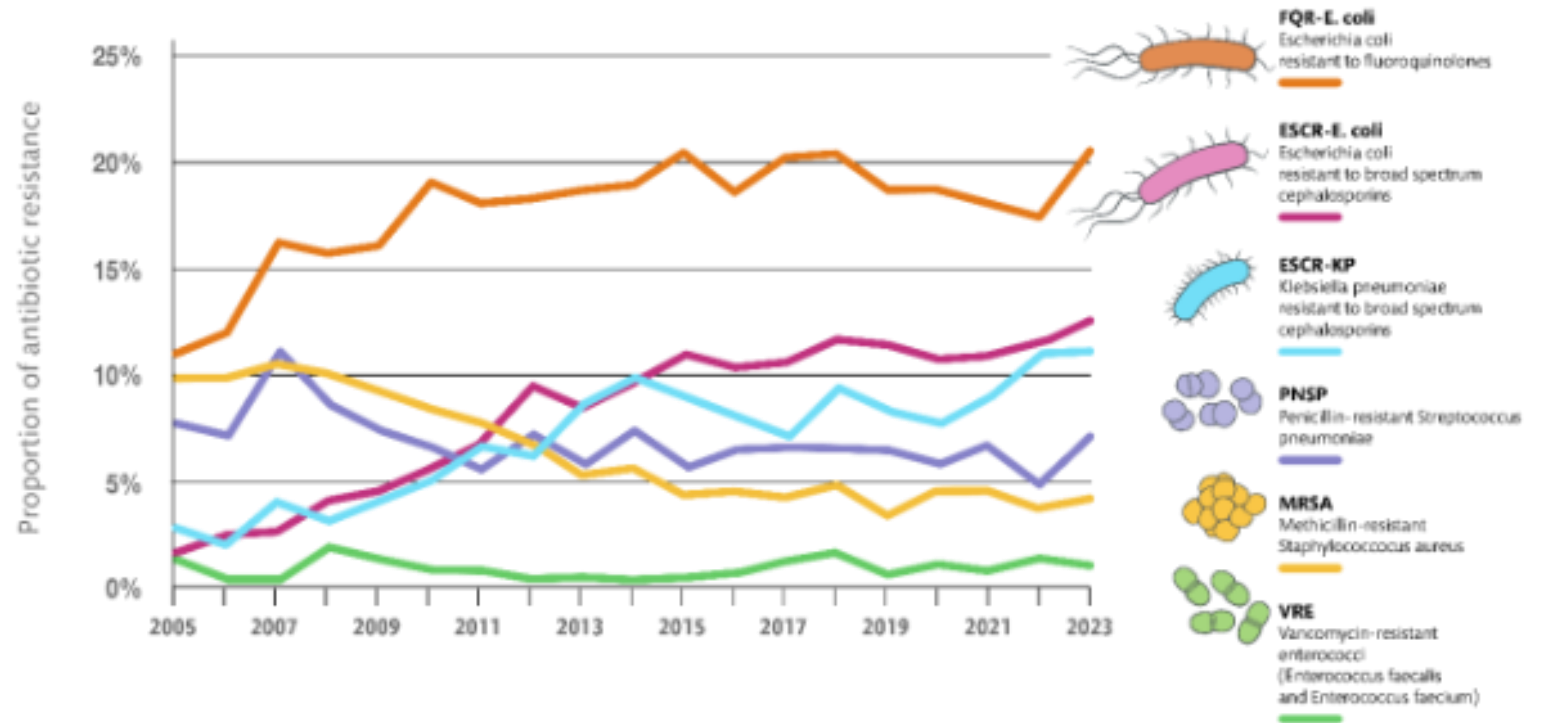


# Deep Dive - Antibiotika Resistenz



Prof Maja Weisser Rohacek

Klinik für infektiologie und Spitalhygiene; Universitätsspital Basel

# Antibiotika Resistenz

## Herausforderungen

- Die zunehmende Antibiotikaresistenz macht die Behandlung 'banaler' Infektionen schwierig
- Die Antibiotikaresistenz ist ein zentrales Problem in der 'Spitzenmedizin' (z.B. Transplantation, komplexe Chirurgie)
- Antibiotic 'pipeline' trotz grosser Initiativen mit nur wenig neuen Substanzklassen
- 'One Health' Approach und Globale Vernetzung schwierig

## Chancen

- Globale Kollaborations-/Forschungsintitiativen
- Neue nicht-antibiotika-basierte Konzepte zur Infektbehandlung
- Interventionen auf 'Host' Ebene

Prof. Maja Weisser



Leitende Aerztin Konsiliardienst  
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene  
Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Klinische Forschungs Koordinatorin  
Chronic Diseases Clinic, Ifakara, Tansania

# Patientin, 84-jährig

- Zuweisung aus einem Altersheim ans USB mit einem septischen Schock
- **Empirische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam**
- **Keine Verbesserung**
- ***Klebsiella pneumoniae*** in den Blutkulturen
- Rasche klinische Verschlechterung
- Gemäss Willen der Patientin Umstellen auf palliative Therapie

## Bakteriologische Kultur

- [1] *Klebsiella pneumoniae* (Carbapenemase produzierend): nachgewiesen

| Antibiogramm                | 1 |                           | 1 |
|-----------------------------|---|---------------------------|---|
| Ampicillin / Amoxicillin    | R | Imipenem                  | R |
| Amoxicillin - Clavulansäure | R | Meropenem ohne Meningitis | R |
| Piperacillin - Tazobactam   | R | Meropenem bei Meningitis  | R |
| Ceftazidim                  | R | Tobramycin                | R |
| Ceftriaxon ohne Meningitis  | R | Amikacin                  | R |
| Ceftriaxon bei Meningitis   | R | Cotrimoxazol              | S |
| Cefepim                     | R | Ciprofloxacin             | R |
| Ertapenem                   | R |                           |   |

## Untersuchungsergebnis







### Molekulare Abklärung der häufigsten Carbapenemasen und ESBL-Typen:

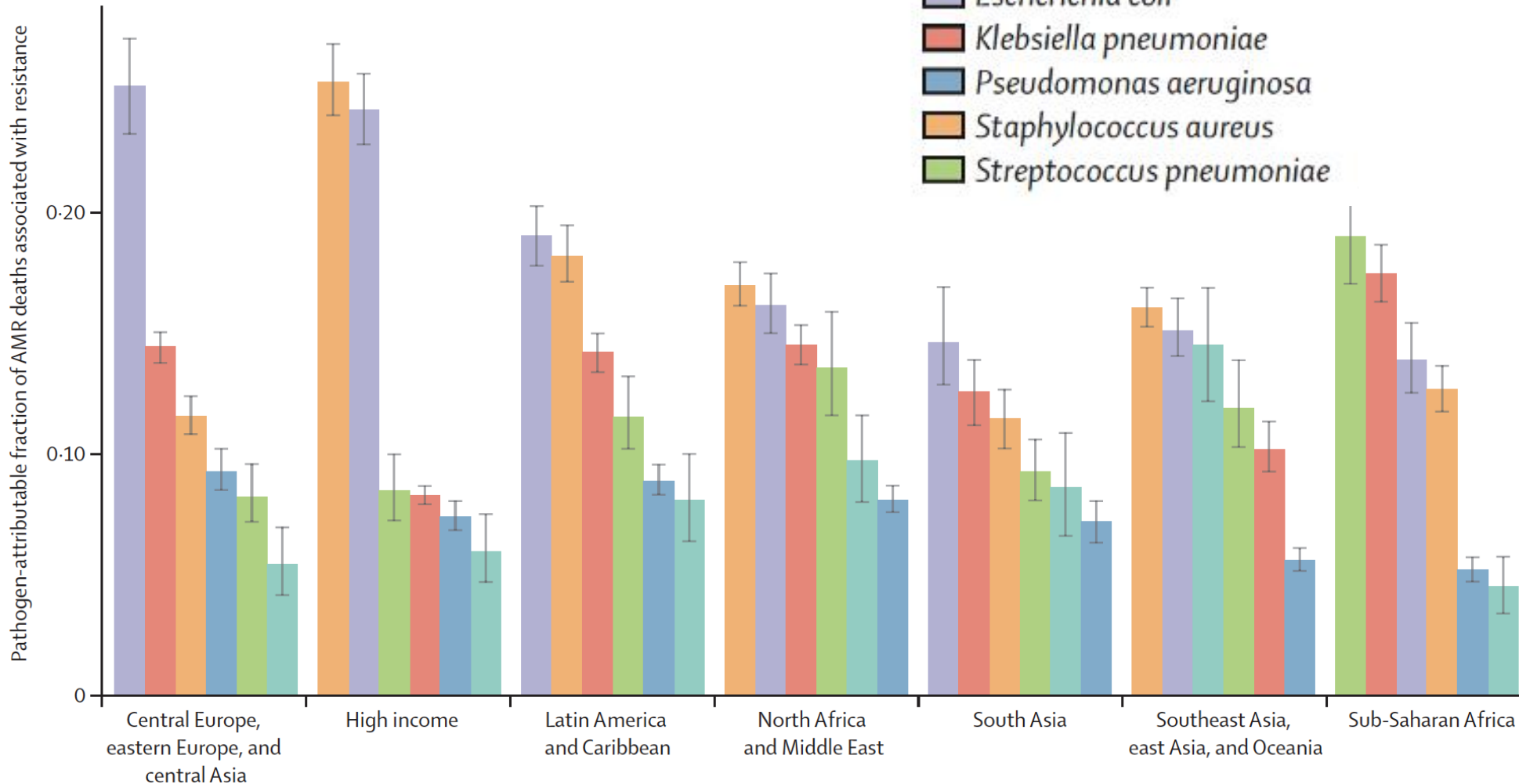
- Kein Nachweis von VIM
- NACHWEIS von NDM **New Delhi Metallobetalaktamase**
- Kein Nachweis von KPC
- NACHWEIS von OXA-48 **Carbapenemase**
- Kein Nachweis von OXA-181 (OXA-48-Variante)
- NACHWEIS von CTX-M-1-Gruppe (ESBL) **Extended spectrum betalactamase**
- NACHWEIS von CTX-M-9-Gruppe (ESBL)

# Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

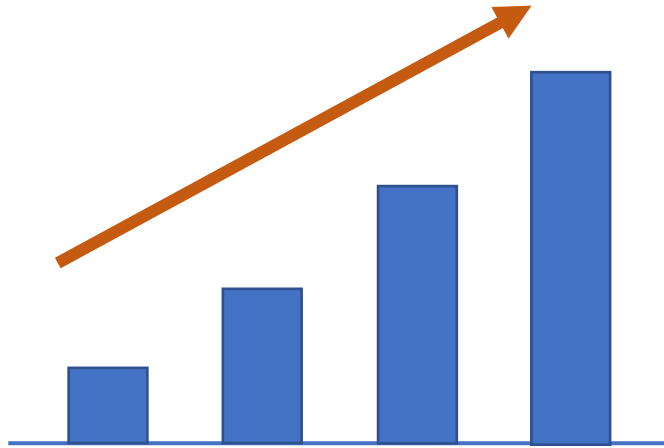
Antimicrobial Resistance Collaborators\*

## Pathogen

-  *Acinetobacter baumannii*
-  *Escherichia coli*
-  *Klebsiella pneumoniae*
-  *Pseudomonas aeruginosa*
-  *Staphylococcus aureus*
-  *Streptococcus pneumoniae*

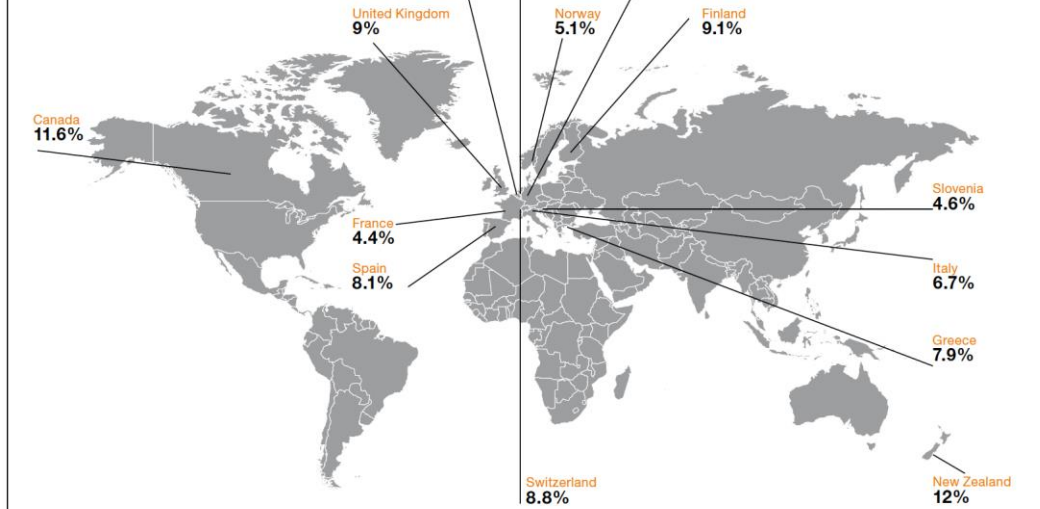


# AMR gefährdet Medizinische Erfolge

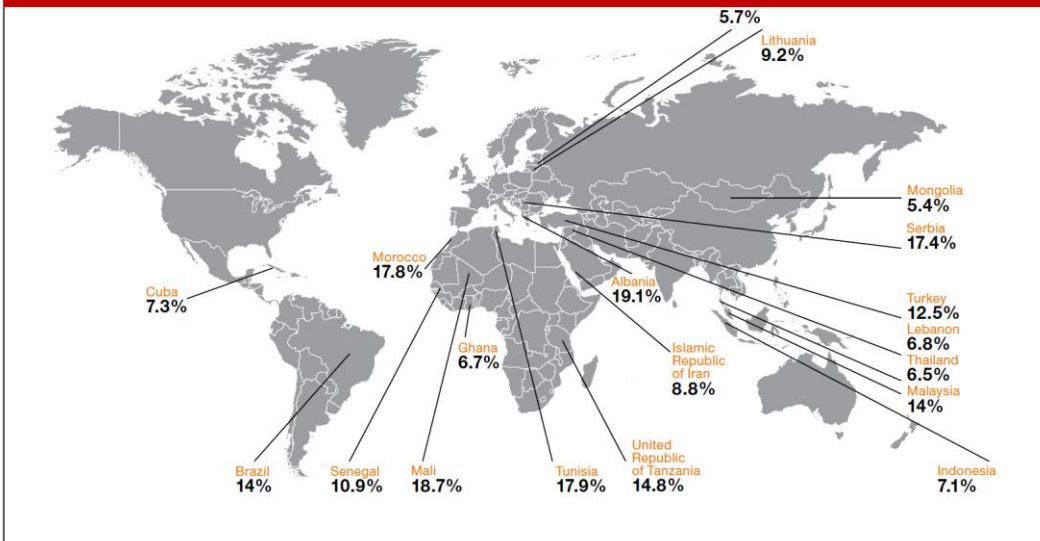


- Fortschritte in der Medizin
- Spitzenmedizin mit Transplantationen, komplexer Chirurgie etc
- Erfolg ist gefährdet durch Infekt Komplikationen

## High income countries Gepoolte Prävalenz Spital-erworbener Infektionen 7.6%



## Low Income Countries Gepoolte Prävalenz Spital-erworbener Infektionen 14.8%



# Was tun?

## Antibiotikaverbrauch reduzieren

- Antimicrobial stewardship
- One Health Approach

## Rigore Spitalhygiene

- Isolation von Patienten mit MDR-Keimen
- Screening von Risikopatienten

## Neue Antibiotika

- Antibiotika-Pipeline
- Neue Wirkmechanismen
- Phagentherapie

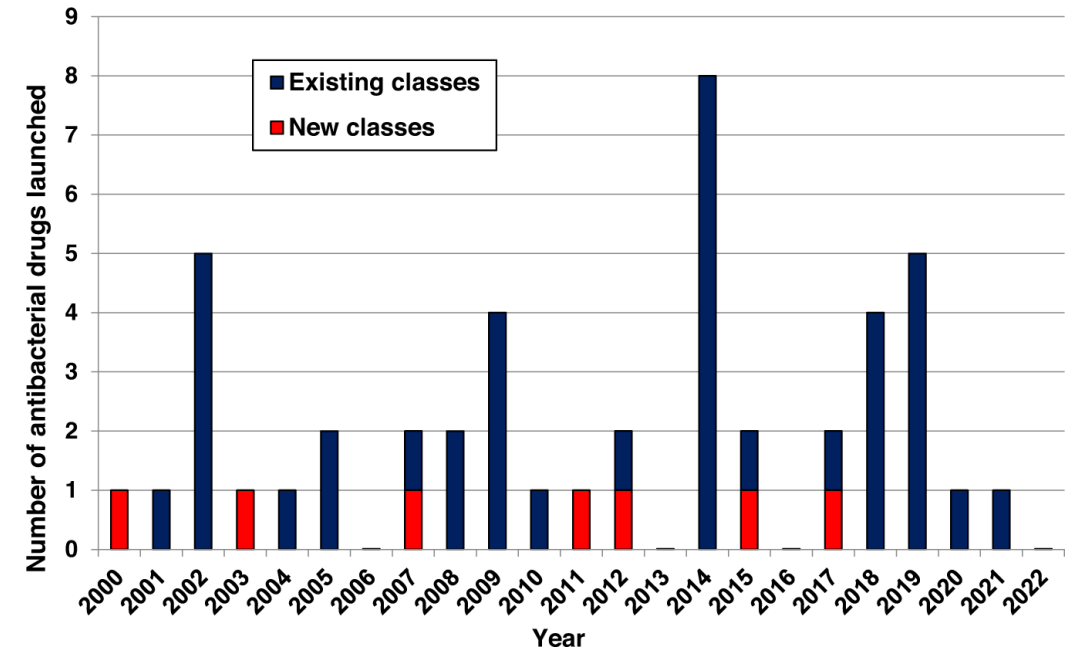
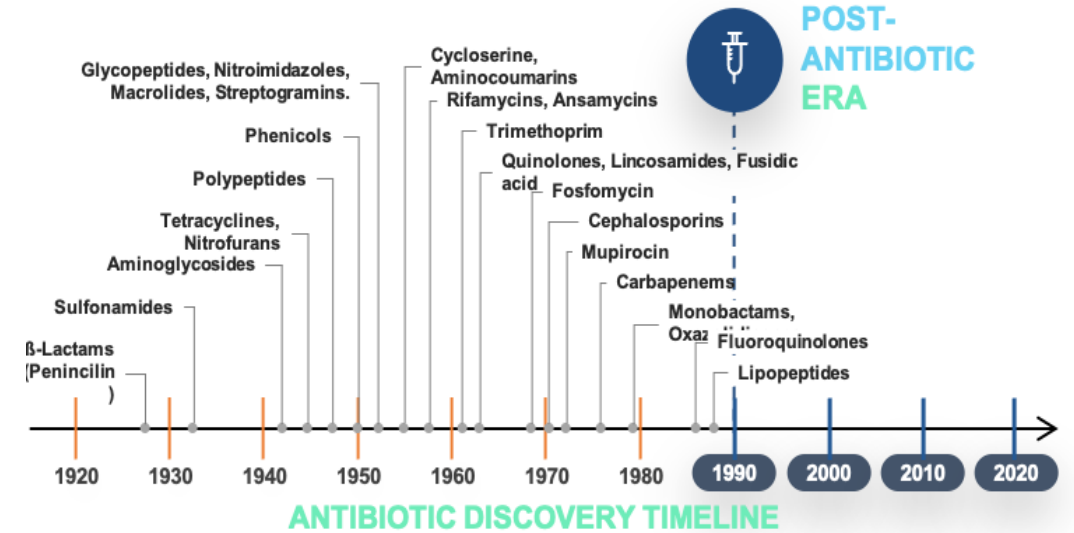
## Wirtsabwehr stärken

z.B

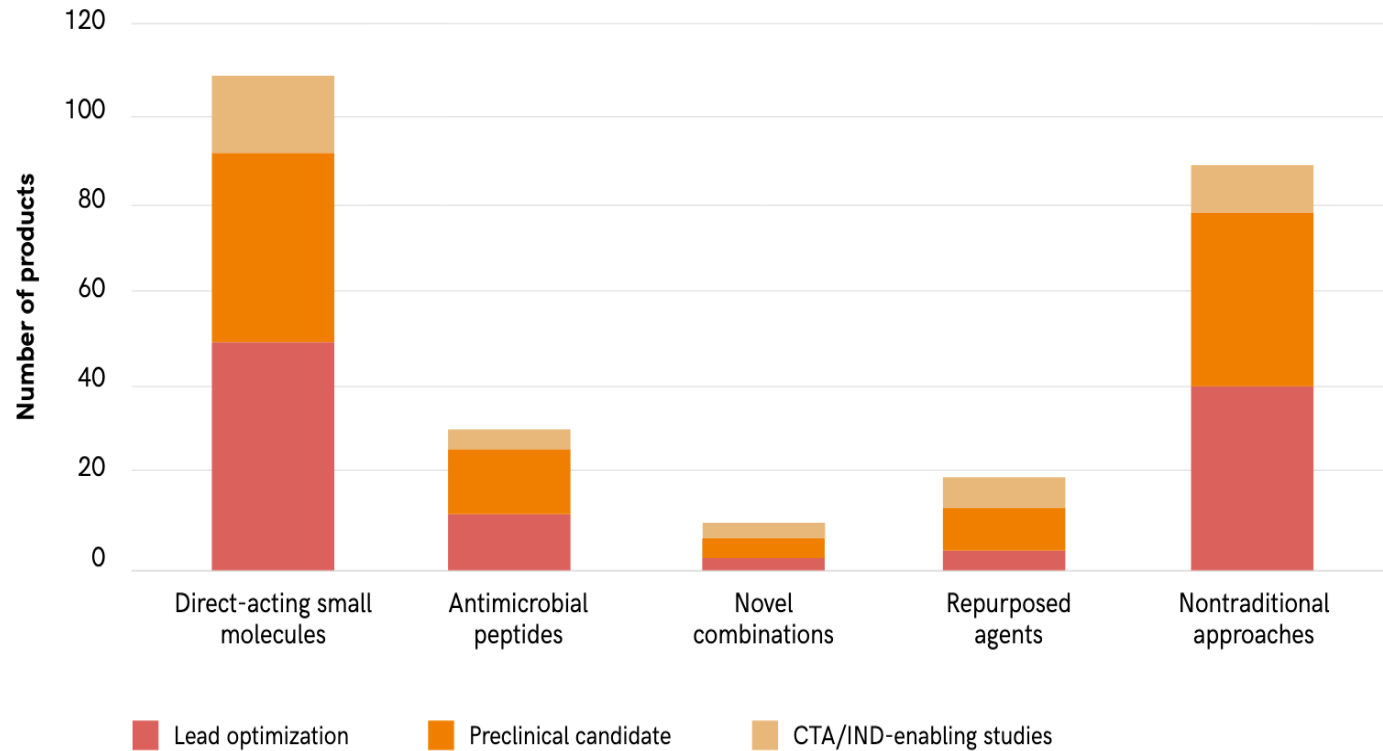
- Zelltherapien
- Mikrobiom-verändernde Therapien

# Antibiotika Zulassungen

- **Konventionelle Antibiotika:**  
Wachstumshemmung von Bakterien
- **9 neue Antibiotika (FDA and EMA)**
  - Delafloxacin
  - Vaborbactam + meropenem
  - Eravacycline, Omadacycline
  - Relebactam + imipenem/cilastatin
  - Lefamulin
  - Plazomicin
  - Pretomanid
  - Cefiderocol
- Nur **Lefamulin = neue Substanzklasse**



# Präklinische Antibiotika-Pipeline



**Article**

## A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter

01/2024

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06799-7> Karanbir S. Pahl<sup>1,4</sup>, Morgan S. A. Gilman<sup>2,4</sup>, Vadim Baidin<sup>1</sup>, Thomas Clairfeuille<sup>3</sup>, Patrizio Mattei<sup>3</sup>, Christoph Bieniossek<sup>3</sup>, Fabian Dey<sup>3</sup>, Dieter Muri<sup>3</sup>, Remo Baettig<sup>3</sup>, Michael Lobritz<sup>3</sup>, Kenneth Bradley<sup>3</sup>, Andrew C. Kruse<sup>2,3</sup> & Daniel Kahne<sup>2,3</sup>

Received: 19 December 2022  
Accepted: 30 October 2023  
Published online: 3 January 2024

Gram-negative bacteria are extraordinarily difficult to kill because their cytoplasmic

## Designing a new antibiotic to combat drug resistance

03/2024

**At a Glance**

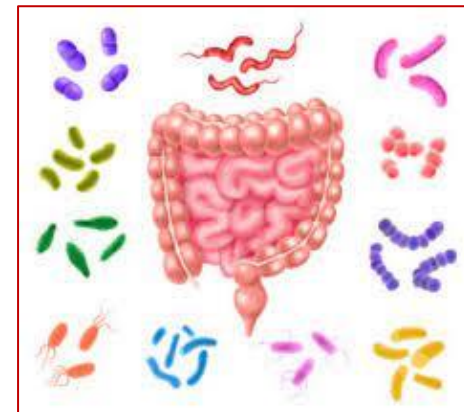
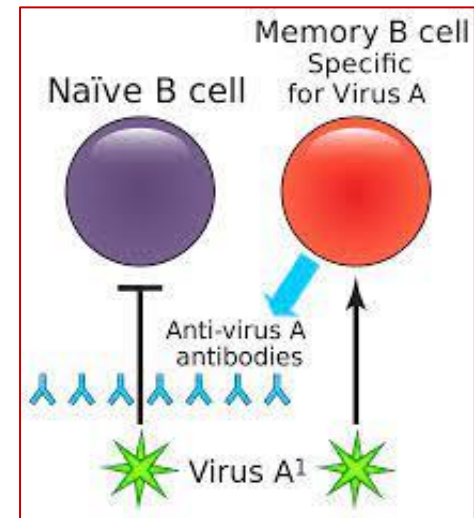
- Researchers designed a synthetic drug that shuts down protein production in a range of different bacteria.
- The new antibiotic proved effective against drug-resistant bacterial strains in mice, but hasn't yet been tested in people.

Antibiotic-resistant bacterial infections cause more than a million deaths worldwide every year. That number is expected to rise over the next decades unless new antibiotics can be developed.



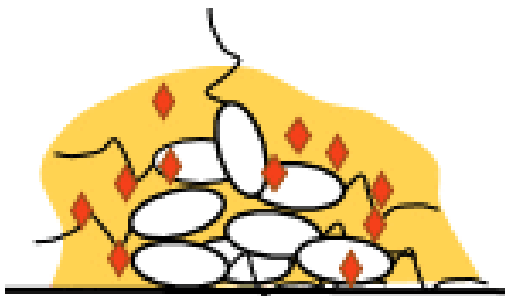
# Neue Ansätze zur Behandlung von Infektionen

- Neue Substanzen mit anderem Wirkmechanismus
- Phagentherapie
- Antivirulenz Substanzen
- Therapien die den Wirt verändern (Zelltherapien, Mikrobiom-verändernde Therapien)



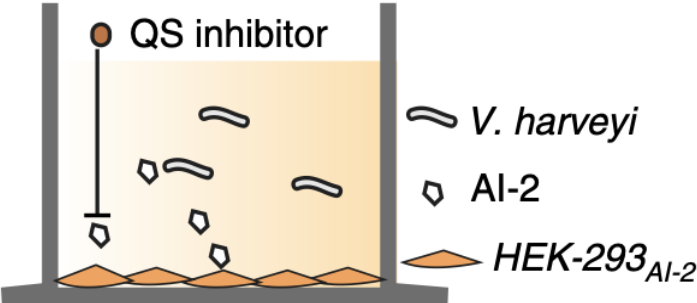
# Wiederverwendung bekannter Medikamente – z.B. 5-Fluorouracil (5-FU)

Biofilm formation triggered by quorum-sensor autoinducer-2 (AI-2)

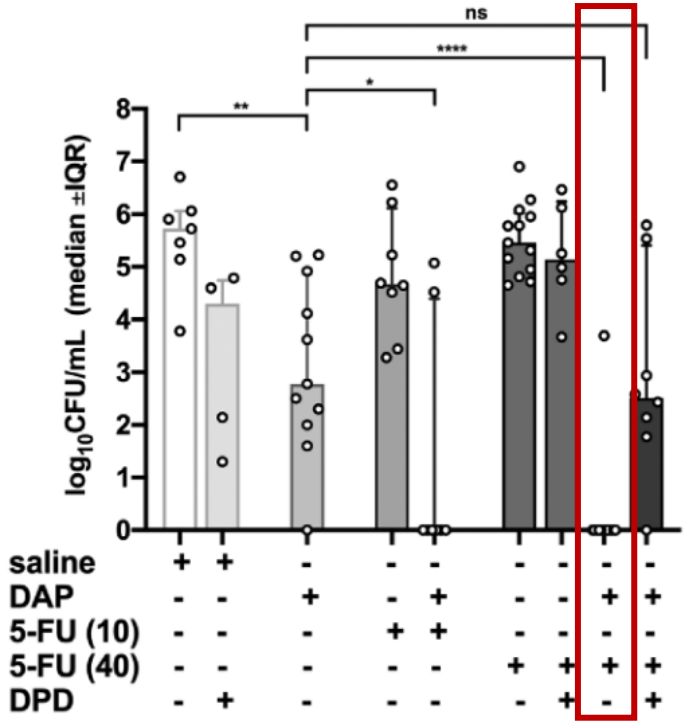
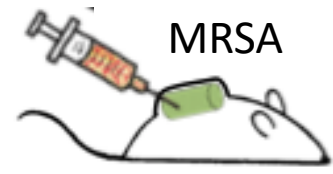


Biosynthesis mediated by MTAN and LuxS.

High-throughput screening platform for inhibition of MTAN and LuxS



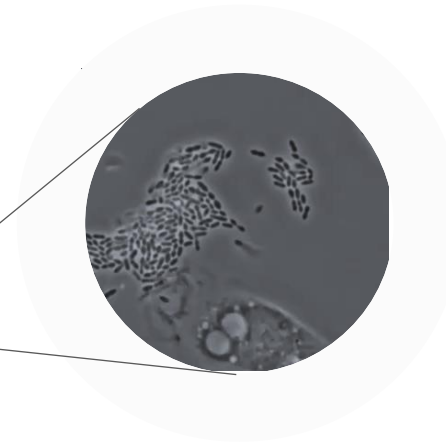
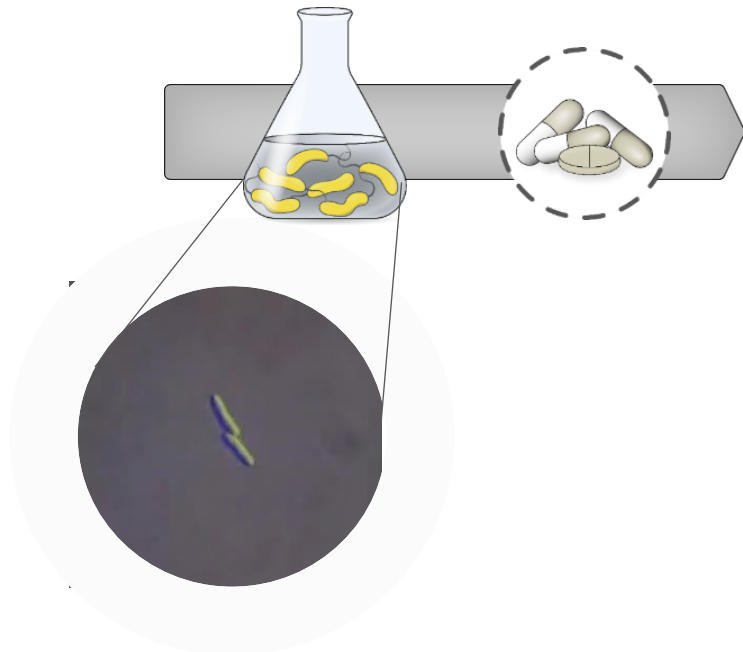
HEK-293<sub>AI-2</sub> co-express enzymes MTAN and LuxS



# AntiResist : New Approach to find new drugs

## Patient-centered paradigm shift

Conventional Approach =  
**limited** opportunities for  
discovery of antibiotics

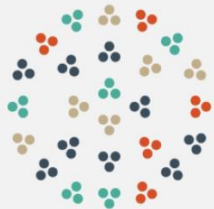


Patient-centered Approach =  
**expanded** opportunities for  
discovery of novel antibiotics  
and non-canonical strategies

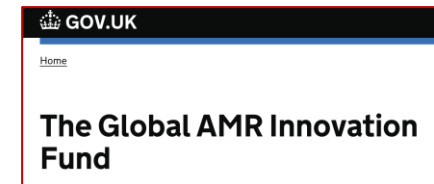
# Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023

Progress Report by the Global AMR R&D Hub & WHO

GLOBAL  
AMR R&D  
HUB



- 2021 G7 Shared Principles for the Valuation of Antimicrobial Therapeutics
- Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP)
- Global AMR Innovation Fund (GAMRIF)
- Combatting Antibiotic-Resistant Bacteria (CARB-X)



# Konklusionen

- AMR ein zunehmendes Problem auch bei uns
- Verhinderung der Verbreitung!
- Neue Antibiotika-Entwicklung
- Forschung zu neuen Ansätzen der Keimbehandlung ist im Gange, ist aber zeitintensiv



**DANKE**