

Antibiotika in der Praxis und Klinik – Konsequenzen und Strategien zur Vermeidung von Resistenzen

Colin R. MacKenzie
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene
Uniklinik Düsseldorf
28.11.2012

WIESO WERDEN BAKTERIEN RESISTENT GEGEN ANTIBIOTIKA?

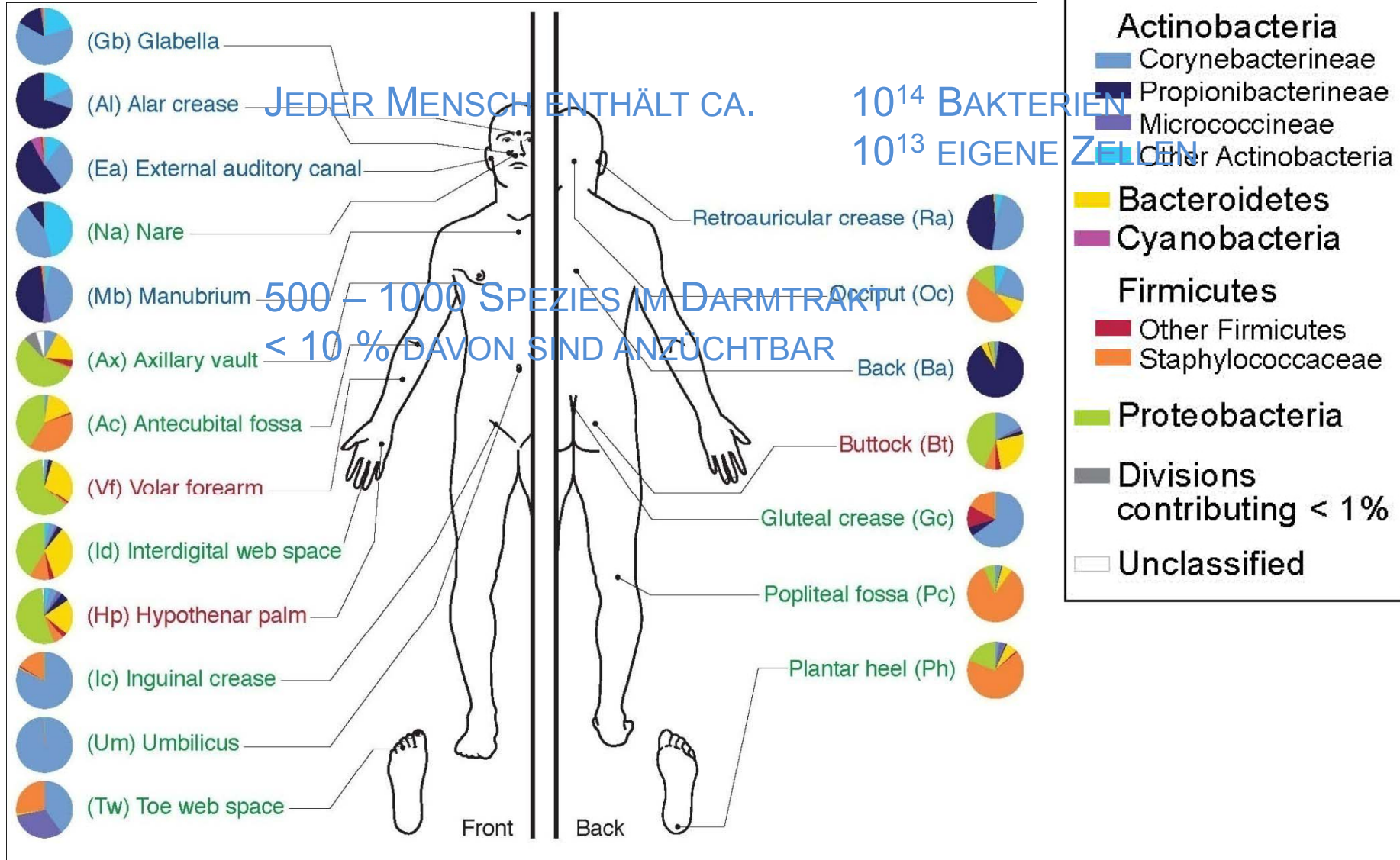
WANN WERDEN BAKTERIEN RESISTENT GEGEN ANTIBIOTIKA?

KANN DAS PROBLEM DER ANTIBIOTIKARESISTENZ VERMIEDEN WERDEN?

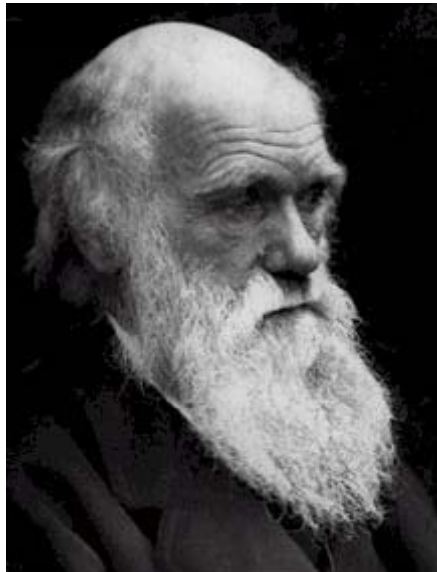
WIE GEHEN WIR MIT DEM PROBLEM UM?

WAS KANN ICH TUN?

WIE SIEHT DIE ZUKUNFT AUS?



WIESO WERDEN BAKTERIEN RESISTENT GEGEN ANTIBIOTIKA?



1809-1882



1 g Erde enthält
6 Milliarden
Bakterien

80 % der Antibiotika
im klinischen Einsatz
wurden aus Erd-
Bakterien gewonnen

LETTER

Nature, Sept 2011

doi:10.1038/nature10388

Antibiotic resistance is ancient

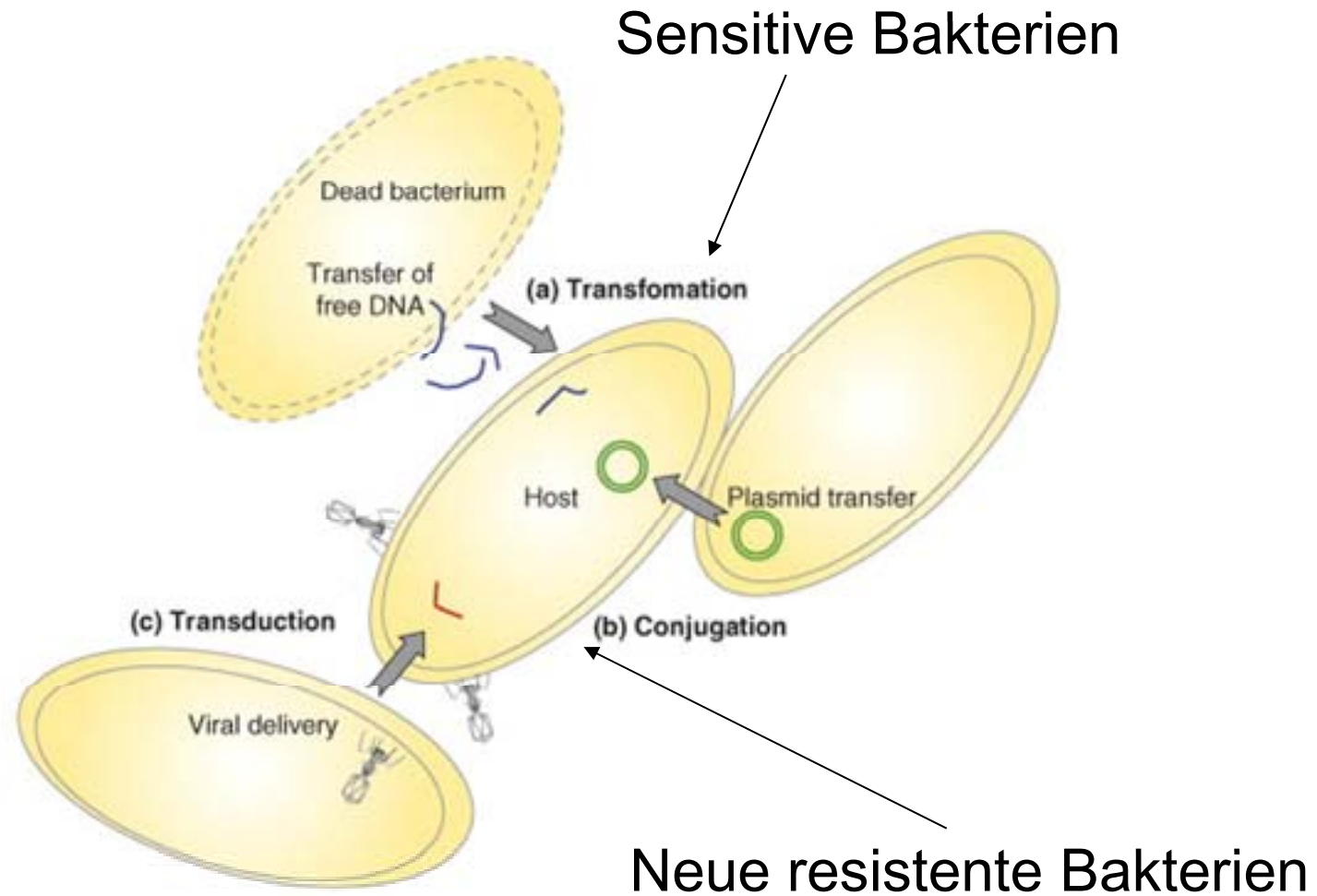
Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}



β -lactam, tetracycline, glycopeptide

The discovery of antibiotics more than 70 years ago initiated a period of drug innovation and implementation in human and animal health and agriculture. These discoveries were tempered in all cases by the emergence of resistant microbes^{1,2}. This history has been interpreted to mean that antibiotic resistance in pathogenic bacteria is a modern phenomenon; this view is reinforced by the fact that collections of microbes that predate the antibiotic era are highly susceptible to antibiotics³. Here we report targeted metagenomic analyses of rigorously authenticated ancient DNA from 30,000-year-old Beringian permafrost sediments and the identification of a highly diverse collection of genes encoding resistance to β -lactam, tetracycline and glycopeptide antibiotics. Structure and function studies on the complete vancomycin resistance element VanA confirmed its similarity to modern variants. These results show conclusively that antibiotic resistance is a natural phenomenon that predates the modern selective pressure of clinical antibiotic use.

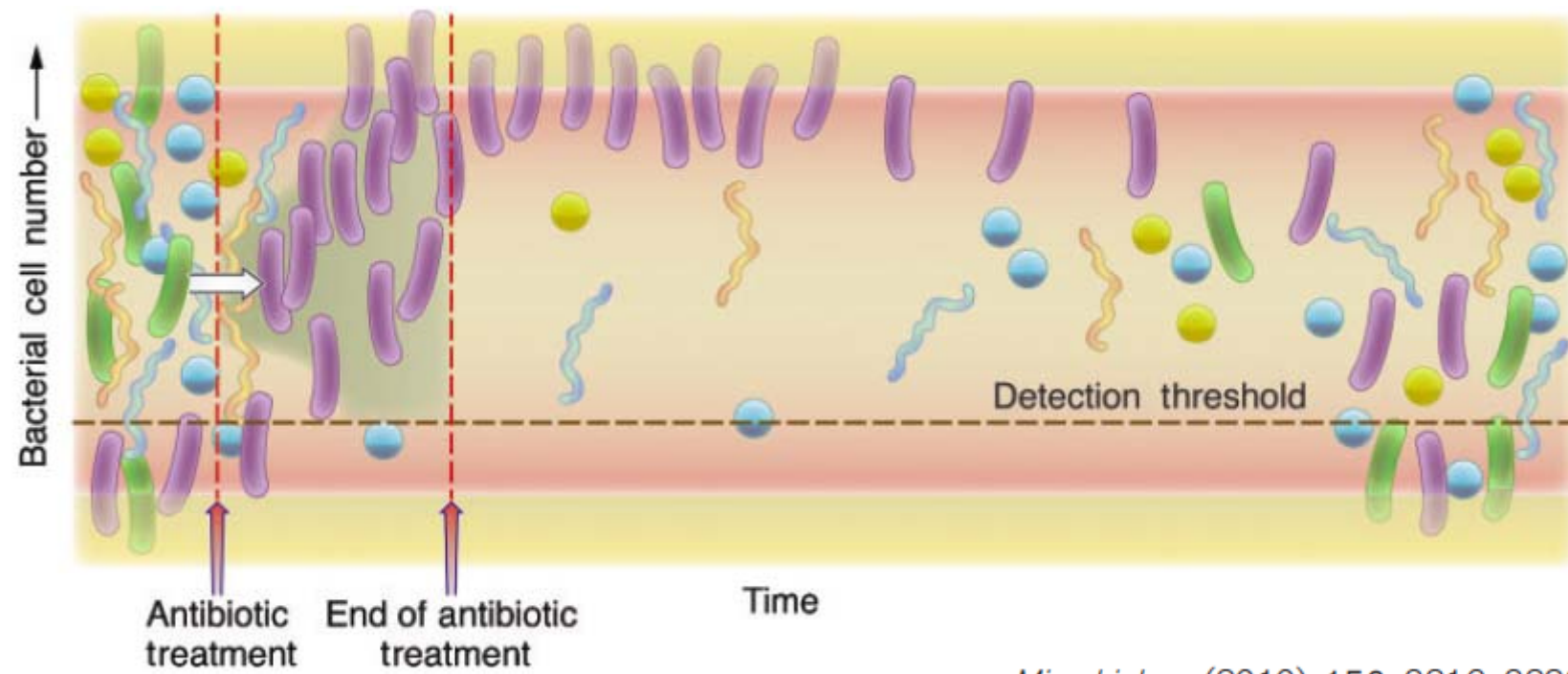
ENTSTEHUNG RESISTENTER BAKTERIEN



INTESTINALE MICROBIOME



Darmflora: ca. 100 Mrd. Bakterien / Gram Stuhl



Microbiology (2010), 156, 3216–3223

Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains

M. A. Leverstein-van Hall^{1,2}, C. M. Dierckx³, J. Cohen Stuart¹, G. M. Voets¹, M. P. van den Nieuwkerk², A. van Essen-Zandbergen³, T. Platteel^{1,4}, A. C. Fluit¹, N. van de Sande-Bruinsma², J. Scharinga¹, M. J. M. Bonten^{1,5} and D. J. Mevius^{3,6}; on behalf of the national ESBL surveillance group*

1) Department of Medical Microbiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, 2) Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, 3) Department of Bacteriology and TSEs, Central Veterinary Institute of Wageningen UR, Lelystad, 4) SALRIO, Primary Health Care Laboratory, Utrecht, 5) Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre, Utrecht and 6) Department of Infectious Diseases & Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Abstract

Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria in food-producing animals and contamination of retail meat may contribute to increased incidences of infections with ESBL-producing bacteria in humans. Therefore, distribution of ESBL genes, plasmids and strain genotypes in *Escherichia coli* obtained from poultry and retail chicken meat in the Netherlands was determined and defined as 'poultry-associated' (PA). Subsequently, the proportion of *E. coli* isolates with PA ESBL genes, plasmids and strains was quantified in a representative sample of clinical isolates. The *E. coli* were derived from 98 retail chicken meat samples, a prevalence survey among poultry, and 516 human clinical samples from 31 laboratories collected during a 3-month period in 2009. Isolates were analysed using an ESBL-specific microarray, sequencing of ESBL genes, PCR-based replicon typing of plasmids, plasmid multi-locus sequence typing (pMLST) and strain genotyping (MLST). Six ESBL genes were defined as PA (*bla_{CTX-M-15}*, *bla_{CTX-M-14}*, *bla_{SHV-12}*, *bla_{TEM-52}*, *bla_{CTX-M-2}*, *bla_{CTX-M-1}*): 35% of the human isolates contained PA ESBL genes and 19% contained PA ESBL genes located on IncI plasmids that were genetically indistinguishable from those obtained from poultry (meat). Of these ESBL genes, 86% were *bla_{CTX-M-15}* and *bla_{CTX-M-2}* genes, which were also the predominant genes in poultry (78%) and retail chicken meat (75%). Of the retail meat samples,

94% contained ESBL-producing isolates of which 39% belonged to *E. coli* genotypes also present in human samples. These findings are suggestive for transmission of ESBL genes, plasmids and *E. coli* isolates from poultry to humans, most likely through the food chain.

94 % der
Fleisch-Proben
enthielten
ESBL-
produzierende
Isolaten

BESITZE GENE, MÖCHTE REISEN...



Walsh et al., 2010, JAA

Studie des Ministerium für Klimaschutz, Umwelt,
Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes
NRW (2011):

- 96,4 % der Tiere aus den untersuchten Bestände
(Hähnchenmast) erhielten Antibiotika
- bis zu 8 verschiedene Antibiotika pro Tier
- im Durchschnitt 7,3 Tage (>53 % nur 1 bis 2 Tage, in
einzelfällen bis 26 Tage)

KANN ANTIBIOTIKA-RESISTENZ VERMIEDEN WERDEN?

DIREKTE KORRELATION ZWISCHEN ANTIBIOTIKA-VERBRAUCH UND RESISTENZ

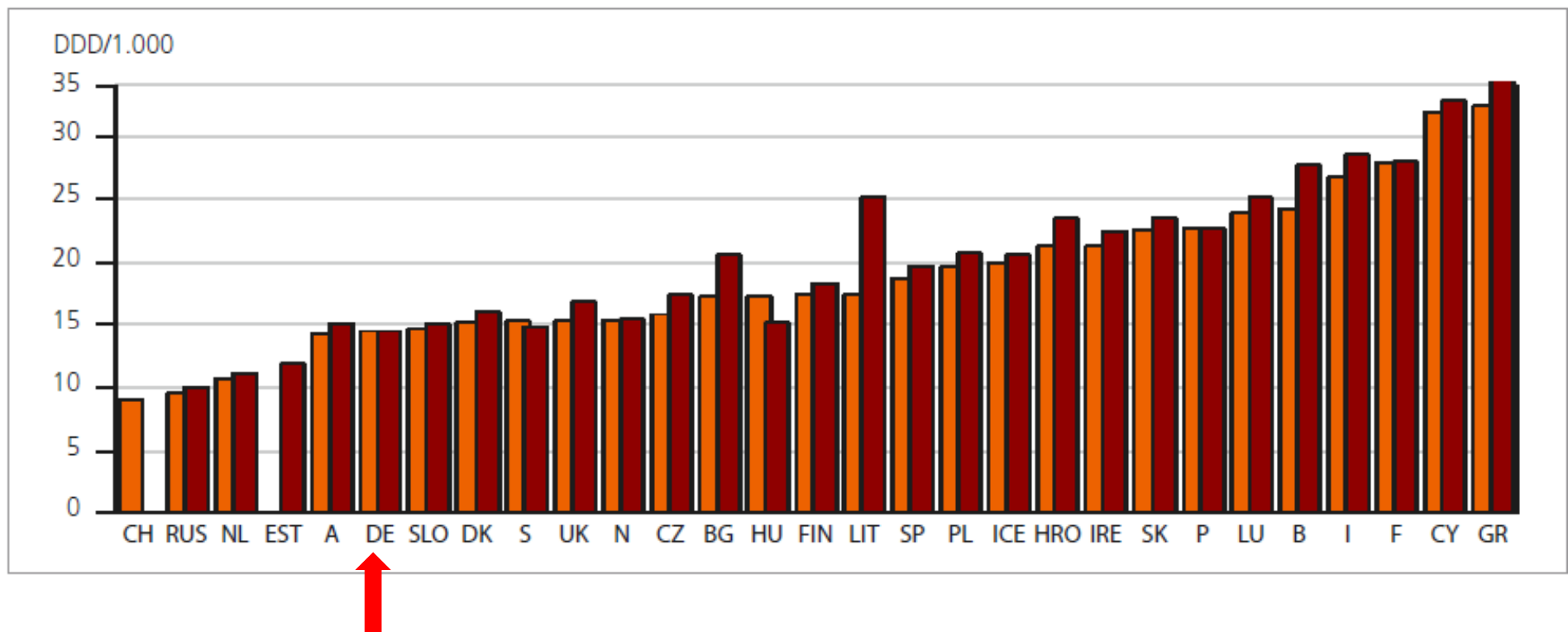
30 – 50 % DER ANTIBIOTIKA-THERAPIEN SIND FALSCH

- NICHT NÖTIG (FALSCHER INDIKATION)
- FALSCHES ANTIBIOTIKUM
- ZU LANGE
- FALSCHER DOSIS (ZU NIEDRIG)

ES GIBT KEINE ANTIBIOTIKA FÜR LEICHTE/SCHWERE INFESTIONEN!
ANTIBIOTIKA SIND GEGEN DEN ERREGER RICHTET!

VOR 20 JAHREN WAREN 5 % DER BAKTERIEN BEI ZAHN-ABSZESSEN ANTIBIOTIKA-RESISTENT
1990 – 50 % DER GETESTETEN BAKTERIEN SIND RESISTENT

Ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte, 2006 und 2008



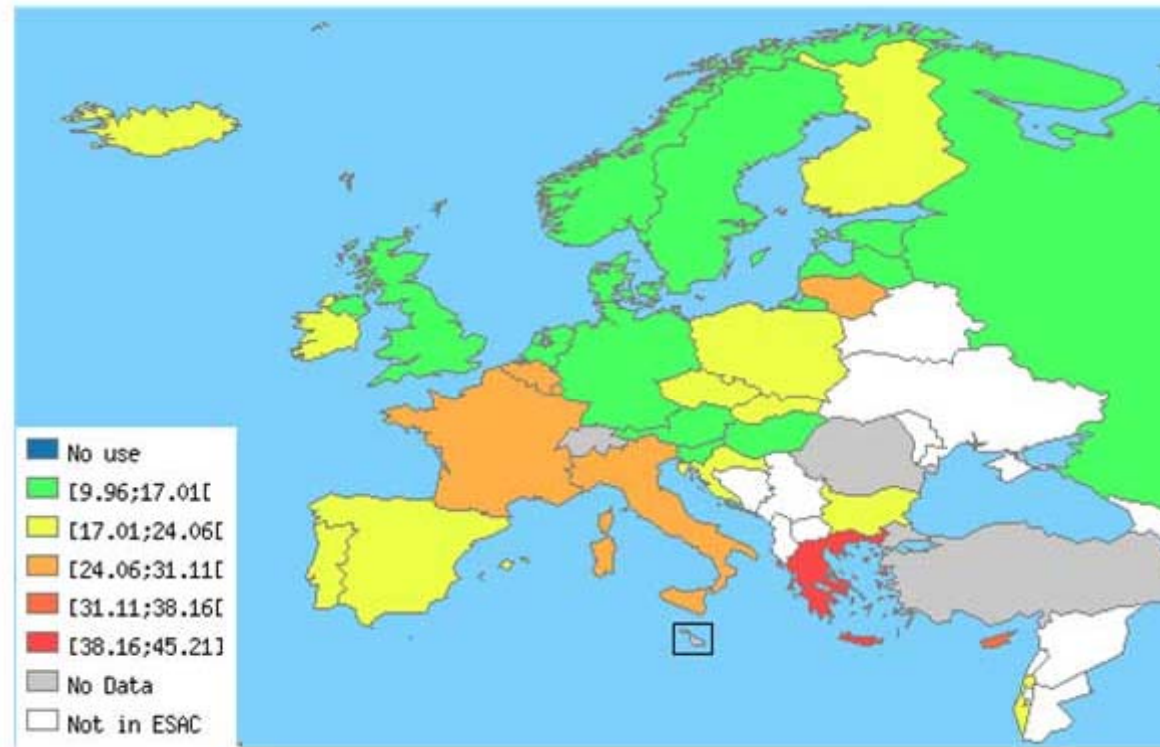
WHO, Germap 2010

Änderung in ambulanten Versorgungsvolumen 2003 bis 2008

	Änderung
Basispenicilline (Oralpenicilline, Aminopenicilline)	-4%
Tetracycline	-8%
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	+62%
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	+11%
Chinolone	+34%
Folsäureantagonisten	-18%
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	+26%
Erythromycin und andere ältere Makrolide	-33%
Lincosamine/Streptogramine/Fusidinsäure	-4%
Breitspektrum- β -Lactame	+21%
Alle Antibiotika	+5%

Antibiotika-Verordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Fachgruppen, 2008

Facharztgruppe	Verordnete Antibiotika-DDD pro Facharzt
HNO-Ärzte	5.775
Urologen	5.191
Allgemeinmediziner	4.739
Kinderärzte	4.388
Hautärzte	2.660
Internisten	2.415



ESAC – European Surveillance of Antibiotic Consumption

1995

	Ampicillin	Ceftriaxon	Ofloxacin	Co-Trim
<i>E. coli</i>	64	99	95	71

2010

	Ampicillin	Ceftriaxon	Ciprofloxacin	Co-Trim
<i>E. coli</i>	39	84	63	55

% empfindlich

Therapie

Neue Leitlinien basieren auf den Guidelines der IDSA und ESCMID von März 2011

Berücksichtigen die bedrohliche Zunahme von Antibiotika-Resistenz und sog. Kollateralschaden durch ungezügelter Antibiotika-Einsatz

Dtsch Arztebl 2011; 108(24): 415–23

Clin Infect Dis 2011; 52: e103

KLINISCHE LEITLINIE

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Florian M. E. Wagenknecht, Udo Heyme, Martin Kasse, Reinhard Furtstuck, Kurt G. Naber, Guido Schliemann

ZUSAMMENFASSUNG

Häufigste Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im ambulatorischen Bereich. Zunehmende Antibiotikaresistenzen und ein wachsender Einfluss des mikrobiologischen Informationswissens auf die klinische Praxis und die klinische Entscheidungsfindung machen die Aktualisierung der S3-Leitlinie notwendig gemacht.

Methodik: Zur Themenkomplex HWI wurden systematische Literatursuchen in den Datenbanken Cochrane Library und Medline durchgeführt. Dabei wurden relevante Studien identifiziert, die in der Leitlinie der IDSA und ESCMID von März 2011 als Grundlage für die Leitlinienentwicklung HWI zählten die akute unkomplizierte Zystitis (AUZ) und die akute unkomplizierte Pyelonephritis (AUP). Die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums richtet sich nach folgenden Überlegungen: dem individuellen Risiko des Patienten und der Antibiotikawirkstoffwahl, dem Erregerspektrum und der Antibiotikakomplexität, der nachgewiesenen Effektivität der antimikrobiellen Substanz, den pharmakologischen Auswirkungen sowie den Nebenwirkungen. Die Implementierung dieser Kriterien führt dazu, dass Ceftriaxonol, Fosfomycin und Fluorchinolone nicht mehr als Mittel der ersten Wahl für die empirische Therapie der AUZ empfohlen werden können. Stattdessen wird zur Gabe von Fosfomycin, Trimethoprim, Nitrofurantoin oder Pivmecillinam geraten. Für die orale Erstlinientherapie der AUP werden weiterhin Fluorchinolone in hoher Dosis empfohlen. Intravenöse Bakterien (IVB) sollten nur in wenigen Situationen wie in der Schwangerschaft oder vor nichtfalschlicherweise behandelten entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden.

Bildungsziele: Die S3-Leitlinie „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“ beschreibt einen verantwortungsvollen Gebrauch von Antibiotika bei diesen häufigen Infektionen. Damit soll eine nachhaltige Verbesserung der Therapie erreicht werden.

» Zielsetzung

Wagenknecht FM, Heyme U, Kasse M, et al.: Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. Dtsch Arztebl 2011; 108(24): 415–23. DOI: 10.1055/s-0011-1001106

MEDIZIN

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten Infektionen im ambulatorischen Bereich. Sie sind nach den Atemwegsinfektionen der häufigste Grund für Antibiotikaverreibungen. Die Leitlinie der IDSA und ESCMID von März 2011 zählen die akute unkomplizierte Zystitis (AUZ) und die akute unkomplizierte Pyelonephritis (AUP). Das Resistenzniveau von Erregern unkomplizierter HWI hat sich in letzter Zeit signifikant erhöht. Weiterhin hat sich ein Resistenzniveau für Kollateraleffekte systemisch applizierter Antibiotika gebildet. Verschiedene Antibiotikaklassen üben einen unterschiedlichen Selektionsdruck auf die an der Infektion beteiligten bakteriellen Erreger aus, aber auch auf die nicht beteiligten Standortflora. Diese Erkenntnis hat international zu einer Neubewertung der Therapieempfehlungen bei unkomplizierten HWI geführt (1–3).

Die S3-Leitlinie HWI zielt auf Implementierung von evidenzbasierten Leitlinien ab:

- Diagnostik und Therapie von unkomplizierten HWI,
- dem rationalen Einsatz antimikrobieller Substanzen,
- der Verwendung eines einseitigen Einsatzes bestimmter Antibiotikaklassen und damit
- der Vermeidung der Entwicklung von Resistenzen.

In der vorliegenden Publikation liegt der Fokus auf den Empfehlungen zu Epidemiologie, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller entzündlicher erkrankter HWI bei erwachsenen Patienten. Die Diagnostik wurde bereits in einer früheren Arbeit behandelt (4). Adressaten der Leitlinie sind

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Mittel der ersten Wahl (A)		
Fosfomycin-Trometamol	3 000 mg 1 x	1 Tag
Nitrofurantoin* ¹	50 mg 4 x tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT* ¹	100 mg 2 x tgl.	5 Tage
Pivmecillinam* ²	200 mg 2 x tgl.	7 Tage
Pivmecillinam* ²	400 mg 2 x tgl.	3 Tage
Mittel der zweiten Wahl (B)		
Ciprofloxacin	250 mg 2 x tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin RT	500 mg 1 x tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250 mg 1 x tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400 mg 2 x tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200 mg 2 x tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100 mg 2 x tgl.	3 Tage
Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (E.-coli-Resistenz < 20 %) (B)		
Cotrimoxazol	160/800 mg 2 x tgl.	3 Tage
Trimethoprim* ³	200 mg 2 x tgl.	5 Tage

IDSA / ESCMID Guidelines

3

1

4

5

6 (oder anderes β -Laktam-Antibiotikum)

2 (wenn Resistenz $\leq$ 20 %)

15 Jahre altes Mädchen

Grippale Symptome seit 2 Tagen

Fieber (39°C)

Husten und Gliederschmerzen

das Mädchen sieht krank aus,
Kreislauf o. B.

Lungen – frei, keine Tachypnoe

Diagnose:

Virale Infektion +/- Bronchitis
Grippe

Husten hat sich am folgenden Tag verschlimmert – wurde eitrig

deutliche Tachypnoe - kann nur in kurzen Sätzen reden

Fieber 39°C



Wurde ins Krankenhaus eingewiesen

stirbt nach 2 Tagen im respiratorischen Versagen

Autopsie: nekrotisierende Pneumonie

Influenza A-Virus

Staphylococcus aureus

Parvovirus B19

Staphylococcus aureus

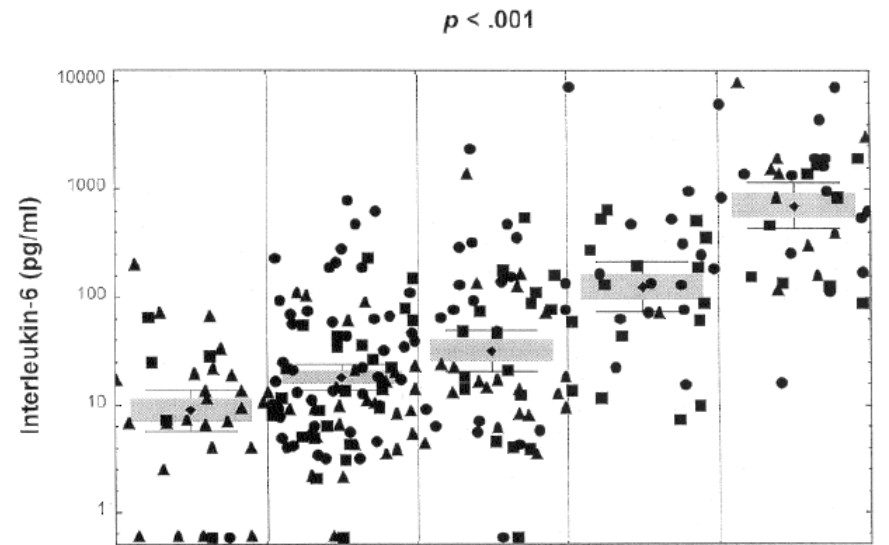
PVL-Toxin ⁺ - Panton-Valentin-Leukocidin

Wie entscheide ich, wann ein Patient ein Antibiotikum braucht?
oder „Die Suche nach dem Wunderparameter“

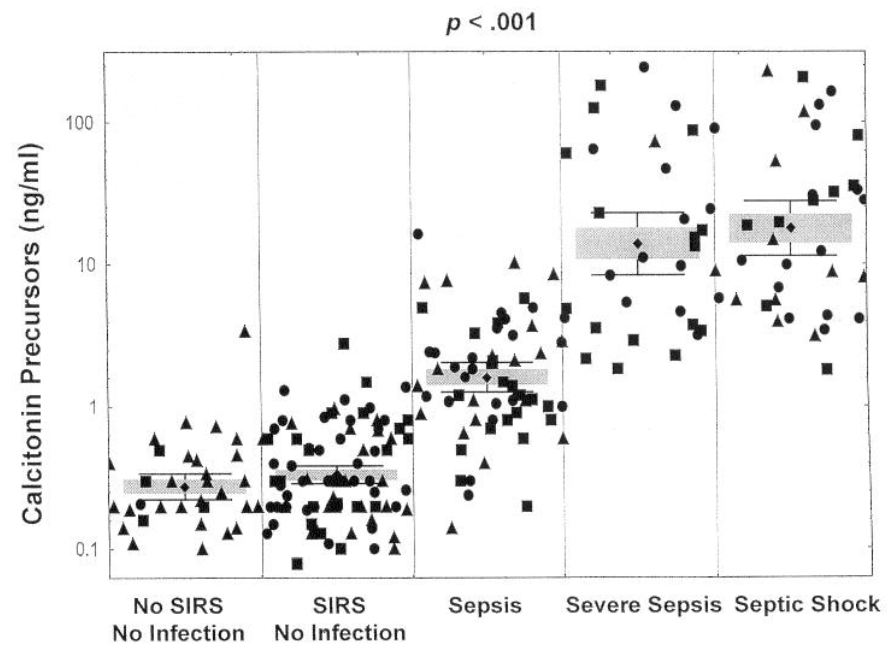
Bedeutung der „Entzündungsparameter“ bei der Entscheidung
Parameter:

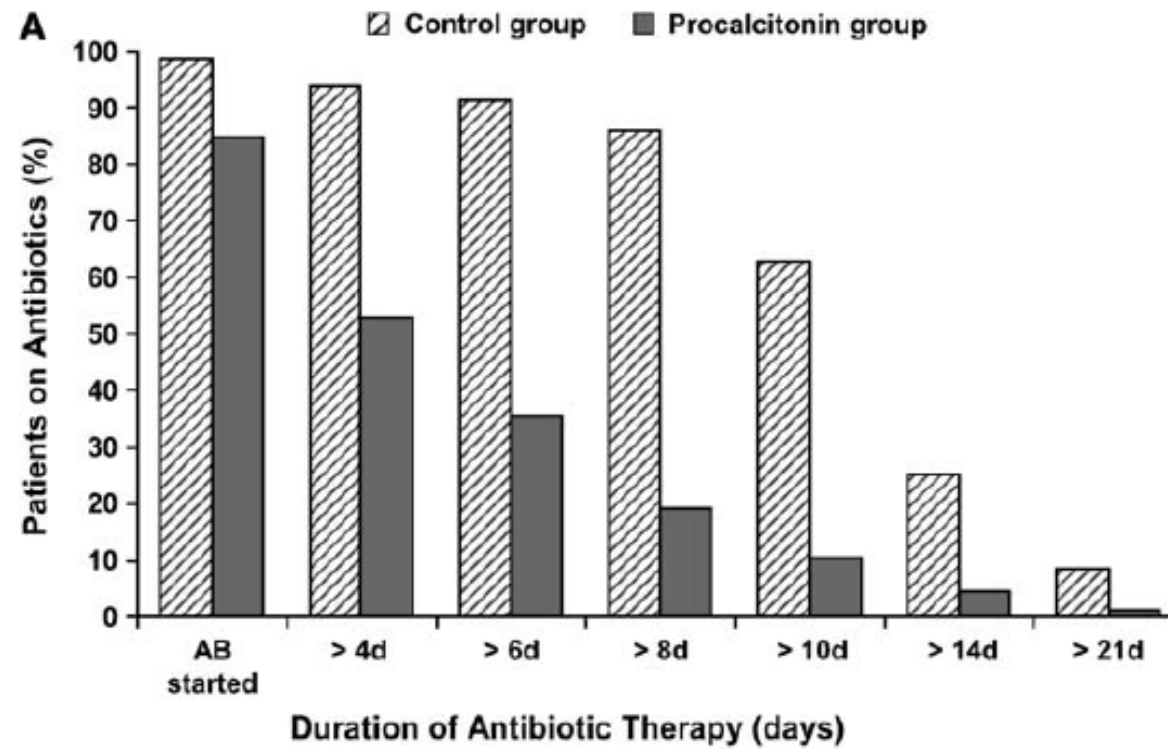
- Leukozytenzahl (kleines Blutbild)
- Differential-Blutbild (großes Blutbild)
- BSG
- CRP
- PCT
- andere Biomarker

IL-6
(CRP)



PCT





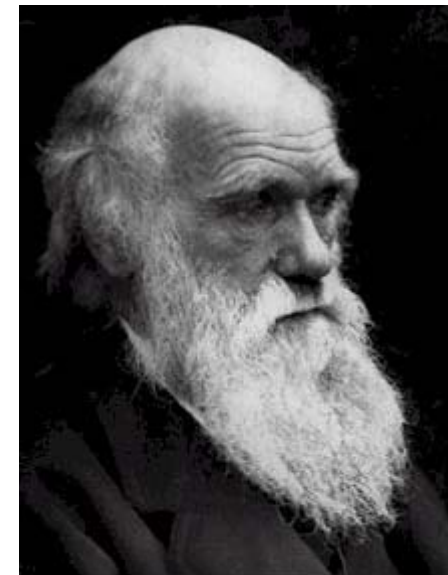
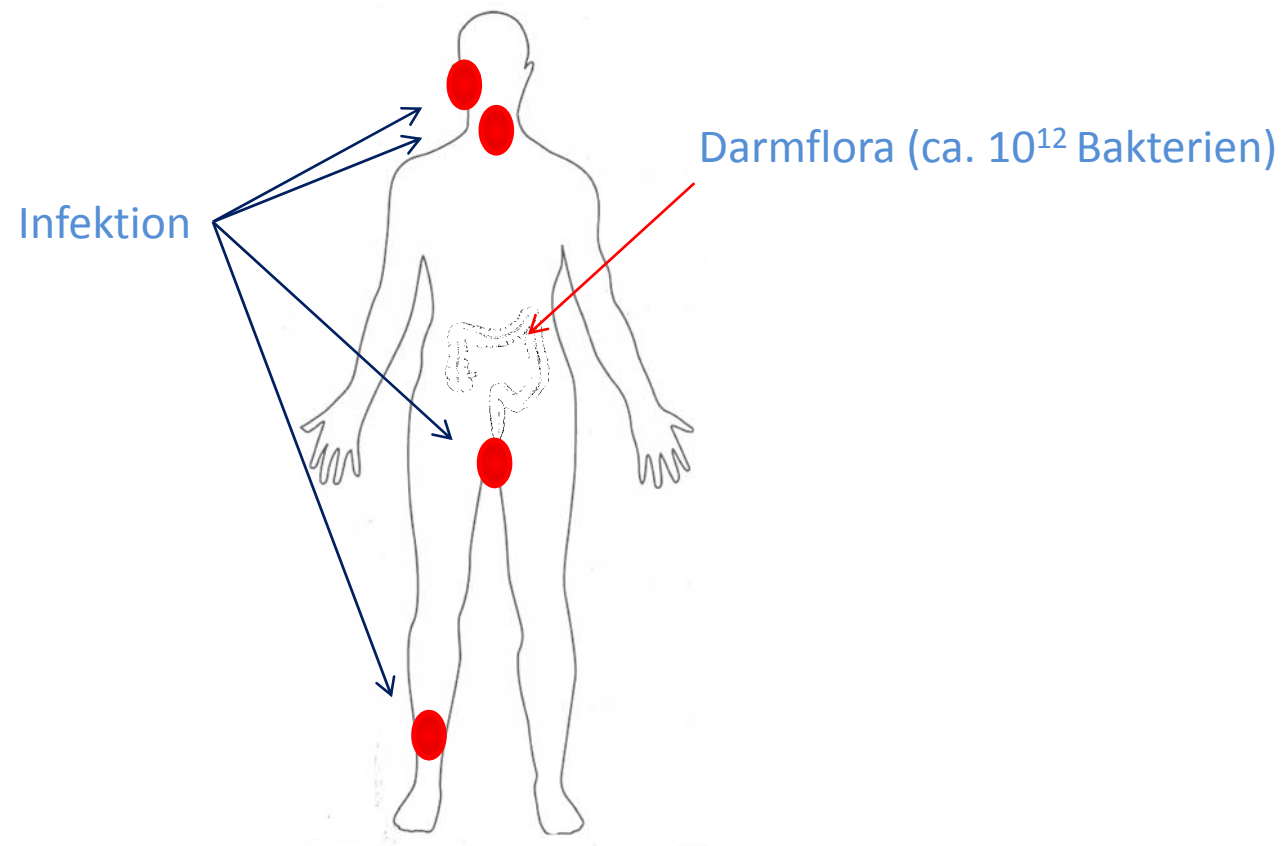
Fazit

Es gibt keinen wegweisenden Parameter für die Entscheidung, ob eine Infektion vorliegt

also.... viele Antibiotika werden „unnötigerweise verordnet“

Wie lange soll man Antibiotika geben?

Je länger der Selektionsdruck besteht, desto größer sind die Chancen, eine resistente Mutante zu selektionieren



„Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients“

Costelloe, BMJ: May, 2010

Patienten, die in der ambulanten Versorgung Antibiotika erhielten ,
hatten resistente Bakterien im Darmtrakt bis zu einem Jahr nach
Antibiotikagabe

Antibiotika waren für respiratorische Infektionen oder HWI
verabreicht worden

Wie kann man den Antibiotika-Verbrauch reduzieren?

1. „Antibiotic Stewardship“

von oben - Verordnungsregeln

von unten - Aufklärungsarbeit

2. Leitlinien (v. A. Prophylaxe)

3. Reduktion der nosokomialen Infektionen

Hygienemaßnahmen

Lokale Resistenzdaten

aus dem mikrobiologischen Labor



Robert Koch-Institut: ARS

<https://ars.rki.de>, Datenstand: 10.07.2012

Parameter:

Erreger:	Escherichia coli	Materialgruppe:	Alle
Versorgungsbereich:	ambulante Versorgung	Fachrichtung:	Innere Medizin / Allgemeinmedizin
Zeitraum:	Jahr 2011	Stationstyp:	Alle
		Versorgungsstufe:	Alle

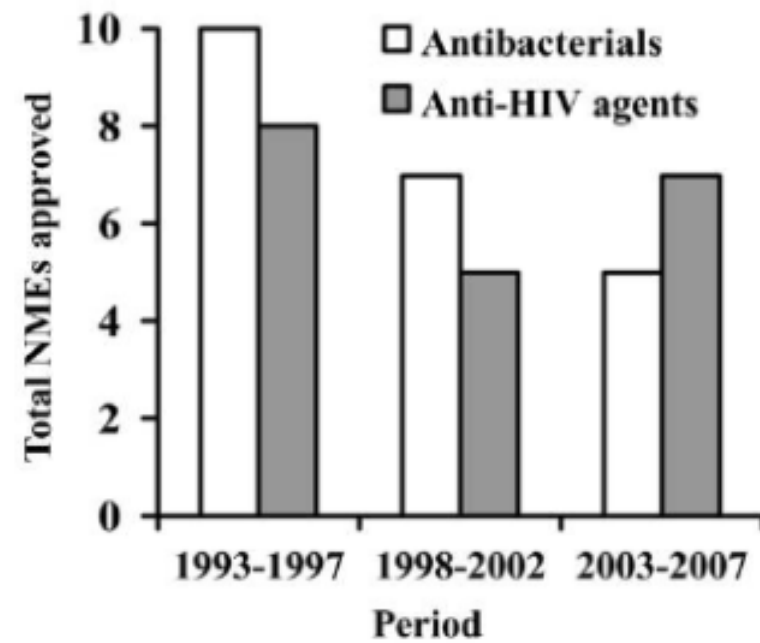
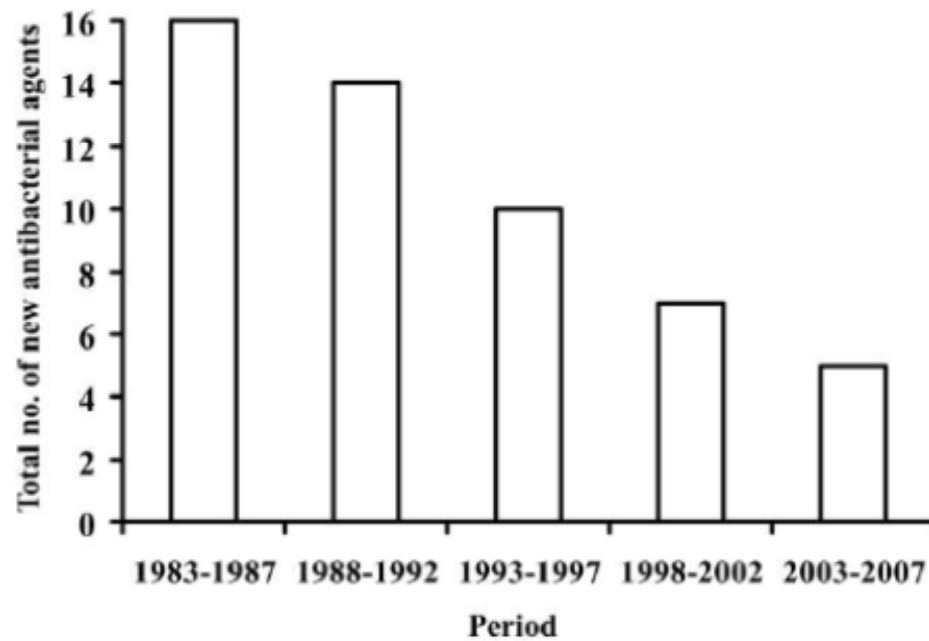
Datenstand: 03.07.2012

Antibiotikum	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Amoxicillin	5553	44.5	39	0.3	6881	55.2	1247
Amoxicillin/Clavulansäure	2777	21.8	817	6.4	9142	71.8	1273
Ampicillin	5575	43.6	24	0.2	7182	56.2	1278
Ampicillin/Sulbactam	4327	21.1	1612	7.9	14582	71.1	2052
Piperacillin	9151	43.7	26	0.1	11751	56.1	2092
Piperacillin/Tazobactam	1717	9.0	1653	8.7	15739	82.4	1910

Ciprofloxacin	4597	18.2	114	0.5	20550	81.4	25261
Levofloxacin	4592	18.3	104	0.4	20420	81.3	25116
Amikacin	44	3.2	20	1.4	1329	95.4	1393
Gentamicin	1178	5.6	26	0.1	19969	94.3	21173
Tobramycin	1086	5.4	65	0.3	18879	94.3	20030
Doxycyclin	5569	52.4	51	0.5	5001	47.1	10621
Tetracyclin	4482	32.1	46	0.3	9416	67.5	13944
Co-Trimoxazol	7363	29.2	0	0.0	17874	70.8	25237
Tigecyclin	3	0.7	7	1.7	392	97.5	402

Wie sieht die Zukunft aus?

Entwicklung neuer Antibiotika



Was kann ich tun?

Restriktiver Antibiotika-Verbrauch

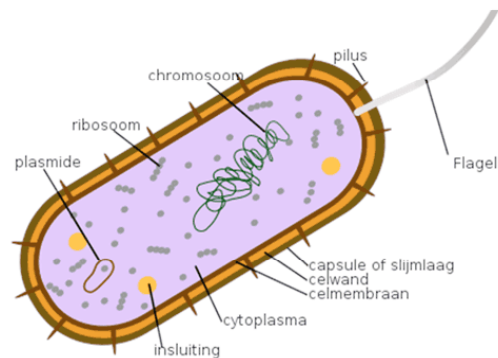
Patienten Aufklärung

Impfen

Hygiene



NDM 1 Superbug

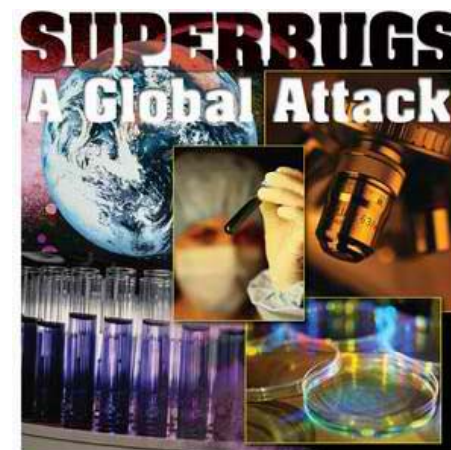


KILLER BUG IN MOST CHICKENS

Warning by Food Standards Agency

Warning
More than three-quarters of British chickens are contaminated with a potentially lethal food poisoning bug, a report revealed yesterday.

The Food Standards Agency (FSA) has warned that the bug, which is called *Salmonella*, is found in almost all of the chicken meat sold in the UK. The FSA says that the bug is found in almost all of the chicken meat sold in the UK. The FSA says that the bug is found in almost all of the chicken meat sold in the UK.



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!