

Die stille Pandemie

Nicolas Müller, Annelies Zinkernagel, Silvio Brugger

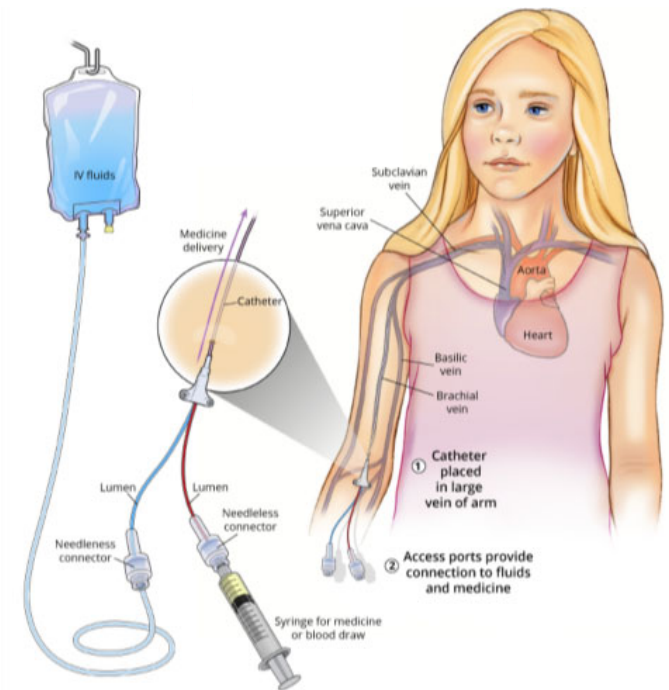
26. Symposium – Infektionskrankheiten in der Praxis
05.12.2020

Ein Fall aus der Klinik

20-jährige Patientin

Diagnose

- **Ewing Sarkom Os ilium rechts, ED 4/2020**
 - 9 Zyklen Chemotherapie via PICC-Line



Peripherally Inserted Central Catheter

Komplikationen (I)

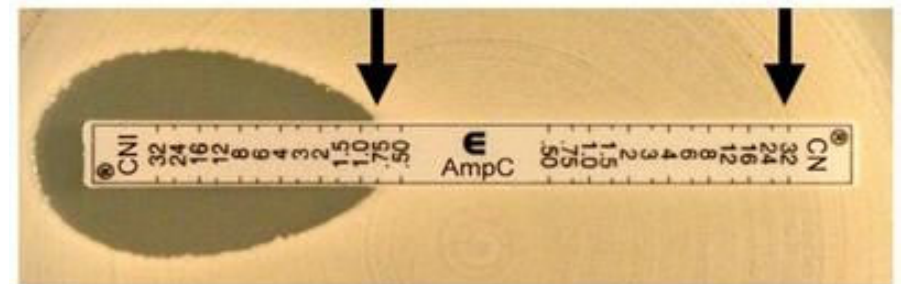
- Mukositis
- Hepatopathie
- **Persistierende Bakteriämie mit *K.oxytoca***
 - BK vom 23.07.-28.07.2020
 - Fokus: DD Mukositis, PICC-Line?
 - BK ohne Wachstum nach Entfernung der PICC Line

S = sensibel, I = sensibel bei erhöhter Dosierung, R = resistent, K = keine Interpretation
Kirby - Bauer - Methode nach EUCAST

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

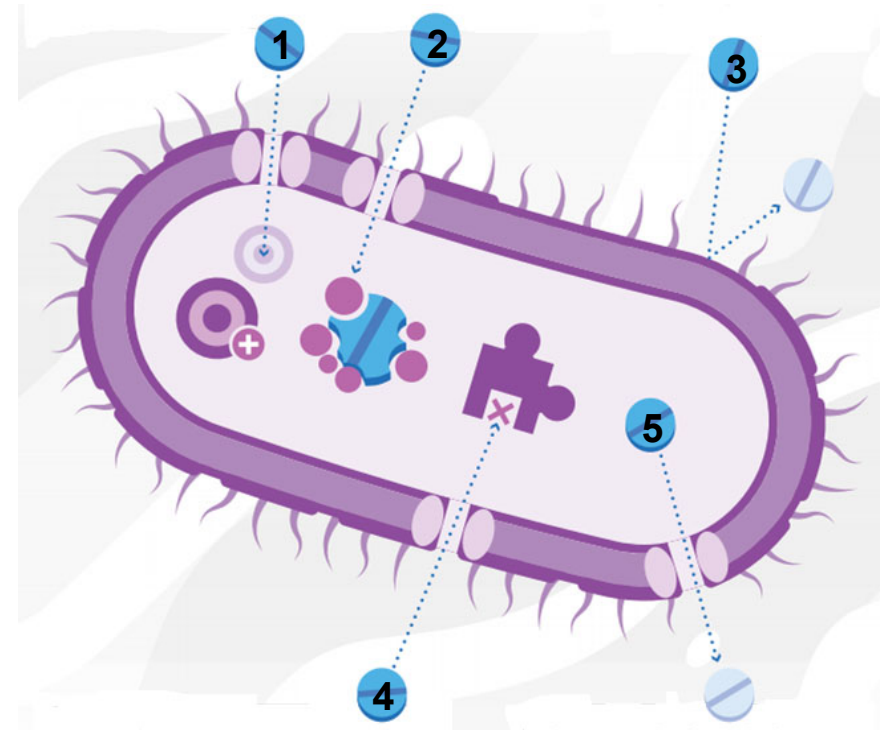
Resistenz

- Bakterien vermehren sich in der Anwesenheit von Antibiotika (in therapeutischen Konzentrationen)
- Natürliche (Cephalosporine Enterokokken) und erworbene Resistenz (VRE, ESBL)
- Testung in der klinischen Mikrobiologie (Plättchentest, Minimale Hemmkonzentration (MHK): Dilution, ETEST)

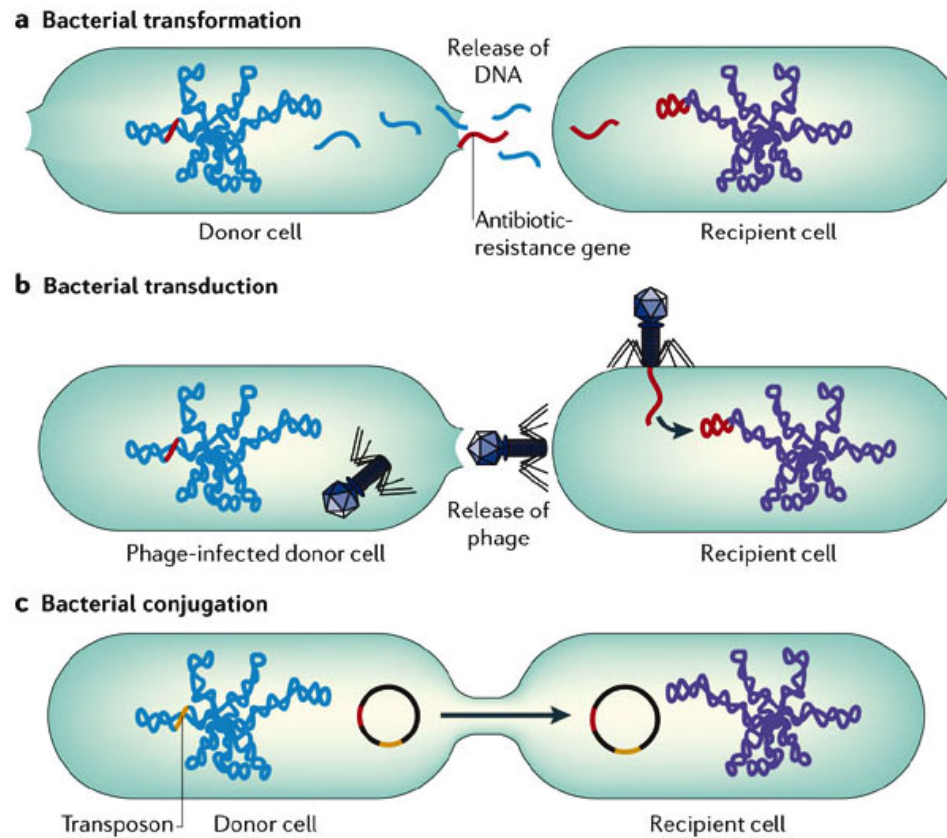


Resistenzmechanismen

- 1 Modifikation zellulärer Prozesse**
 - *S. aureus* TMP/SMX-Resistenz
- 2 Abbau von Antibiotika**
 - Beta-Lactamasen inkl. ESBL und Carbapenemasen
- 3 Veränderung der Zellwand**
 - Porinmutationen in Gram-negativen Bakterien
 - Zellwandalteration *S. aureus* VISA
- 4 Modifikation der Zielmoleküle**
 - PBP Mutationen Streptokokken, *S. aureus* MRSA
- 5 Elimination von Antibiotika aus Zellen**
 - Effluxpumpen bei non-Fermentern

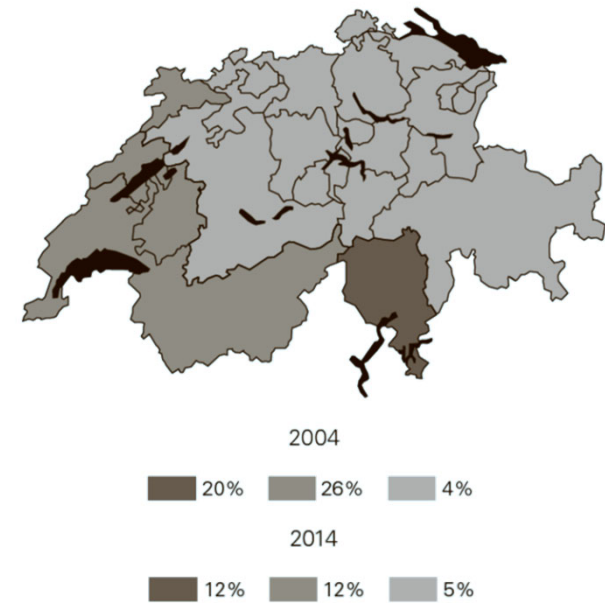
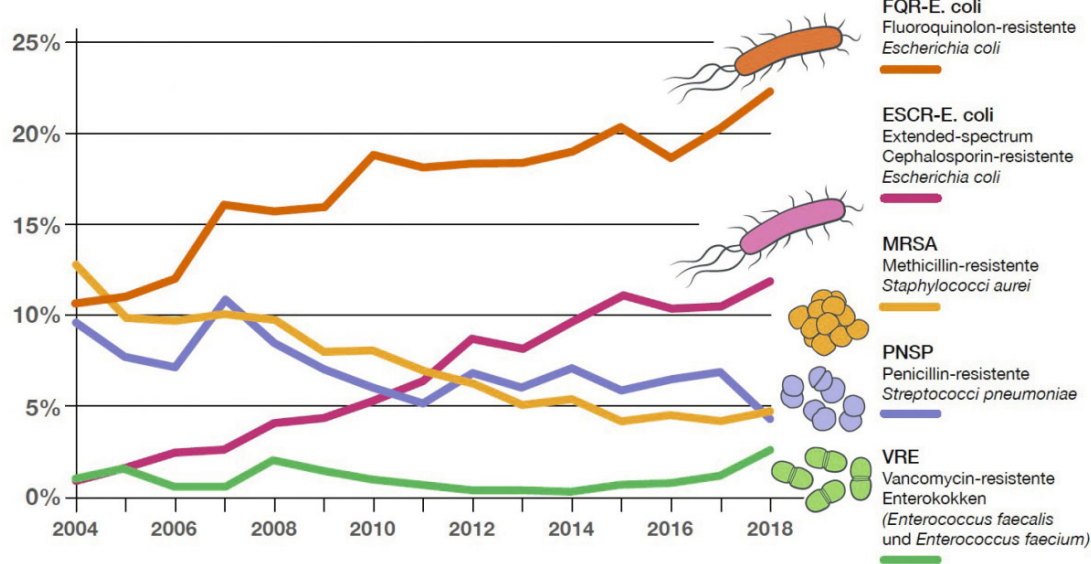


Übertragung / Ausbreitung von Resistenz

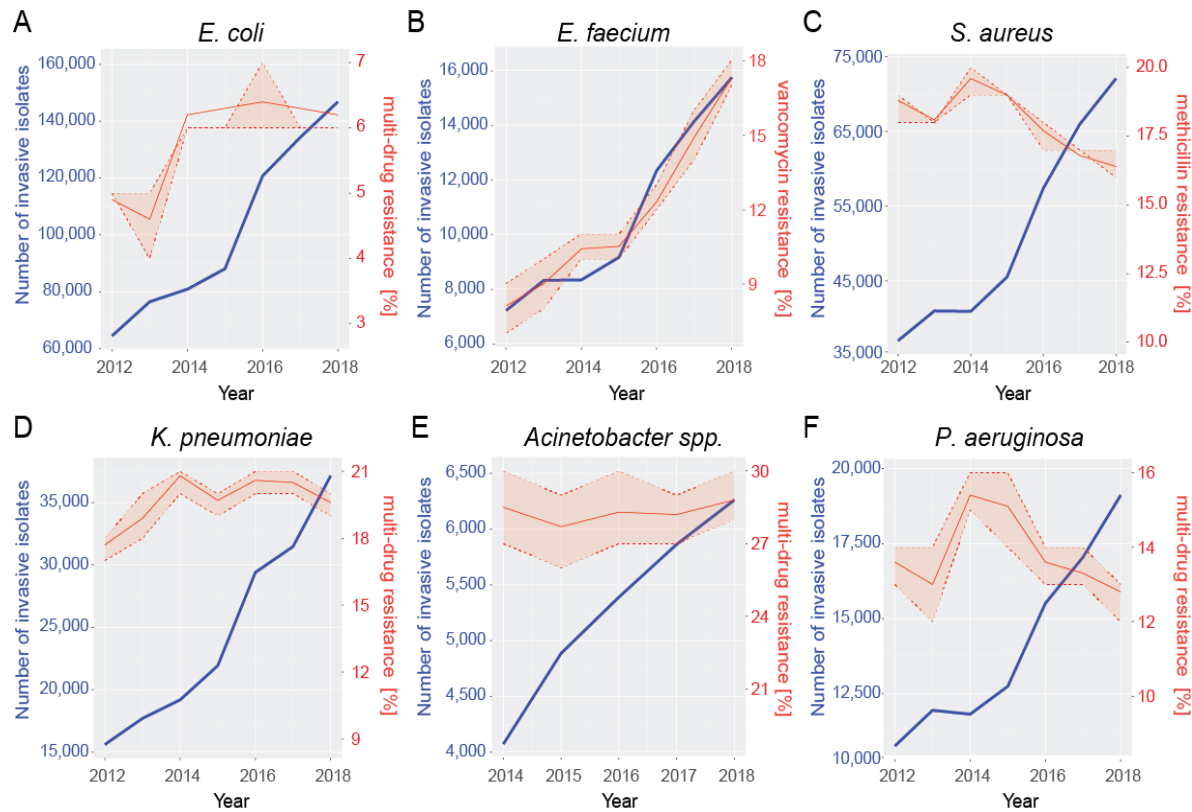


Situation in der Schweiz

Anteil multiresistenter Mikroorganismen (%)
in invasiven Isolaten 2004-2018 (anresis.ch)

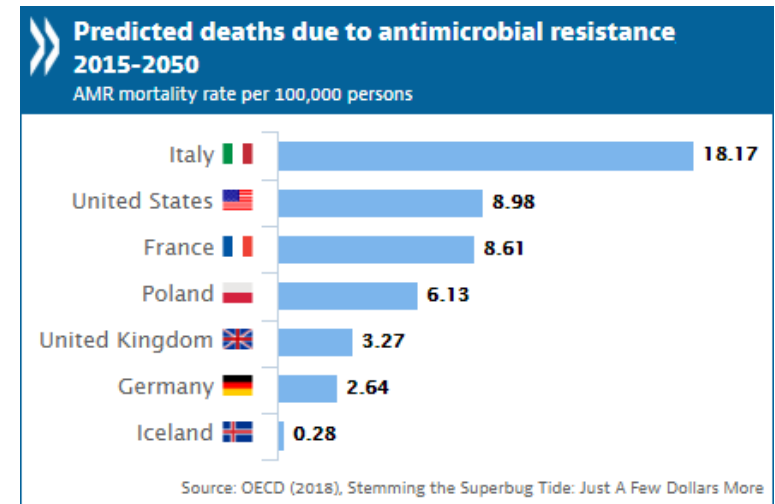
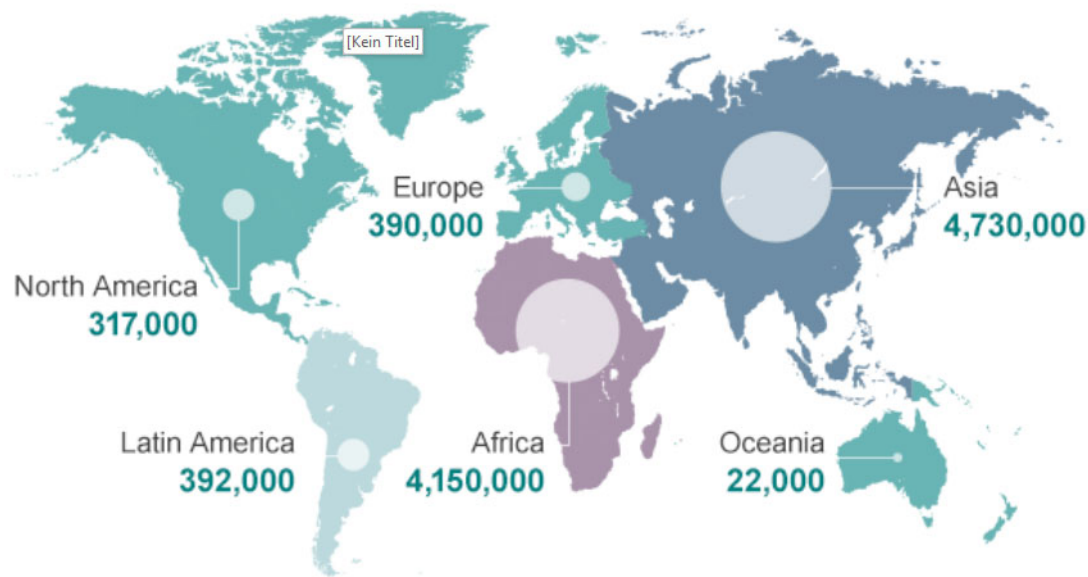


Situation in Europa



- **Gram-positive Bakterien**
 - Abnahme MRSA
 - Zunahme VRE
- **Gram-negative Bakterien**
 - Problem: Multiresistenz inkl. ESBL und Carbapenemasen

Berechnete Todesfälle durch antimikrobielle Resistenz



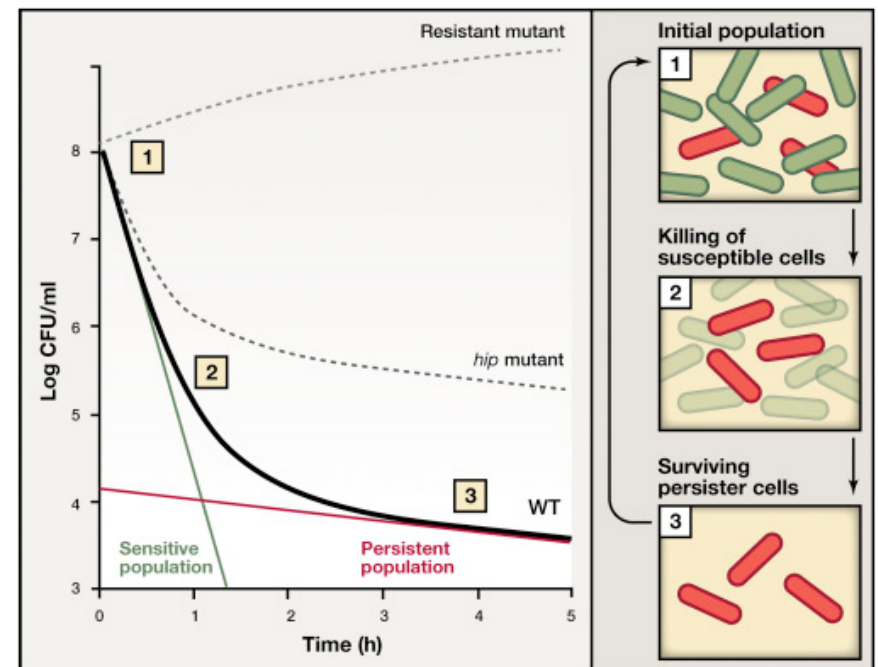
Toleranz und Persistenz

Toleranz

- Überleben von Bakterien unter Antibiotika trotz fehlender Resistenz
- Aufwändige Verfahren zur Entdeckung nötig (z.B. TD-Test)

Persistenz

- Vorübergehende Toleranz gegenüber Antibiotika (z.B. *P. aeruginosa* in CF)



Komplikationen (II)

Bakteriämie mit *Pseudomonas aeruginosa*

- Blutkulturen vom 26.10.2020
- Katheterspitze: *P. aeruginosa* mit gleichem Resistenzmuster
- Beurteilung: Katheter-assoziierte Bakteriämie mit *P. aeruginosa*
- Ambulante Anschlusstherapie?

Kulturergebnisse

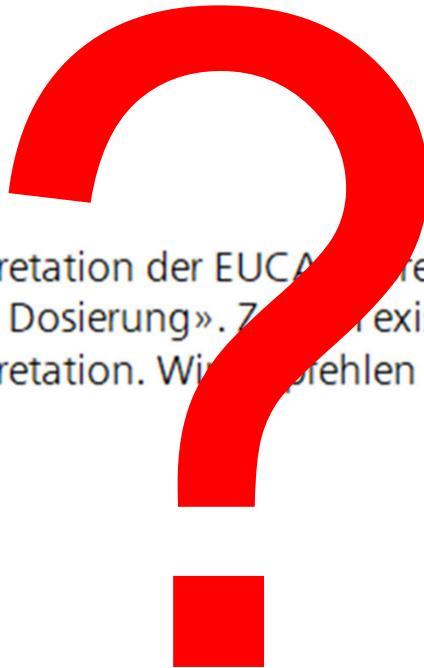
Pseudomonas aeruginosa [1]: nachweisbar

S = sensibel, I = sensibel bei erhöhter Dosierung, R = resistent, K = keine Interpretation

Kirby - Bauer - Methode nach EUCAST

	1
Piperacillin/ Tazobactam	I
Ceftazidim	I
Cefepim	I
Imipenem	I
Meropenem	S
Gentamicin	S
Tobramycin	S
Amikacin	S
Ciprofloxacin	I
Levofloxacin	I
Sulfamethox.-Trimethop.	R

Komplikationen (II)



Wir weisen Sie auf die geänderte Interpretation der EUCA Grenzwerte für Pseudomonas spp. hin. Insbesondere I = «Sensibel bei erhöhter Dosierung». Zudem existieren keine Grenzwerte für Gentamicin. Es handelt sich um eine abgeleitete Interpretation. Wir empfehlen eine infektiologische Beurteilung.

Resistenzprüfung - neue Klassifikation S, I und R

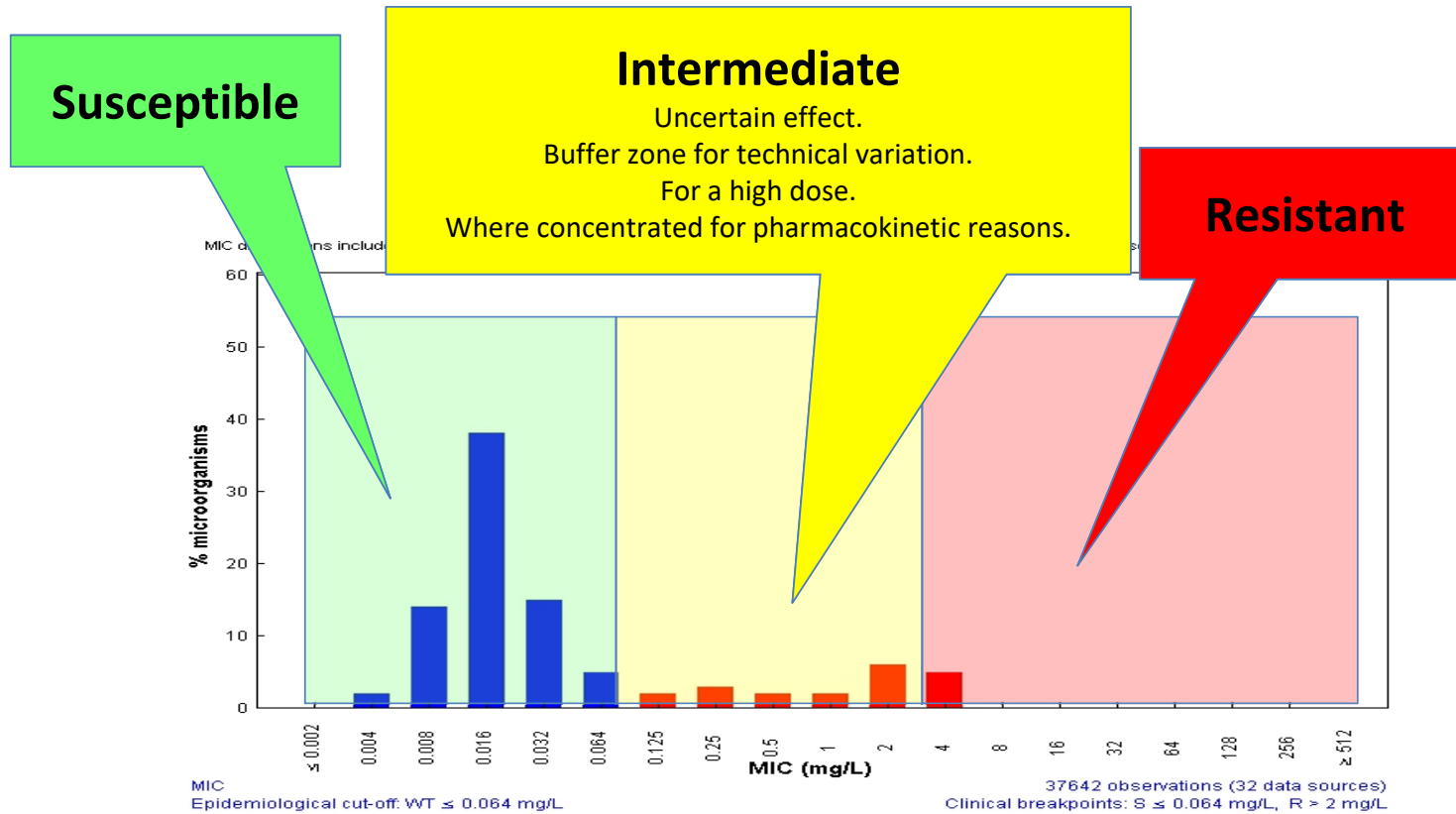
- Die Definitionen für S, I und R wurden auf 2019 angepasst.
- Clinical Breakpoints: sollen klinisches Outcome vorhersagen, interdisziplinäre Festlegung
- Früher
 - S** = Susceptible/ empfindlich
 - I** = Intermediate/ intermediär
 - R** = Resistant / resistant

Resistenzprüfung - neue Klassifikation S, I und R

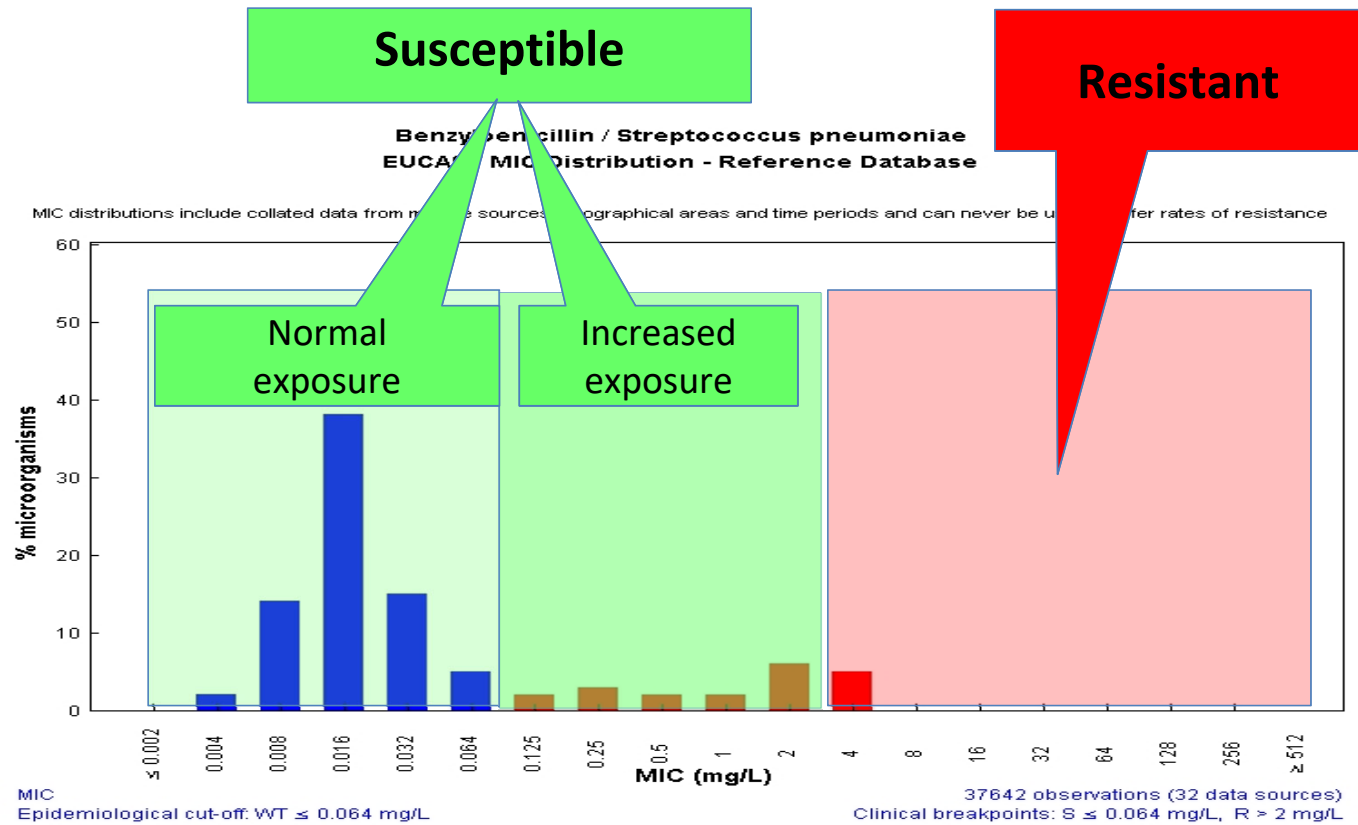
Problem intermediär / intermediate

- Antibiotische Aktivität mit **unklarem therapeutischem Effekt**
- Dennoch können gewisse Infektionen mit einem I Isolat mit diesem Antibiotikum behandelt werden
 - **wenn die antimikrobielle Substanz “physiologische Konzentrationen erreicht am Ort der Infektion** oder
 - **wenn eine Hochdosistherapie erfolgen kann**
- **Pufferzone zur Verhinderung von Falschklassifikationen**
(technische Faktoren)

Alte Definitionen



Neue Definitionen



Schwierigkeiten

- Behandlung von Wildtyp-*Pseudomonas* spp benötigt nach neuen EUCAST Richtlinien praktisch immer eine erhöhte Dosierung

Erhöhte Dosierung für die antibiotische Therapie von *P. aeruginosa* mit «I» (intermediärer) Empfindlichkeit

Wirkstoff	Erhöhte Dosis bei normaler Nierenfunktion
Piperacillin-Tazobactam	4.5 g alle 6 h i.v.
Ceftazidim	2 g alle 8 h i.v.
Cefepim	2 g alle 8 h i.v.
Imipenem	1 g alle 6 h i.v.
Meropenem	2 g alle 8 h i.v.
Ciprofloxacin	750 mg alle 12 h p.o. ODER 400 mg alle 8 h i.v.

Zurück zum Fall

Ambulante Anschlusstherapie?

- Ciprofloxacin 2x750mg /d p.o.

Kulturergebnisse

Pseudomonas aeruginosa [1]: nachweisbar

S = sensibel, I = sensibel bei erhöhter Dosierung, R = resistent, K = keine Interpretation

Kirby - Bauer - Methode nach EUCAST

	1
Piperacillin/ Tazobactam	I
Ceftazidim	I
Cefepim	I
Imipenem	I
Meropenem	S
Gentamicin	S
Tobramycin	S
Amikacin	S
Ciprofloxacin	I
Levofloxacin	I
Sulfamethox.-Trimethop.	R

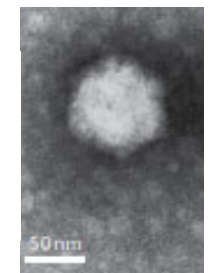
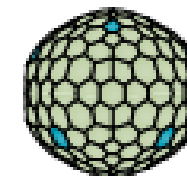
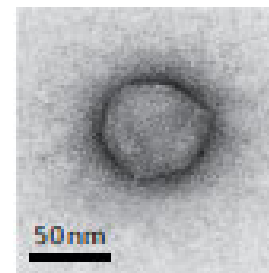
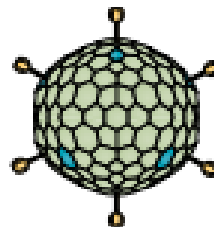
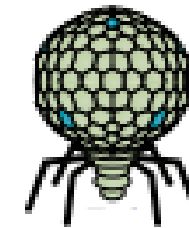
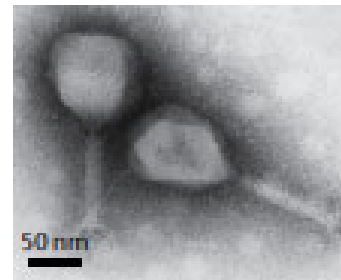
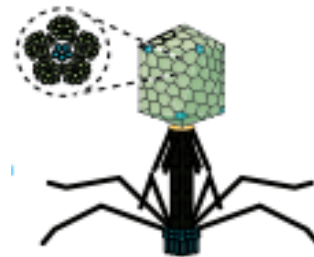
Back to the future

(Bakterio)phagen

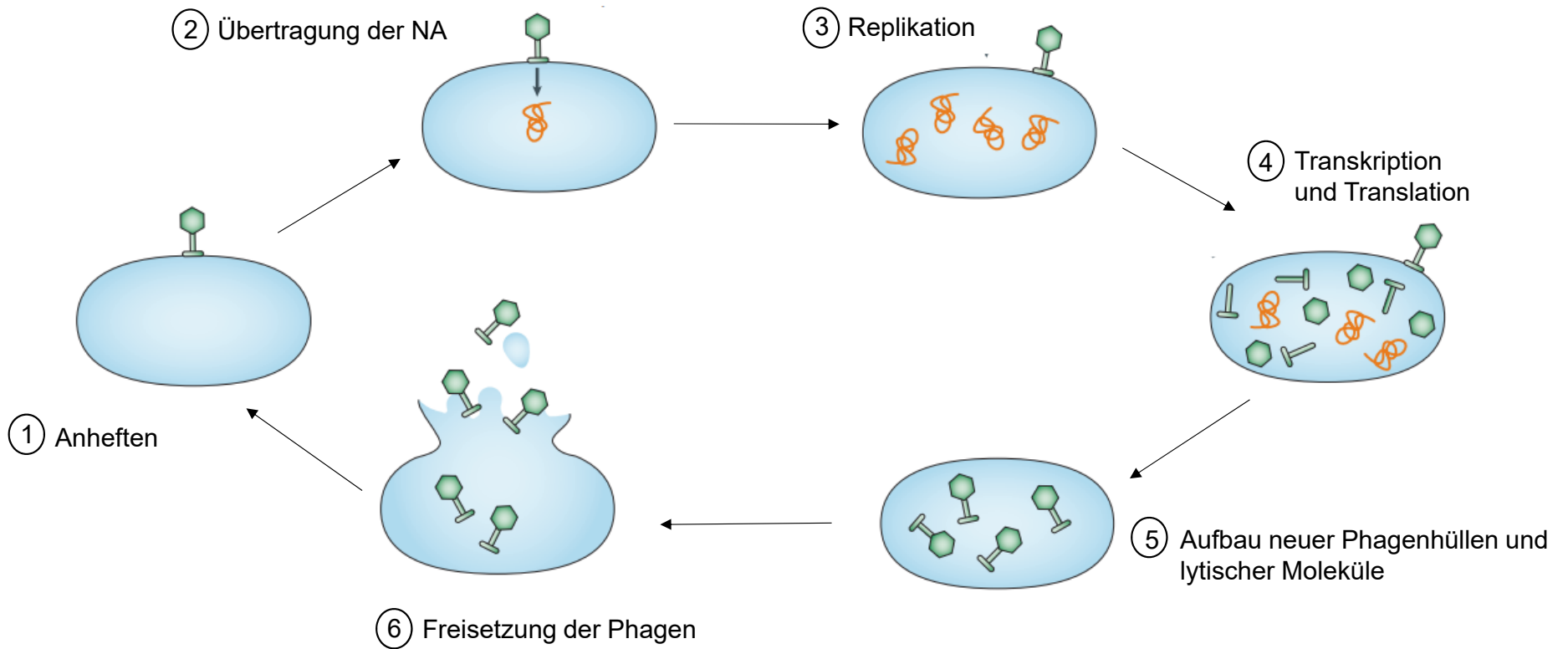
- Viren
- Bakterien
- Prophagen
 - Lysogenie
 - Virulenz
- Lytische Phagen
 - Therapie

Bakteriophagen

Die Bakterien Fresser

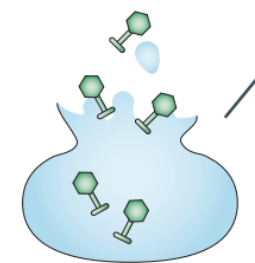
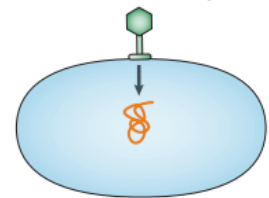
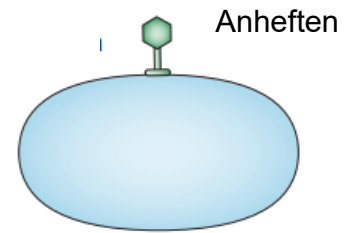


Replikativer Zyklus



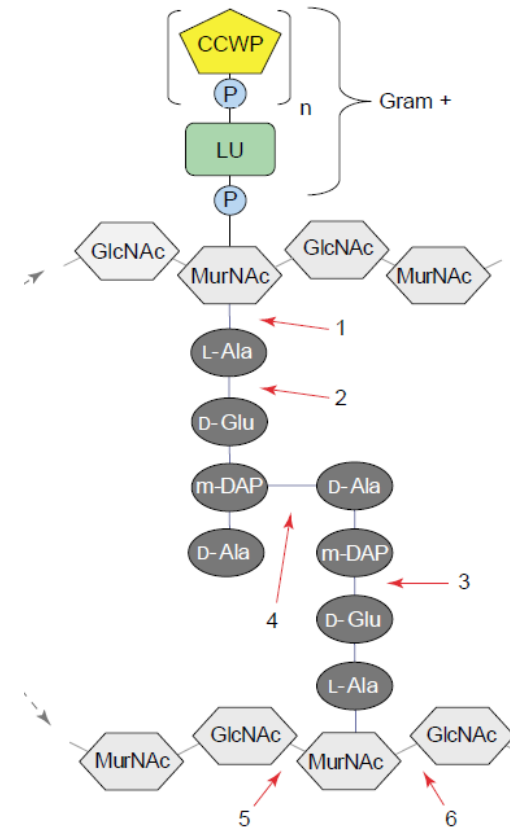
Aber.... CAVE:

- Limitiertes Spektrum wegen hoher Spezifität (strain-level) sowie Resistenzentwicklung der Bakterien (individuell angepasste Phagencocktails nötig)
- Die Phagen sollten keine Gene für Antibiotika-Resistenzen oder Virulenzfaktoren tragen, die in das Genom der Zielzellen transferiert werden könnten
 - Phagen mit obligat lytischem Zyklus als Therapie wählen
- Immunantwort gegen Phagen
- Freisetzung von bakteriellen Endotoxinen während Lyse?



Endolysine

- Hydrolysieren das bakterielle Peptidoglykan
- Ermöglichen Freisetzung der Phagen
- Können auch ohne Phageninfektion angewandt werden
- In der Regel keine Resistenz vorhanden
- Synergistischen Effekts mit Antibiotika oder auch (Re)sensibilisierung gegenüber Antibiotika möglich



Nelson, CurrOpMicro, 2005

Zusammenfassung

- Die stille Pandemie
«Antibiotikaresistenzen» wird uns auch nach der SARS-CoV-2 Pandemie noch beschäftigen
- EUCAST
I = sensibel bei erhöhter Dosierung
Anpassen der Dosierung
ggf. Rücksprache mit Infektiologie / Mikrobiologie
- Phagentherapie
experimentell, spezifische Phagencocktails nötig. Mgl. Alternative: Endolysine

<http://infect.info>

