

# Wie Entstehen Resistenzen gegen Antibiotika?

---

## Rationale Antibiotikatherapie in der hausärztlichen Versorgung

Professor Dr. med. Petra Gastmeier

Dr. med. **Florian Salm**

Dr. med. Tobias Kramer

Dr. med. Cornelius Remschmidt

# Wie Entstehen Resistenzen gegen Antibiotika?

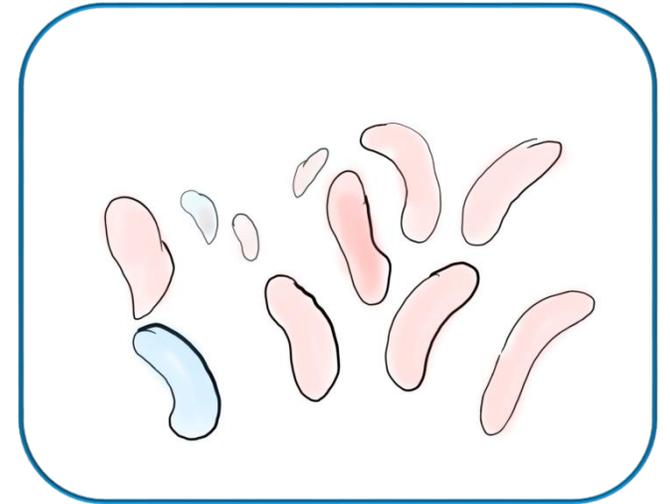
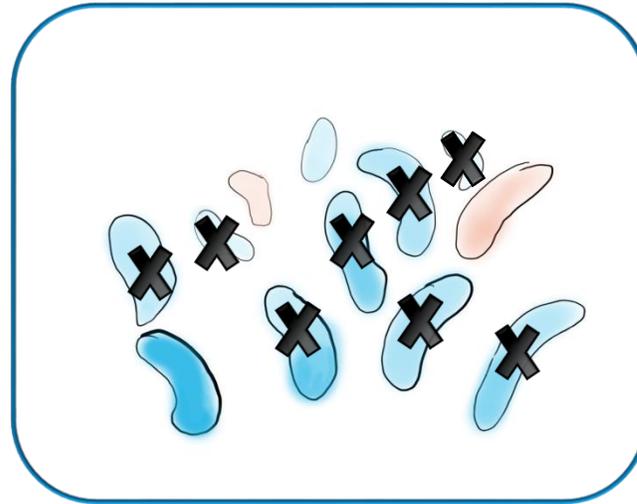
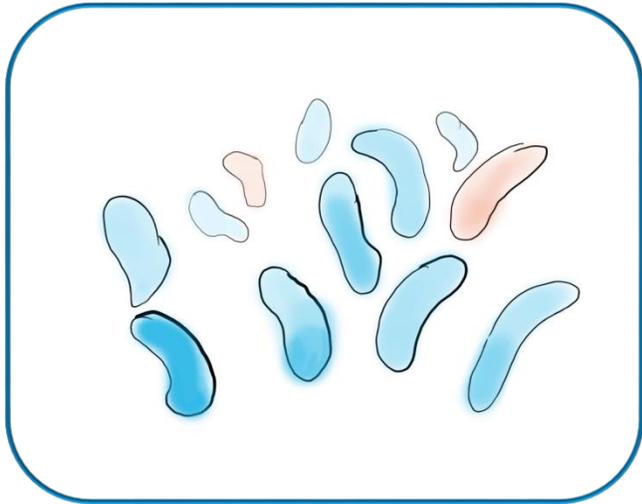
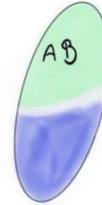
## Selektion

Transmission

Einflussfaktoren

Beispiel Cipro

### ■ Selektion:



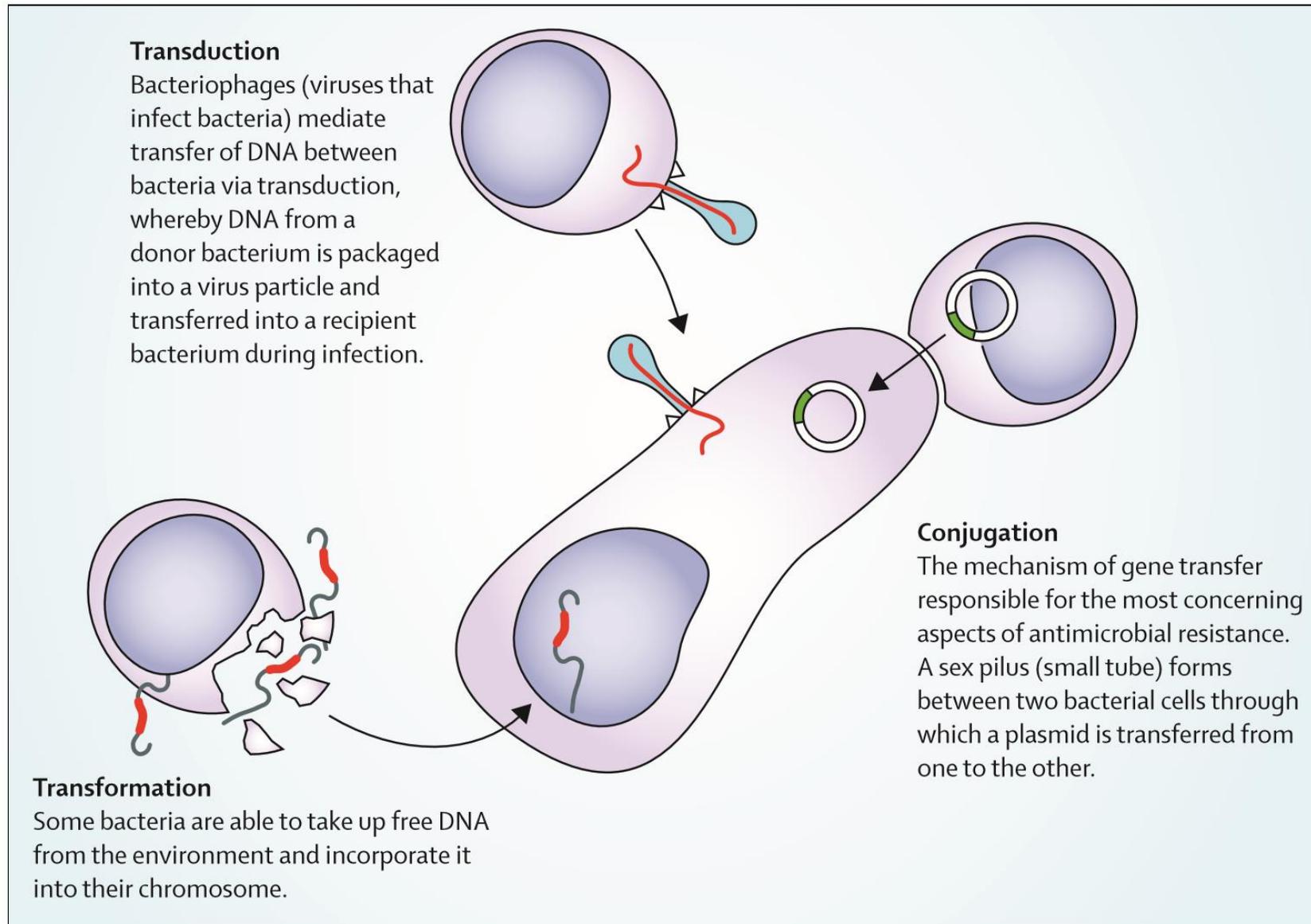
# Konjugation, Transduktion & Transformation

## Selektion

Transmission

Einflussfaktoren

Beispiel Cipro



Holmes, Lancet, 2016

# Selektion & Transmission

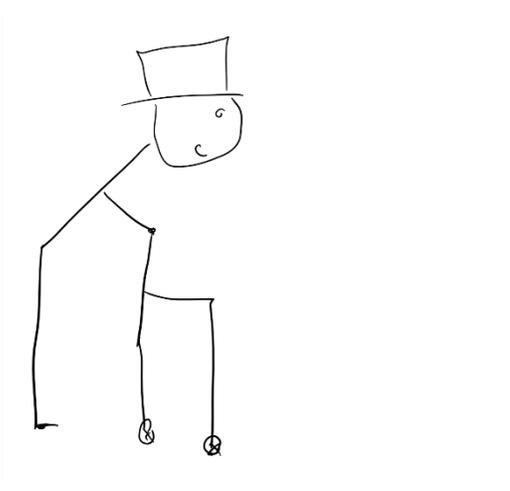
Selektion

**Transmission**

Einflussfaktoren

Beispiel Cipro

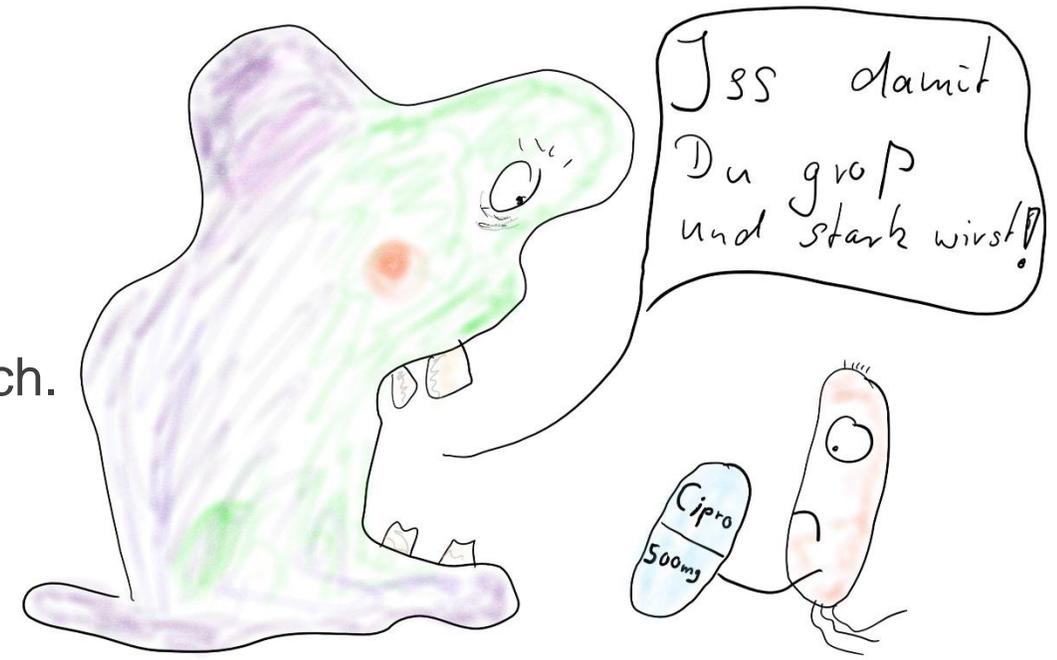
## ■ Transmission



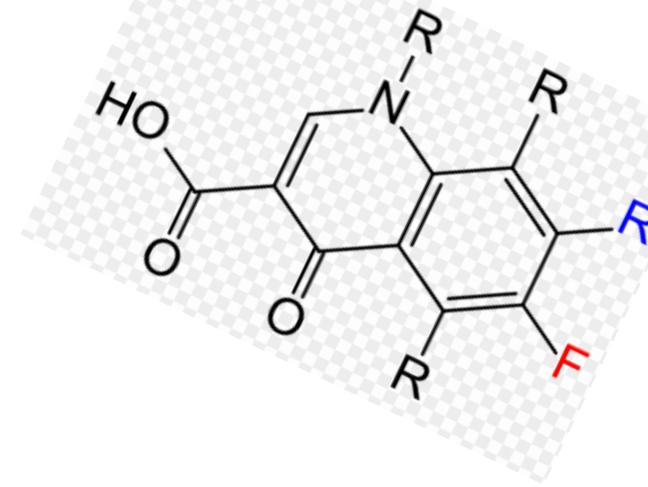
# Einfluss auf den Selektionsdruck

Selektion  
Transmission  
Einflussfaktoren  
Beispiel Cipro

- **Substanzwahl:**
  - so breit wie nötig und so schmal wie möglich.
- **Dauer der Therapie:**
  - so lang wie nötig und so kurz wie möglich.
- **Dosierung**
- **Indikationsstellung**



# Evolution von Resistenzen gegen Ciprofloxacin bei E. coli



## ■ Fluorchinolone:

- Angriffspunkt: Topoisomerase
- Breitspektrum
- Gute Bioverfügbarkeit
- relativ gute Verträglichkeit

## ■ Indikationsbereiche:

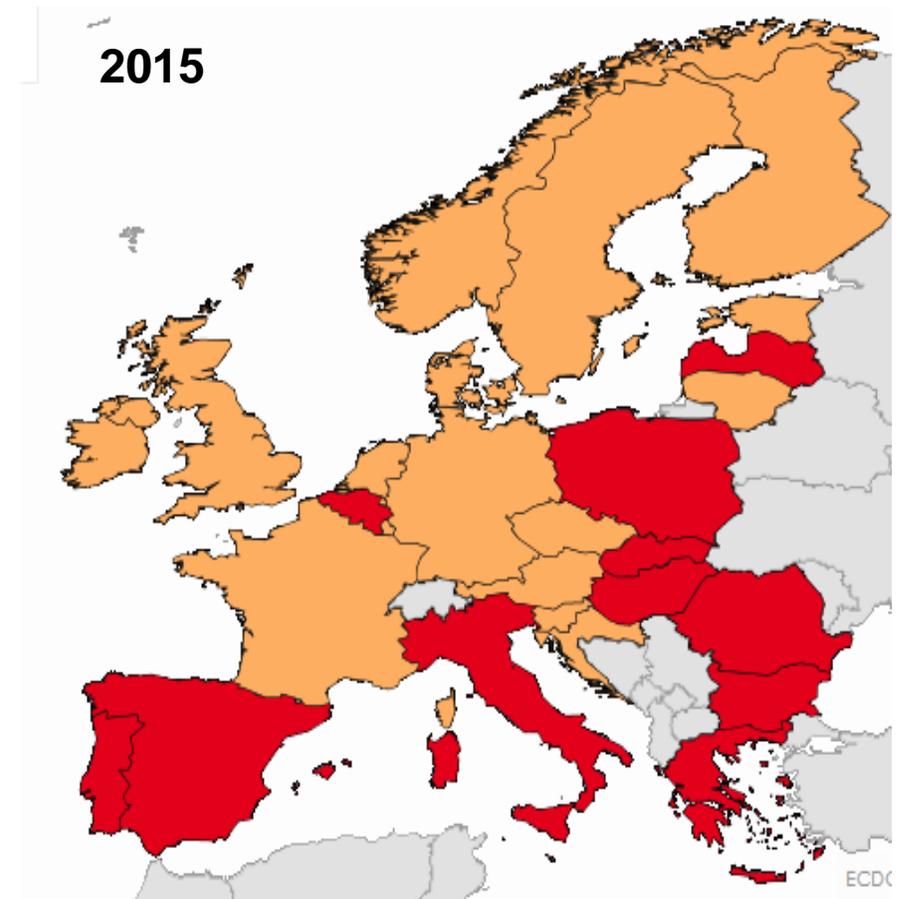
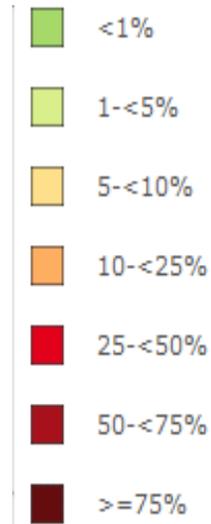
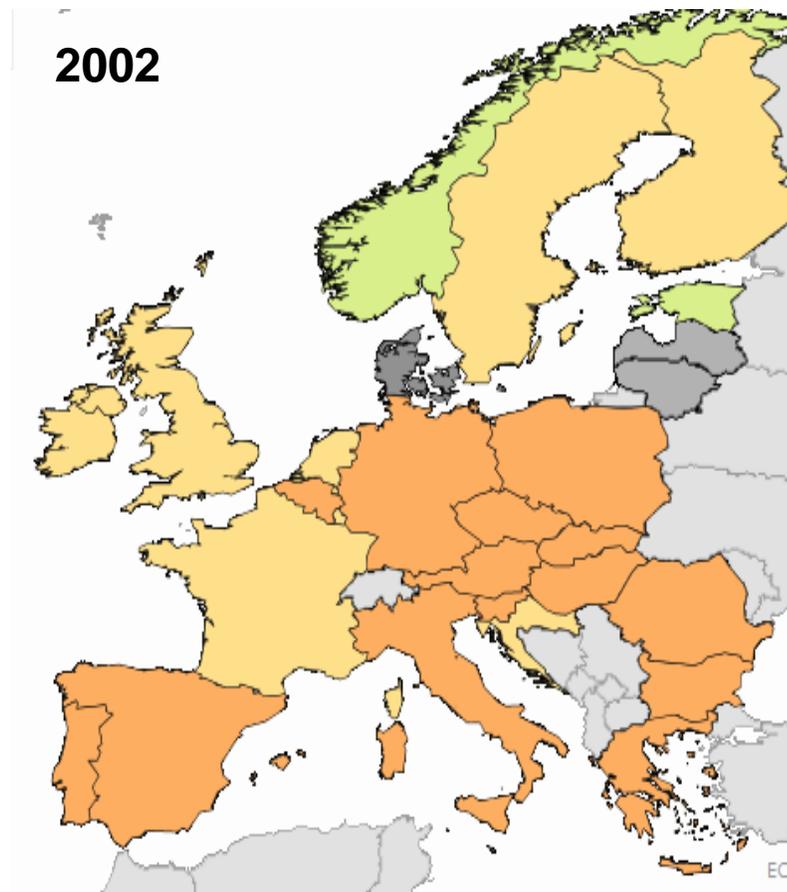
- unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- schwere, systemische Infektionen

## ■ Synthetisch hergestellt

-> keine natürlichen Resistenzen?

# Resistenzentwicklung gegen Fluorchinolone bei E. coli

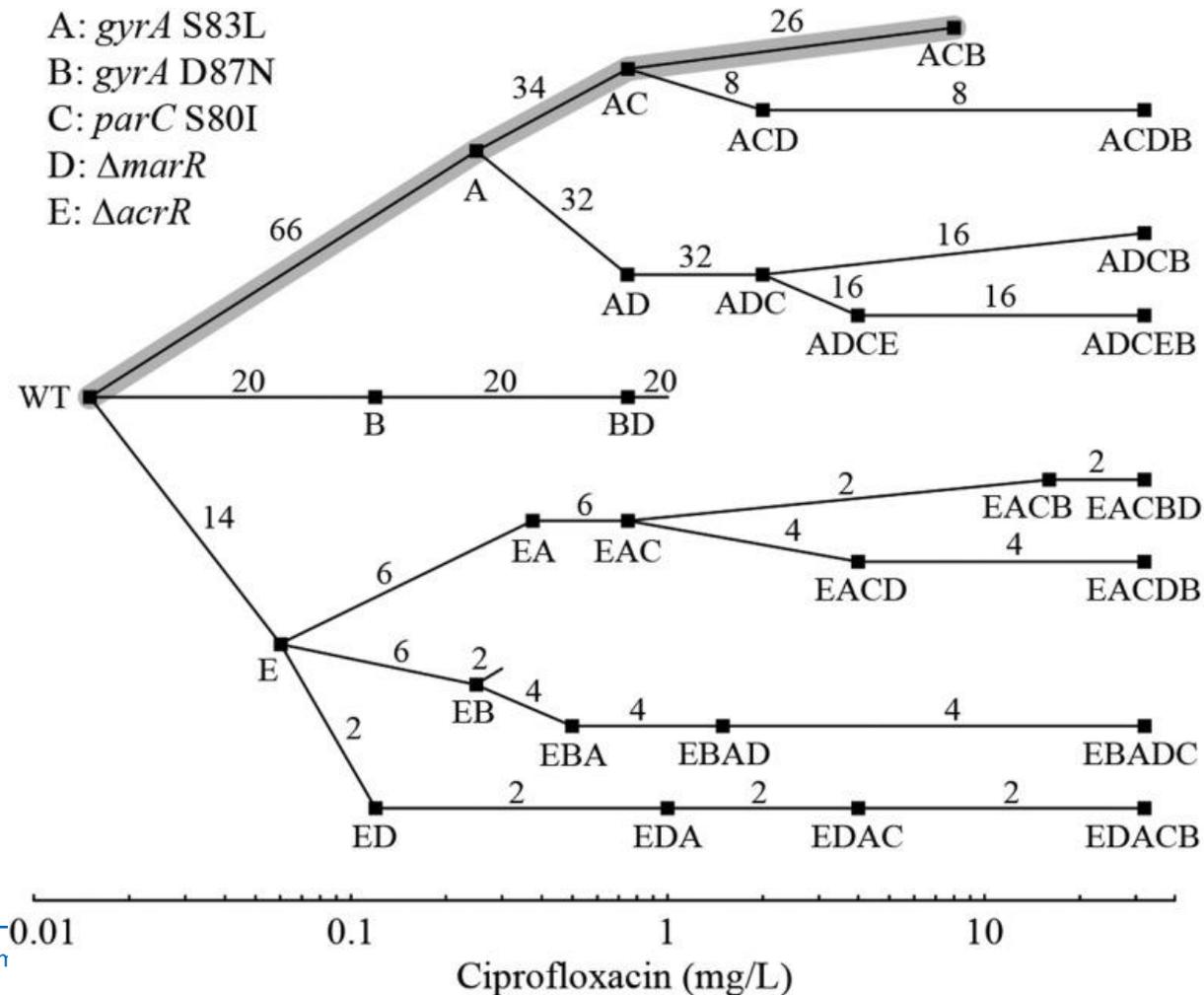
Selektion  
Transmission  
Einflussfaktoren  
Beispiel Cipro



Daten von: ECDC Surveillance Atlas

# Entstehung von Ciprofloxacinresistenz bei E. coli

Wildtyp -> *gyrA* S83L -> *parC* S80I -> *gyrA* D87N



Huseby et al., MBE, 2017

# Entstehung von Ciprofloxacinresistenz bei E. coli

**Wildtyp -> gyrA S83L -> parC S80I -> gyrA D87N**

Erwartete Wahrscheinlichkeit:  $10^{10} \times 10^{10} \times 10^{10} = 10^{30}$

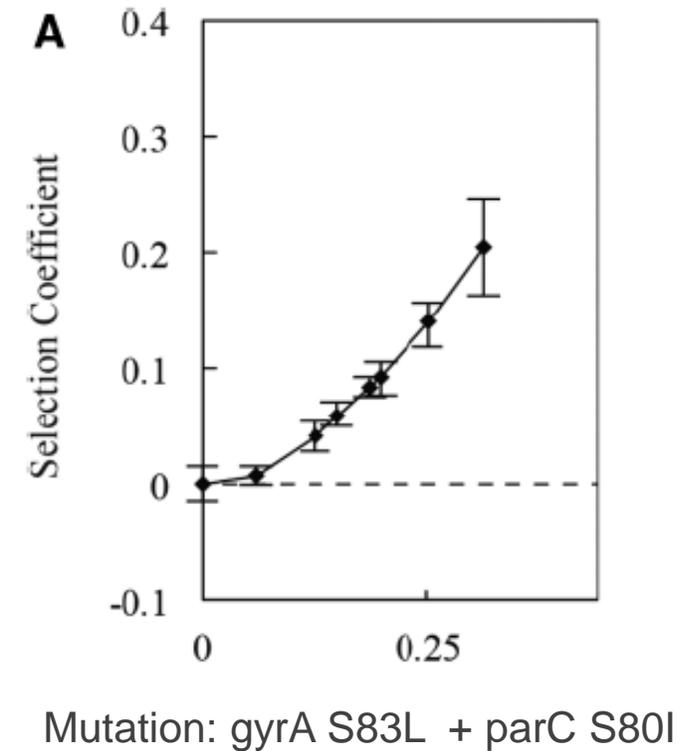
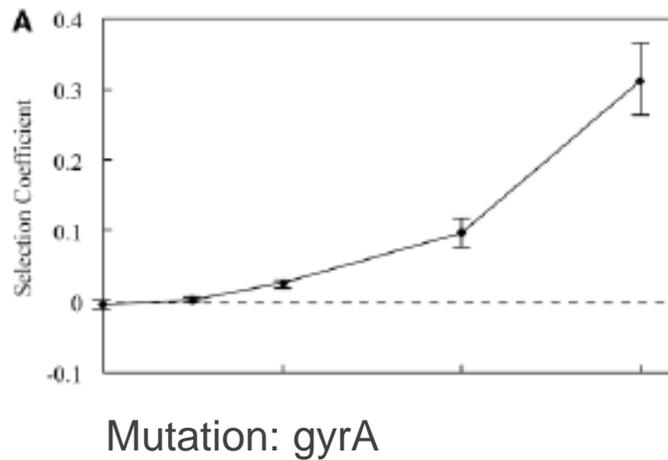
Akkumulierte Mutation bei Kontakt zu niedriger Konzentration?

Huseby et al., MBE, 2017

# Fitnessvorteil pro Mutation

Wildtyp -> gyrA S83L -> parC S80I -> gyrA D87N

Selektion  
Transmission  
Einflussfaktoren  
Beispiel Cipro



Huseby et al., MBE, 2017

# Exposition zu niedrigen Konzentrationen

Selektion  
Transmission  
Einflussfaktoren  
Beispiel Cipro



Konzeption & Gestaltung: © Lindgrün-GmbH | 2016 • Wissenschaftlicher Inhalt: RAI Study Group

# Was können wir lernen?

- Niedrigdosis Exposition triggert Resistenzentwicklung.
- Restriktiver Umgang mit Ciprofloxacin notwendig.
- Ciprofloxacin-Resistenz hat keinen Fitnessnachteil für E. coli!