

## Antibiotikamanagement und multiresistente Erreger Welches Antibiotikum wofür?

Dr. Volker Schäfer  
Akademischer Direktor am Institut für Med.  
Mikrobiologie und Krankenhaushygiene  
der Universitätsklinik Frankfurt/M

1

## Definition von MRE (multiresistente Erreger)

1. MRSA
2. MRSE
3. VRE
4. ESBL
5. MRE (hannoversche Definition)

2

## MRSA: Methicillin resistenter Staph. aureus

- Pathogenität: wie normale Staph. aureus
- resistent gegenüber:
  - alle Betalaktamantibiotika (von Penicillin bis Imipenem) auch Oxacillin
- meist resistent gegenüber:
  - Chinolone (von Ciprofloxacin bis Moxifloxacin)
  - Makrolide und Clindamycin
  - Aminoglykoside (außer Amicazin)
- empfindlich gegen:
  - Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Tetracyclin, Tigecyclin, Rifampicin, Fosfomycin, Fusidin, Co-trimoxazol, Daptomycin,

3

## MRSE: Methicillin resistente Staph. epidermidis

- Pathogenität:
  - wie normale sensible Staph. epidermidis (Plastikinfektionen, Immungeschwächte, aber auch zur normalen Hautflora gehörend)

Patienten brauchen in der Regel nicht isoliert zu werden  
(keine, über die übliche Krankenhaushygiene hinausgehende  
Maßnahmen notwendig)

4

## VRE: Vancomycin resistente Enterokokken (E. faecium und E. faecalis)

- meist resistent gegen alle Antibiotika mit Ausnahme von:
  - Teicoplanin (manche Stämme)
  - Linezolid
  - Daptomycin
  - Rifampicin (nicht alle)
  - Fusidin (nicht alle)
  - Tigecyclin
  - Fosfomycin (nicht alle)
- Pathogenität:
  - ähnlich wie andere Enterokokken, oft nur Kolonisationskeime
  - hochpathogen für abwehrgeschwächte Patienten. (KMT)

5

## ESBL: Extended spektrum Betalaktamasen

- Erreger:
  - alle Enterobakterien (E. coli, Klebsiella) können das Plasmid besitzen
- Resistent gegenüber:
  - alle Betalaktamantibiotika (von Ampicillin bis Cefepim)
- Oft resistent gegenüber:
  - Chinolone
  - Aminoglykoside
- Meist sensibel gegenüber:
  - Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem, Meropenem)
  - Tigecyclin
  - Fosfomycin
  - Colistin

6

## MRE: (hannoversche Definition)

z.B. *Pseudomonas* spp. / *Acinetobacter baumannii* / *Stenotrophomonas maltophilia* / *Enterobacter* spp.

- Definition:  
Zur Beurteilung werden die folgenden Substanzgruppen herangezogen:
  - Penicilline
  - Cephalosporine
  - Carbapeneme
  - Chinolone
 Sind nur noch Antibiotika aus einer dieser Gruppen wirksam, gilt der Erreger als multiresistent. Dies sollte jedoch nicht automatisch die Empfehlung zu Isoliermaßnahmen oder "Schleusen" auslösen, da die Übertragung insbesondere gramnegativer Erreger in den meisten Fällen durch konsequente Standardhygiene (Hände- und Gerätehygiene) vermieden werden kann.
- Pathogenität:
  - Wie sensible Stämme der gleichen Arten

7

## Carbapenemresistente Erreger Klebsiellen (KPC) und E. coli NDM-1)

- Diese Erreger sind in den letzten 2-3 Jahren erstmalig gehäuft isoliert worden. In ausländischen Krankenhäuser häufig (in griechischen Krankenhäusern 37% aller *K.pneumoniae*).
- Deshalb: Patienten aus den genannten Ländern immer bei Aufnahme isolieren und screenen.
- Viele dieser Keime sind gegenüber allen vorhandenen Antibiotika resistent,
- Oft kann nur noch Colistin i.v. erfolgreich eingesetzt werden.
- E.coli NDM-1 ist erstmalig 2010 in Pakistan und Indien aufgetreten und scheint zusätzlich eine erhöhte Pathogenität zu besitzen

8

## MRE (Beispiele)

### 1. *Pseudomon aeruginosa*

Antibiogramm	1	MHK
Ampicillin	R	
Amoxicillin/Clavulansäure	R	
Piperacillin	R	
Piperacillin + Tazobactam	R	
Cefaclor	R	
Cefazolin	R	
Cefuroxim	R	
Cefoxitin	R	
Cefotaxim	R	
Ceftriaxon	R	
Ceftazidim	R	
Cefepim	R	

Antibiogramm	1	MHK
Imipenem	R	
Meropenem	R	
Ertapenem	R	
Gentamicin	R	
Tobramycin	R	
Amikacin	I	32
Doxycyclin	R	
Co-Trimoxazol	R	
Fosfomycin	I	
Levofloxacin	R	
Ciprofloxacin	R	
Moxifloxacin	R	
Colistin	S	1

Ein Synergismustet zwischen Amikazin und Colistin ergab keine synergistische Wirkung

Erläuterung: S=sensibel I=intermediär R=resistent (Zahlenwerte soweit angegeben: MHK-Werte in mg/L)

## MRE (Beispiele)

2. *Stenotrophomonas maltophilia* → reichlich
3. *Stenotrophomonas maltophilia* → reichlich

Antibiogramm	2	3
Ampicillin	R	R
Amoxicillin/Clavulansäure	R	R
Piperacillin	R	R
Piperacillin + Tazobactam	R	S
Cefaclor	R	R
Cefazolin	R	R
Cefuroxim	R	R
Cefoxitin	R	R
Cefotaxim	R	R
Ceftriaxon	R	R
Ceftazidim	R	S
Cefepim	R	R

Antibiogramm	2	3
Imipenem	R	R
Meropenem	R	R
Ertapenem	R	R
Gentamicin	R	R
Tobramycin	R	R
Amikacin	R	R
Doxycyclin	S	S
Co-Trimoxazol	S	S
Fosfomycin	R	R
Levofloxacin	I	S
Ciprofloxacin	R	S
Moxifloxacin	S	S
Colistin	S	S

Erläuterung: S=sensibel I=intermediär R=resistent (Zahlenwerte soweit angegeben: MHK-Werte in mg/L)

## Therapieoptionen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien (Leitlinie ESBL-Infektionen)

- Definition: Extended Spectrum Betalactamasen :  $\beta$ -Laktamasen mit besonders breitem Spektrum, die fast alle Penicilline und Cephalosporine inaktivieren.
- ESBLs werden durch  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren wie z.B. Clavulansäure oder Tazobactam häufig nur unzureichend inaktiviert.
- ESBLs können durch ein Plasmid auf alle Enterobakterien übertragen werden, kommen besonders häufig bei *Klebsiella pneumoniae* und *E.coli* vor.
- Sehr häufig besteht eine Parallelresistenz zu Chinolonen und Aminoglykosiden.

11

## Therapieoptionen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien (Leitlinie ESBL-Infektionen)

Zur Therapie stehen folgende Substanzen zur Verfügung:

1. Bei Sepsis, Pneumonie und anderen schweren Erkrankungen und bei nachgewiesener Chinolonresistenz:
  - Ertapenem (1 mal 1g, iv.)
  - Imipenem (3-4 mal 0,5 g, iv. bis 3 mal 1 g, iv.)
  - Meropenem (3 mal 1g, iv.)
2. Bei nachgewiesener Chinolonempfindlichkeit:
  - Ciprofloxacin (2-3 mal 400 mg, iv. oder 2 mal 500 mg, oral)
  - oder Levofloxacin (2 mal 500 mg, iv. oder oral)
3. Tigecyclin (2 mal 50 mg, iv.)
4. Fosfomycin nach Austestung (3 mal 3-5 g, iv.) und als Kombinationspartner
5. die klinische Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam ist umstritten
6. Die Aminoglykoside können nach Austestung als Kombinationspartner eingesetzt werden.
7. Bei der bisher in Deutschland noch sehr selten vorkommender Parallelresistenz gegenüber Carbapenemen, Chinolonen und Aminoglykosiden sowie Tigecyclin (KPC und NDM-1) ist nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung auch Colistin einzusetzen.

12

### Therapieoptionen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien (Leitlinie ESBL-Infektionen)

- Die Dosierung muß mit einem Infektiologen abgesprochen werden.
- Die Tatsache dass bei vorliegender Chinolonresistenz eine orale Therapie unmöglich ist, stellt ein großes Problem bei Entlassungen oder Verlegungen ins Pflegeheim dar.
- Der Nachweis einer Kolonisation durch ESBL- produzierende Erregern auf gesunder Haut, Schleimhaut oder tiefen Analabschnitten im Rahmen von Screening-Untersuchungen rechtfertigt keine Therapie mit den oben genannten Antibiotika.

13

### MRSA-Infektionen: Therapie-Empfehlungen der Antiinfektiva-Kommission (Wichelhaus)

- **Haut- und Weichgewebsinfektionen**
  - mit Risiko einer Bakteriämie:
    - Vancomycin (2 x 1 g, i.v.) oder Teicoplanin (1 x 0,4-0,8 g, i.v.) ± Rifampicin (1 x 0,6 g, i.v.) oder ± Fusidinsäure (3 x 0,5 g, i.v.)
    - Linezolid (2 x 0,6 g, i.v./p.o.)
    - Daptomycin (1 x 4-6 mg/kg, i.v.)
    - Tigecyclin (2 x 50 mg, i.v.)
  - ohne Risiko einer Bakteriämie:
    - Clindamycin (3 x 600 mg, p.o.; nur wenn Erythromycin sensibel)
    - Doxycyclin (2 x 100 mg, p.o.)
    - Cotrimoxazol (2 x 960 mg, p.o.) ± Rifampicin (1 x 0,6 g, p.o.)
- **Pneumonie**
  - Linezolid (2 x 0,6 g, i.v./p.o.)
  - Vancomycin (2 x 1 g, i.v.) oder Teicoplanin (1 x 0,4-0,8 g, i.v.) + Rifampicin (1 x 0,6 g, i.v.)
  - Bei leichtem Verlauf bzw. als orale Folgetherapie:
    - Cotrimoxazol (2 x 960 mg, i.v./p.o.) + Rifampicin (1 x 0,6 g, i.v./p.o.)
- **Therapiedauer:** 7-10 Tage
- **Therapiedauer:** 10-14 Tage

14

### MRSA-Infektionen: Therapie-Empfehlungen der Antiinfektiva-Kommission (Wichelhaus)

- **Sepsis**
  - Vancomycin (2 x 1 g, i.v.) oder Teicoplanin (1 x 0,4-0,8 g, i.v.) ± Rifampicin (1 x 0,6 g, i.v.) oder ± Fusidinsäure (3 x 0,5 g, i.v.)
  - Daptomycin (1 x 4-6 mg/kg, i.v.)
  - Linezolid (2 x 0,6 g, i.v.)
- **Therapiedauer:** mind. 14 Tage
- **Harnwegsinfektion**
  - Cotrimoxazol (2 x 960 mg, p.o./i.v.)
  - Nitrofurantoin (2 x 100 mg, p.o.)
  - Doxycyclin (2 x 100 mg, p.o.)
- **Therapiedauer:** 7-14 Tage
- **Endokarditis**
  - Nativklappe:
    - Vancomycin (2 x 1 g, i.v.) + Gentamicin (3 x 1 mg/kg, i.v.)
  - **Therapiedauer:** Vancomycin für 4-6 Wochen, Gentamicin für 3-5 Tage
  - Kunstklappe:
    - Vancomycin (2 x 1 g, i.v.) + Gentamicin (3 x 1 mg/kg, i.v.) + Rifampicin (3 x 0,3 g, i.v.)
  - **Therapiedauer:** Vancomycin für ≥ 6 Wochen, Gentamicin für 2 Wochen, Rifampicin für ≥ 6 Wochen

15

### Warum Problemkeime?

- a) schwierig z.T. unmögliche Antibiotikatherapie
- b) längere Krankenhausverweildauer
- c) höhere Kosten
- d) Probleme bei der Verlegung (Altenheime, REHA)
- e) Einzelzimmer (Kosten)
- f) OP-Plan (Intensivstation Einzelzimmer)
- g) Ethik (unnötige Leiden)
- h) Rechtssituation (Klagen)

16

### Klinische Relevanz

- Oft nur Kolonisationskeime aber:
- Je kränker, je abwehrgeschwächer, je länger hospitalisiert, je mehr Antibiotika → desto häufiger auch für schwere Infektionen verantwortlich.
  - Hohe Letalität bei Sepsis, Pneumonie und Meningitis wegen stark eingeschränkter Therapiemöglichkeiten.

z.B.:

schlechte Pharmakokinetik und Dynamik der mikrobiologisch wirksamen Substanzen (z.B. Vancomycin)

keine Möglichkeit der Sequenztherapie (REHA, Altenheim)

17

### Horrorvision (nicht unwahrscheinlich)

- a) Zunahme der MRE als Infektionserreger mit gleich bleibender Geschwindigkeit wie bisher
- b) keine Neuzulassungen von Antibiotika mit besserer Pseudomonas-wirksamkeit in den nächsten 10 Jahren (auch gegenüber Acinetobacter und Enterobacter)
- c) fehlendes Interesse der Pharmaaktionäre an Antibiotikaforschung wegen hoher finanzieller Risiken (lieber noch eine Generikafirma kaufen, Herz-Kreislaufmittel müssen länger verabreicht werden)

18

## Ausweg



1. Zurück zu mehr bakteriologischer Diagnostik (aber richtig: schnell und ortsnah mit kompetenter auch klinischer Beratung)
2. Mehr infektiologische Schulung der Kliniker aller Fachrichtungen
3. Probeentnahme unmittelbar vor einer sinnvoll kalkulierten Chemotherapie
4. In Leitlinien nicht immer den "worst case" voraussetzen
5. Vermeidung unnötiger pseudomonaswirksamer Antibiotika in der kalkulierten Therapie Nach Erhalt des Antibiogramms auf die notwendige Stufe zurückrudern
6. Krankenhaushygiene ernst nehmen, sie ist die derzeit einzige Möglichkeit, die Verbreitung der hochresistenten Keime zu aufzuhalten!!!!