

MRGN –

Daten und Fakten aus dem Alltag: Wie groß ist unser Problem

MRE Netzwerk NRW - Witten 27.11.2019

- Dr. med. T. Rahmel -

Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum
Knappschaftskrankenhaus Bochum



Beratertätigkeit / Referentenhonorare

- Astellas Pharma GmbH
- Bayer AG
- Biotest AG
- BRAHMS GmbH
- MSD SHARP & DOHME GmbH
- Pfizer AG

Reisekostenunterstützung / Forschungsunterstützung

- Astute Medical GmbH
- Biotest AG
- Fresenius Medical Care
- MSD SHARP & DOHME GmbH



Agenda

- Über „**Welches**“ Problem sprechen wir?
- **Die Problemfelder:**
 - Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie
 - Rationaler Umgang mit Multiresistenz auf der Intensivstation
- „**WIE**“ müssen wir behandeln und „**WAS**“ gibt es zu berücksichtigen



Agenda

- Über „**Welches**“ Problem sprechen wir?
- **Die Problemfelder:**
 - Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie
 - Rationaler Umgang mit Multiresistenz auf der Intensivstation
- „**WIE**“ müssen wir behandeln und „**WAS**“ gibt es zu berücksichtigen



Das „dreckige Sextett“ der Multiresistenz (MRE)



Bad bugs, no drugs: No **ESKAPE!**

- **E** Enterococcus faecium (VRE)
- **S** Staphylococcus aureus (MRSA)
- **K** Klebsiella pneumoniae
- **A** Acinetobacter baumannii
- **P** Pseudomonas aeruginosa
- **E** E.coli (+ andere Enterobakterien)

Entwicklung der Inzidenz von MRE

Escherichia coli:

| Jahr | 3MRGN | 4MRGN | n |
|------|-------|-------|-------|
| 2008 | 7,6% | 0,2% | 2476 |
| 2009 | 8,8% | 0,2% | 3221 |
| 2010 | 9,5% | <0.1% | 4052 |
| 2011 | 9,5% | 0,1% | 4752 |
| 2012 | 10,3% | 0,2% | 9580 |
| 2013 | 10,8% | 0,3% | 10040 |
| 2014 | 11,5% | <0.1% | 9355 |

Pseudomonas aeruginosa:

| Jahr | 3MRGN | 4MRGN | n |
|------|--------|-------|------|
| 2008 | 9,9 % | 5,9 % | 1313 |
| 2009 | 11,4 % | 6,4 % | 1585 |
| 2010 | 12,8 % | 6,7 % | 1721 |
| 2011 | 12,9 % | 7,3 % | 2050 |
| 2012 | 11,4 % | 7,2 % | 4447 |
| 2013 | 11,3 % | 7,6 % | 4491 |
| 2014 | 13,4 % | 7,7 % | 3145 |

Warum ist die Resistenzlage bei gram(-) Erregern so kompliziert?

grampositive Bakterien

2 Spezies

VRE

MRSA

gramnegative Bakterien

>10 Spezies

E. coli

A. pittii

E. aerogenes

K. pneumoniae

P. mirabilis

S. marcescens

P. aeruginosa

K. oxytoca

E. cloacae

A. baumannii

C. freundii

Warum ist die Resistenzlage bei gram(-) Erregern so kompliziert?

grampositive Bakterien

Wenige & funktionell
ähnliche Resistenz-
mechanismen

VAN-A

VAN-B

VAN-C bis *VAN-N*

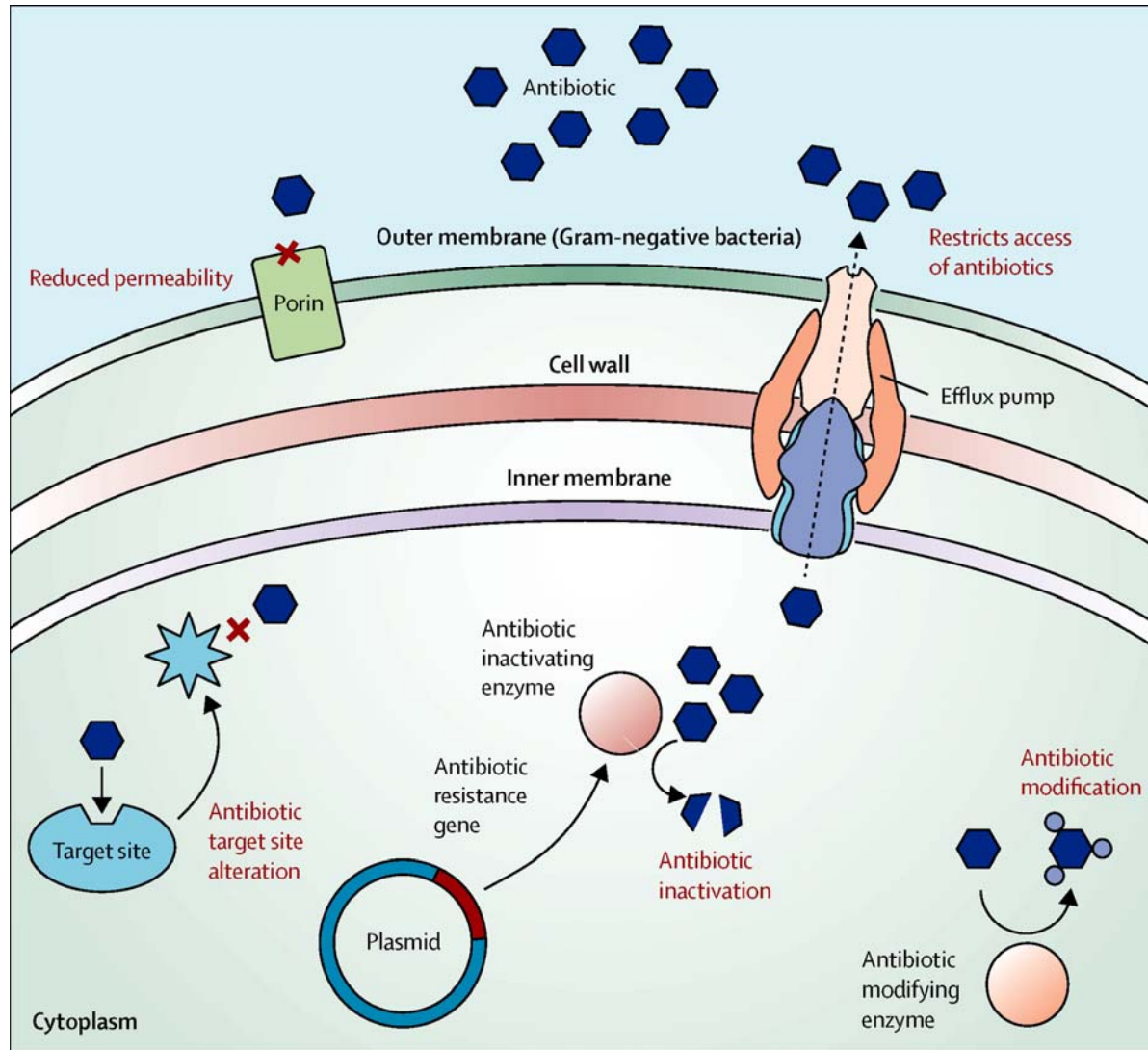
mecA

mecC

gramnegative Bakterien

OXA-204 IMP-14 CTX-M-1
 KPC-2 CTX-M-9 GES-2 IMP-8
 GIM-1 SPM-1 TEM-58
 FIM-1 SHV-2 CTX-M-14 AIM-1
 >200 Resistenz-
 mechanismen VEB-1
 OXA-72 VIM-2 KPC-3 PER-1
 NDM-1 SME-1 SIM-1 OXA-58
 SHV-12 IMI-1 OXA-48 VIM-1
 CTX-M-15

Resistenzmechanismen



ESBL

- CTX-M, TEM, SHV

AMP C

- FOX, DHA, CMY, MOX, LAT

MBL

- NDM-1, VIM, IMP

KPC

OXA 48

Porin Expression

Anteil von Carbapenemasen bei CREs

29. Juni 2017

Epidemiologisches Bulletin Nr. 26

Robert Koch-Institut

231

| | Anzahl der getesteten Isolate | Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate |
|----------------------------------|-------------------------------|---|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 3.215 | 1.427 (44,4%) |
| <i>E. coli</i> | 572 | 306 (53,5%) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1.317 | 670 (50,9%) |
| <i>E. cloacae</i> | 531 | 201 (37,9%) |
| <i>E. aerogenes</i> | 256 | 6 (2,3%) |
| andere <i>Enterobacteriaceae</i> | 539 | 244 (45,3%) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1.460 | 360 (24,7%) |
| <i>A. baumannii</i> | 459 | 431 (93,9%) |

Agenda

- Über „**Welches**“ Problem sprechen wir?
- **Die Problemfelder:**
 - Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie
 - Rationaler Umgang mit Multiresistenz auf der Intensivstation
- „**WIE**“ müssen wir behandeln und „**WAS**“ gibt es zu berücksichtigen



Auswirkungen einer inadäquaten antimikrobiellen Therapie

| | Adäquate Therapie (in %) | Überleben [%] | | |
|---------------|--------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| | | adäquat | inadäquat | |
| Gesamt | 80,1 | 52 | 11,3 | n = 5715 |
| Nosokomial | 71,6 | 45,1 | 8,8 | n = 2573 |
| Gram + | 77,8 | 52,8 | 15,3 | n = 1355 |
| Gram - | 83,7 | 57,9 | 14,7 | n = 2002 |
| Candida | 44,5 | 31,0 | 4,0 | n = 443 |

Folgerung:

- 20 % inadäquate antimikrobielle Therapie
- bei inadäquater Therapie: Sterblichkeit x 5

Risikofaktoren für eine ineffektive antibiotische Therapie

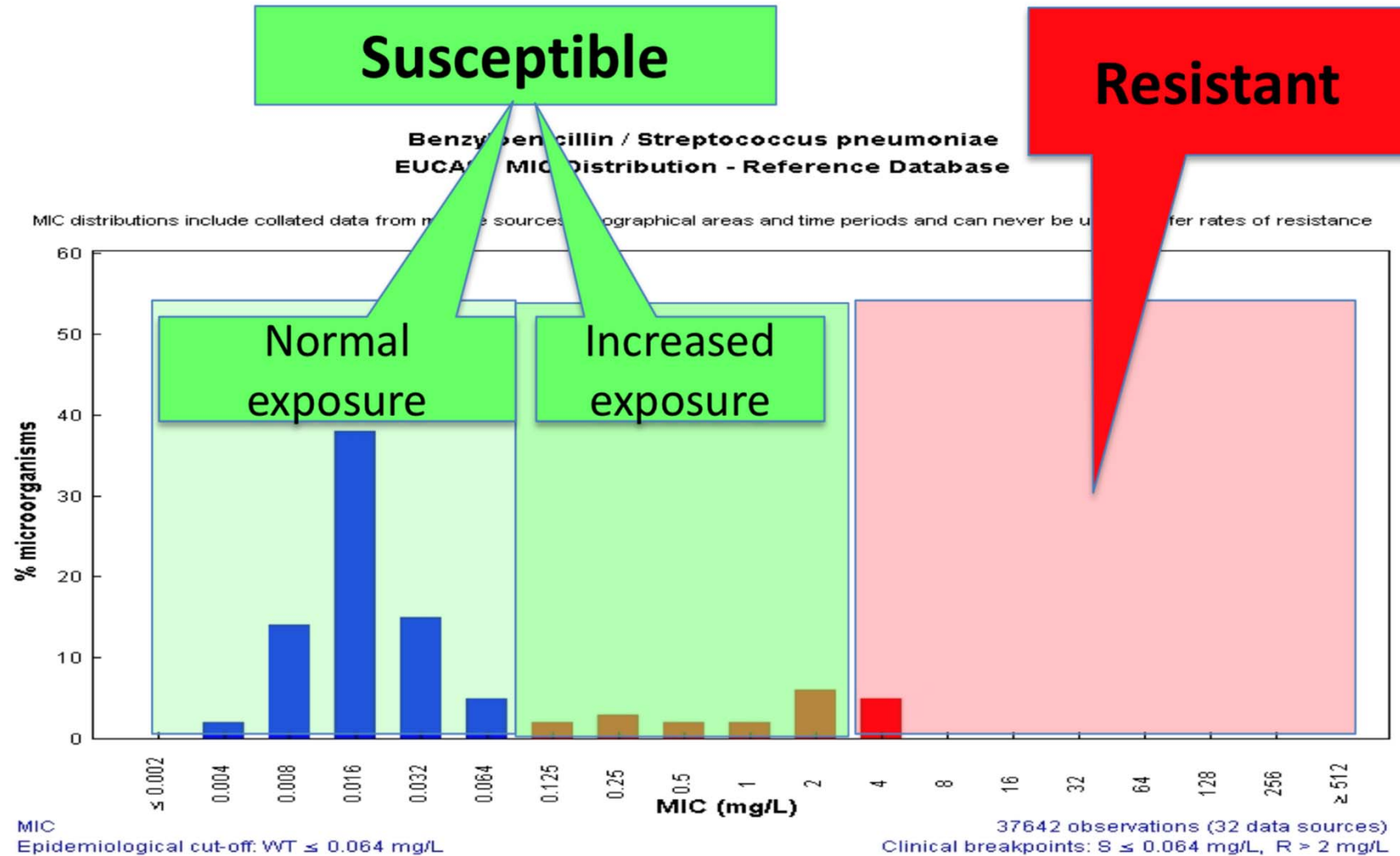


Schritte zur geeigneten kalkulierten antiinfektiven Therapie

1. Ist der Patient kritisch krank?
2. Wo ist der Fokus?
3. Bakterielle, fungale, virale Infektion oder SIRS?
4. Ambulant *versus* Nosokomial?
5. Wie alt ist der Patient?
6. Gehört der Patient einer *Problemgruppe* an?
7. Risikoprofil des Patienten für gram (+) Problemkeime
8. Vorausgegangene antiinfektive Therapie als Risikofaktor für MRGNs
9. Wie ist die Pharmakokinetik und Dynamik der gewählten Substanz?
10. Was kann ich tun, um zu deeskalieren? „Focus, Focus, Focus...“

EUCAST- Update 2019

Neue Bedeutung von R / I / S



Beispiel: P. aeruginosa, Wildtyp

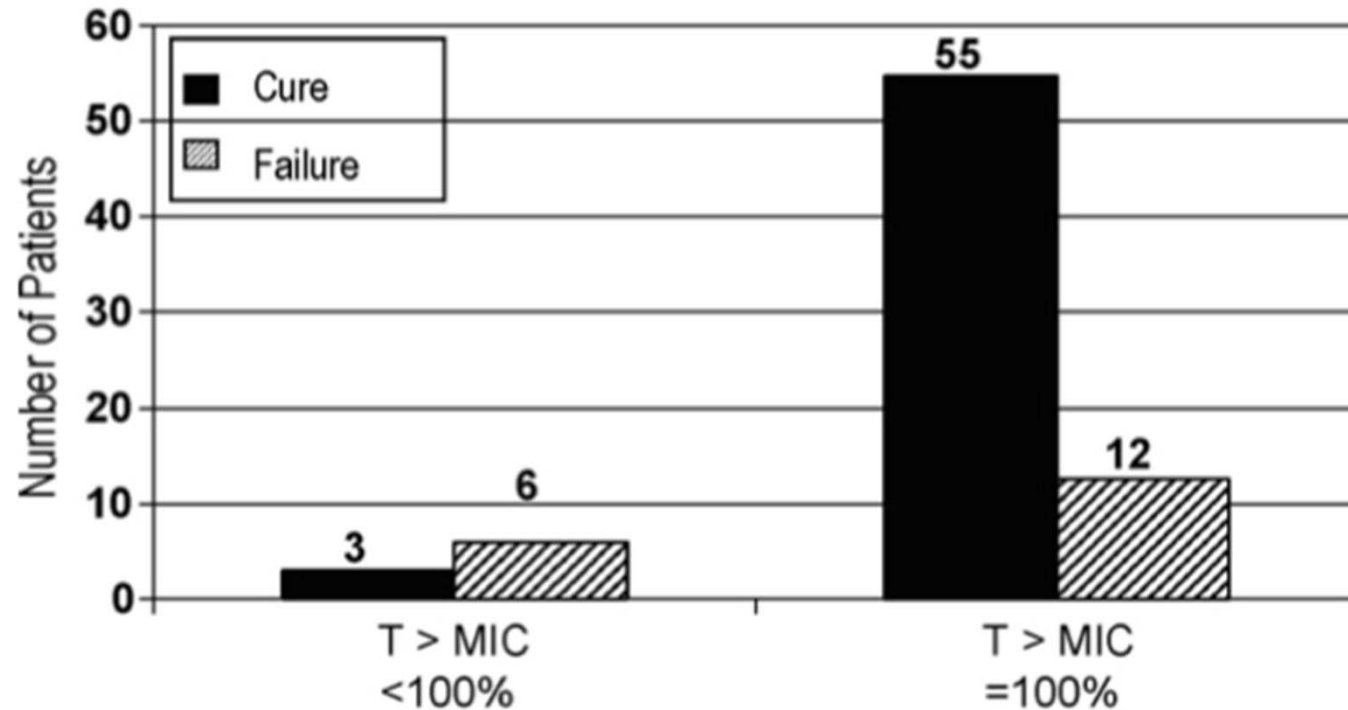
| Antibiotikum | Antibiogramm bisher (alt) | Antibiogramm ab 2019 |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| Piperacillin-Tazobactam | S | I (4 x 4,5g) |
| Imipenem | S | I (4 x 1g) |
| Meropenem | S | S |
| Ceftazidim | S | I (3 x 2g) |
| Cefepim | S | I (3 x 2g) |
| Ciprofloxacin | S | I (3 x 400mg) |

!!! Ein Antibiotikum mit „I“- Testung ist nach Dosisanpassung nicht schlechter als „S“ !!!

Weitere sinnvolle Ansatzpunkte bei „I“:

- Prolongierte Gabe, TDM?
- PK/PD-Simulationen (z.B. <http://tdmx.eu>)

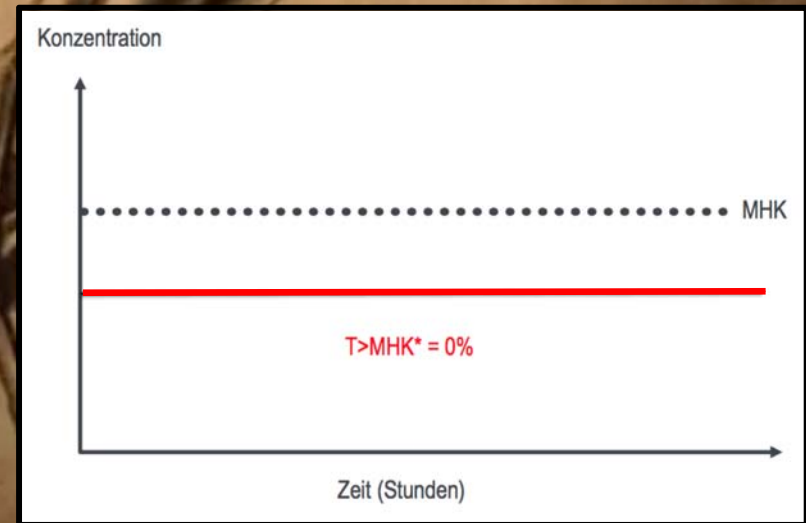
Pharmakodynamische Überlegungen



| <100% $T > MIC$ ($n = 9$) | 100% $T > MIC$ ($n = 67$) | <i>P</i> -value |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 44.4 | 97 | <0.001 |
| 33.3 | 82.1 | 0.002 |

Der „unbesiegbare“ Krieger – die kontinuierliche Gabe von Antibiotika?

TDM



Wie verbreitet ist TDM bei Beta-Laktam-Antibiotika?

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 2671–2677
doi:10.1093/jac/dkv165 Advance Access publication 13 July 2015

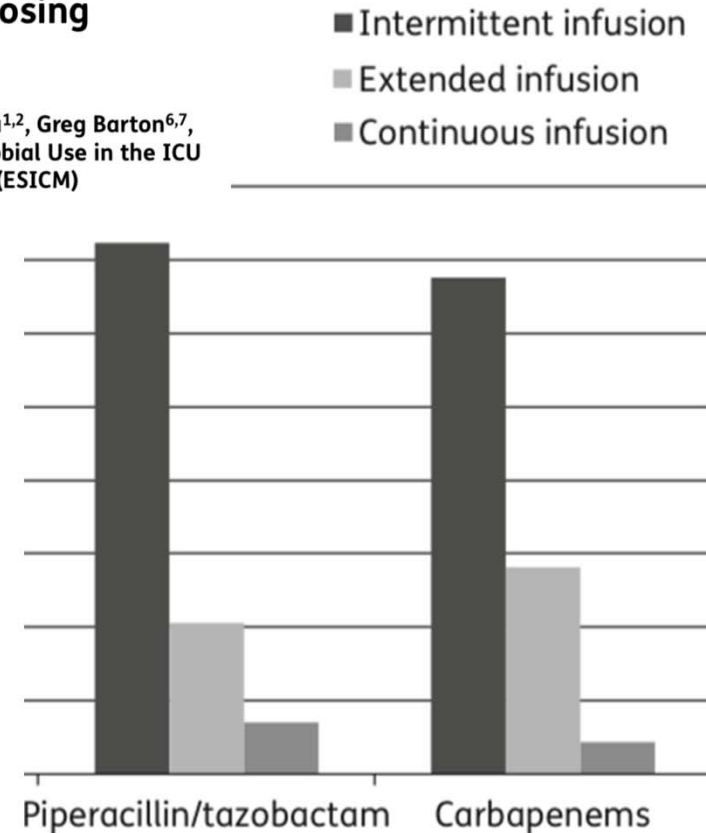
Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs

Alexis Tabah^{1,2*}, Jan De Waele³, Jeffrey Lipman^{1,2,4}, Jean Ralph Zahar⁵, Menino Osbert Cotta^{1,2}, Greg Barton^{6,7}, Jean-Francois Timsit^{8,9} and Jason A. Roberts^{1,2} on behalf of the Working Group for Antimicrobial Use in the ICU within the Infection Section of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Piperacillin/Tazo - TDM 3.2%,

Carbapeneme - TDM 6.2%



Agenda

- Über „**Welches**“ Problem sprechen wir?
- **Die Problemfelder:**
 - Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie
 - Rationaler Umgang mit Multiresistenz auf der Intensivstation
- „**WIE**“ müssen wir behandeln und „**WAS**“ gibt es zu berücksichtigen



MRE Handling auf der Intensivstation am UK Knappschaftskrankenhaus Bochum

- Screening-Abstriche => MRSA + MRGN: Jeder Patient bei Aufnahme + wöchentliche Repetition
- Schutzisolation bei Risikoprofil auch ohne Nachweis (u.a. >72h im Krankenhaus im letzten Jahr, auffällige Reiseanamnese, Assoziation mit Gesundheitswesen, etc.)
- Einzelzimmerisolation bei Resistenznachweis (nur in Ausnahmefällen Kohortenisolation bei MRSA / VRE)
- Tägliche ABS-Visite (1x wöchentlich mit Mikrobiologie) mit Festlegung einer Rescue-Antibiotikatherapie bei Bedarf

Wahrnehmung in der Öffentlichkeit

SORGEN VON PATIENTEN

Davor fürchten sich die Deutschen beim Klinikaufenthalt:

- 65 Prozent: Ansteckungsgefahr mit multiresistenten Keimen
- 49 Prozent: Behandlungsfehler
- 35 Prozent: verunreinigtes Operationsbesteck
- 33 Prozent: Komplikationen beim Eingriff
- 30 Prozent: Fehler des Arztes durch Zeitmangel
- 27 Prozent: Fehler aufgrund Verwechslung/falscher Unterlagen
- 24 Prozent: Verabreichung falscher Medikamente
- 14 Prozent: erneute OP aufgrund von unbefriedigendem Ergebnis
- 11 Prozent: fehlerhafte Bedienung der medizinischen Geräte

Quelle: Repräsentative Studie „Anforderungen und Sorgen der Deutschen zum Thema Patientensicherheit“, Asklepios Kliniken, Juli 2015

Knapp zwei Drittel von 1000 Befragten fürchten bei einem stationären Aufenthalt am meisten eine Infektion mit einem multiresistenten Keim

Agenda

- Über „**Welches**“ Problem sprechen wir?
- **Die Problemfelder:**
 - Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie
 - Rationaler Umgang mit Multiresistenz auf der Intensivstation
- „**WIE**“ müssen wir behandeln und „**WAS**“ gibt es zu berücksichtigen

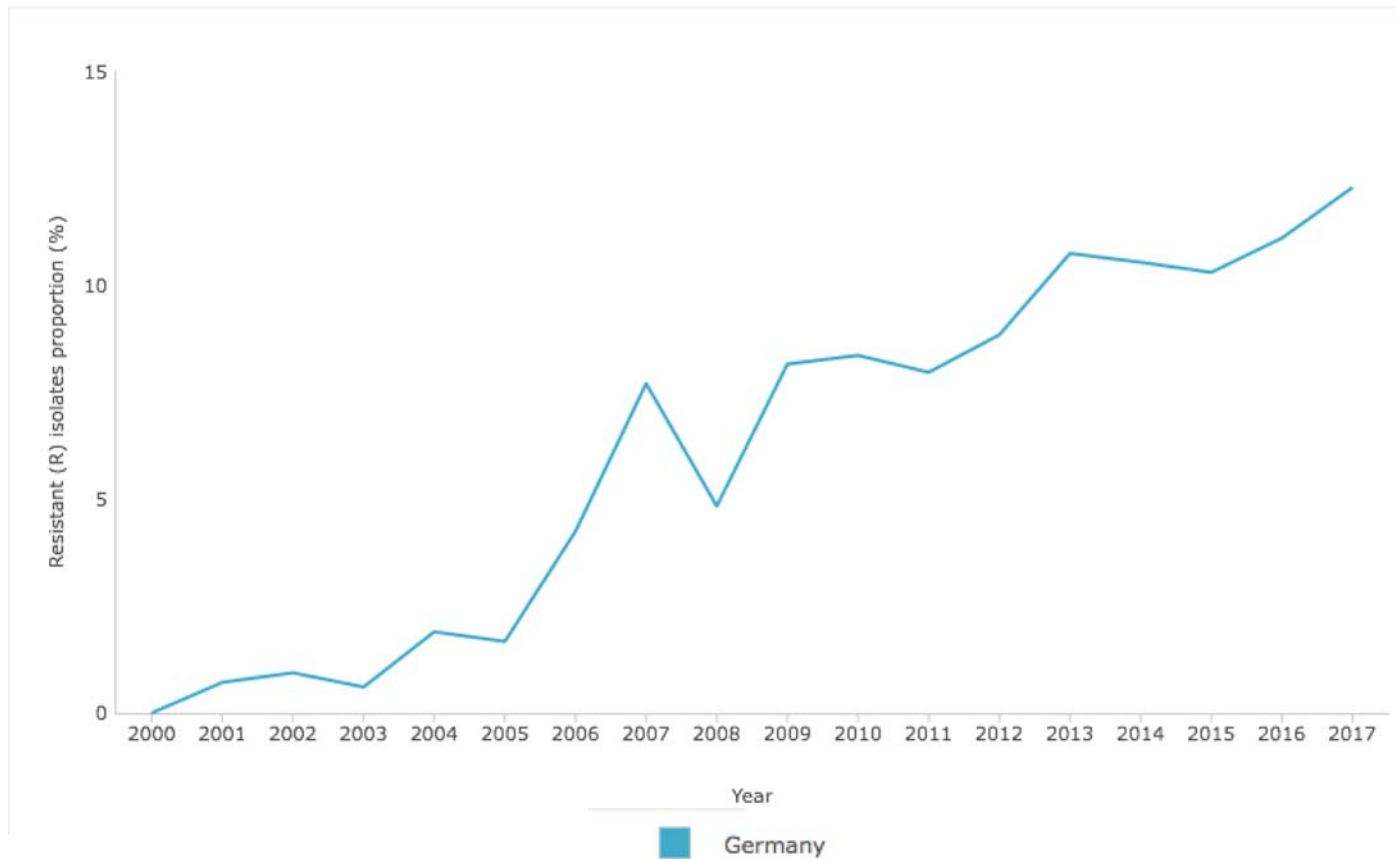


Inzidenz von ESBL-Bildnern – Ein Beispiel



Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance ▼ | Escherichia coli ▼ | Third-generation cephalosporins ▼ |
Resistant (R) isolates proportion ▼ | ▶ ◀◀ 2017 ▼ ▶▶



Immer ein Carbapenem ...

... bei ESBL?



Anforderung
 Allgemeine Bakteriologie

 Kulturergebnisse
[1] Escherichia coli
 zahlreich

| | |
|-------------------------|---|
| Ampicillin | R |
| Ampicillin/Sulbactam | R |
| Piperacillin/Tazobactam | S |
| Cefalothin | R |
| Cefuroxim-Axetil | R |
| Cefuroxim parenteral | R |
| Cefotaxim | R |
| Ceftazidim | R |
| Imipenem | S |
| Gentamicin | S |
| Cotrimoxazol | S |
| Levofloxacin | R |
| Ciprofloxacin | R |

Immer ein Carbapenem zur Behandlung von ESBL-Bildnern?

Con: Rodriguez-Bano, CID, 2012

Post-hoc-Analyse von Patienten mit BSI
durch ESBL-E. coli

Pip/Taz oder AMC vs. Carbapenem:

Kalkuliert: aHR 1.14 (95%-CI: 0.29-4.40;
p=0.84)

Gezielt: aHR 0.76 (95%-CI: 0.28-2.07;
p=0.50)

Conclusion:

These results suggest that AMC and PTZ are suitable alternatives to carbapenems for treating patients with bloodstream infections due to ESBL-EC

Pro: Tamma, CID, 2012

331 BSI durch unterschiedliche ESBL-
Bildner

Pip/Taz vs. Carbapenem:

Kalkuliert: aHR 1.92 (95%-CI: 1.07-
3.45)

Conclusion:

PTZ appears inferior to carbapenems for the empirical treatment of ESBL bacteraemia

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

Table 2. Primary Analysis and Subgroup Analyses

| | 30-d Mortality, No./Total No. (%) | | Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a | P Value for Noninferiority |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------|---|-------------------------------|
| | Piperacillin-Tazobactam | Meropenem | | |
| Primary analysis | 23/187 (12.3) | 7/191 (3.7) | 8.6 (−∞ to 14.5) | .90 |
| Per-protocol analysis | 18/170 (10.6) | 7/186 (3.8) | 6.8 (−∞ to 12.8) | .76 |
| Subgroup analyses ^b | | | | P Value for Interaction |
| OECD country income | | | | |
| Middle income | 8/37 (21.6) | 1/35 (2.9) | 18.8 (−∞ to 35.0) | |

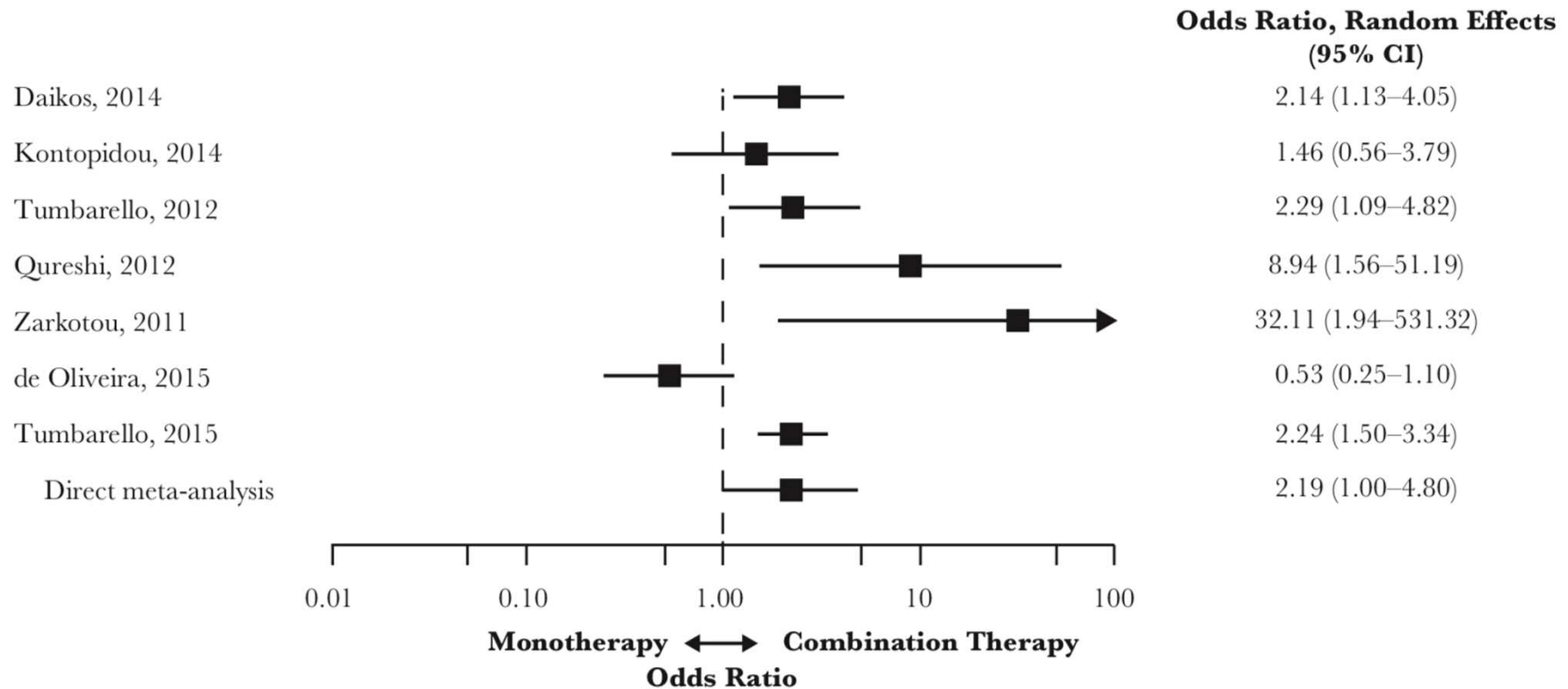
CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients with *E coli* or *K pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance, definitive treatment with piperacillin-tazobactam compared with meropenem did not result in a noninferior 30-day mortality. These findings do not support use of piperacillin-tazobactam in this setting.

| | | | | |
|--|---------------|-------------|-------------------|-----|
| Infection | | | | |
| HAI | 18/107 (16.8) | 4/107 (3.7) | 13.1 (−∞ to 21.8) | .26 |
| Non-HAI | 5/80 (6.3) | 3/84 (3.6) | 2.7 (−∞ to 10.7) | |
| Appropriate empirical antibiotic therapy | | | | |
| Appropriate | 18/126 (14.3) | 5/127 (3.9) | 10.3 (−∞ to 18.0) | .70 |
| Inappropriate | 5/61 (8.2) | 2/64 (3.1) | 5.1 (−∞ to 15.2) | |
| UT vs non-UT source | | | | |
| UT | 7/102 (6.9) | 4/128 (3.1) | 3.7 (−∞ to 10.7) | .44 |
| Non-UT | 16/85 (18.8) | 3/63 (4.8) | 14.1 (−∞ to 24.5) | |
| Immune compromise ^c | | | | |
| Present | 10/51 (19.6) | 1/40 (2.5) | 17.1 (−∞ to 30.5) | .27 |
| Absent | 13/136 (9.6) | 6/151 (4.0) | 5.6 (−∞ to 12.2) | |

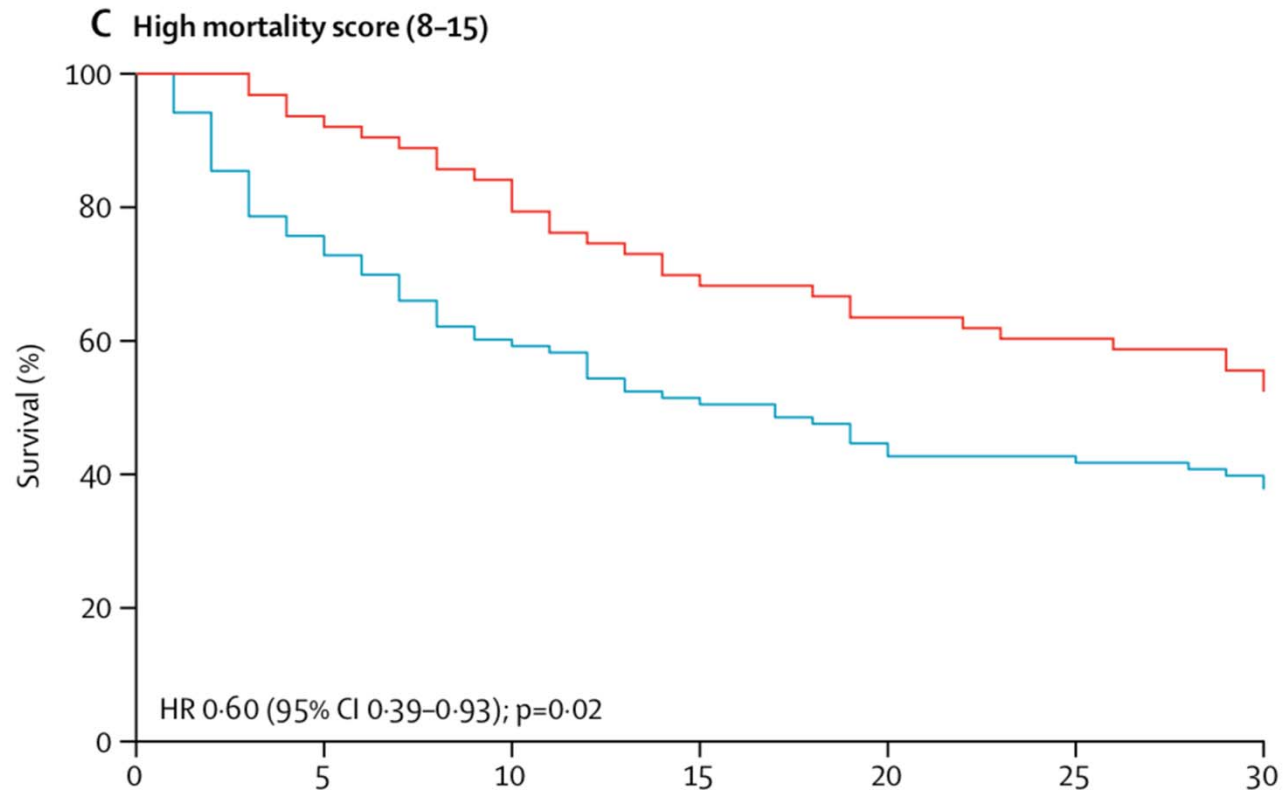
Carbapenem-Resistenz Immer in Kombination?



Evidenz für Kombinationstherapie bei CRE



Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study



| | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------|-----|----|----|----|----|----|----|
| Number at risk | | | | | | | |
| Monotherapy | 103 | 78 | 62 | 53 | 46 | 44 | 41 |
| Combination therapy | 63 | 59 | 53 | 44 | 40 | 38 | 35 |

Wann Monotherapie erwägen...



Fazit

