



UNIKLINIK  
KÖLN



# Multiresistenz bei Bakterien und Pilzen – Was gibt es neues?

Philipp Thelen

Institut für medizinische Mikrobiologie,  
Immunologie u. Hygiene

## WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

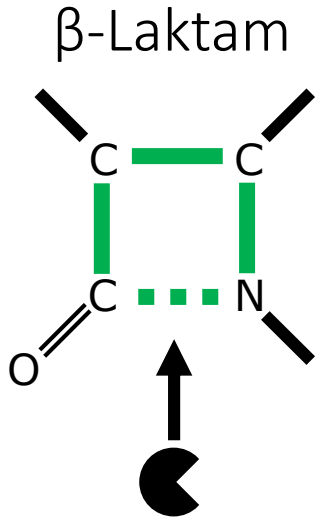
### Priority 1: CRITICAL

- › Enterobakterien, Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend
- › *P. aeruginosa*, Carbapenem-resistent
- › *A. baumannii*, Carbapenem resistent

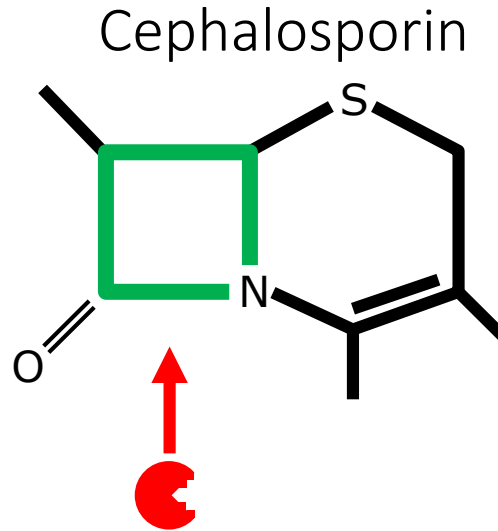
*“Future R&D strategies should focus on the discovery and development of new antibiotics specifically active against multidrug- and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria.”*

Tacconelli *et al.*, WHO Global Priority List, 27.02.2017

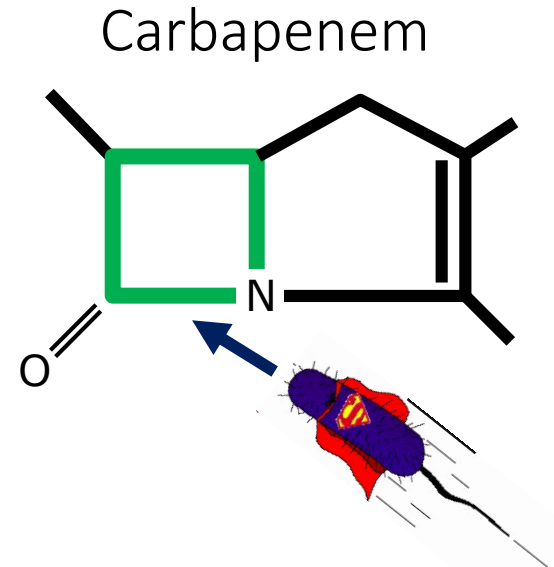
# Wie kommt es zur Resistenz gegenüber $\beta$ -Laktamen?



$\beta$ -Laktamase



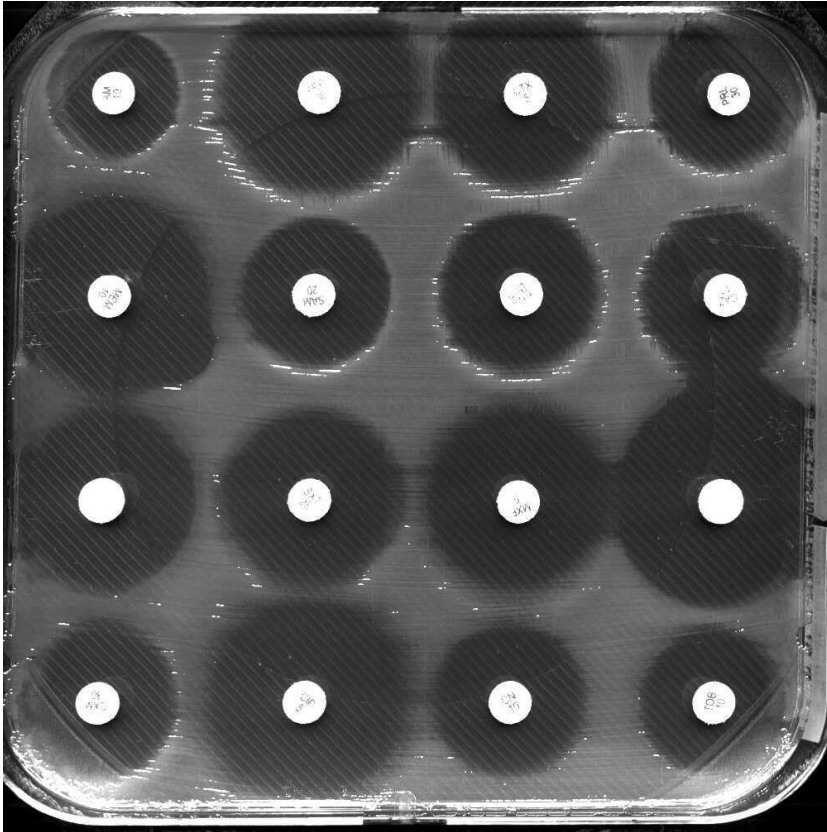
ESBL=extended spectrum  
 $\beta$ -lactamase  
(2MRGN/3MRGN)



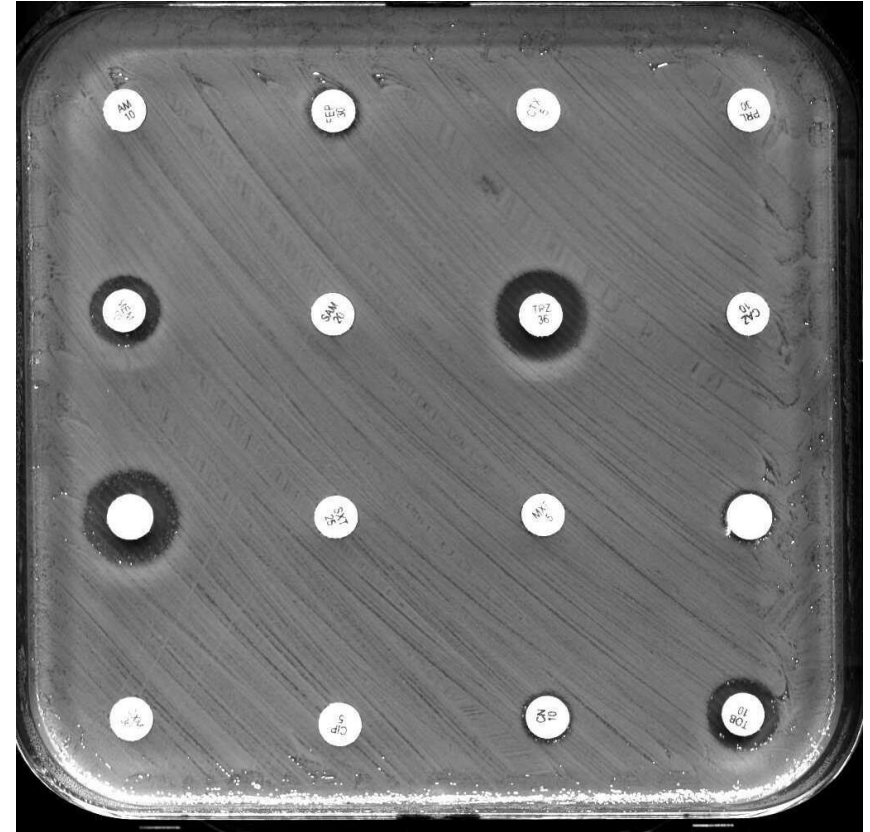
Carbapenemase  
(CPE/4MRGN)

- OXA-48
- VIM
- NDM
- KPC

# Wie sehen Abgramme aus?



*E. coli* Wildtyp





*E. coli* CPE

# Folgen v. Antibiotikaresistenz in Europa


Articles

---

## Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam EKretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Gravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group\**



**Summary**  
**Background** Infections due to antibiotic-resistant bacteria are threatening modern health care. However, estimating their incidence, complications, and attributable mortality is challenging. We aimed to estimate the burden of infections caused by antibiotic-resistant bacteria of public health concern in countries of the EU and European Economic Area (EEA) in 2015, measured in number of cases, attributable deaths, and disability-adjusted life-years (DALYs).

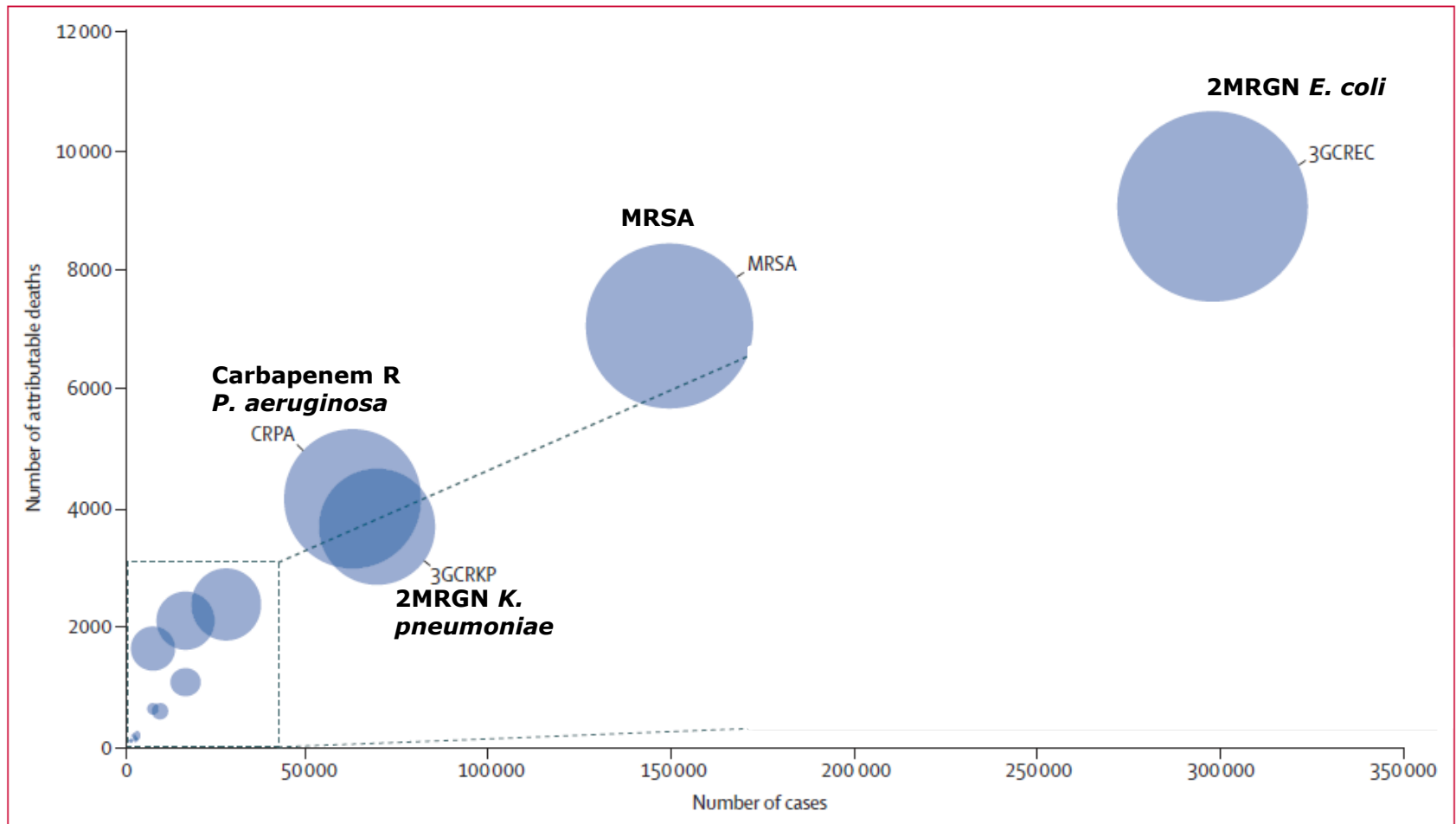
**Methods** We estimated the incidence of infections with 16 antibiotic resistance–bacterium combinations from European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2015 data that was country-corrected for population coverage. We multiplied the number of bloodstream infections (BSIs) by a conversion factor derived from the European Centre for Disease Prevention and Control point prevalence survey of health-care-associated infections in European acute care hospitals in 2011–12 to estimate the number of non-BSIs. We developed disease outcome models for five types of infection on the basis of systematic reviews of the literature.

**Lancet Infect Dis 2018**  
Published Online  
November 5, 2018  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)  
See Online/Comment  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30648-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30648-0)  
\*Members listed at the end of the Article  
European Centre for Disease Prevention and Control, Solna, Sweden (A. Cassini MD).

- › 2015: ca. 670.000 Infektionen mit 33.000 Todesfällen
- › 63,5% health care associated

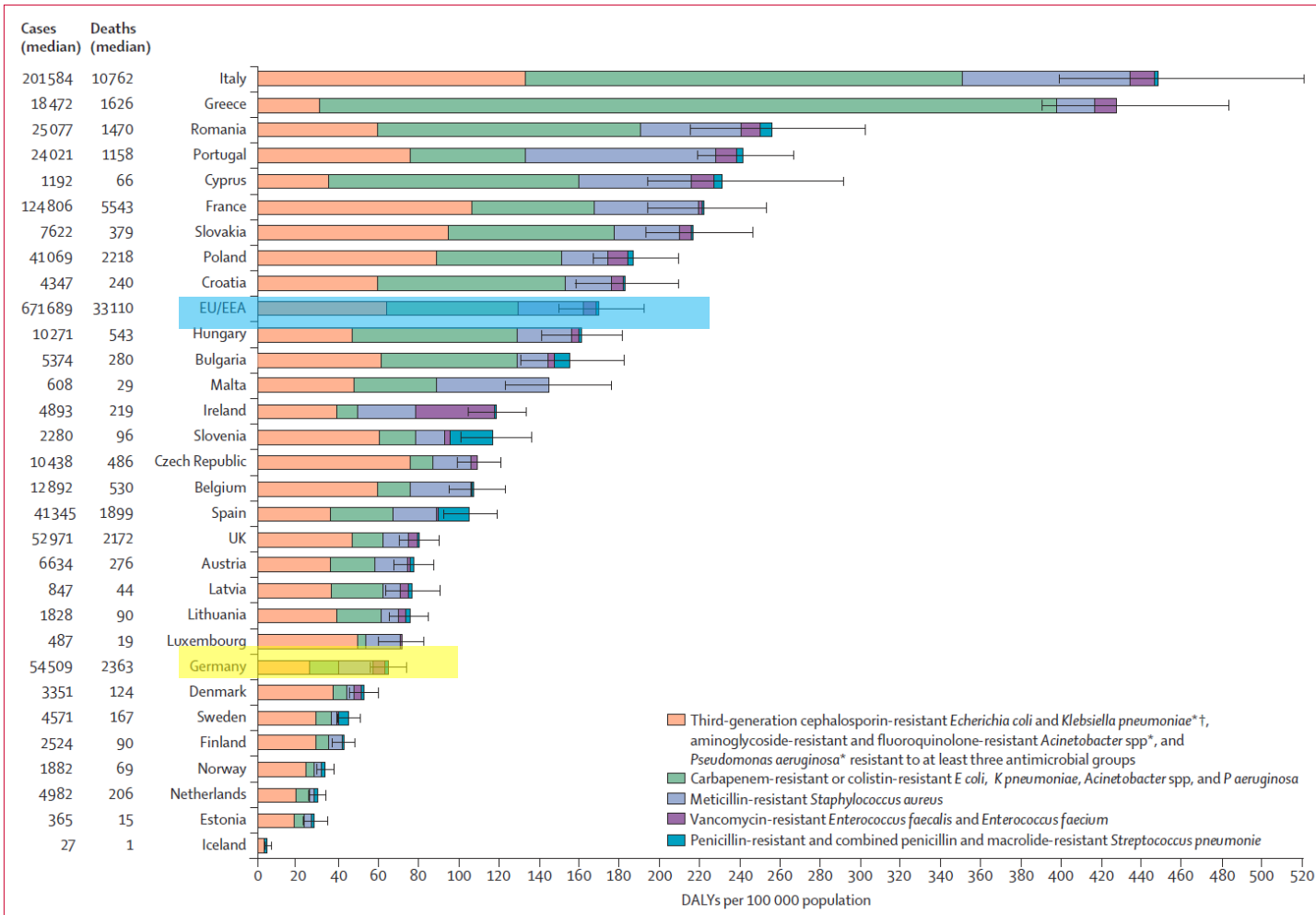
Lancet Infect Dis. 2019; 19(1):56-66

# Folgen v. Antibiotikaresistenz in Europa



Lancet Infect Dis. 2019; 19(1):56-66

# Folgen v. Antibiotikaresistenz in Europa (DALY)



Lancet Infect Dis. 2019;  
19(1):56-66

- › Krankheitslast entspricht der von **Influenza + Tb + HIV**
- › Höchste Last bei Kindern (<1 Jahr) und Erwachsenen >65 Jahren

	Median number of infections		Median number of attributable deaths		Factor increase in attributable deaths between 2007 and 2015
	2007	2015	2007	2015	
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> * †	70 276 (63 113–77 778)	285 758 (246 318–328 828)	2139 (1901–2420)	8750 (7505–10 262)	4.12 (3.29–5.13)
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	112 782 (103 186–122 006)	143 947 (127 592–161 158)	5340 (4952–5723)	6810 (6096–7559)	1.28 (1.11–1.47)
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 972 (15 685–20 170)	59 529 (51 237–68 238)	1216 (1000–1469)	4008 (3235–4898)	3.29 (2.41–4.46)
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> * †	16 474 (15 097–17 825)	64 980 (58 360–72 048)	891 (830–950)	3508 (3197–3824)	3.95 (3.51–4.43)
Carbapenem-resistant <i>K pneumoniae</i>	2535 (2125–2952)	15 910 (13 352–18 377)	341 (288–404)	2094 (1779–2460)	6.16 (4.78–8.04)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i>	8277 (6699–9950)	15 917 (12 900–19 092)	538 (452–652)	1065 (874–1283)	1.95 (1.47–2.58)
Multidrug-resistant <i>P aeruginosa</i> ‡	5603 (4796–6430)	8749 (7470–10 044)	357 (281–439)	556 (447–681)	1.55 (1.11–2.17)
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> §	2183 (2033–2355)	2817 (2552–3104)	134 (126–143)	171 (159–184)	1.28 (1.15–1.42)
Penicillin-resistant and macrolide-resistant <i>S pneumoniae</i> ¶	1916 (1782–2075)	2386 (2173–2648)	118 (110–126)	145 (135–158)	1.25 (1.12–1.40)
Carbapenem-resistant <i>E coli</i>	543 (442–647)	2616 (2283–2960)	29.2 (22.2–37.6)	141 (118–163)	4.76 (3.51–6.90)
Overall	239 238 (215 544–262 951)	602 609 (524 237–686 497)	11 144 (9999–12 407)	27 249 (23 544–31 471)	2.46 (1.01–3.00)

Data are median (95% uncertainty interval) and are age-standardised. Note that only bacteria under surveillance in both 2007 and 2015 are included in this analysis. \*Excluding isolates resistant to colistin or carbapenems. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E coli* (88.6%) and *K pneumoniae* (85.3%) isolates reported to EARS-Net produced an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. ‡Resistance to three or more antibiotic groups as marker of multidrug resistance. §Excluding isolates resistant to macrolides. ¶Excluding isolates resistant to penicillins, but not to macrolides.

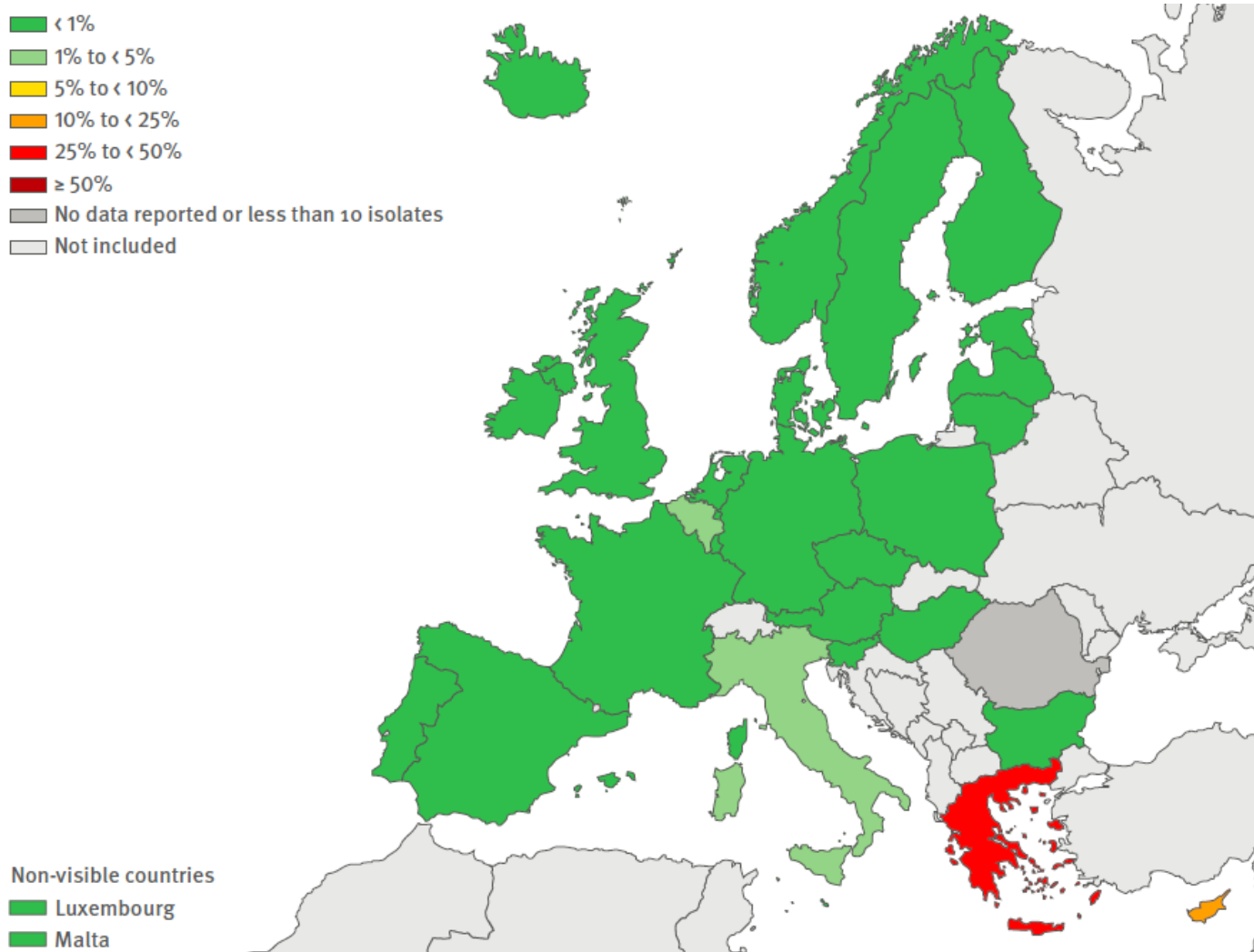
Table 2: Estimated annual burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance, age-group standardised, EU and European Economic Area, 2007–15

Lancet Infect Dis. 2019; 19(1):56-66

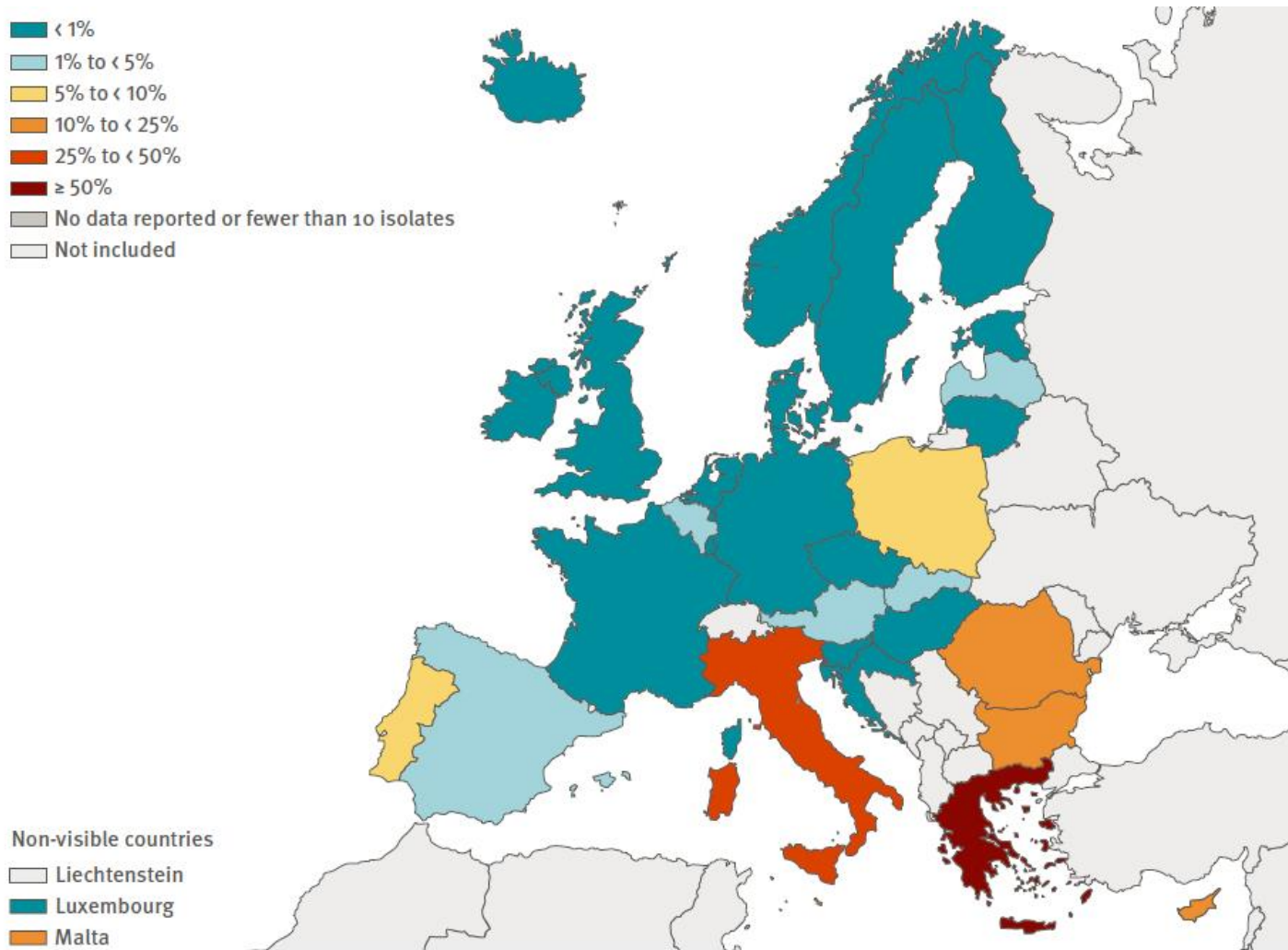
- › Größte Zunahme der Krankheitslast 2007-2015 durch Carbapenemresistente *K. pneumoniae* und *E. coli*



# Carbapenem-Resistenz bei *K. pneumoniae* 2009



# Carbapenem-Resistenz bei *K. pneumoniae* 2017



## CPE in Deutschland

- › Wenig belastbare Daten
- › Seit 5/2016 Meldepflicht für CPE nach §7 IfSG
- › Einsendungen ins NRZ Bochum von 798 (2010) auf 8014 (2017) gestiegen

# Neue Antibiotika gegen CPE

	ESBL	AmpC	Carbapenemasen			Nonfermenter		Zulass.
			KPC	OXA-48	MBL (NDM, VIM, etc.)	P. aer.	Acinet.	
Ceftolozan-Tazobactam	+	(+)	-	(±)	-	++	-	✓
Ceftazidim-Avibactam	++	++	++	+	-	+	-	✓
Aztreonam-Avibactam	++	++	++	+	+	+	-	✗
Meropenem-Vaborbactam	++	++	++	-	-	+	-	(✓) FDA cUTI
Imipenem-Relebactam	++	++	++	-	-	++	-	✗

# Neue Antibiotika gegen CPE

	ESBL	AmpC	Carbapenemasen			Nonfermenter		Zulass.
			KPC	OXA-48	MBL (NDM, VIM etc.)	P. aer.	Acinet.	
Cefepim- Zidebactam	++	++	++	++	++	++	-	✘
Cefiderocol	++	++	++	++	++	++	+	✘
Plazomicin (Zemdri)	++	++	++	++	++	+	+	(✓) FDA cUTI
Eravacyclin (Xerava)	++	++	++	++	++	-	++	✓ cIAI

# Ursachen

# Risikofaktoren/Ursachen für ESBL/CPE

- › Antibiotikatherapie (1,2)
- › Tierzucht/Lebensmittelherstellung (3,4)
- › Internationaler Reiseverkehr (5,6)
  - › insbesondere indischer Subkontinent

<sup>1</sup>Hamprecht A *et al.*, J Antimicrob Chemother. 2016, 6; 17

<sup>2</sup>Young BE *et al.*, BMC Infect Dis 2014; 14: 298.

<sup>3</sup>Schill F *et al.*, Int J Food Microbiol. 2017; 257:58-66

<sup>4</sup>Leverstein-van Hall MA *et al.*, CMI 2011; 17: 873-80.

<sup>5</sup>Acrilla *et al.*, Infect Dis. 2017 Jan;17(1):78-85

<sup>6</sup>Kuenzli E *et al.*, BMC Infect Dis 2014; 14: 528.

## Antibiotikaverbrauch 2000-2015

- › 39% Anstieg der AB-Verbrauchsrate (DDDs pro 1000 Einw./Tag)
- › Anstieg in Ländern mit niedrigem + mittlerem Einkommen (LMICs)
- › Verbrauch korreliert mit Bruttoinlandsprodukt
- › Verbrauch d. Reserveantibiotika Carbapeneme, Colistin ↑↑

Klein *et al.*, Proc Natl Acad Sci, 2018 Apr 10;115(15)



# Antibiotikaverbrauch im Veterinärbereich

- › 2/3 d. Antibiotika werden in der Tierzucht eingesetzt
- › Insbesondere große Zunahme in LMICs
- › Missbrauch als Mastbeschleuniger

van Boeckel et al., Proc Natl Acad Sci, 2015 May 5;112(18):5649-54

## Auch Multiresistente Erreger reisen

# Ausbreitung der New-Delhi-Metallo-Betalaktamase (NDM)

- › Plasmidcodierte Carbapenemase
- › Erstbeschreibung 2008:
  - › Pat. In Schweden, der zuvor in Indien hospitalisiert war
- › Erste Isolate von NDM datieren auf 2006 zurück
- › Weltweite Verbreitung bis 2013

# Antibiotikaproduktion in Hyderabad, Indien

- › 28/28 Umweltproben mit Antibiotika/Antimykotika verunreinigt
- › ESBL u./o. CPE in 95% d. Proben

Lübbert *et al.*, *Infection* (2017) 45:479–491

# Fehlender Zugang zu sauberem Wasser u. Abwassersysteme

- › In Indien fast 800.000 Mio. Menschen ohne Zugang zu sauberem Wasser (WHO 2014)
- › Unzureichende sanitäre Versorgung als Risiko für die Verbreitung und Entstehung von MRE

# Was können wir tun?

## Deutschland

Antibiotikaverbrauch im KH u. ambulant reduzieren

### › Antibiotic Stewardship

- › Reduktion Besiedlung/Infektion mit MRE um 50 % Lancet Infect Dis. 2017 Sep;17(9):990-1001

### › Impfungen

- › Reduktion der Influeanza Aktivität um 20 % könnte Verschreibung von Antibiotika um 8 % senken Infect Control Hosp Epidemiol. 2011 ; 32(7): 706–709

### › Personal

### › Aufklärung Bevölkerung

### › Hygiene in KH/Praxen

# Was können wir tun?

## Länder mit niedrigem/mittl. Einkommen

- › Sanitäre Situation/Infrastruktur/Gesundheitswesen verbessern
- › Impfungen
- › Hygiene in KH/Praxen (AB als Ersatz für Hygiene)
- › Antibiotikaverbrauch im KH u. ambulant/Antibiotic Stewardship
- › Aufklärung Bevölkerung

# Was können wir tun?

## Global

- › Politik: Commitment für nachhaltigen AB-Einsatz
- › Minimierung AB in Tierzucht
- › Forschung neue AB
- › Regelungen AB-Produktion



# Zusammenfassung

- › Burden in Europa d. Antibiotikaresistenz ~33000 Todesfälle/Jahr
- › Carbapenemasen/ESBL bei Enterobakterien weltweit zunehmend
- › Situation in D noch vergleichsweise günstig
- › Globale und nationale Maßnahmen zur Bekämpfung der AB-Resistenz unabdingbar
- › keine one fits all Lösung

# Und was ist mit Pilzen?

## *Candida auris*

- › Emerging Pathogen, Hefepilz (Japan 2009)
- › Potential für nosokomiale Ausbrüche
- › Häufig multiresistent
  
- › Schnelle weltweite Ausbreitung
- › Schwierige Identifikation

## Ausbrüche mit *Candida auris*

- › 2016 UK – erster europäischer Ausbruch (London)
  - › 2016-2017 Spanien – Ausbruch in Valencia
- 
- Protrahierte Ausbrüche
  - Langes Überleben auf unbelebten Oberflächen
  - Herausforderung an das Ausbruchsmanagement

Schelenz *et al.*, Antimicrob Resist Infect Control. 2016;5:35

Ruiz-Gaitan *et al.*, Mycoses. 2018;61(7):498-505

## Situation in Deutschland

- › Bisher nur Einzelfälle beschrieben (n=7)
- › Davon 3 Infektionen
- › Keine Transmission im KH
- › 6/7 Patienten zuvor im Ausland hospitalisiert
- › Medizintourismus als möglicher Risikofaktor



*German Candida auris study group, unpublished data*

Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!



UNIKLINIK  
KÖLN