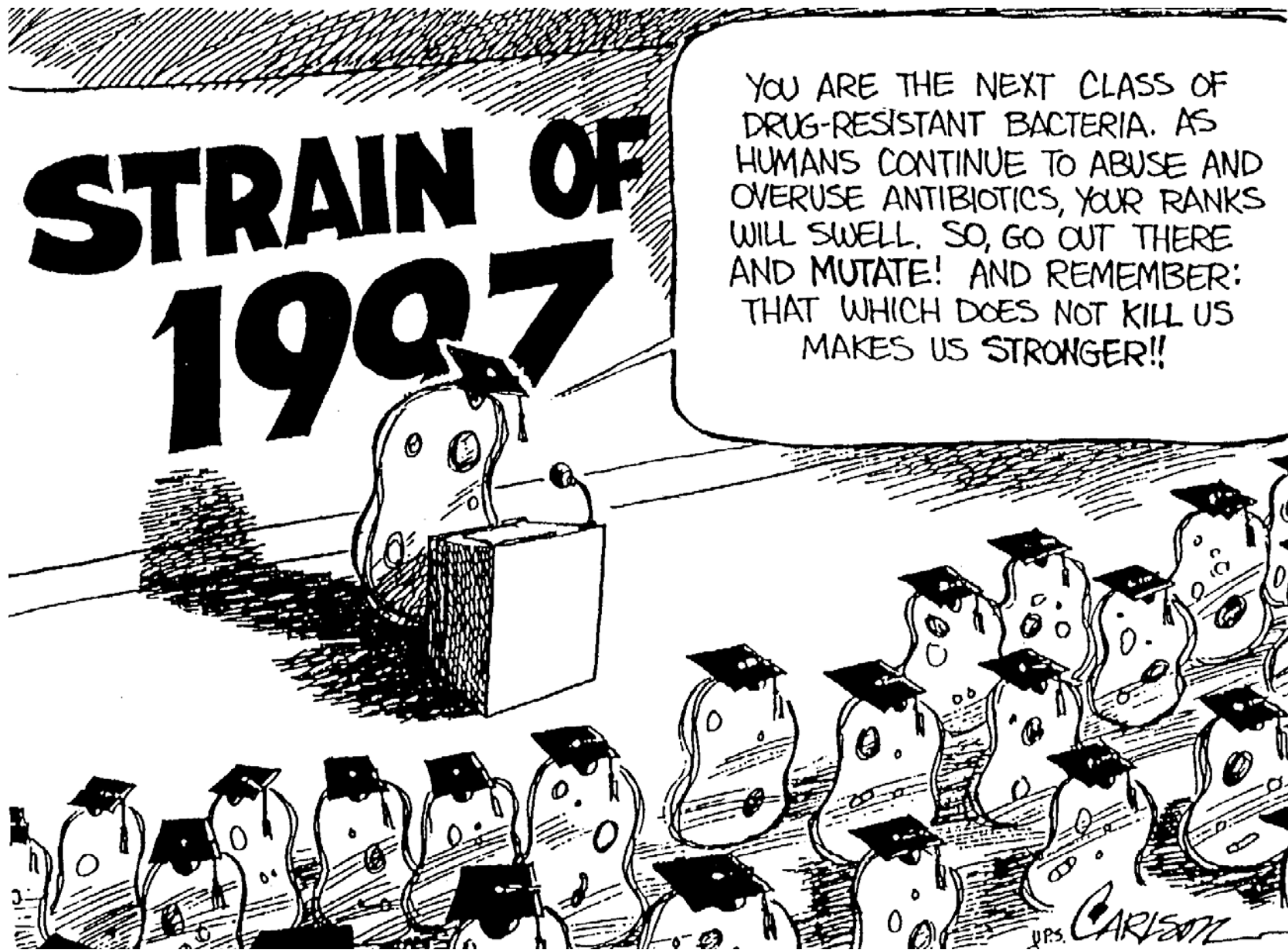
Insight Report

**The Global Risks
Report 2017
12th Edition**



Global Risks Landscape 2017

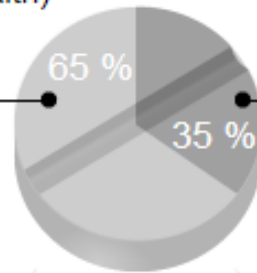




Jährlicher Verbrauch von Antibiotika in der Europäischen Union und der Schweiz nach FEDESA

(European Federation of Animal Health)
Verbrauch bei Menschen

8528 Tonnen



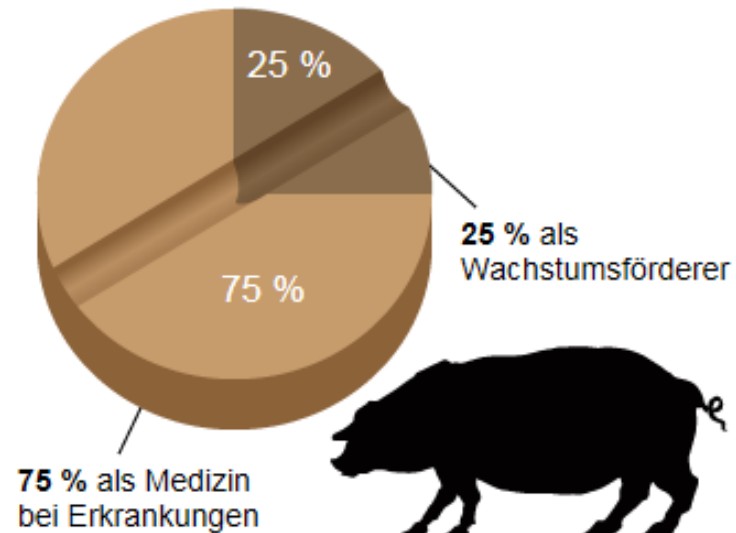
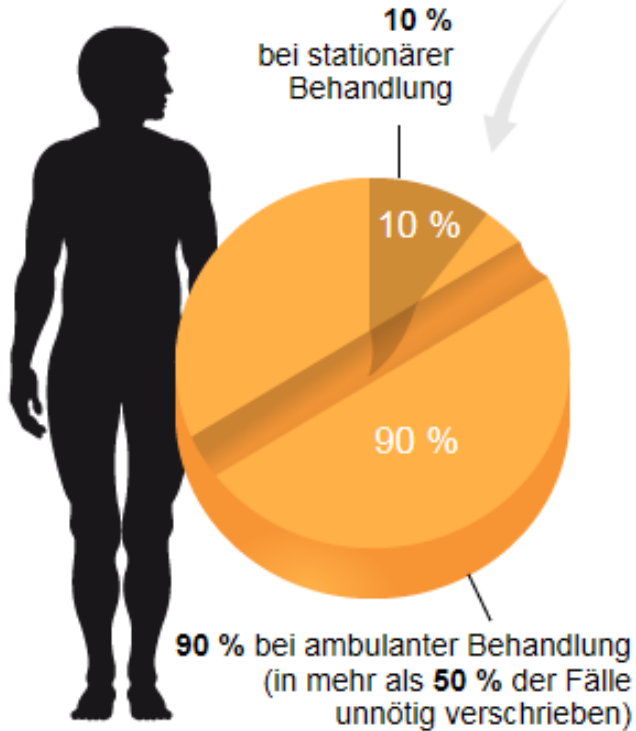
Verbrauch bei Tieren

4688 Tonnen

Risiko der Übernutzung von Antibiotika bei Tieren:

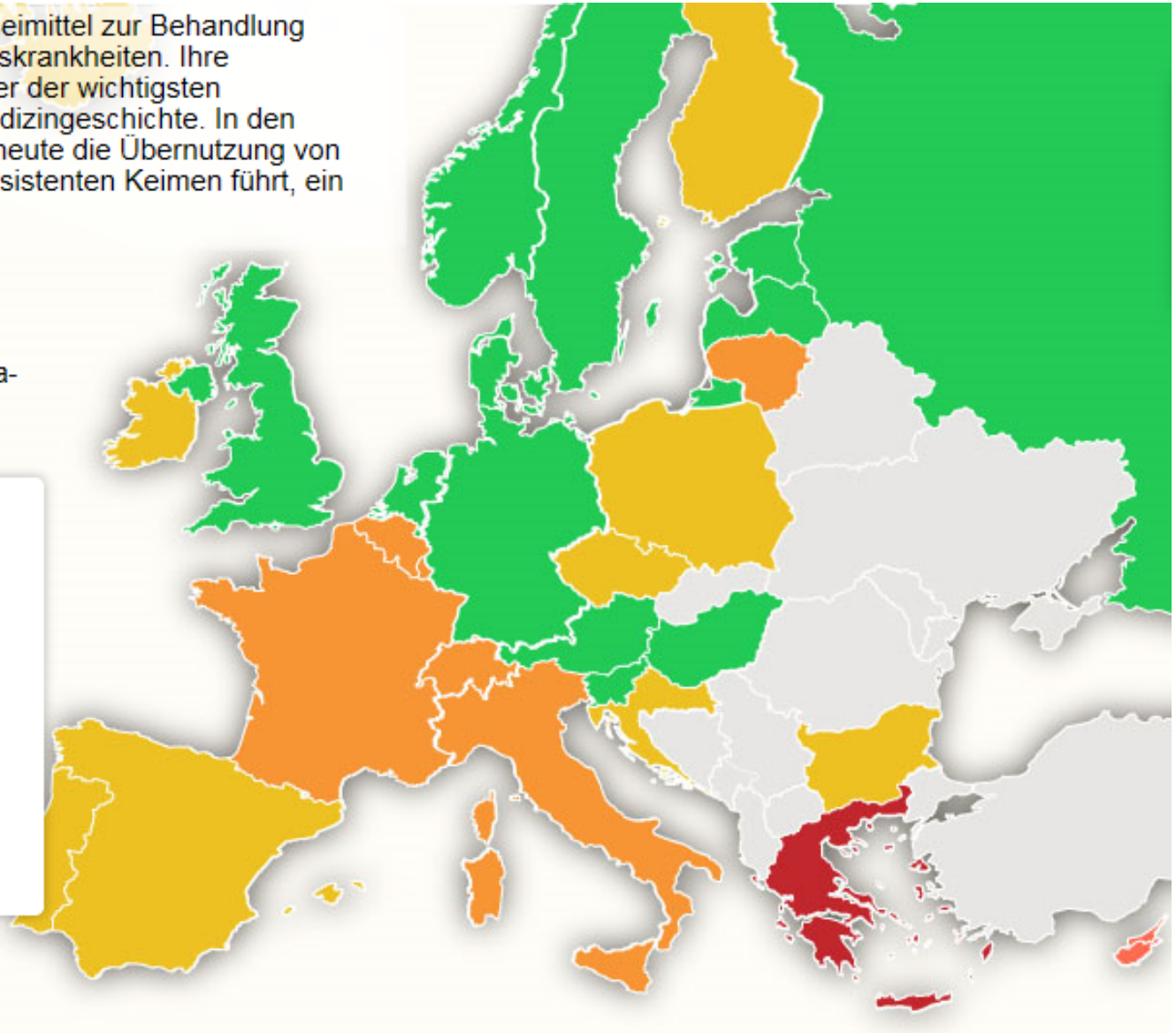
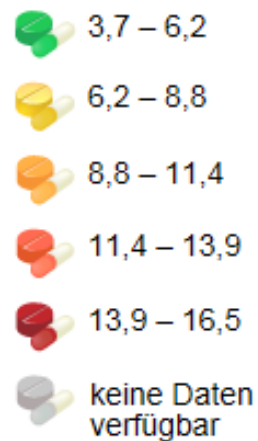
Wenn Tiere mit Antibiotika behandelt werden, können sich resistente Bakterien entwickeln, die sich danach in der Umwelt vermehren und auch zum Menschen gelangen.

Seit **Januar 2006** sind Antibiotika zur Wachstumsförderung in der EU verboten. Trotzdem werden sie weiter genutzt.



Antibiotika sind Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten. Ihre Entdeckung war einer der wichtigsten Meilensteine der Medizingeschichte. In den Industrieländern ist heute die Übernutzung von Antibiotika, die zu resistenten Keimen führt, ein Problem.

Jährliche Antibiotika-Verabreichungen pro Einwohner:



La prescription antibiotique et l'antibiorésistance en chiffres



1/3

des patients hospitalisés reçoit des antibiotiques



30-50%

des prescriptions peuvent être optimisées



25'000

décès estimés par année liés à l'antibiorésistance en Europe



1.5 Mrd €

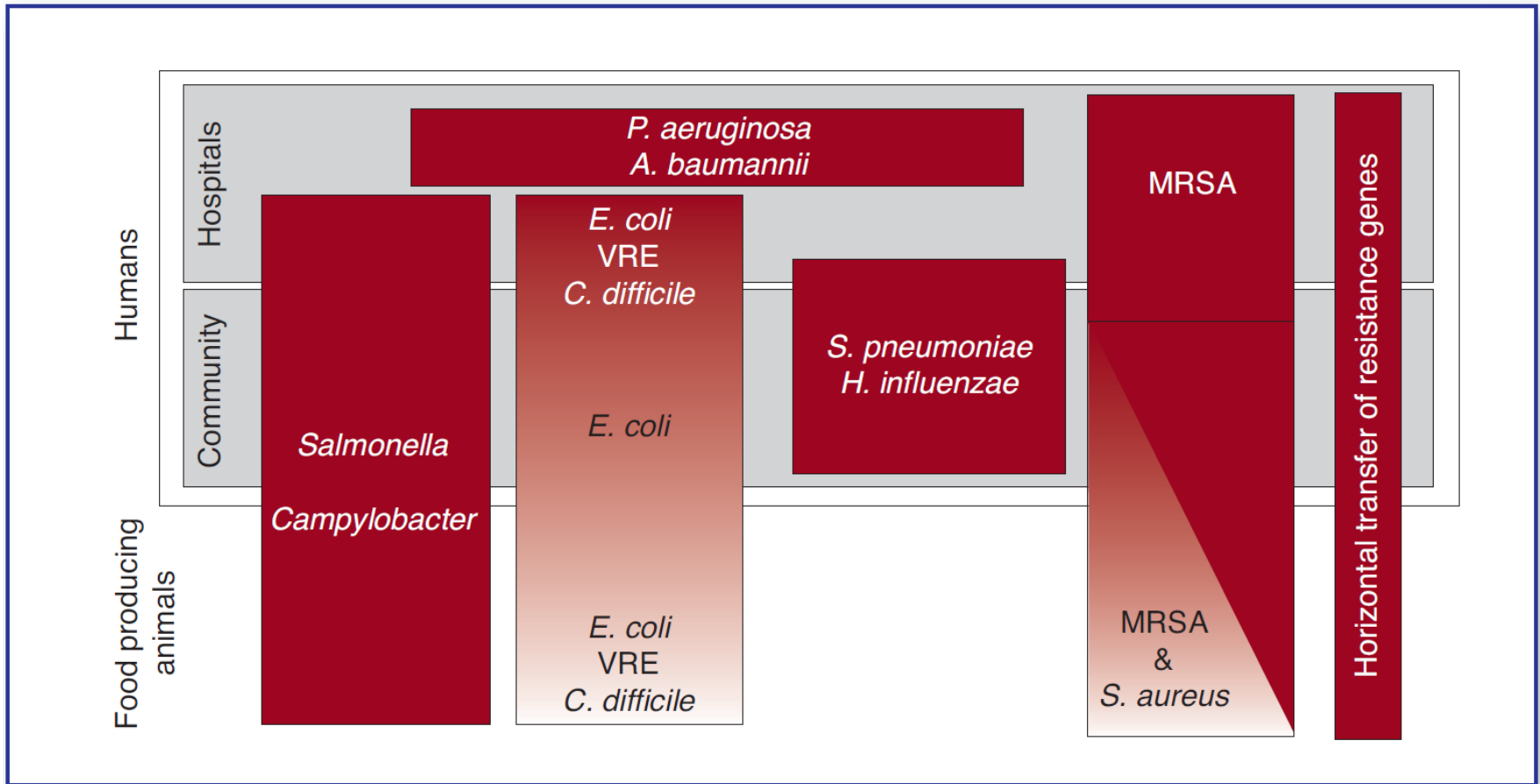
coûts estimés liés à l'antibiorésistance en Europe (référence ecdc)

Resistenzprobleme durch Breitspektrum-Antibiotika

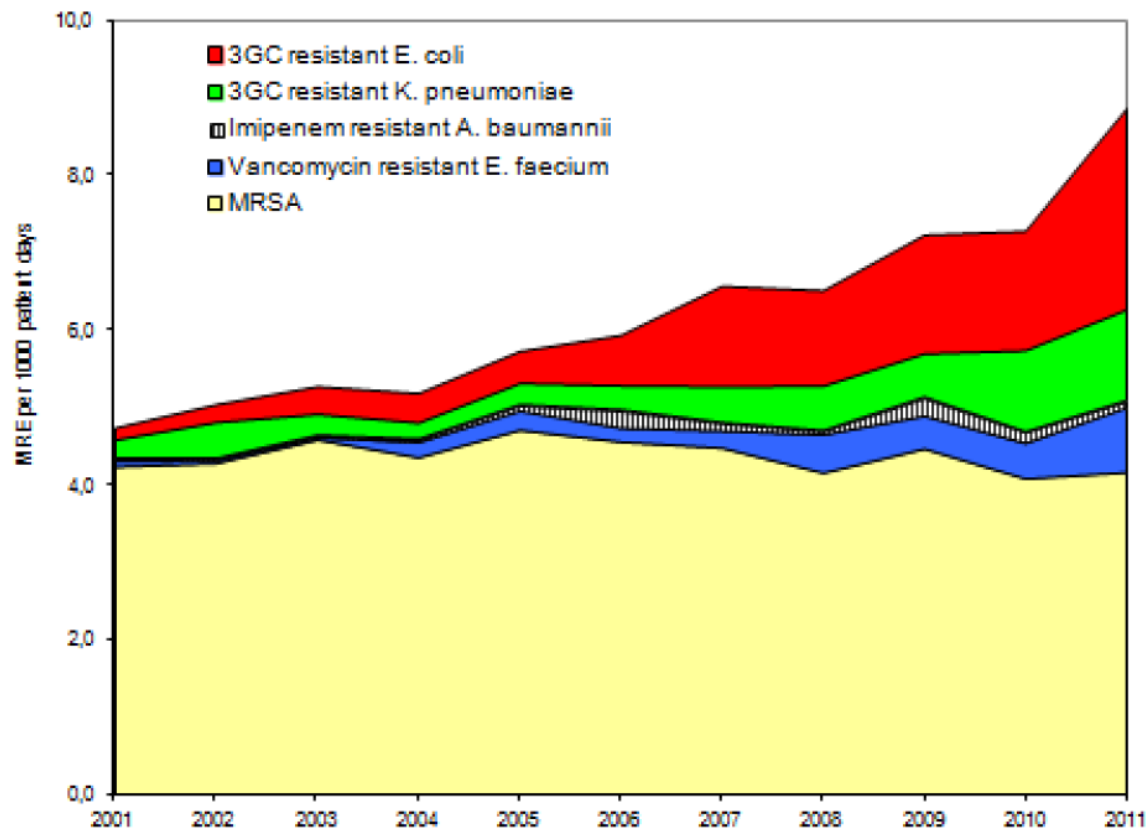
- Cephalosporine wie Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim selektieren
 - Gram-negative Problemkeime (ESBL-bildende E. coli und Klebsiella spp., β -Lactam-resistente Acinetobacter spp.)
 - Gram-positive Problemkeime wie Vancomycin-resistente Enterokokken
 - das gehäufte Auftreten von Clostridium difficile
- Fluorchinolone selektieren
 - Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)
 - Fluorchinolon-resistente gramnegative Erreger
 - Fluorchinolon-resistente E. coli mit Multi-Drug-Resistenz
 - multiresistente Pseudomonas aeruginosa
 - das gehäufte Auftreten von Clostridium difficile

Kollateralschaden !!!

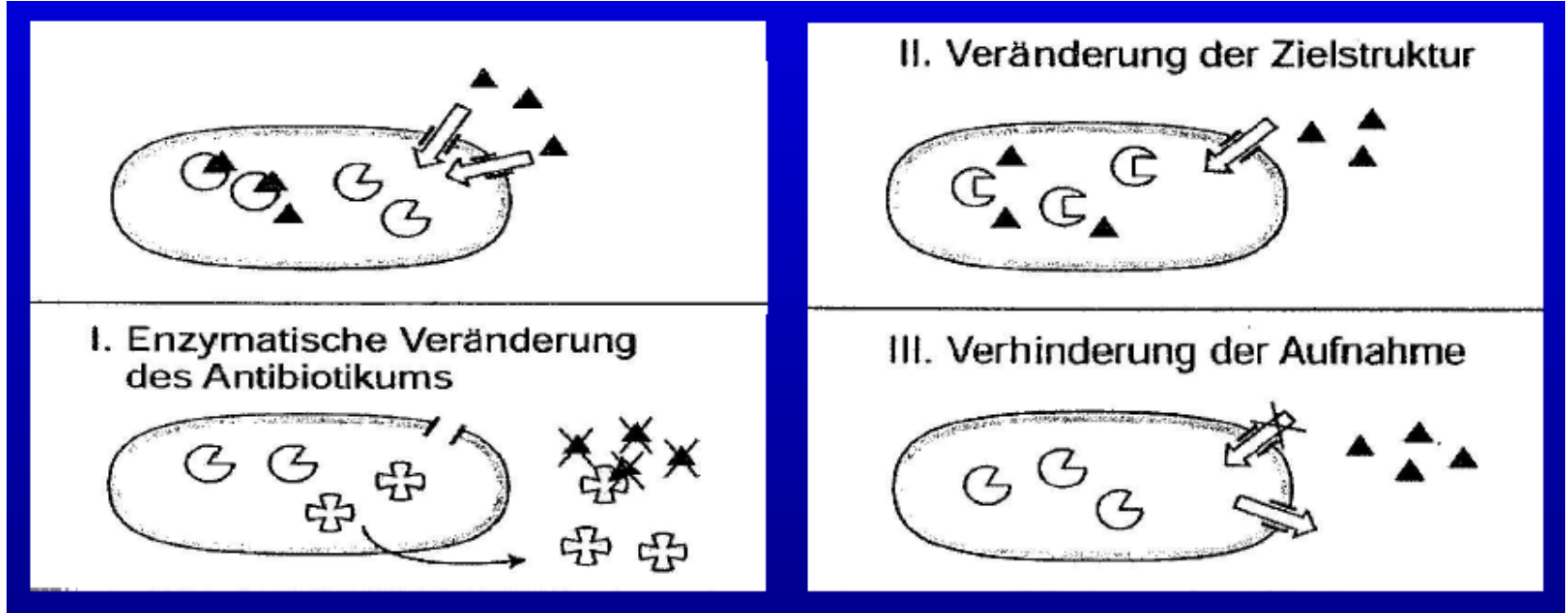
Reservoir der verschiedenen Keimen



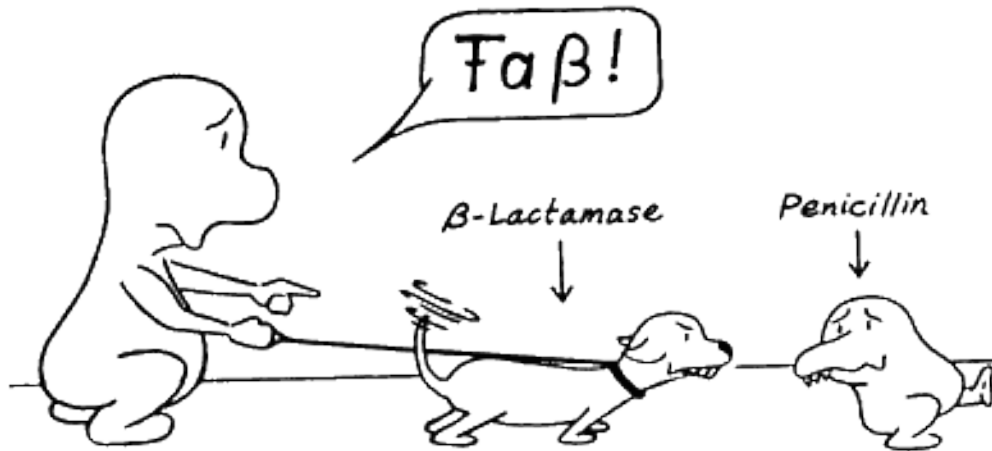
Entwicklung der multiresistenten Erreger auf Intensivstationen



Resistenzmechanismen



Über 1000 verschiedene β -Lactamasen sind bekannt



Besonders kritisch:

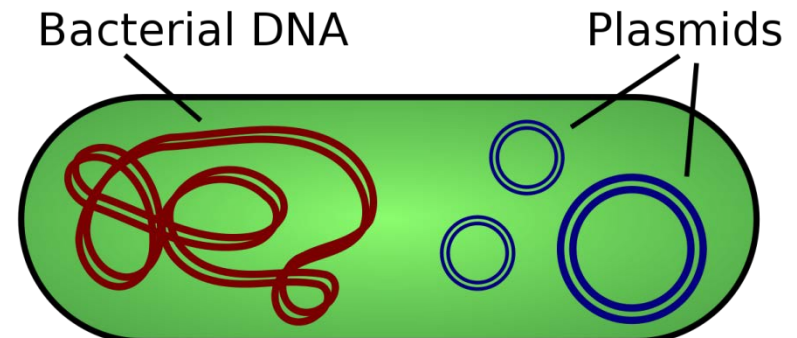
- 1) ESBLs
- 2) AmpCs
- 3) Carbapenemasen

Die wichtigsten β -lactamasen Familien mit klinischer Signifikanz

BJM-Gruppe*	Untergruppe	Molekulare Klasse**	Eigenschaften (Substrate/Hemmung)	Beispiele
1		C	Chromosomal kodierte Enzyme in Gramnegativen, auch auf Plasmiden Alle Beta-Lactame außer Carbapeneme Keine Hemmung durch Clavulansäure	AmpC
2		A, D	Meist durch Clavulansäure hemmbar	
	2a	A	Penicilline	BlaZ
	2b	A	Breitspektrum-Beta-Lactamasen Penicilline, Breit-Spektrum-Cephalosporine	TEM-1, SHV-1
	2be	A	Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) Oxymino-Cephalosporine und Monobactame	TEM-3 bis TEM-20, SHV-2
	2br	A	Breitspektrum-Beta-Lactamasen Nicht durch Inhibitoren hemmbar	TEM-30 bis TEM-40, SHV-10
	2c	A	Carbenicillinasen	CARB-1 (= PSE-4), BRO-1
	2d	D	Cloxacillin (Oxacillin) hydrolysierende Enzyme	OXA-1 bis OXA-10 (= PSE-2)
	2e	A	Cephalosporinasen Durch Clavulansäure hemmbar	CepA
	2f	A	Serin-Carbapenemasen Durch Clavulansäure hemmbar	SME-1, MNC-A, KPC-1
3		B	Metallo-Enzyme Alle Beta-Lactame außer Monobactame; Nicht durch Clavulansäure hemmbar	L1, CfiA, IMP-1, VIM-1
4		Unbekannt	Unsequenzierte Enzyme, die nicht in die anderen Gruppen passen	

ESBL

- Enterobakterien mit Extended-Spectrum- β -Laktamasen (ESBLs) nehmen weltweit an Bedeutung zu
 - Resistenz auf 3. Gen Cephalosporinen
 - Keine Wirkung auf Carbapeneme
 - Hemmbar durch Clavulansäure
- Diese Enzyme sind meist auf Plasmiden lokalisiert und damit horizontal übertragbar



Typisches ESBL Antibiogramm

Amp: R

Piperacillin: R

Pip/tazo: S

Cefazolin: R

Cefoxitin: S

Ceftazidim: R

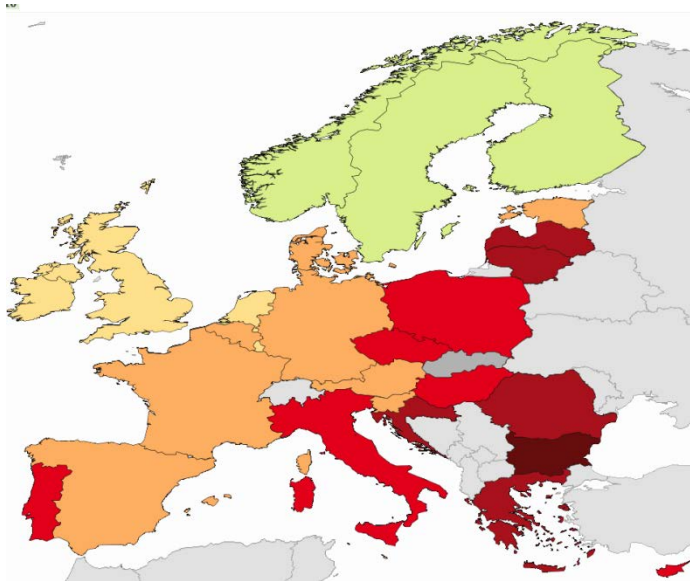
Ceftriaxon: R

Cefepime: R/S

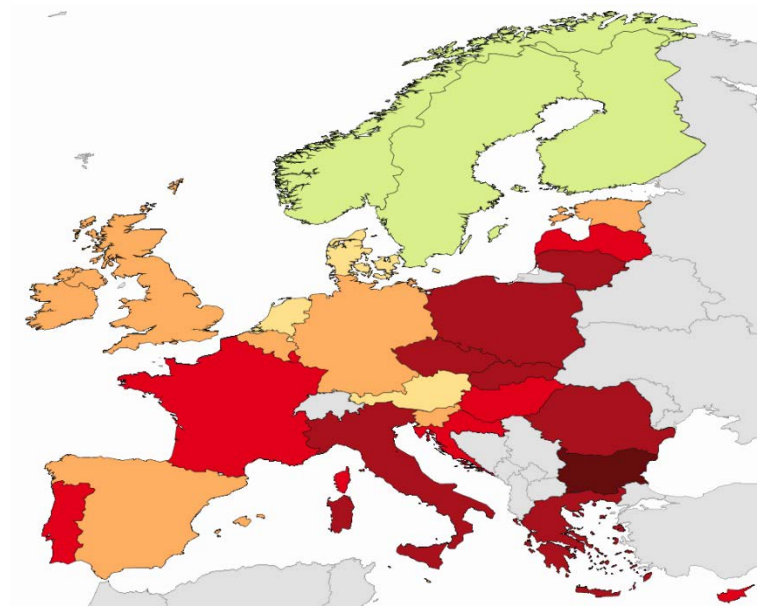
Aztreonam: R

Imipenem/meropenem: S

ESBL (K.pneumoniae)



2010



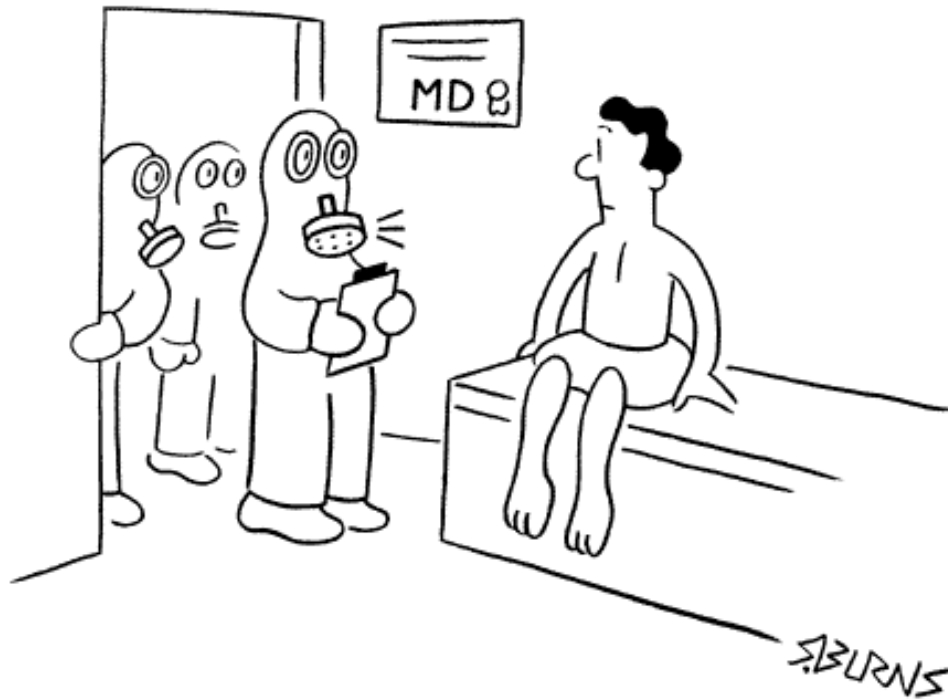
2015



AmpC

©2001 Shannon Burns

www.shannonburns.com



"Here's what we know so far..."

AmpC

- Chromosomal
 - *Citrobacter freundii*
 - *Enterobacter cloacae*
 - *Serratia marcescens*
 - *Morganella morganii*
 - *Hafnia alvei*
 - *Providencia rettgeri*, *P. stuartii*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
- Keine Inhibition durch β -lactamase Inhibitoren
- Normalerweise unterdrückt
 - Chromosomal: induzierbar

AmpC Profil

▶ Normal

- ▶ Amp: R
- ▶ Amox/clav: R
- ▶ Piperacillin: S
- ▶ Pip/tazo: S
- ▶ **Cefoxitin: R**
- ▶ Ceftazidim: S
- ▶ Ceftriaxon: S
- ▶ Cefepime: S
- ▶ Aztreonam: S
- ▶ Imipenem/meropenem: S

▶ Induziert

- ▶ Amp: R
- ▶ Amox/clav: R
- ▶ Piperacillin: R
- ▶ Pip/tazo: R
- ▶ **Cefoxitin: R**
- ▶ Ceftazidim: R
- ▶ Ceftriaxon: R
- ▶ Cefepime: S
- ▶ Aztreonam: R
- ▶ Imipenem/meropenem: S

ESBLs vs AmpCs

	ESBLs	AmpCs
Inhibitoren (amox/clav)	S	R
Cefoxitin	S	R
Ceftazidim, Ceftriaxon	R	R
Cefepime	S/R	S

Carbapenem Resistenz

- High level Produktion von chromosomaler AmpC mit veringertes Permeabilität der Membran (Porine)
 - *E. cloacae*
 - *C. freundii*
 - *E. coli*
 - *S. marcescens*
 - *K. pneumoniae* , *K. aerogenes*
- Veränderung der Affinität der PBP für Carbapeneme
- Carbapenemasen

Carbapenemasen



Carbapenemase

Klassifikation	Enzym	Vorkommen
Klasse A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae
Klasse B (metallo- β - lactamase)	IMP, VIM, GIM, SPM	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Acinetobacter</i> spp.
Klasse D	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp.

Resistenzmuster KPC

Antimicrobial	Interpretation	Antimicrobial	Interpretation
Amikacin	I	Chloramphenicol	R
Amox/clav	R	Ciprofloxacin	R
Ampicillin	R	Ertapenem	R
Aztreonam	R	Gentamicin	R
Cefazolin	R	Imipenem	R
Cefpodoxime	R	Meropenem	R
Cefotaxime	R	Pipercillin/Tazo	R
Cetotetan	R	Tobramycin	R
Cefoxitin	R	Trimeth/Sulfa	R
Ceftazidime	R	Polymyxin B	MIC >4µg/ml
Ceftriaxone	R	Colistin	MIC >4µg/ml
Cefepime	R	Tigecycline	S

Carbapenemase

Klassifikation	Enzym	Vorkommen
Klasse A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae
Klasse B (metallo- β - lactamase)	IMP, VIM, GIM, SPM	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Acinetobacter</i> spp.
Klasse D	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp.

Resistenzmuster NDM-1

Antimicrobial	<u>Antimicrobial Susceptibilities</u>	
	MIC ₉₀ (mg/L)	% Susceptible
Imipenem	128	0
Meropenem	32	3
Pip/Tazo	>64	0
Cefotaxime	>256	0
Ceftazidime	>256	0
Ciprofloxacin	>8	8
Tobramycin	>32	0
Amikacin	>64	0
Tigecycline	4	67
Colistin	8	100

Carbapenemase

Klassifikation	Enzym	Vorkommen
Klasse A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae
Klasse B (metallo- β - lactamase)	IMP, VIM, GIM, SPM	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Acinetobacter</i> spp.
Klasse D	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp.

OXA-48

Phänotyp:

OXA-48

AMP	PIP/TAZ	CTX	CAZ	IPM	MPM	ETP
R	R	S/I	S	0,5 - > 32	0,25 - > 32	R

Phänotyp:

OXA-48+ESBL

AMP	PIP/TAZ	CTX	CAZ	IPM	MPM	ETP
R	R	R	I/R	0,5 - > 32	0,25 - > 32	R

Zahlreiche Ausbrüche von Carbapenemasen

KPC

Bratu et al., Clin Infect Dis 2007; 44: 972-975

Navon-Venezia et al., Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 818-820

Pournaras et al., J Antimicrob Chemother 2009; 64: 348-352

Wendt et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 563-570

OXA-48

Gülmez et al., Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 523-526

VIM

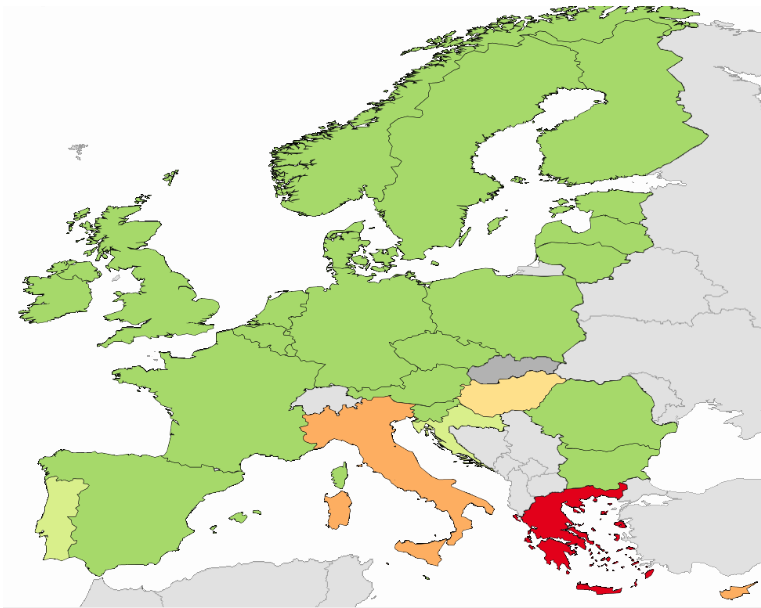
Ikonomidis et al., J Clin Microbiol 2005; 43: 5344-5347

Cagnacci et al., J Antimicrob Chemother 2008; 61: 296-300

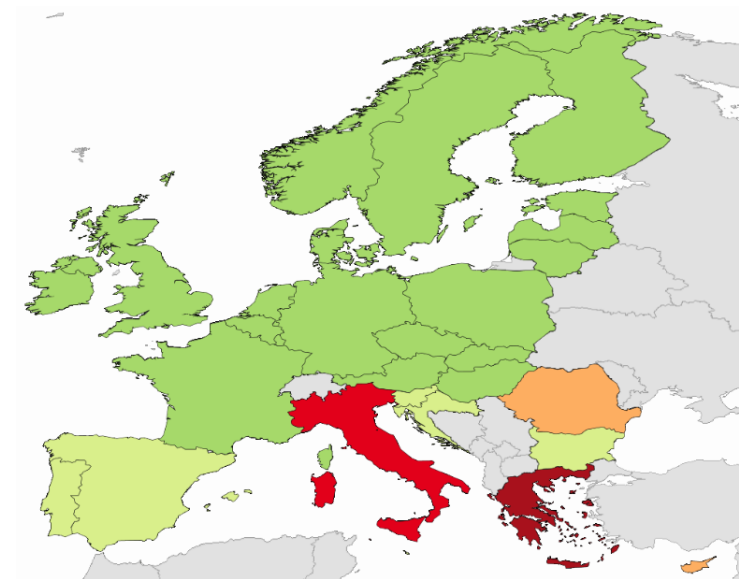
NDM-1

Kumarasamy et al., Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602

Carbapenemase Bildner (K.pneumoniae)



2010



2015



Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Switzerland from 2013 to 2016

Ramette A¹, Zbinden R², Schrenzel J³, Nordmann P⁴, Kronenberg A¹ and the Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS)

¹Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern; ²Institute for Medical Microbiology, University of Zurich, Zurich

³Laboratory of Bacteriology, Geneva University Hospitals, Geneva; ⁴Molecular and Medical Microbiology, Department of Medicine, University Fribourg



anresis.ch

Introduction and purpose

Increasing rates of carbapenem-producing Enterobacteriaceae (CPE) in Europe and all over the world are of great concern because of the broad resistance to multiple antibiotics, which reduces considerably therapeutic options. So far no data was available for Switzerland and the aim of this study was to analyse CPE data available for Switzerland from 2013 to 2016.

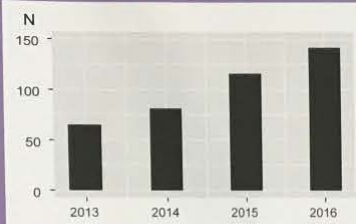


Fig. 1. Total number of CPE isolates.

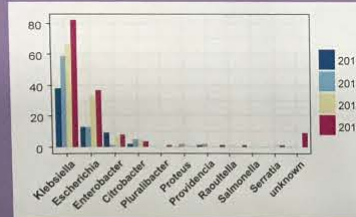


Fig. 2. Temporal distribution of the most prevalent CPE genera.

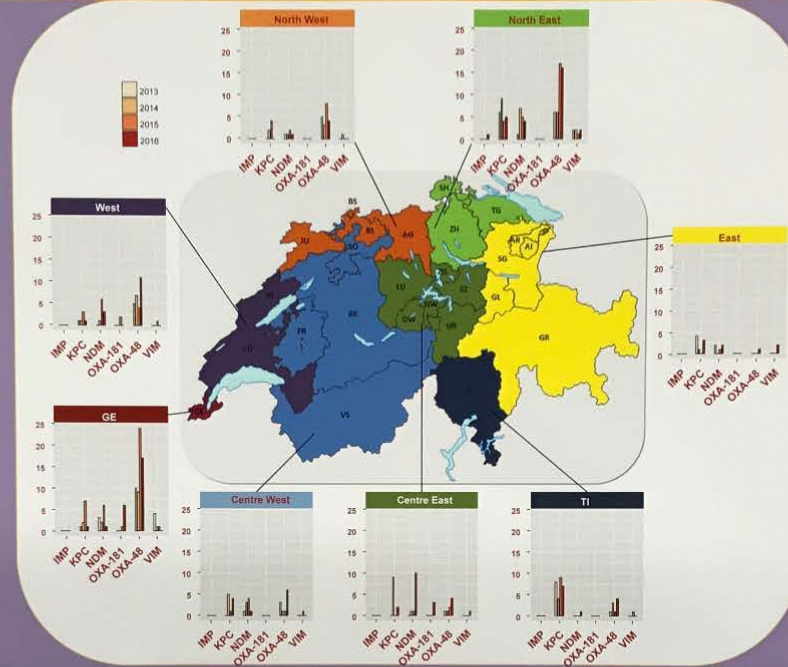


Fig. 4. Regional and temporal distribution of CPE genotypes in Switzerland from 2013 to 2016.

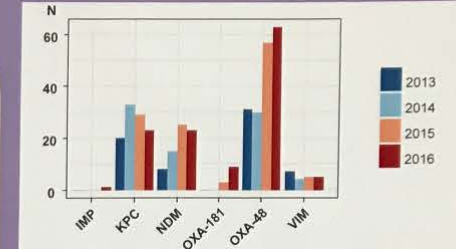


Fig. 3. Distribution of CPE genotypes over time.

	IRR	95% CI	Pvalue
Year	1.14	(1.04, 1.26)	0.008 *
Region			
Centre West	0.68	(0.43, 1.06)	0.087
East	0.90	(0.44, 1.87)	0.783
GE	1.65	(1.02, 2.68)	0.041 *
North East	1.17	(0.76, 1.80)	0.482
North West	0.71	(0.44, 1.16)	0.174
TI	0.85	(0.55, 1.32)	0.462
West	1.16	(0.74, 1.83)	0.523
Sex (male)	1.45	(1.16, 1.81)	0.001 *
Type of specimen			
Blood	2.64	(1.80, 3.88)	0.000 *
Respiratory tract	1.98	(1.34, 2.92)	0.001 *
Stool	3.70	(2.60, 5.27)	0.000 *
Urine	2.18	(1.58, 3.00)	0.000 *
Wound	1.43	(0.94, 2.16)	0.095

Table 1. Factors affecting the number of CPE isolates per canton per year. IRR: incident rate ratio; multivariable Poisson regression.

Methods

In 2013 the Swiss Society for Microbiology defined a network of 8 Swiss expert laboratories, capable of identifying and characterizing CPE according to EUCAST guidelines. All Swiss microbiology laboratories were asked to send all suspected human CPE cases to one of the expert laboratories for characterizing the isolates. Data was then collated by the Swiss Antibiotic Resistance Centre ANRESIS for epidemiological analysis. In 2016 CPE was defined as notifiable disease by the Federal Office of Public Health, and data are from the mandatory reports to the FOPH.

Results

After exclusion of duplicate entries, a total of 416 isolates originating from 361 patients were characterized, with 69, 89, 121, and 142 isolates reported from 2013, 2014, 2015 and 2016, respectively (Fig. 1). The species most frequently isolated were *Klebsiella pneumoniae* (n=240, 60%), *Escherichia coli* (n=95, 24%), and *Enterobacter spp.* (n=25, 6%) (Fig. 2). Out of 418 carbapenemase genotypes, the most frequently found were OXA (n=193, 46%), mostly OXA-48 with n=181, 43%), KPC (n=105, 25%) and NDM (n=71, 17%) (Fig. 3).

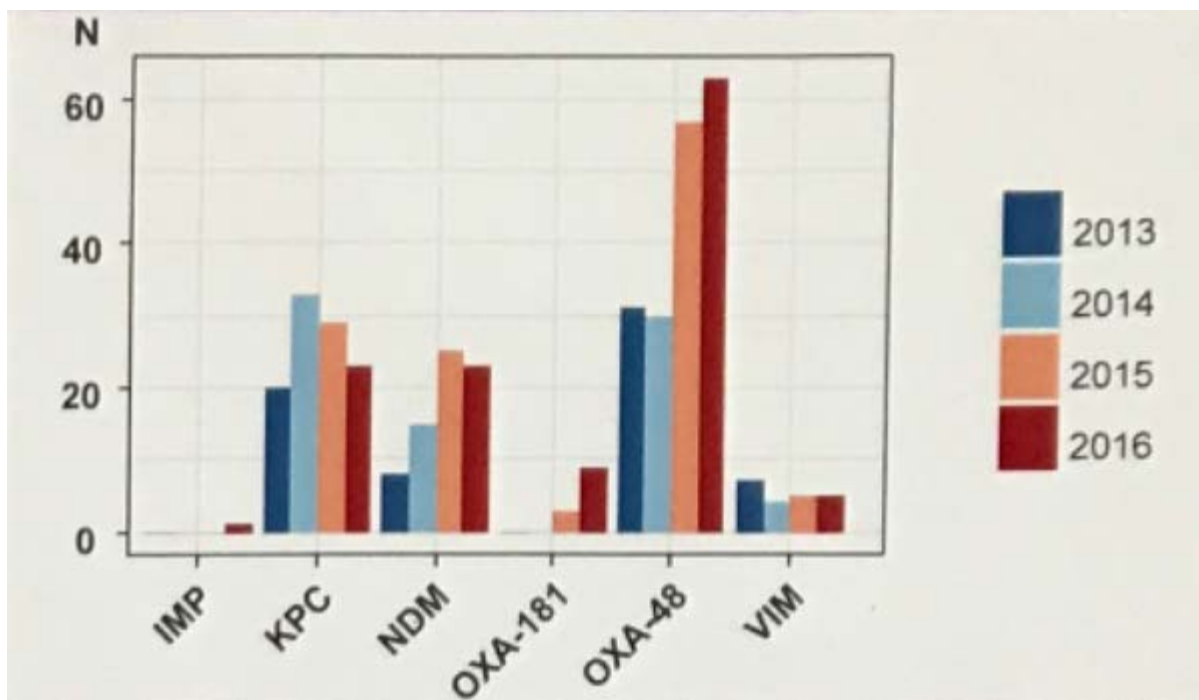
From 2013 to 2016, the number of KPC-harboring isolates was relatively stable (about 25 per year in total), whereas both numbers of NDM and OXA harboring isolates increased, from 9 to 25, and from 30 to 60 cases, respectively, in this time period. At the regional level, highest number of CPE isolates were identified in the Geneva and North East regions (Fig. 4; Table 1).

Conclusions and outlook

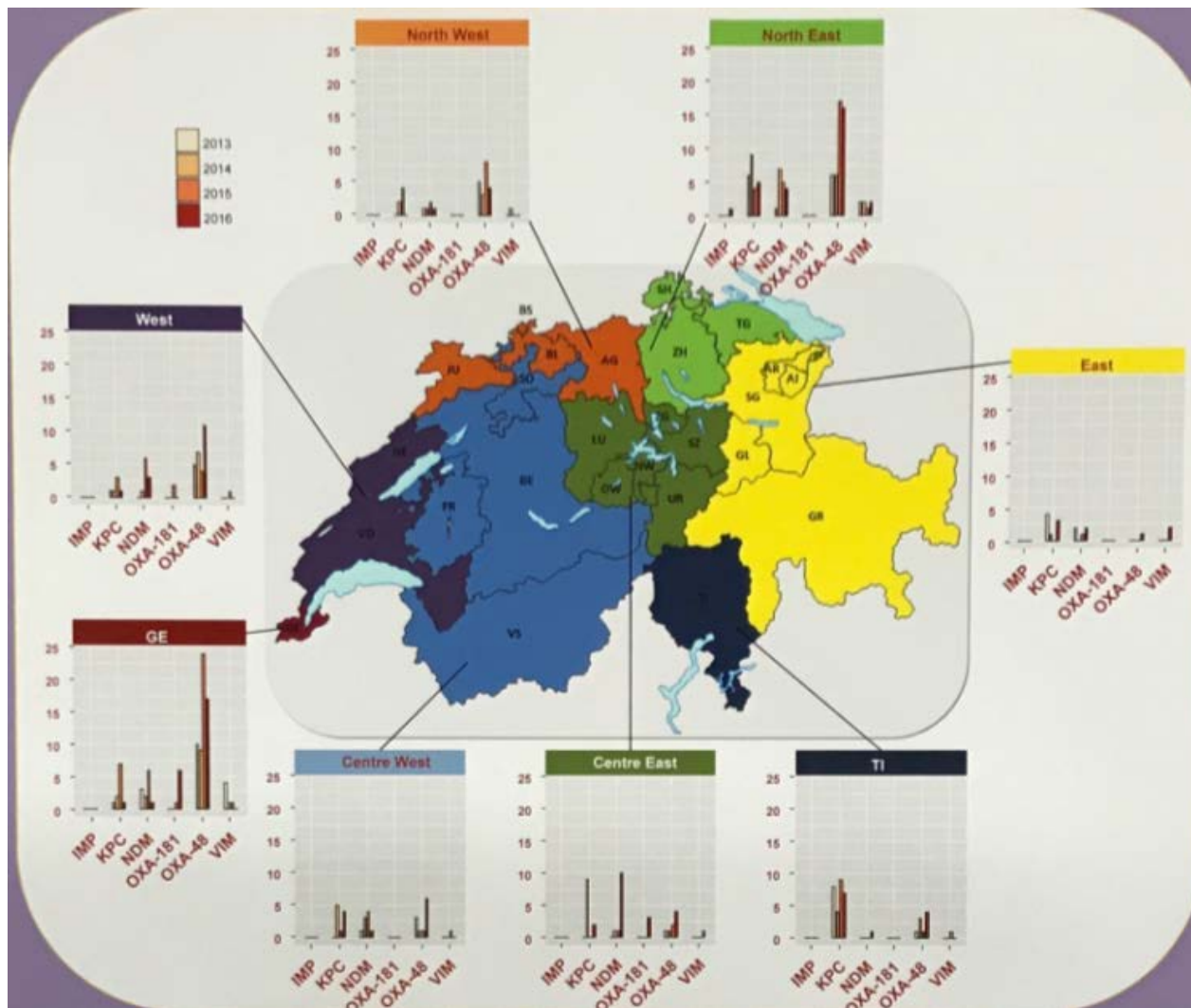
Molecular data indicate a high diversity of different carbapenemases, with OXA-48, KPC- and NDM-type carbapenemases being the most prevalent in Switzerland. Overall OXA-48 and NDM producers are increasing as observed in other European countries such as in France.

Significant temporal and regional trends were found and the ongoing mandatory reporting scheme will provide further epidemiological data that will help define possible interventions in the future.

Carbapenemase-Bildner in der Schweiz



Carbapenemase-Bildner in der Schweiz



Drei Resistenzwellen führen zur Multiresistenz in Enterobacteriaceae

2017

1960-70

Penicillinasen

60-70%

1990-2000

ESBL

10-80%

2010....

Carbapenemasen

0.01-30%



HOW CLINTON MAKES FOREIGN POLICY

Newsweek

THE INTERNATIONAL

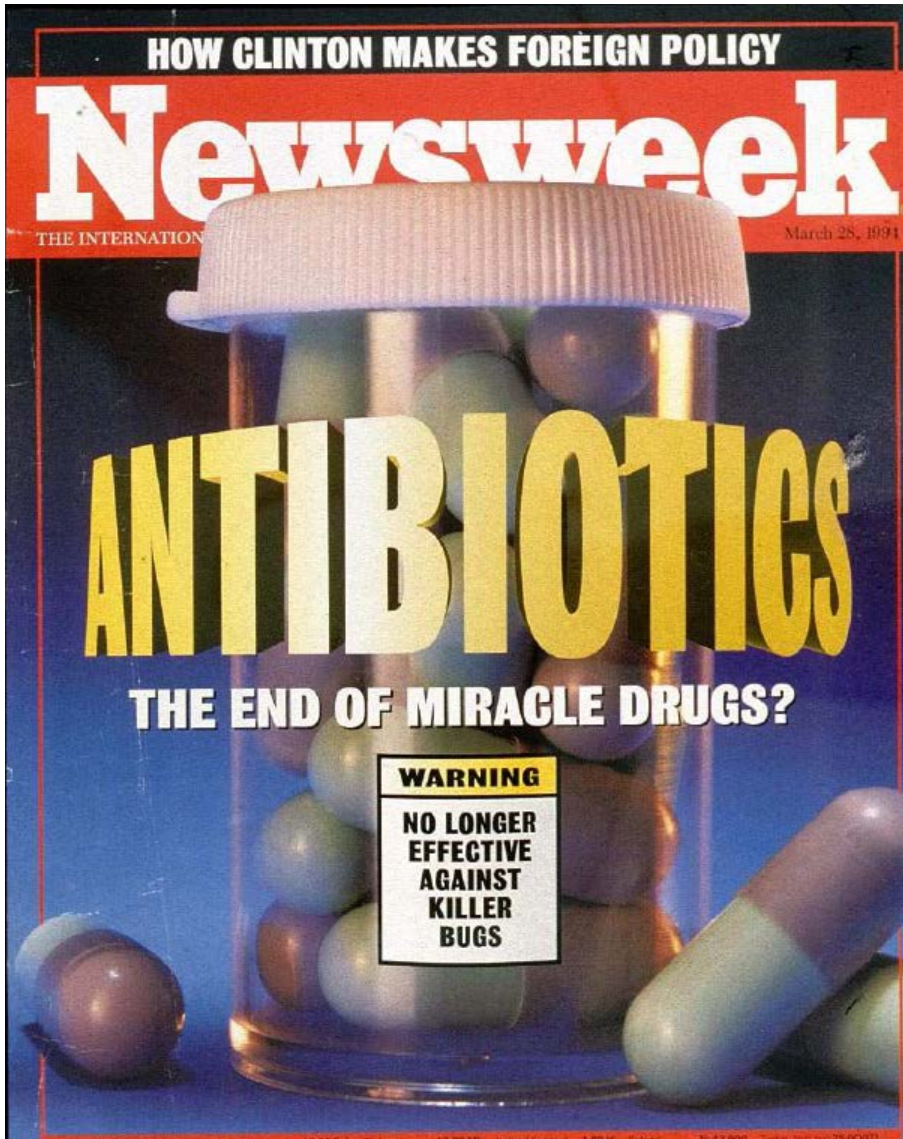
March 28, 1994

ANTIBIOTICS

THE END OF MIRACLE DRUGS?

WARNING

**NO LONGER
EFFECTIVE
AGAINST
KILLER
BUGS**

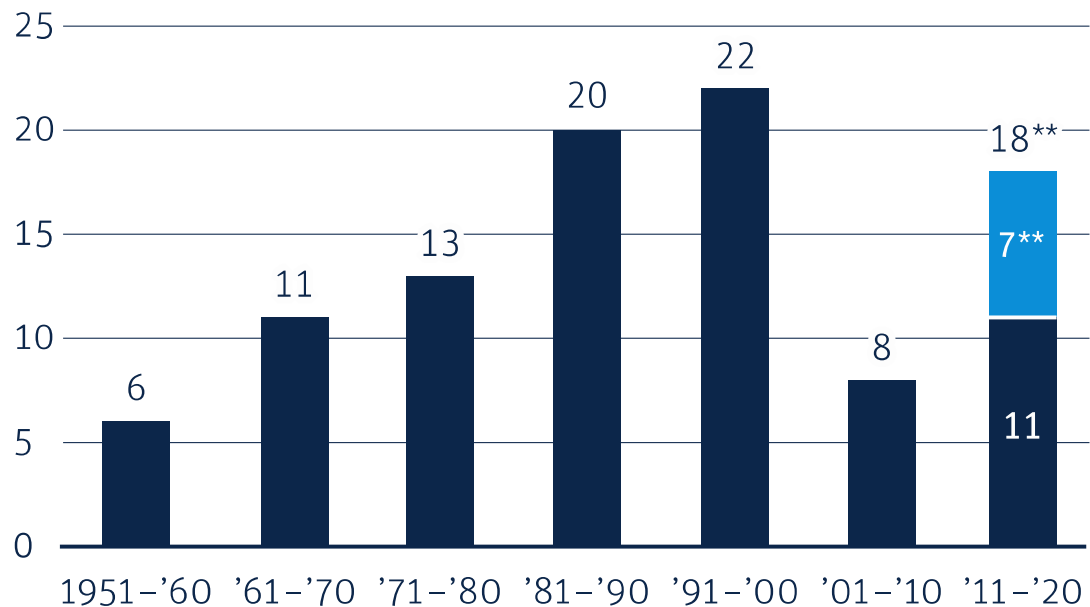


Zukunft der antibiotischen Therapie ?



Einführung neuer Antibiotika* in Deutschland

Zahl neuer Antibiotika



* Auch Antibiotika gegen einzelne Erreger berücksichtigt

** Schätzwert des vfa für noch kommende Einführungen aufgrund laufender Projekte, die die Phase III oder das Zulassungsverfahren erreicht haben

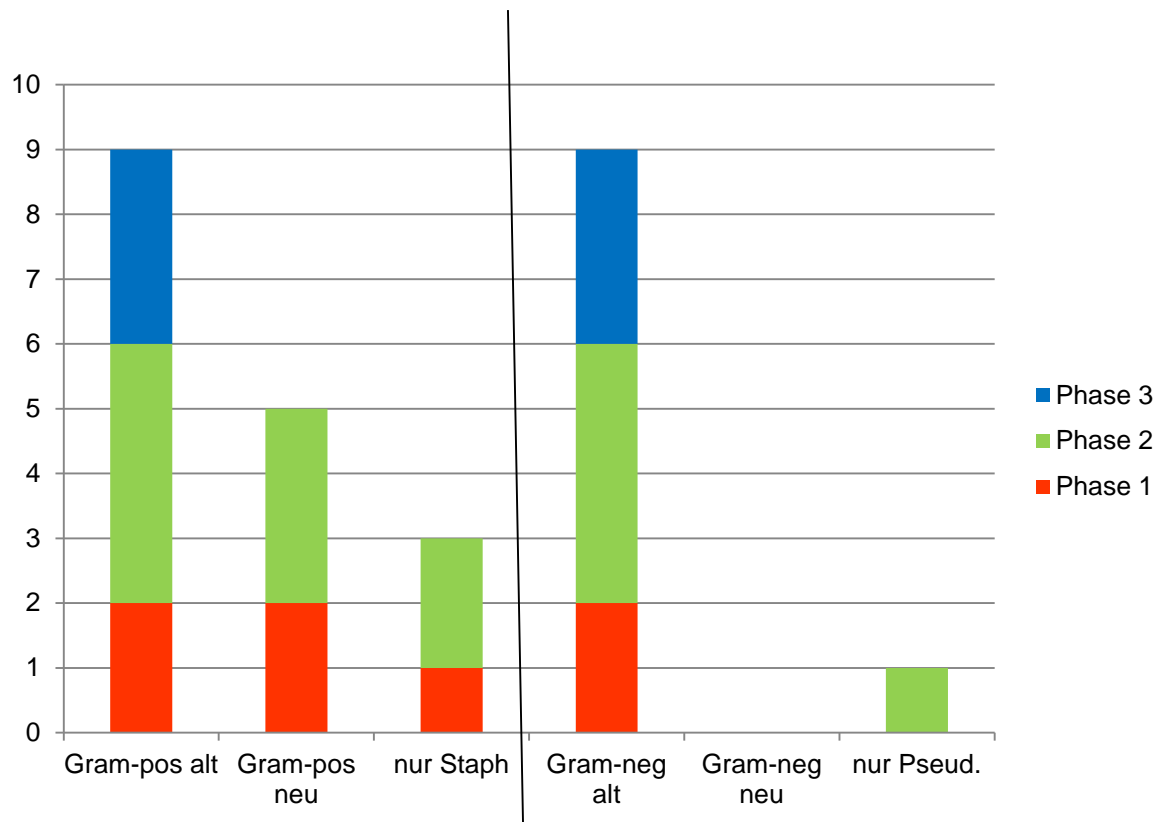
Stand: März 2017

Quelle: vfa

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

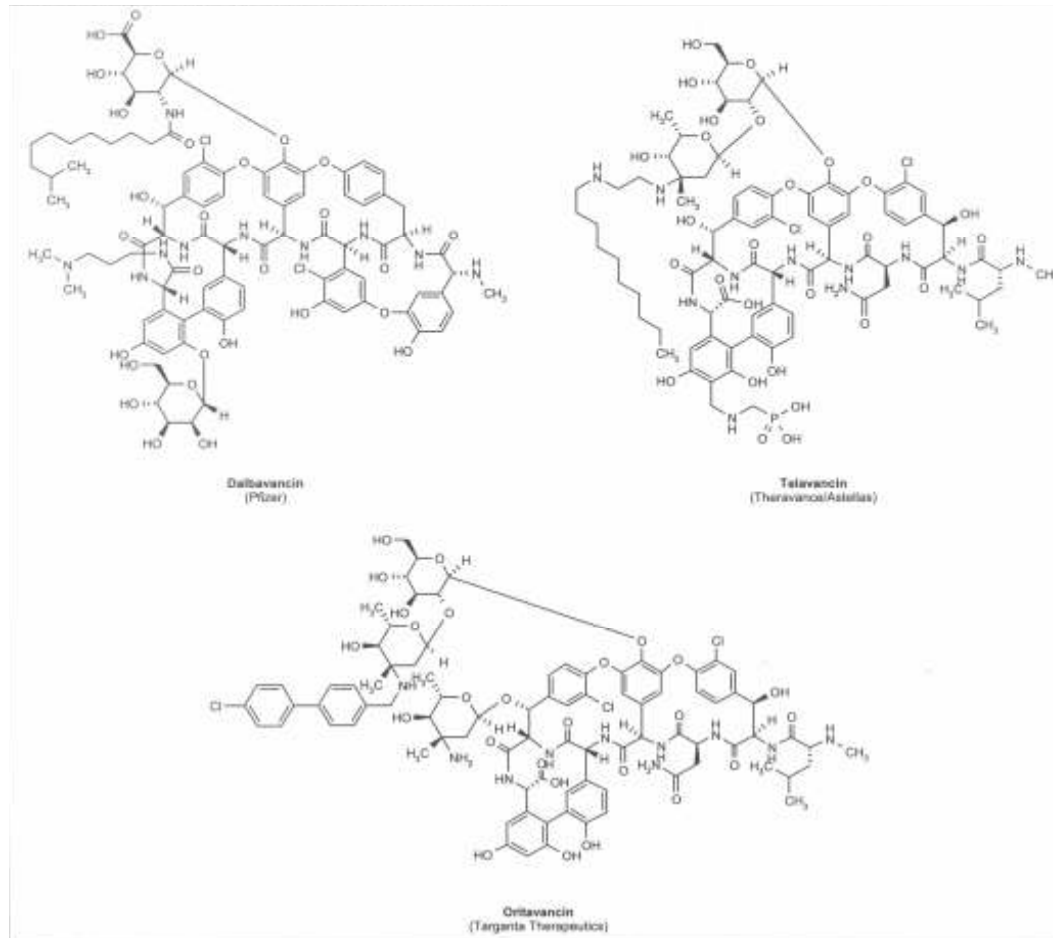
24.09.2018

Antibiotika-Pipeline



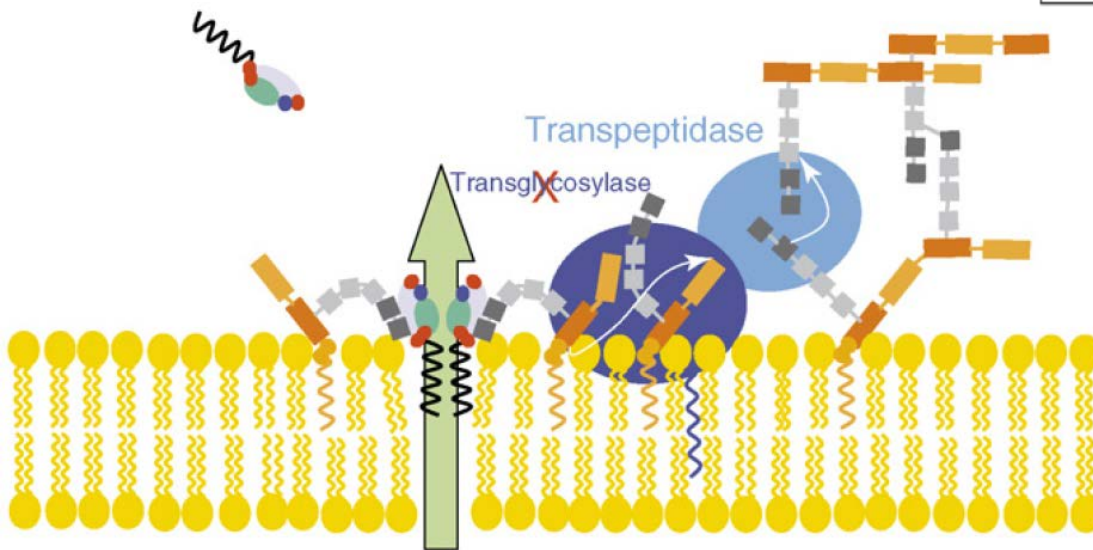
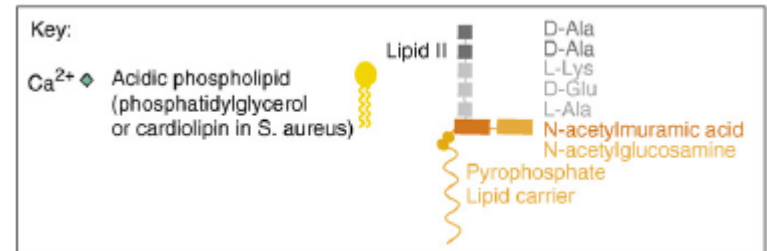
Antibiotic	Discovered by	Developed by and transfer between companies over time	Status
Approved since 2015			
Ceftazidime/avibactam (Avycaz)	Sanofi	Novoxel; AstraZeneca-Forest/Actavis	approved in USA and EU
Ceftobiprole (Zevtera)	Roche	Basilea	not approved in USA; approved in 13 EU countries plus several others
Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa)	Astellas	Calixa, Cubist = Merck	approved in USA and EU
Dalbavancin (Xydalba)	Lepetit Research Center/Vicuron	Pfizer, Durata, Actavis	approved in USA and EU
Oritavancin (Orbactiv)	Eli Lilly	InterMune, Targanta, The Medicines Company	approved in USA and EU
Solithromycin (Cemprex)	Optimer	Cempra	approved in USA and EU
Tedizolid (Sivextro)	Dong-A	Trius, Bayer/Cubist = Merck	approved in USA and EU
New Drug Application (NDA) submitted			
Carbavance (vaborbactam/meropenem)	Rempex	Rempex, The Medicines Company	Phase 3
Delafloxacin	Wakunaga	Abbott, Wakunaga, Rib-X (Melinta Therapeutics)	Phase 3
In development			
BC-(Lefamulin) 3781	Sandoz/Novartis	Nabriva, Forest/Actavis, Nabriva	Phase 3
Cadazolid	Actealion	Actealion Pharmaceuticals	Phase 3
Iclaprim	Hoffman La Roche, Arpida	Motif Bio PLC	Phase 3
Imipenem/cilastatin/relebactam (MK-7655)	Merck & Co Inc	Merck & Co Inc	Phase 3
Omadacycline	Paratek	Paratek/Bayer, Paratek/Merck, Paratek Novartis, Paratek	Phase 3
Plazomicin	Isis	Achaogen	Phase 3
S-649266	Shionogi	Shionogi Inc	Phase 3
Solithromycin (Solithera)	Cempra Inc	Cempra	Phase 3
Taksta (fusidic acid)	Leo Pharma	Cempra	Phase 3
Eravacycline (TP-434)	Harvard University	Tetraphase	Phase 3
Zabofloxacin	Dong Wha	Dong Wha Pharmaceuticals Co	Phase 3

Lipoglykopeptide



Lipoglykopeptide

Wirkung (Oritavancin)



Derivat von Vancomycin

Die Wirkungen beruhen auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Bindung an Peptidoglykan-Vorläufer. Im Gegensatz zu Vancomycin stört es zusätzlich die Membranfunktion der Bakterien

Lipoglykopeptide

Neue Lipoglykopeptide

HWZ (h)	Neue Lipoglykopeptide			
	393 (>2 w)	147 – 258 (> 6 d)	7–9	4–8
Erreger	Oritavancin	Dalbavancin	Telavancin	Vancomycin
MRSA	0,12 bis 4	0,06 bis 1	d 0,06 bis 2	0,5 bis 4
MSSA	0,12 bis 2	0,06 bis 0,5	0,12 bis 2	0,25 bis 2
MR-CoNS	0,25 bis 4	0,06 bis 1	0,12 bis 2	1 bis 4
MS-CoNS	0,25 bis 1	d 0,03 bis 0,25	0,12 bis 2	0,12 bis 1
Streptococcus pneumoniae	d 0,002 bis 0,06	0,008 bis 0,12	0,004 bis 0,03	0,25 bis 2
Beta-hämolisierende Streptokokken	0,016 bis 0,12	d 0,03 bis 0,12	0,03 bis 0,12	0,5
Enterococcus spp., Vancomycin-empfindlich	0,06 bis 0,25	d 0,03 bis 1	0,06 bis 1	0,25 bis 4
Enterococcus spp., VanB	0,12 bis 2	0,02 bis 2	0,12 bis 2	8 bis 128
Enterococcus spp., VanA	1 bis 4	0,5 bis > 128	0,12 bis 8	> 128
VISA				
VRSA				

β -Laktame



Cephalosporine

Gram+ Aktivität



Gram- Aktivität

1. Generation

2. Generation

3. Generation

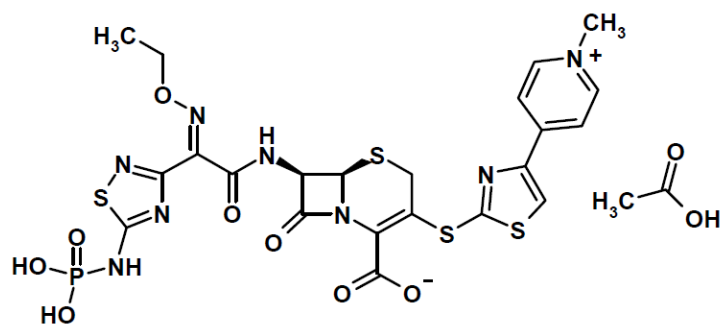
β -lactamase sensibel



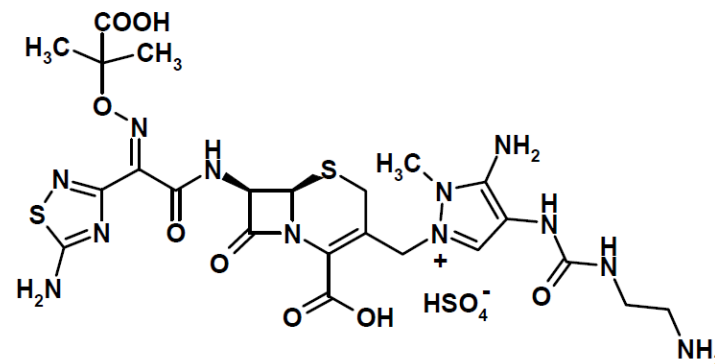
β -lactamase resistent

Cefepim: Gute Gram+ Aktivität und Gram- Aktivität

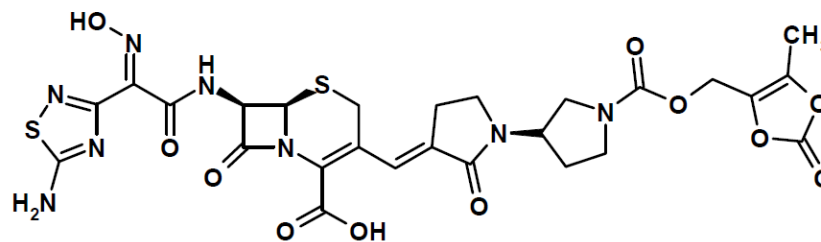
Neue Cephalosporine



Ceftarolin-fosamil (Acetat)



Ceftolozan = CXA-101



Ceftobiprol-medocaril

Ceftarolin

- Breitspektrum Cephalosporin
 - Geht auch mit PBP 2a
 - MRSA abgedeckt
 - Applikation 1h Infusion (600mg, q12h)
 - Renale Ausscheidung
 - komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, ambulant erworbene Pneumonie
 - Wirksamkeit wie Ceftriaxon oder Vancomycin/Aztreonam



Ceftarolin



- Spektrum

- aktiv gegen gram-positive Bakterien einschliesslich MRSA, pen-resistente Streptokokken und Pneumokokken
- schwächere Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien (Pseudomonaden)
- keine gegen ESBL-, Klasse-B-Lactamase- und Cephalosporinaseproduzierende Bakterien, nur bedingt wirksam gegen Anaerobier

Ceftobiprol

- Breitspektrum Cephalosporin
 - Geht auch mit PBP 2a
 - MRSA abgedeckt
 - *S. pneumoniae* (Penicillin-Resistent)
 - Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* sp.
- Applikation 2h Infusion (500mg, q8h)
- Ceftobiprol verteilt sich am besten in das Nierengewebe
 - eine Penetration ins Gehirn findet nicht statt
- Ceftobiprol wird zu mehr als 83 Prozent unverändert renal ausgeschieden
- Zulassung
 - EMEA: Ambulant und spital-erworbene Pneumonie (ausser VAP)
 - Swissmedic: Pneumonie



Einsatzmöglichkeiten

- Empirisch
 - HAP, bei MRSA-Risikopatienten mit möglichem Pseudomonas Infekt
 - SSTI bei möglichen MRSA-Mitbeteiligung
- Mikrobiologie gesteuert
 - MRSA-Infekte
 - Endokarditis ????
 - Bakteriämien ????

Vancomycin gegen β -lactam Antibiotika bei MSSA Bakteriämien

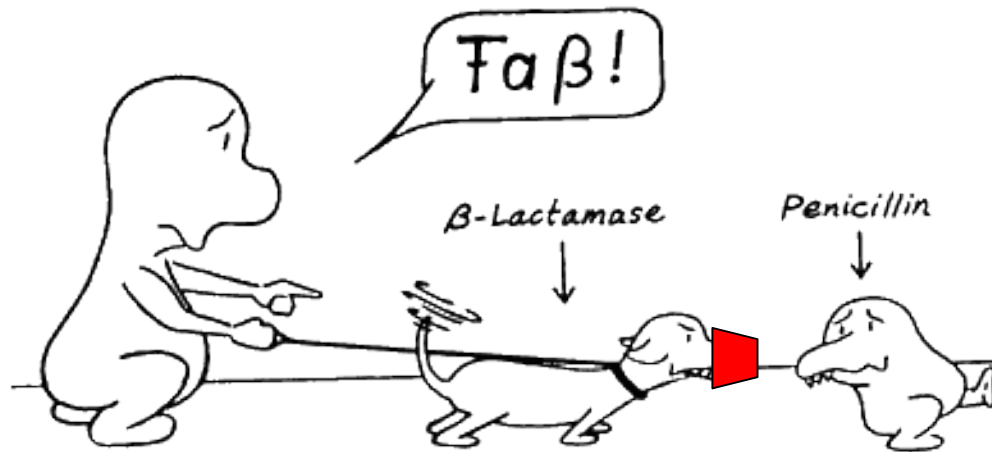
	Cohort, 7 Years all cases		Case control matched for underlying status	
	VAN	β -lactam	VAN	β -lactam
no. Cases	27	267	27	54
No. Death	10	47	10	6
Deaths, %	37	18	37	11
p	0.02		<0.001	

Ceftozolan



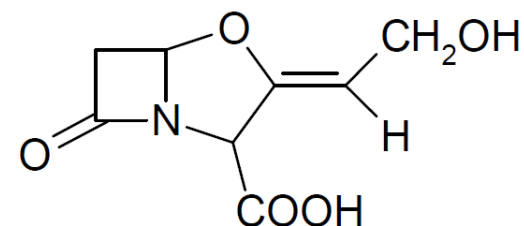
- robuste Aktivität gegen Pseudomonaden sowie Enterobakterien (gram-negativ)
- schwächere Aktivität gegen gram-positive Bakterien und Anaerobier
- labil gegen ESBLs und Carbapenemasen! => Kombination mit Tazobactam => Zerbaxa
- Positive ph. 3. Studien zur Therapie von **komplizierten Harnwegs- und Bauchrauminfektionen** mit der Einzelsubstanz bzw. in Kombination mit Tazobactam und Metronidazol vs. Meropenem
 - AE: Nausea (7.9%), Diarrhoe (6.2%), Fieber (5.2%), Insomnie (3.5%), Vomitus (3.3%)
- Profilierung für Therapie chronischer Atemwegserkrankungen mit multiresistenten Pseudomonaden

β -Lactamase-Inhibitoren

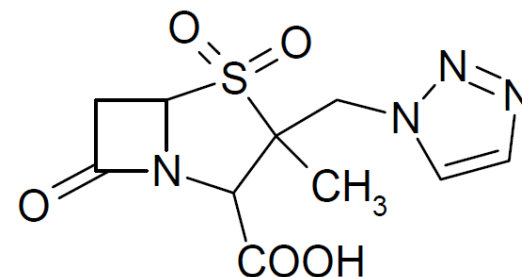


Klasse-A- β -Lactamase-Inhibitoren

- **Clavulansäure** + Amoxicillin



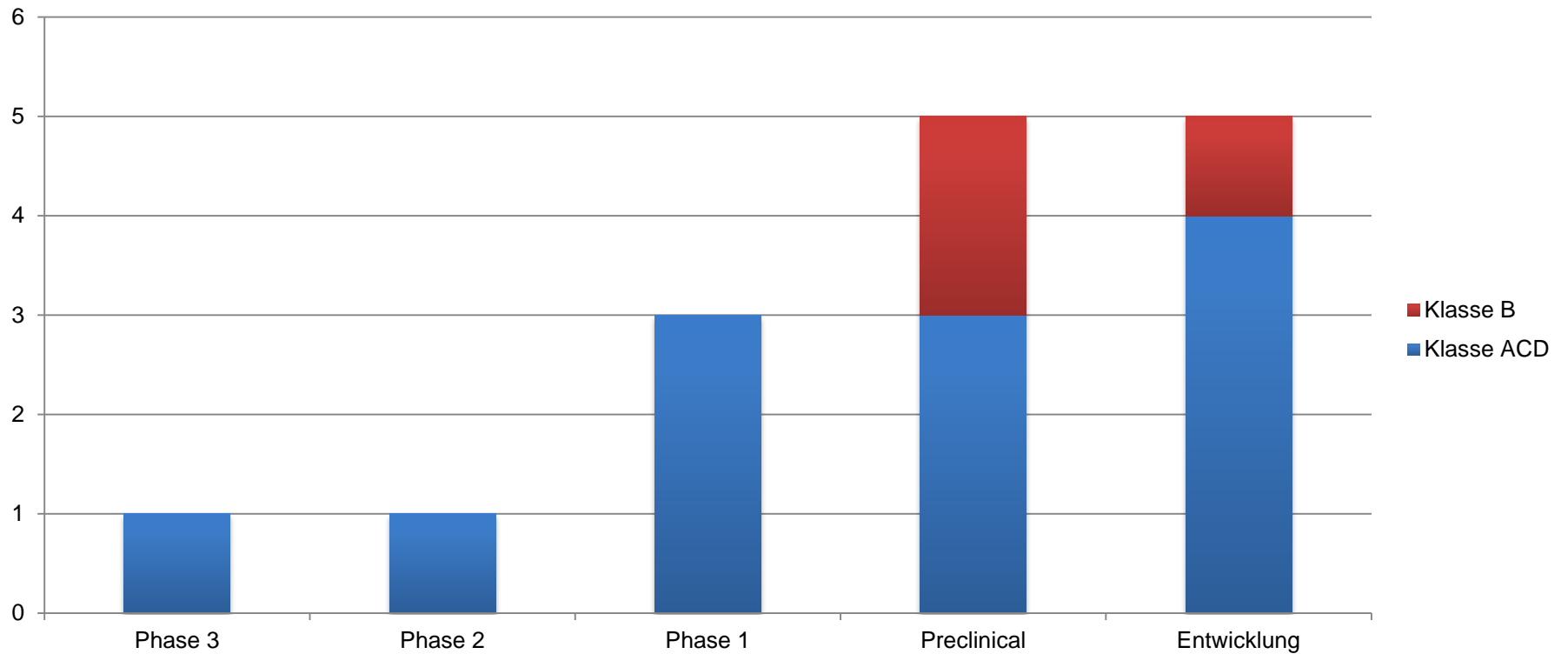
- **Tazobactam** + Piperacillin



Die wichtigsten β -lactamasen Familien mit klinischer Signifikanz

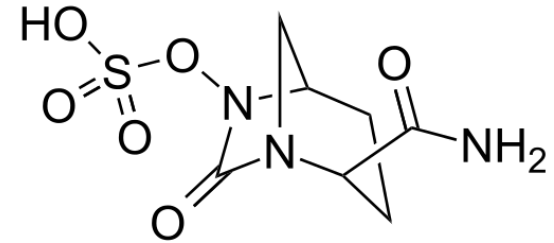
BJM-Gruppe*	Untergruppe	Molekulare Klasse**	Eigenschaften (Substrate/Hemmung)	Beispiele
1		C	Chromosomal kodierte Enzyme in Gramnegativen, auch auf Plasmiden Alle Beta-Lactame außer Carbapeneme Keine Hemmung durch Clavulansäure	AmpC
2		A, D	Meist durch Clavulansäure hemmbar	
	2a	A	Penicilline	BlaZ
	2b	A	Breitspektrum-Beta-Lactamasen Penicilline, Breit-Spektrum-Cephalosporine	TEM-1, SHV-1
	2be	A	Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) Oxyimino-Cephalosporine und Monobactame	TEM-3 bis TEM-20, SHV-2
	2br	A	Breitspektrum-Beta-Lactamasen Nicht durch Inhibitoren hemmbar	TEM-30 bis TEM-40, SHV-10
	2c	A	Carbenicillinasen	CARB-1 (= PSE-4), BRO-1
	2d	D	Cloxacillin (Oxacillin) hydrolysierende Enzyme	OXA-1 bis OXA-10 (= PSE-2)
	2e	A	Cephalosporinasen Durch Clavulansäure hemmbar	CepA
	2f	A	Serin-Carbapenemasen Durch Clavulansäure hemmbar	SME-1, MNC-A, KPC-1
3		B	Metallo-Enzyme Alle Beta-Lactame außer Monobactame; Nicht durch Clavulansäure hemmbar	L1, CfiA, IMP-1, VIM-1
4		Unbekannt	Unsequenzierte Enzyme, die nicht in die anderen Gruppen passen	

B-Laktamasen



β-Lactamase-Inhibitoren

Diazabicyclooctane DBO

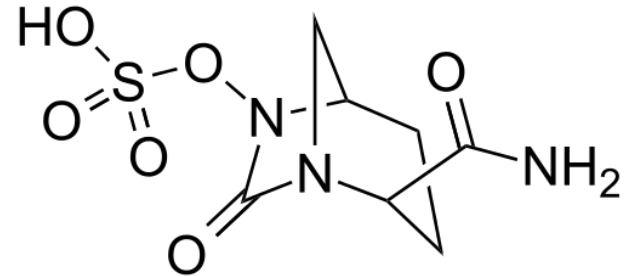


- Avibactam

- Neue Substanzklasse, keine β-Lactamstruktur
- Inhibitoren der β-Lactamaseklassen
 - A, C und (D) (inkl. KPCs und ESBLs):
 - Penicillinasen, Cephalosporinasen, Carbapenemasen
- **langsamer kovalent reversibler Inhibitor**
 - Nur wenige Moleküle zur Inhibition notwendig

β-Lactamase-Inhibitoren

Avibactam/Kombinationen



- **Klinische Studie (Phase 2/3):**

- Ceftazidim/Avibactam (500mg/125 mg q8h, i.v.) versus Imipenem/Cilastatin (500mg q6h, i.v.) bei Harnwegsinfektionen mit gram-negativen Bakterien:
 - gleiche Wirksamkeit 5-9 d nach Behandlungsende & gleiche Nebenwirkungshäufigkeit

Cardon JL, et.al. AAC 56 (2012) 6137-46

- **Klinische Studie (Phase 1/2)**

- Ceftarolin/Avibactam (400mg/400mg q8h bis 900mg/900mg q12h)
- Gute Verträglichkeit, keine pharmakokinetische Interaktionen
- Kombination von Ceftarolin mit Avibactam, um ESBL bei gram-negativen Bakterien in den Griff zu bekommen

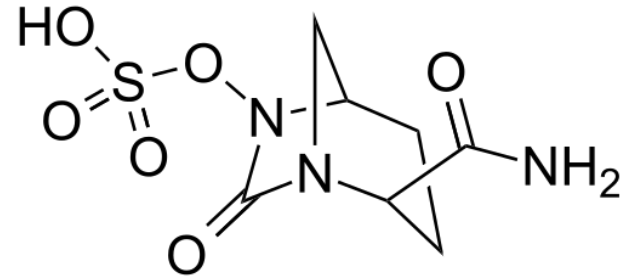
CAZ/AVI bei MDR Enterobacteriaceae

Organism (no of isolates) and drug	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%S
All <i>Enterobacteriaceae</i> (169)			
Ceftazidime	16	>128	49
Ceftazidime-Avibactam ¹	0.25	2	99
Cefotaxime	8	>128	54
Ceftriaxone	16	>128	50
Cefepime	0.5	128	80
Piperacillin-Tazobactam ²	8	>128	64
Imipenem	0.25	2	95

**Reduktion der MHK im Median ≥ 256 fach
im Vergleich zu Ceftazidim (2- ≥ 512 fach)**

β-Lactamase-Inhibitoren

Avibactam/Kombinationen

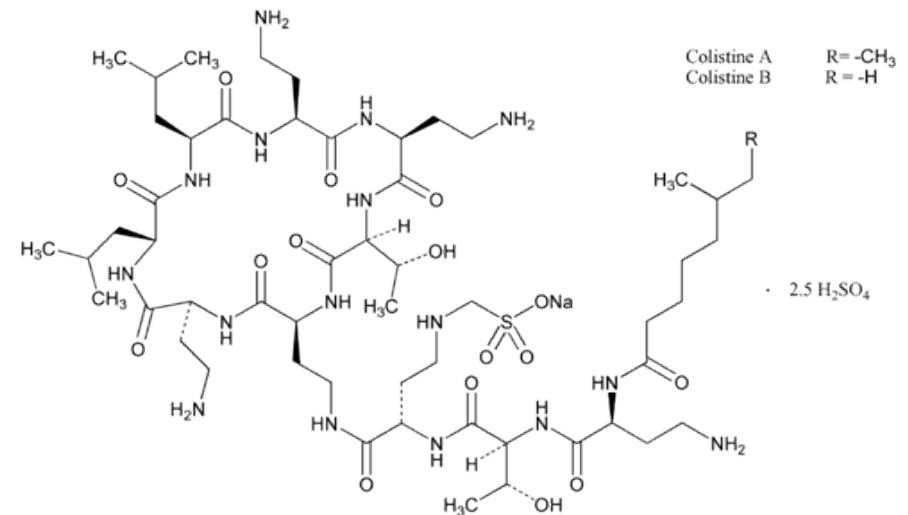


- Klinische Studie (Phase 3, RECLAIM 1+2)
 - Ceftazidim/Avibactam (500mg/125 mg q8h, i.v.) + Metronidazol versus Meropenem (3x1g) bei komplizierten intraabdominellen Infekten mit gram-negativen Bakterien
 - Ergebnisse
 - Statistische «non-inferiority» von CAZ/AVI
 - Nebenwirkungen gleich in beiden Gruppen: Nausea, Vomitus, Diarrhoe am häufigsten



Polymyxine

- Polypeptide Antibiotika
- Polymyxin B and Polymyxin E (Colistin) werden im klinischen Alltag gebraucht
- Renale Ausscheidung



Colistin

- Wirkmechanismus

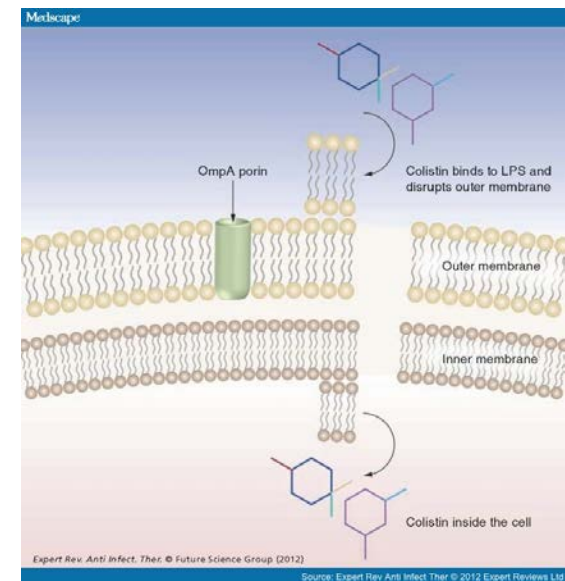
- Es ist bakterizid durch Störung der Struktur und Funktion der äusseren Membran und Zytoplasmamembran gramnegativer Erreger

- Activ:

- Gram negative Bakterien
 - *Acinetobacter species*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Enterobacteriaceae

- Resistent

- Gram pos. Bakterien
- *Proteus sp.*, *Serratia sp.*, *Providentia sp.*
- Neisserien



Colistin

- In Europa als Prodrug Colistimethate (Colistinmethansulfonat, CMS) erhältlich. Wird durch Hydrolyse in die aktive Form umgewandelt.
- Gleiches Produkt für Inhalationstherapie und parenterale Gabe (Zulassung nur für Inhalation, Offlabel)



Colistin

- Nebenwirkungen
 - Akute Niereninsuffizienz (v.a. parenterale Verabreichung)
 - Bronchospasmus
 - Husten, Sputum, Dyspnoe
 - Schwindel, Parästhesien
 - Übelkeit, Zungenbrennen, schlechter Geschmack

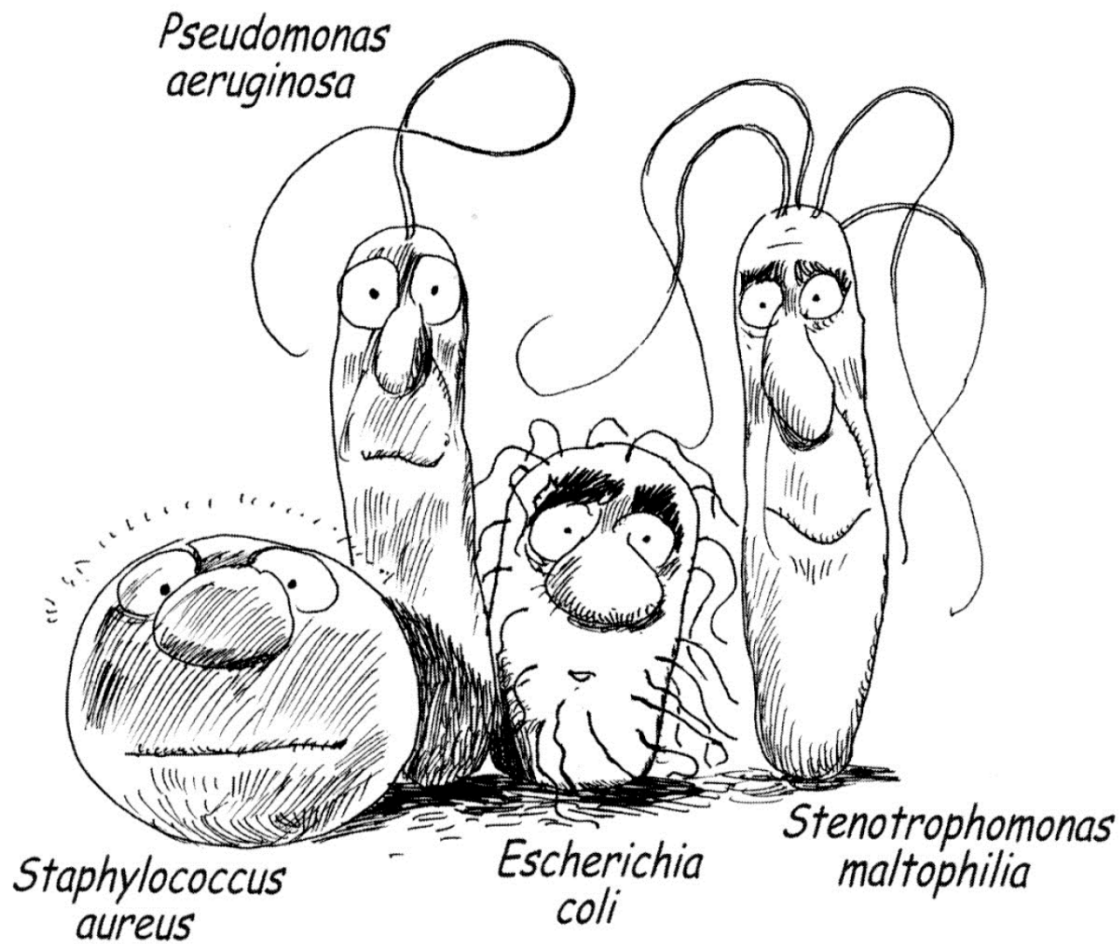
Colistin

- Interaktionen
 - Erhöhte Nephrotoxizität und neuromuskuläre Blockade in Kombination mit z.B. Aminoglykosiden, Cephalosporinen, Furosemid, Ciclosporin, Vancomycin, Kontrastmittel, Amphotericin B
 - Neuromuskuläre Blockade in Kombination mit Inhalationsnarkotika, Muskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin, Succinylcholin) oder Aminoglykosiden

Colistin, Resistenzprüfung



Braucht es diese neuen/alten Medikamente?



Repatriierung nach Anschlag



Repatriierung nach Anschlag

- ▶ PM 1984
 - ▶ Repatriierung
 - ▶ Wundinfekt
 - ▶ Septischer shock (†)
- ▶ *A. baumannii*
 - ▶ Wunde
 - ▶ Blutkultur

Mikrobiologischer Endbefund

Kulturergebnisse

Hefen: mässig

Acinetobacter baumannii [1]: vereinzelt

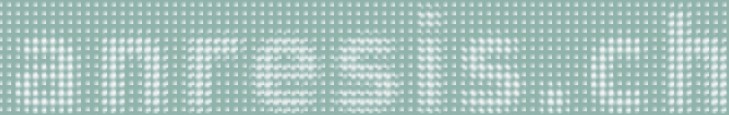
Staphylococcus aureus nicht nachweisbar

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent
K = keine Interpretation

	1
1. Gen. Cephalosporine	R
Piperacillin/ Tazobactam	R
Tobramycin	R
Amikacin	S
Gentamicin	R
Minocyclin	S
Levofloxacin	R
Amoxicillin-Clavulansäure	R
Ampicillin	R
Cefuroxim parenteral	R
Ciprofloxacin	R
Sulfamethox.-Trimethop.	R
Tetracyclin	S
Ceftazidim	R
Ceftriaxon	R
Cefotaxim	R
Meropenem	R
Imipenem	R
Cefepim	R
Ertapenem	R

Richtiger Einsatz von Antibiotika

- Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der resistenten Bakterien
- Antibiotic Stewardship
- Infektionsprävention+Kontrolle

The logo for anresis.ch is displayed in a light green, dotted font against a dark green background. The text 'anresis.ch' is centered and occupies the upper portion of the banner.

Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen

Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen

anresis.ch ist ein regionales und nationales Überwachungssystem und Forschungsinstrument für Antibiotikaresistenzen und Antibiotikakonsum im Humanmedizinischen Bereich.

anresis.ch wurde im Rahmen des Nationalen Forschungsprogramm 49 „Antibiotikaresistenz“ des Schweizerischen Nationalfonds entwickelt. Bis Ende 2007 wurde das Projekt durch den Schweizerischen Nationalfonds finanziert. Seit 2016 wird das Projekt durch das Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG) und die Universität Bern finanziert.

anresis.ch schliesst auch das Nationale Zentrum für Antibiotikaresistenzen ein, ein Mandat des Bundesamtes für Gesundheit.

Erreger-Empfindlichkeit (%) gegenüber Antibiotika am SRO AG Spital Langenthal

	Ampicillin/ Amoxicillin	Amoxicillin Clavulansäure	Piperacillin Tazobactam	Cephalosporine 1. Gen	Tetracyclin	Ceftazidim	Cefepim	Ceftriaxon	Meropenem	Cotrimoxazol	Levofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	58	75	94	80	78	95	96	94	99	81	84
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R*	86	89	85	80	91	91	91	100	88	94
<i>Enterobacter sp.</i>	R*	R*	90	R*	70	78	95	74	97	98	97
<i>Proteus mirabilis</i>	65	89	100	90	R*	100	100	100	100	70	83
<i>Proteus vulgaris</i>	R*	69	92	R*	R*	92	100	92	100	92	92
<i>Acinetobacter sp.</i>	18	40	85	R*	85	52	84	75	99	95	80
<i>Citrobacter freundii</i>	R*	R*	60	R*	75	69	81	84	100	95	100
<i>P. aeruginosa</i>	R*	R*	84	R*	R*	84	80	15	86	R*	72
<i>Haemophilus influenzae</i>	90										

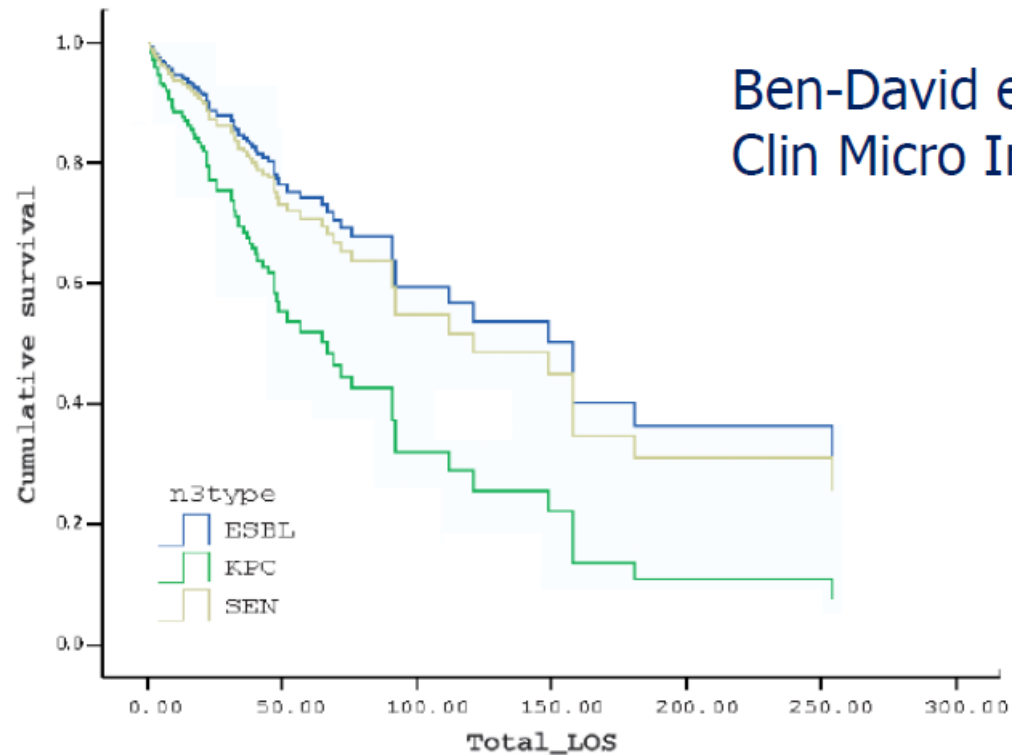
	Ampicillin/ Amoxicillin	Penicillin	Oxacillin	Cotrimoxazol	Makrolide	Clindamycin	Rifampicin	Teicoplanin/ Vancomycin	Levofloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	35	95	98	87	95	100	100	96
Koagulase-neg. Staphylokokken	25	25	50	77	48	69	93	100	53
Enterokokken	86							100	
Pneumokokken		95		98	85	89		100	100

Gefährlicher Keim in der Uniklinik Leipzig

Viele Patienten der Uniklinik Leipzig haben sich mit dem multiresistenten Keim KPC infiziert. Die Klinik spricht vom größten Ausbruch in Deutschland. Das kann gefährlich werden.



Überleben von K.pneumoniae-Sepsis



Richtiger Einsatz von Antibiotika

- Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der resistenten Bakterien
- Antibiotic Stewardship
- Infektionsprävention+Kontrolle

Regeln der Antibiotikatherapie

- Unnötige Chemotherapie strikt vermeiden (banale Infekte)
 - Die stets zu erwartenden Nebenwirkungen fordern zur sorgfältigen
 - Risiko – Nutzen – Abwägung
 - Verminderung der Selektion resistenter Mikroorganismen
- Diagnose vor der Antibiotikatherapie
 - begründete Verdachtsdiagnose
- Gezielte Chemotherapie
 - Schmalspektrum-Antibiotika bevorzugen
 - effektiver und ungefährlicher als Breitspektrumbehandlung



OBJECTIF
PRÉSERVATION
ANTIBIOTIQUES

[Accueil](#)

[Pourquoi se mobiliser](#)

[Etude](#)

[Conseils & Bonnes pratiques](#)

La résistance s'organise, Agissons!

Alerte! La résistance aux antibiotiques gagne du terrain!

70 ans d'utilisation des antibiotiques...

Piliers de la médecine moderne, les antibiotiques sont aujourd'hui devenus essentiels:

... mais nous voici au pied du mur...

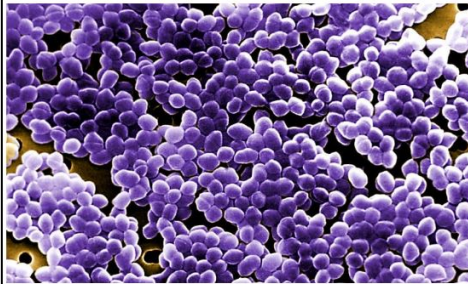
Le revers de cette révolution est la capacité constante du genre bactérien à s'adapter et développer des résistances aux

Richtiger Einsatz von Antibiotika

- Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der resistenten Bakterien
- Antibiotic Stewardship
- Infektionsprävention+Kontrolle

Australische Problemkeime im Schweizer Unispital

Veröffentlicht am: 10. August 2018 9:45 Letzte Aktualisierung: 10. August 2018 12:02



Eine antibiotikaresistente Form von Enterokokken sorgt an Schweizer Spitätern für Infektionen. Pixnio

Am Berner Inselspital kam es Anfang Jahr zu einer Infektionswelle mit multiresistenten Erregern. In geringerem Ausmass sind auch andere Spitäler betroffen.

Anfang Jahr traten am Berner Inselspital gehäuft multiresistente Keime auf. In der Folge gab es in zwei weiteren Spitätern der Insel-Gruppe, an anderen Berner Spitäler sowie im Wallis weitere Fälle.

Beim Erreger handelt es sich um Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), wie die Nachrichtenagentur Keystone-SDA gestützt auf ein Papier des Bundesamts für Gesundheit (BAG) schreibt. Diese VRE sind gegen das herkömmliche Vancomycin und auch gegen andere Antibiotika der Glykopeptid-Wirkstoffgruppe resistent. Es soll

Multiresistente Erreger

«Schweizweit grösster Fall eines multiresistenten Spitalkeims»

Das Berner Inselspital versucht seit Monaten vergeblich, einen Superkeim auszurotten. Das zeigen «10vor10»-Recherchen.

Karin Bauer

Freitag, 07.09.2018, 21:30 Uhr

Aktualisiert um 21:37 Uhr

BERN

Superkeim breitet sich am Inselspital aus

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



Fleischbällchen mit Tomatensauce

Artikel zum Thema

Inselspital stellt Natalie Urwyler ein



Inselspital kämpft mit multiresistenten Bakterien

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



Multiresistenten Bakterien machen dem Inselspital zu schaffen. Bild: Keystone

08.09.2018

Feedback

Tragen Sie mit Hinweisen zu diesem Artikel bei oder melden Sie uns Fehler.

Nachdem Ende letztes Jahr am Berner Inselspital bei zwei Krebs-Patienten eine Blutvergiftung aufgetreten ist, stellten Ärzte bei ihrer Untersuchung fest, dass sie sich mit multiresistenten Bakterien infiziert haben. Es handelt sich dabei um Vancomycin-resistente Enterokokken, kurz VRE.

Wie «10 vor 10» berichtet, wurde bei beiden Patienten ein Bakterienstamm aus Australien gefunden. Ein sich schnell verbreitender Stamm, der so in Europa zum ersten Mal aufgetaucht sei.

Das Inselspital kämpft mit multiresistenten Bakterien. Bild: Keystone

08.09.2018

Feedback

Tragen Sie mit Hinweisen zu diesem

Nach Krebs-Ärzte multiresistenten

Multiresistente Keime in der Schweiz auf dem Vormarsch

Seit Anfang dieses Jahres häufen sich die Fälle von VRE-Infektionen. Am häufigsten schleppen Reisende die Bakterien ein.



Nicht nur das Pflegepersonal muss verstärkte Hygienemassnahmen in Kauf nehmen: Zwei Besucherinnen von Spitalpatienten. (Archiv) Bild: Laurent Gillieron/Keystone

08.08.2018

Feedback

Tragen Sie mit Hinweisen zu diesem

In Schweizer Spitätern sind Bakterien auf dem Vormarsch, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind. Eine erste Häufung gab es Anfang 2018 im Berner Inselspital. Unterdessen sind weitere Fälle im Kanton Bern und darüber hinaus bekannt, etwa im Wallis.



Übergrösse: Tom Rusborg, 33 C | "Besonders weich dank "Brilliant Cotton" ist der V-Neck Pullover aus der aktuellen Anzeige

Artikel zum Thema

Forscher entwickeln neue Waffe gegen Superkeime



Wissenschaftlern der Empa in St. Gallen ist im Kampf gegen multiresistente Bakterien ein Durchbruch gelungen. Sie

Infektionsschutz gestern und heute ?



Zusammenfassung

- Resistenzen auf Antibiotika nehmen zu
 - Aktuell v.a. Gram negativ
- Rationaler Einsatz der Medikamente
 - Wichtiges Tool
 - Brauchen wir die neuen Medikamente?
- Prävention
 - Spitalhygiene
 - Surveillance



*C'est les microbes qui
auront le dernier mot!*
... Pasteur



"It is microbes who will have the last word."

Tigecyclin

- Klasse
 - Glycylcycline
 - Tetracyclin-Derivat
- Tigecyclin ist bakteriostatisch.
 - Hemmung der Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese
- Spektrum
 - MSSA, MRSA
 - Streptokokken (inkl. VRE)
 - Gram Negative (inkl. ESBL)
 - Anaerobe, Mycoplasma, Chlamydia
 - Keine Aktivität gegen Pseudomonas, Proteus spp.



THE HOSPITAL STAFF
DID THIS TO YOU?

NO, THE HOSPITAL STAPH.



©07 AKRON BEACH JOURNAL