Infektiologie Update 2014

24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Symposium V: Infektionen in der Primärversorgung

18. Oktober 2014, Weimar

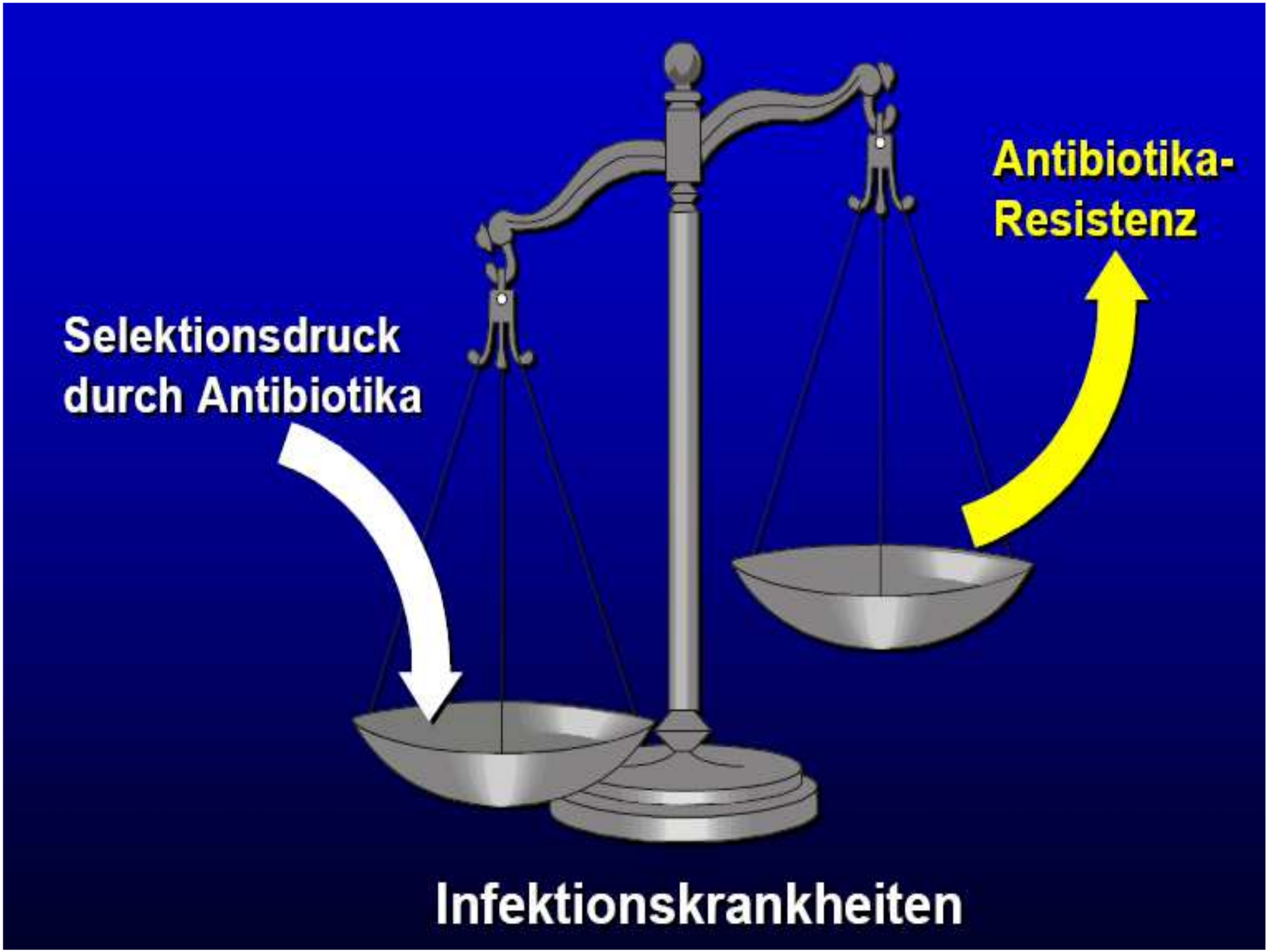
Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation in der ambulanten Versorgung

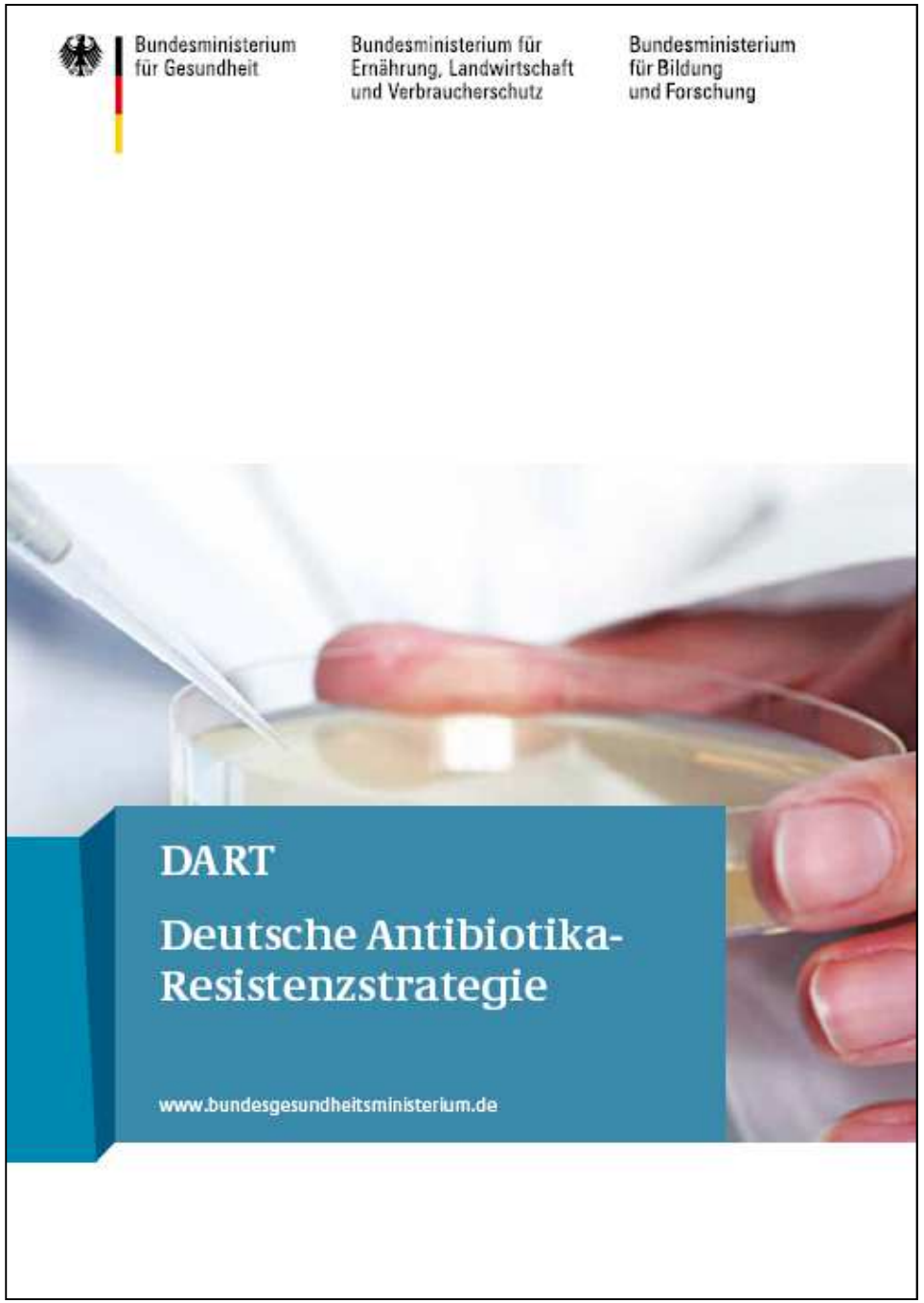
Michael Kresken

Wissenschaftlicher Sekretär der
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Rheinische Fachhochschule Köln

Antiinfectives Intelligence GmbH,
Campus der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach


Antibiotika-
Resistenz
Selektionsdruck
durch Antibiotika
Infektionskrankheiten


Bundesministerium für Gesundheit
Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
Bundesministerium für Bildung und Forschung
DART
Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
www.bundesgesundheitsministerium.de

Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin in Deutschland

- 816 Tonnen im Jahr 2011*
- Anteile am Gesamtverbrauch§
  - Apothekenmarkt: 85 – 90%
  - Krankenhausmarkt: 10 – 15%

Quellen: *Inst. f. Umweltmed. und Krankenhaushyg., Universität Freiburg
§IMS Helth

Antibiotikaverbrauch in der ambulanten Versorgung

Antibiotikaverbrauch in 2010

Von 62,2 Mio. Arzneimittelpatienten erhielten 21,9 Mio. (31,5%) mindestens eine Antibiotikaverordnung.

Quelle: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/Antibiotika_Bericht_final.pdf

Verordnungsvolumen nach Antibiotikagruppen in 2010

Rang	Antibiotikagruppe	Tagesdosen (Mio. DDD)	Anteil (%)
1	Basispenicilline	91,4	26,7
2	Cephalosporine	61,9	18,1
3	Makrolide/Lincosamide	57,9	16,9
4	Tetracycline	57,1	16,7
5	Fluorchinolone	37,0	10,8
6	Sulfonamide/Trimethoprim	17,3	5,1
7	Nitrofurantoin/ Fosfomycin/Nitroxolin	10,3	3,0
8	Aminopen./BL-Hemmer & Staphylokokken-Penicilline	8,2	2,4
9	Sonstige	1,1	0,3
	Gesamt	**342,3**	**100**

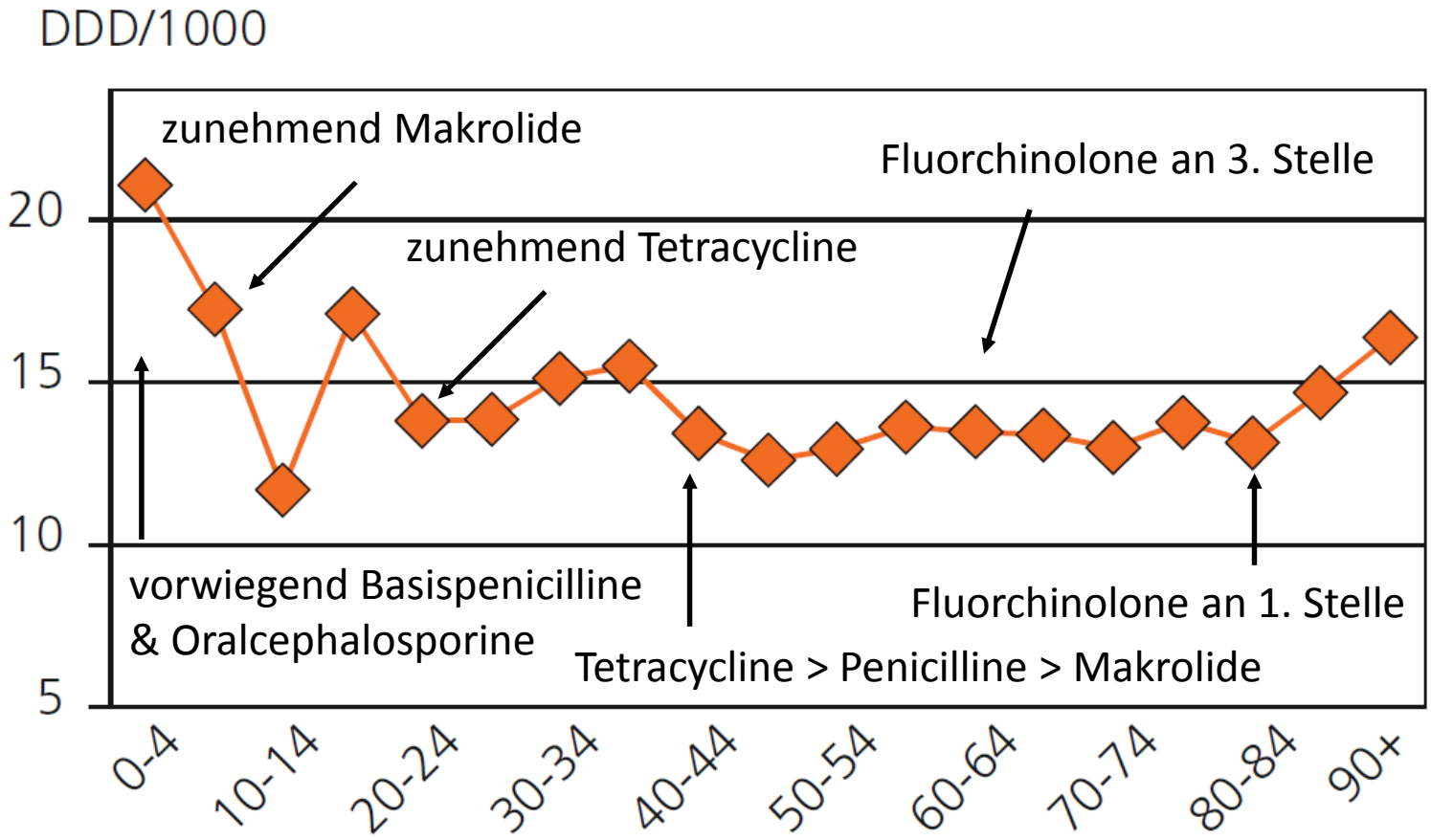
Quelle: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Verordnungsvolumen von Einzelsubstanzen in 2011

Rang	Antibiotikum	Tagesdosen (Mio. DDD)
1	Amoxicillin	71,8
2	Doxycyclin	54,5
3	Cefuroximaxetil	41,3
4	Ciprofloxacin	18,7
5	Clarithromycin	18,7
6	Phenoxymethylpenicillin	17,4
7	Cefaclor	13,2
8	Azithromycin	13,0
9	Roxithromycin	12,9
10	Cotrimoxazol	13,8

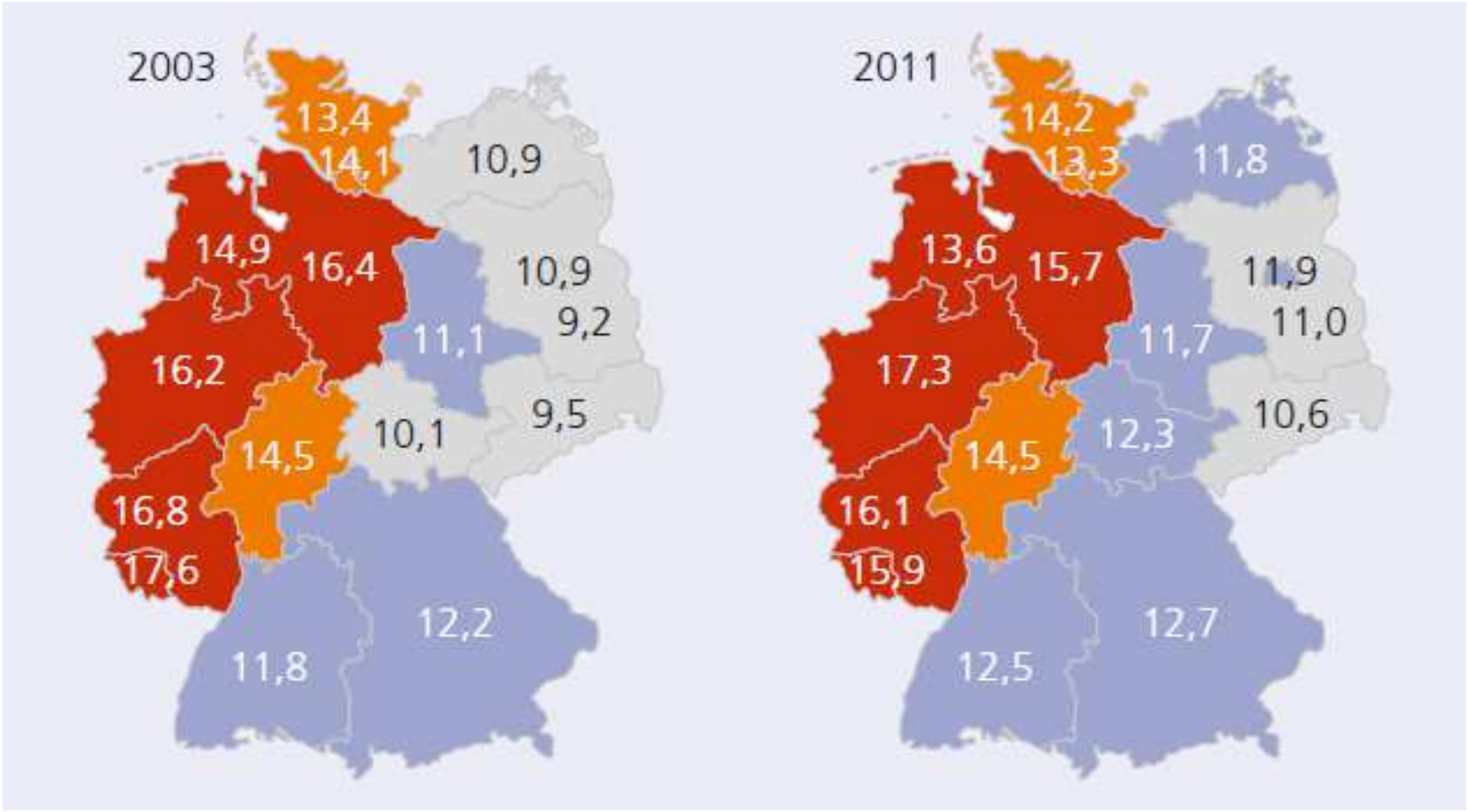
Quelle: WIdO – Arzneiverordnungsreport 2012

Antibiotika-Verordnungsdichten im ambulanten Versorgungsbereich (DDD/1.000 Versichertentage)



Quelle: GERMAP 2010 – WIdO/GKV-Arzneimittelindex

Antibiotika-Verordnungsdichten im ambulanten Versorgungsbereich (DDD/1.000 Versichertentage)



Quelle: GERMAP 2012 – WIdO/GKV-Arzneimittelindex

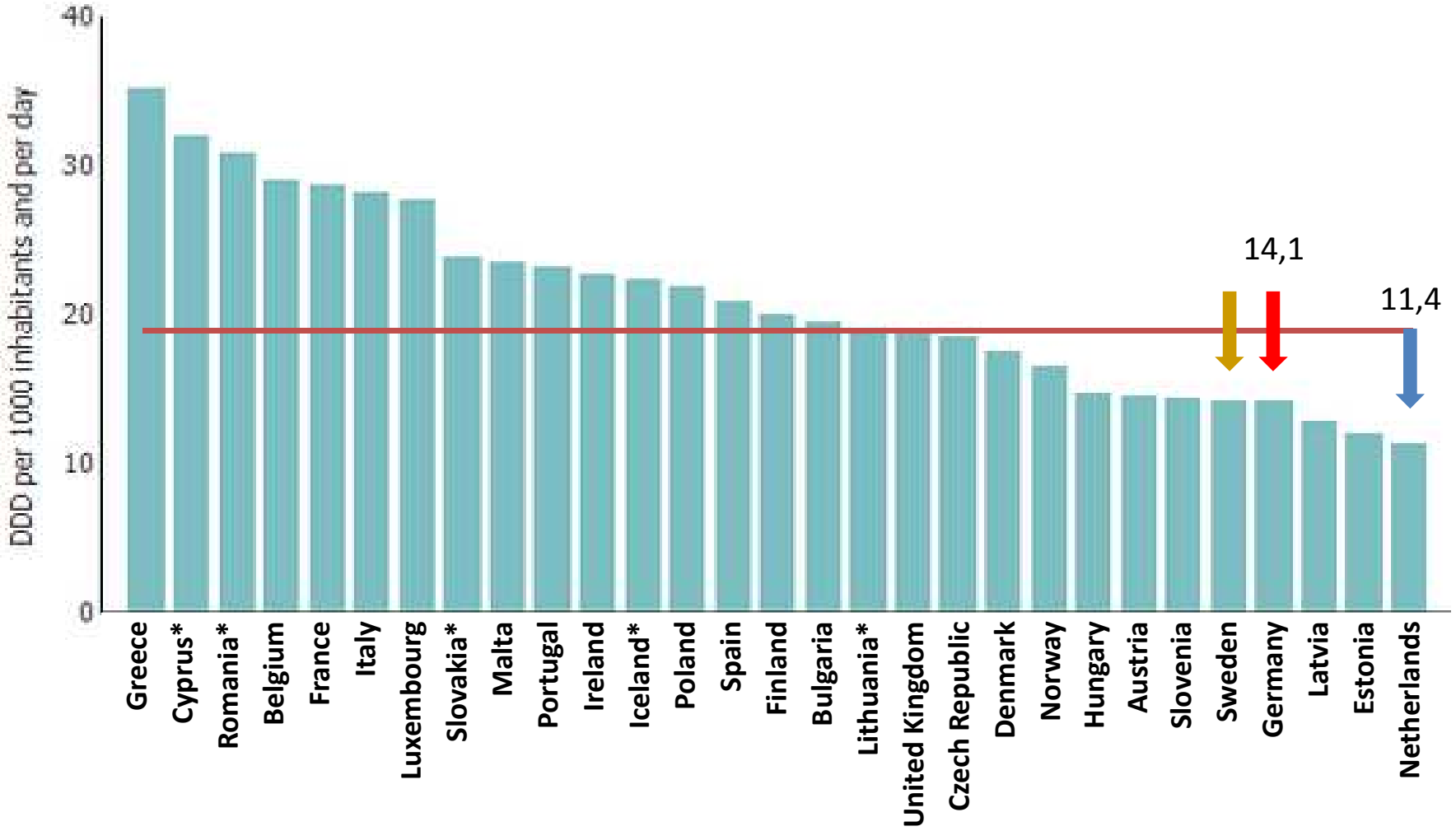
Antibiotika-Verordnungsdichten im ambulanten Versorgungsbereich, 2011 (DDD/1.000 Versichertentage)

	Ost	Süd	West
Basispenicilline	1,95	3,00	4,55
Tetracycline	2,52	2,26	2,85
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β-Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	2,53	2,99	3,32
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	1,72	1,66	1,99
Chinolone	1,37	1,45	1,54
Folsäureantagonisten	0,49	0,56	0,69
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegs-antibiotika	0,40	0,37	0,53
Erythromycin und andere ältere Makrolide	0,24	0,15	0,27
Lincosamine/Streptogramine/ Fusidinsäure	0,26	0,20	0,29

Quelle: GERMAP 2012 – WIdO/GKV-Arzneimittelindex

Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Verbrauchsdichte im europäischen Vergleich, 2011 (DDD/1.000 Versichertentage)



Quelle: ESAC/ESAC-Net

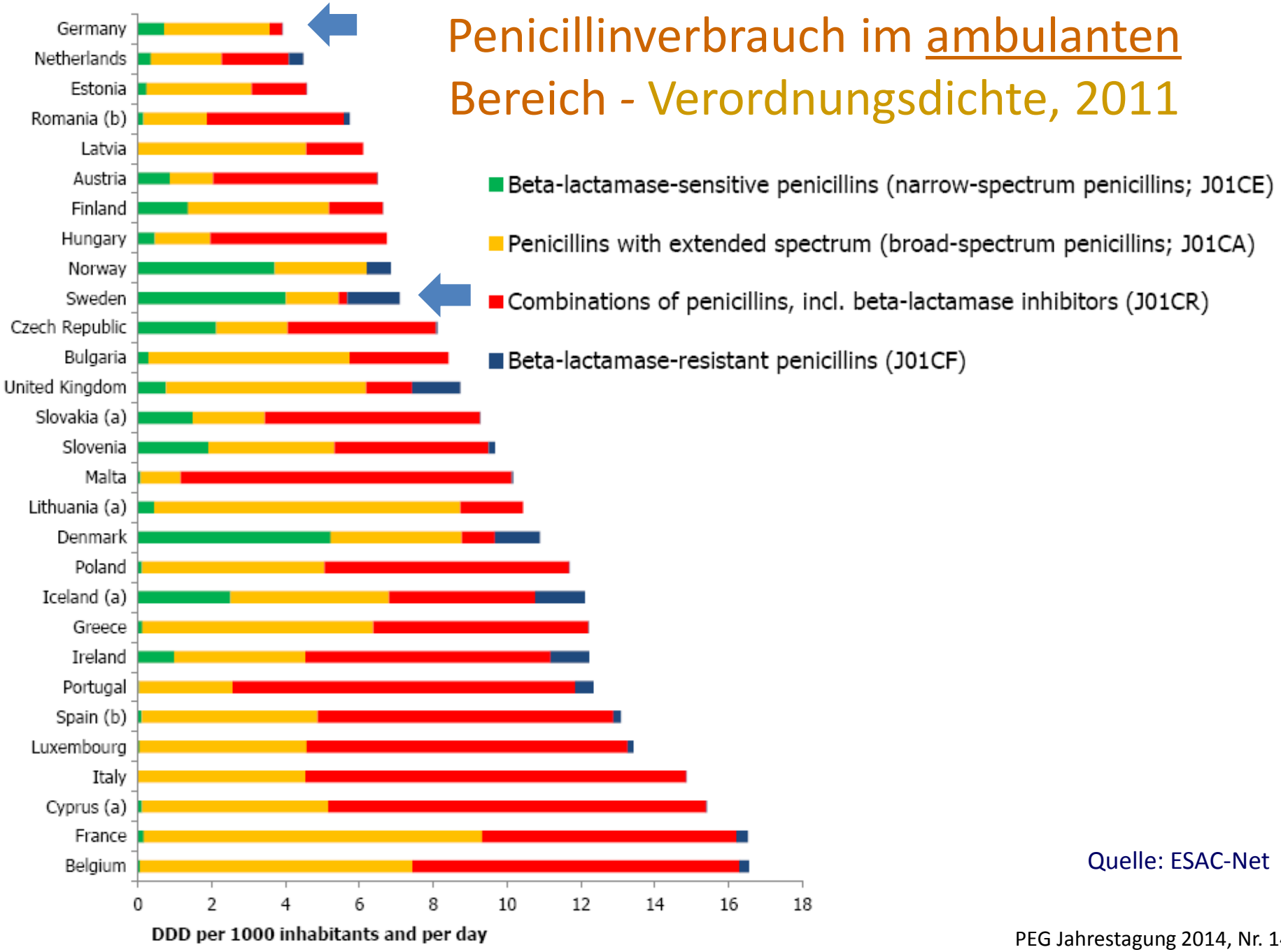
*Gesamtverbrauch

Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich
Verordnungsdichte, 2011

	DDD/1.000 Einwohner	
	Deutschland	Schweden
Penicilline (J01C)	3,9	7,1
Cephalosporine & andere β-Lactame (J01D)	2,7	0,2
Tetracycline (J01A)	2,6	3,5
Makrolide, Lincosamide, Streptogramine (J01F)	2,3	0,6
Chinolone (J01M)	1,5	0,8
Sulfonamide und Trimethoprim (J01E)	0,6	0,5
Andere	0,5	1,6
Gesamt (J01)	**14,1**	**14,3**

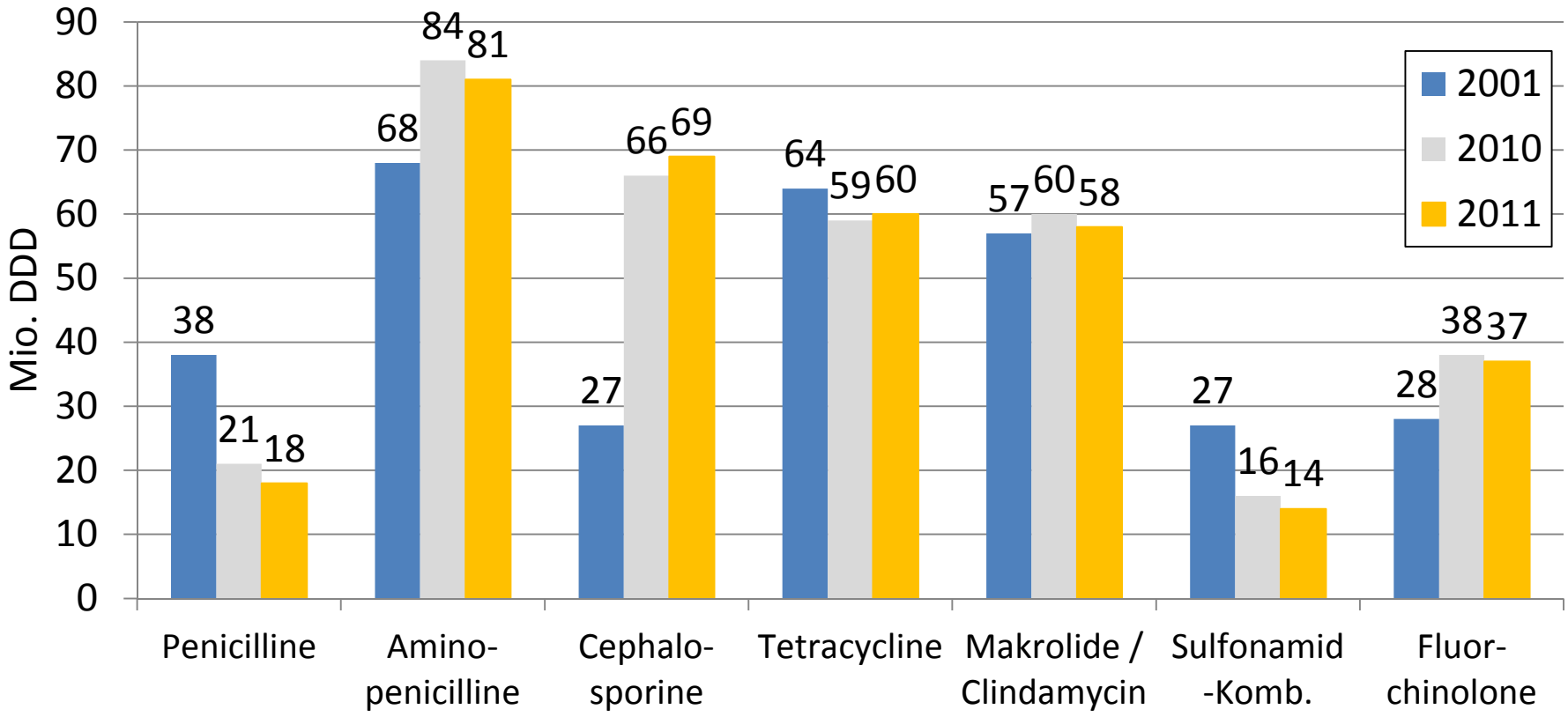
Quelle: ESAC-Net

Penicillinverbrauch im ambulanten Bereich - Verordnungsdichte, 2011



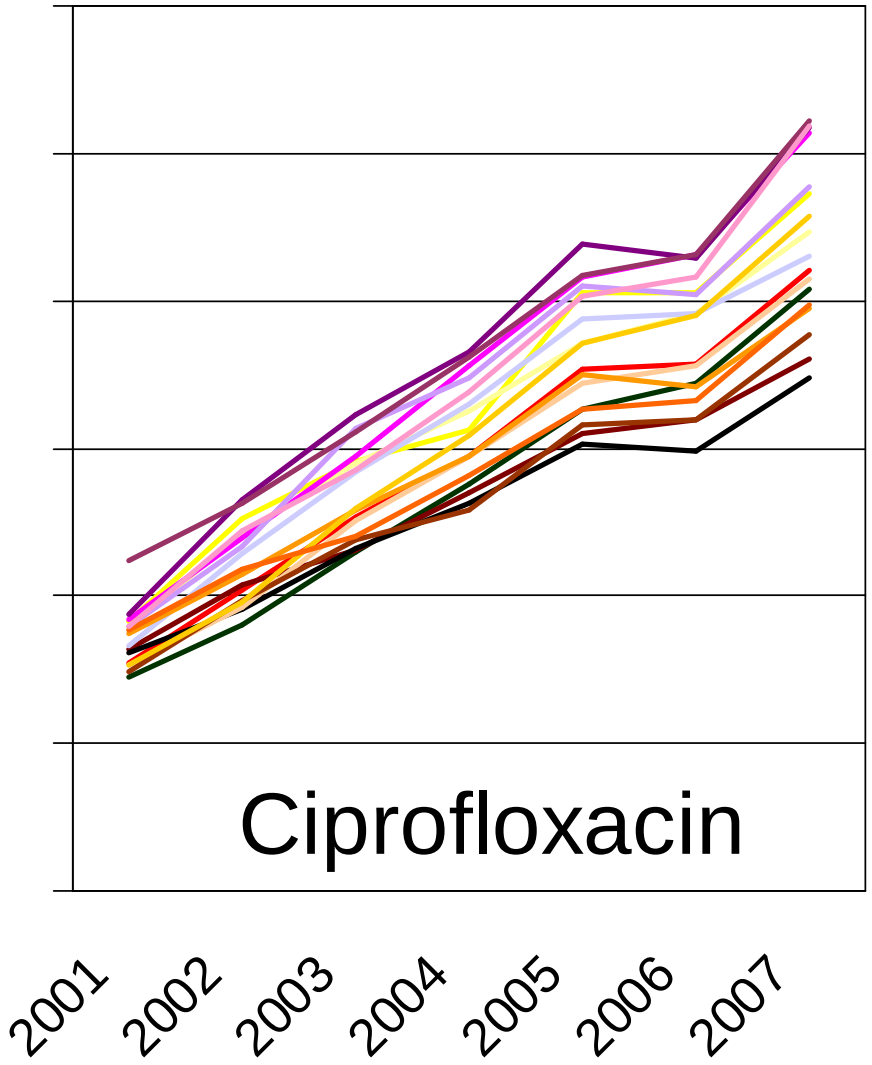
Quelle: ESAC-Net

Verordnungsvolumen nach Antibiotikagruppen, 2001 vs. 2011 (in Mio. DDD)



Quelle: WIdO/Arzneiverordnungsreport

Verordnungsvolumen von Ciprofloxacin (DDD) in verschiedenen KV-Regionen, 2001-2007



DDD-Kosten

- 2002: 9,80 €
- 2011: 2,59 €

Cefuroximaxetil

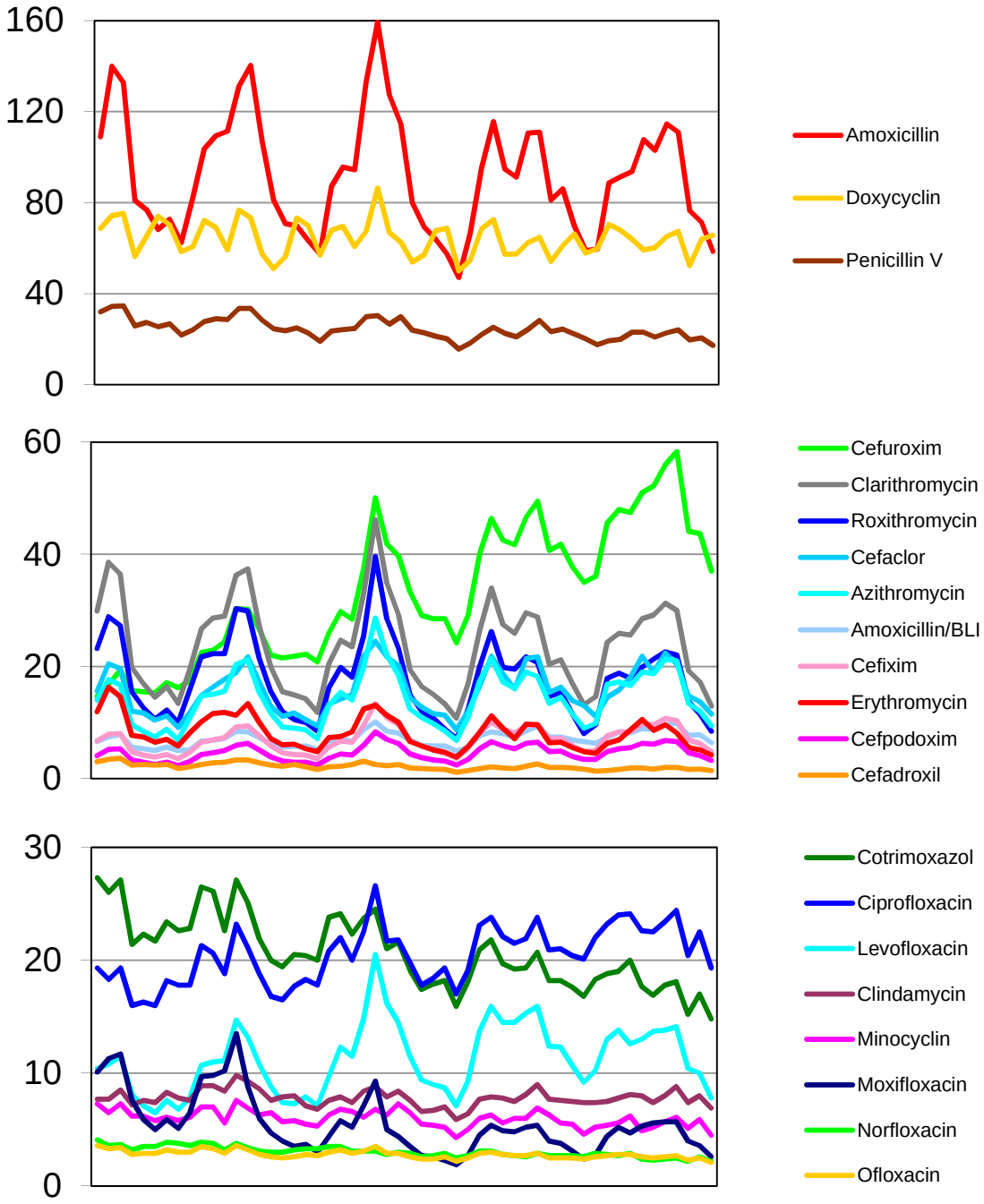
DDD-Kosten

- 2002: 5,82 €
- 2011: 1,42 €

Quellen: GERMAP 20010 - WIdO/GKV-Arzneimittelindex; eigene Recherche

Saisonaler Einsatz von Antibiotika

DDD/1.000 Versicherte pro Monat; 1/2007 – 6/2011



Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex

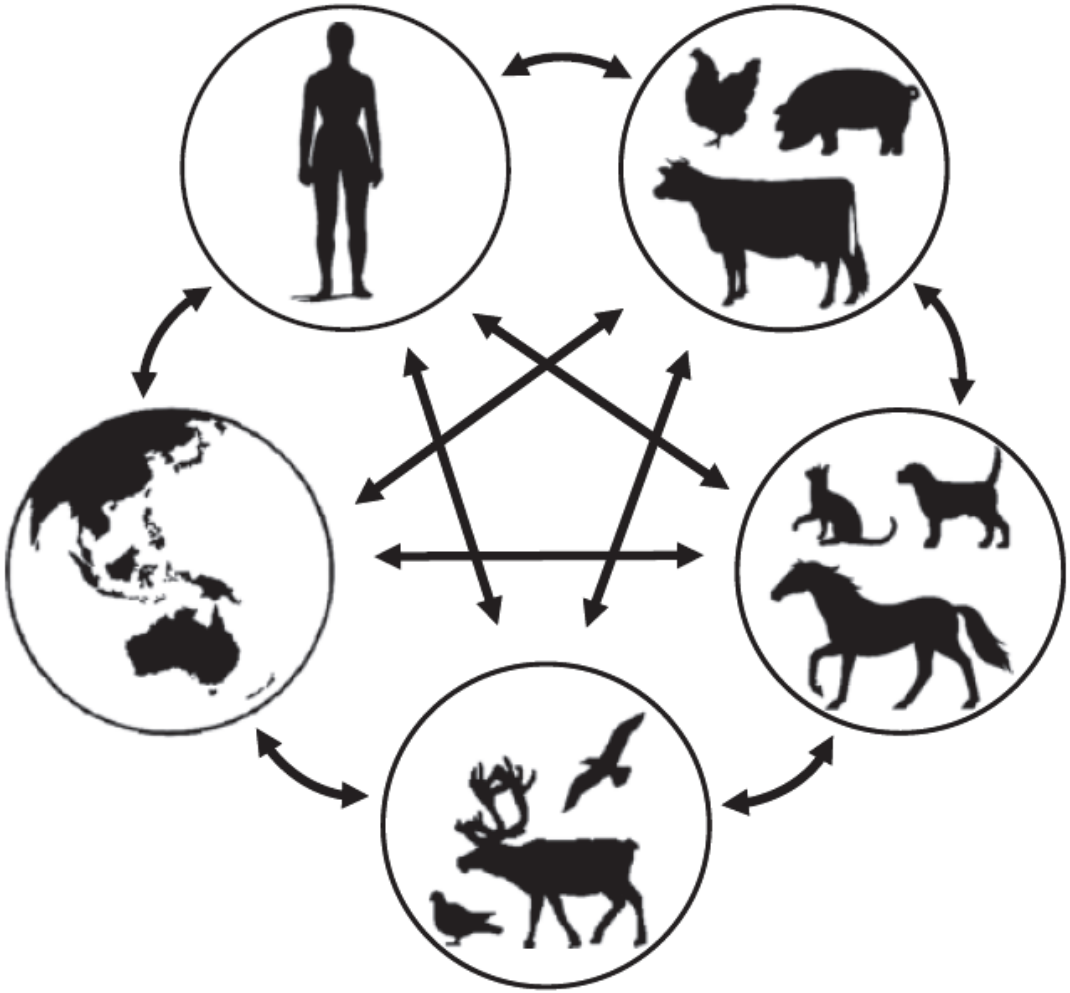
Resistenzprobleme durch Breitspektrum-Antibiotika

- Cephalosporine wie Cefuroxim, Cefixim, Cefpodoxim, Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim selektieren
  - Gram-negative Problemkeime (ESBL-bildende *E. coli* und *Klebsiella* spp., β-Lactam-resistente *Acinetobacter* spp.)
  - Gram-positive Problemkeime wie Vancomycin-resistente Enterokokken
  - das gehäufte Auftreten von *Clostridium difficile*

- Fluorchinolone selektieren
  - Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
  - Fluorchinolon-resistente gramnegative Erreger
  - Fluorchinolon-resistente *E. coli* mit Multi-Drug-Resistenz
  - multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*
  - das gehäufte Auftreten von *Clostridium difficile*

Livermore (2005) Lancet Infect Dis 5:450-459
Jacoby & Munoz-Price (2005) N Engl J Med 352:380-91
Paterson (2004) Clin Infect Dis 38 (suppl 4):S341–S345

Lateraler (horizontaler) Gentransfer



Stokes & Gillings (2011) FEMS Microbiol Rev. 35: 790-819

Risikokommunikation
Forschung
Presse
Die Pressestelle - Ansprechpartner
Presseinformationen
2012
2011
2010
2009
2008
2007

Antibiotikaresistente Keime auf Hähnchenfleisch-Proben sind nichts Neues

01/2012, 10.01.2012

BfR stuft den massiven Einsatz von Antibiotika in der Tierproduktion als bedenklich ein

Eine Stichprobe des Bunds für Umwelt und Naturschutz Deutschland (BUND) hat für Aufregung gesorgt: Auf zehn von 20 gekauften Fleischproben sind ESBL-Keime gefunden worden, zwei Proben waren mit MRSA-Keimen belastet. „Der Fund von derartigen resistenten Keimen auf Hähnchenfleisch ist keine neue Erkenntnis", erklärt Professor Dr. Dr. Andreas Hensel, Präsident des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR). Im Rahmen des Zoonosen-Monitorings 2009 hatte das BfR die Resistenzsituation von Zoonose-Erregern und kommensalen Keimen analysiert. Von 629 untersuchten Proben Hähnchenfleisch waren 22,3 Prozent MRSA-verdächtig. In repräsentativen Erhebungen im Jahr 2009 wurden bei Nutztieren und in Lebensmitteln zu einem geringen Anteil auch ESBL-verdächtige kommensale *E. coli* nachgewiesen. So wurden beispielsweise bei 5,9 Prozent der *E. coli*-Isolate von Masthähnchen und 6,2 Prozent der *E. coli*-Isolate von Hähnchenfleisch Resistenzen gegen ein

SCHLAGWORTE ZU ANTIBIOTIKARESISTENZ

Antibiotikaresistenz
Antibiotika
ESBL **MRSA**

Übertragung von ESBL-bildenden *E. coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen

ORIGINAL ARTICLE EPIDEMIOLOGY

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

M. A. Leverstein-van Hall[1,2], C. M. Dierikx[3], J. Cohen Stuart[1], G. M. Voets[1], M. P. van den Munckhof[1], A. van Essen-Zandbergen[3], T. Platteel[1,4], A. C. Fluit[1], N. van de Sande-Bruinsma[2], J. Scharinga[1], 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) SALTRO, 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

Leverstein-van Hall et al. (2011) Clin Microbiol Infect. 17: 873-880

Resistenzsituation in der ambulanten Versorgung

PEG Resistenzstudie 2010

ambulanter Bereich

Netzwerk

- 25 Labore in Deutschland
- Sammlungszeit-raum: Q4/2010

PEG Resistenzstudie 2010
ambulanter Bereich - Methoden

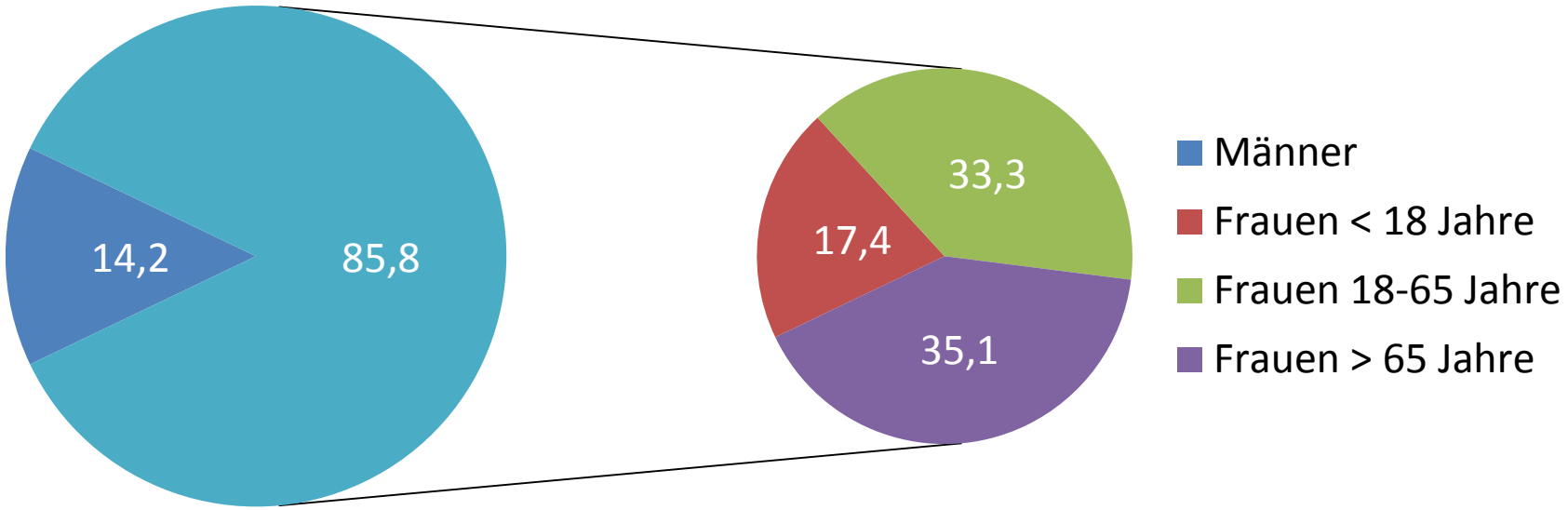
100 Bakterienstämme/Labor

- 20 *Escherichia coli* (nur Urinisolate),
- 10 *Haemophilus influenzae*,
- 10 *Moraxella catarrhalis,*
- 10 *Pseudomonas aeruginosa* (keine CF-Isolate),
- 15 *Staphylococcus aureus*,
- 10 *Streptococcus agalactiae*,
- 15 *Streptococcus pneumoniae*,
- 10 *Streptococcus pyogenes*

PEG Resistenzstudie 2010: ambulanter Bereich – Ergebnisse

Escherichia coli Urinisolate (n=499)

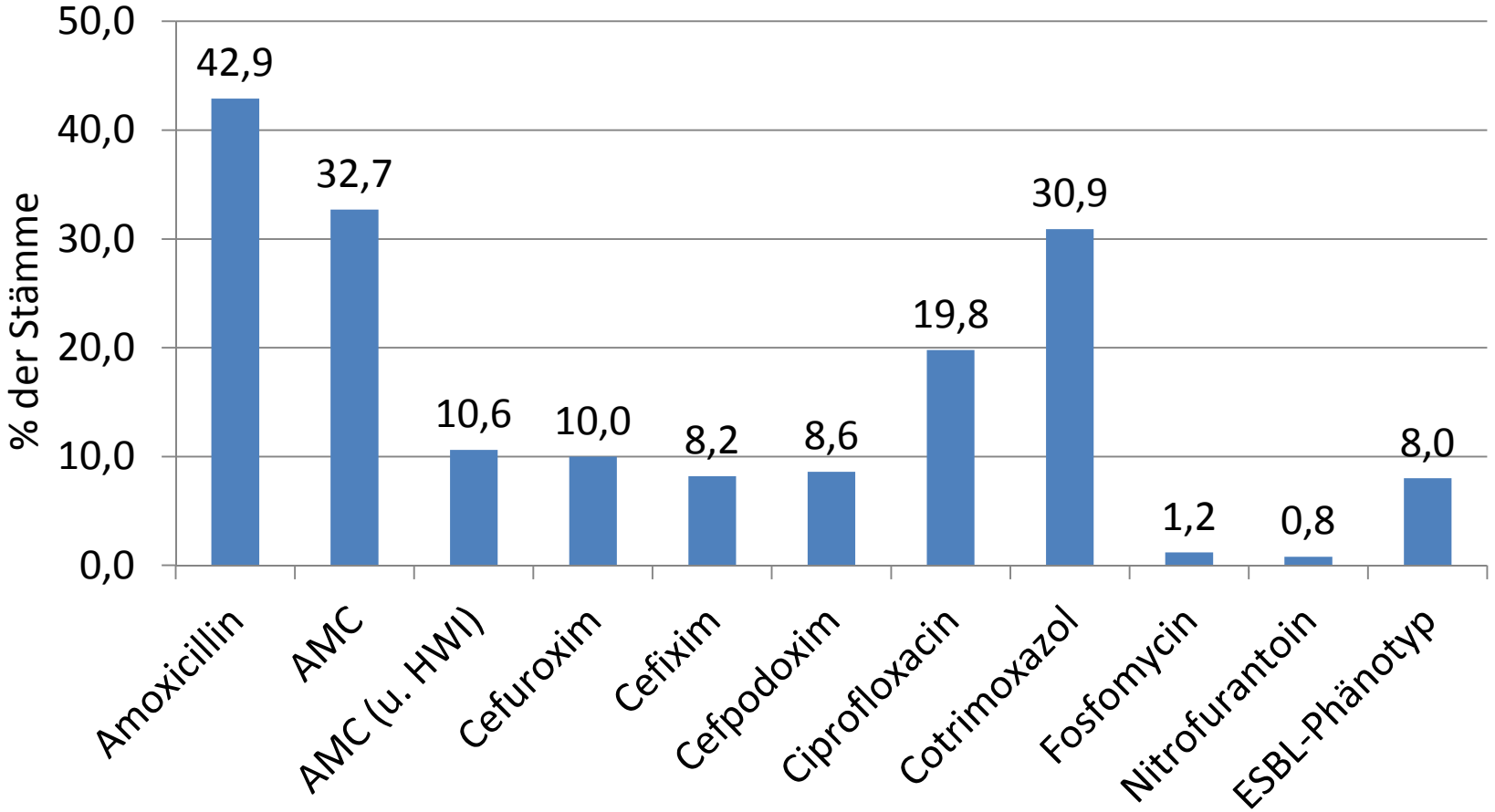
Geschlecht & Altersverteilung (in%)



Kresken et al. (2014) Int J Antimicrob Agents 44: 295-300

PEG Resistenzstudie 2010: ambulanter Bereich – Ergebnisse

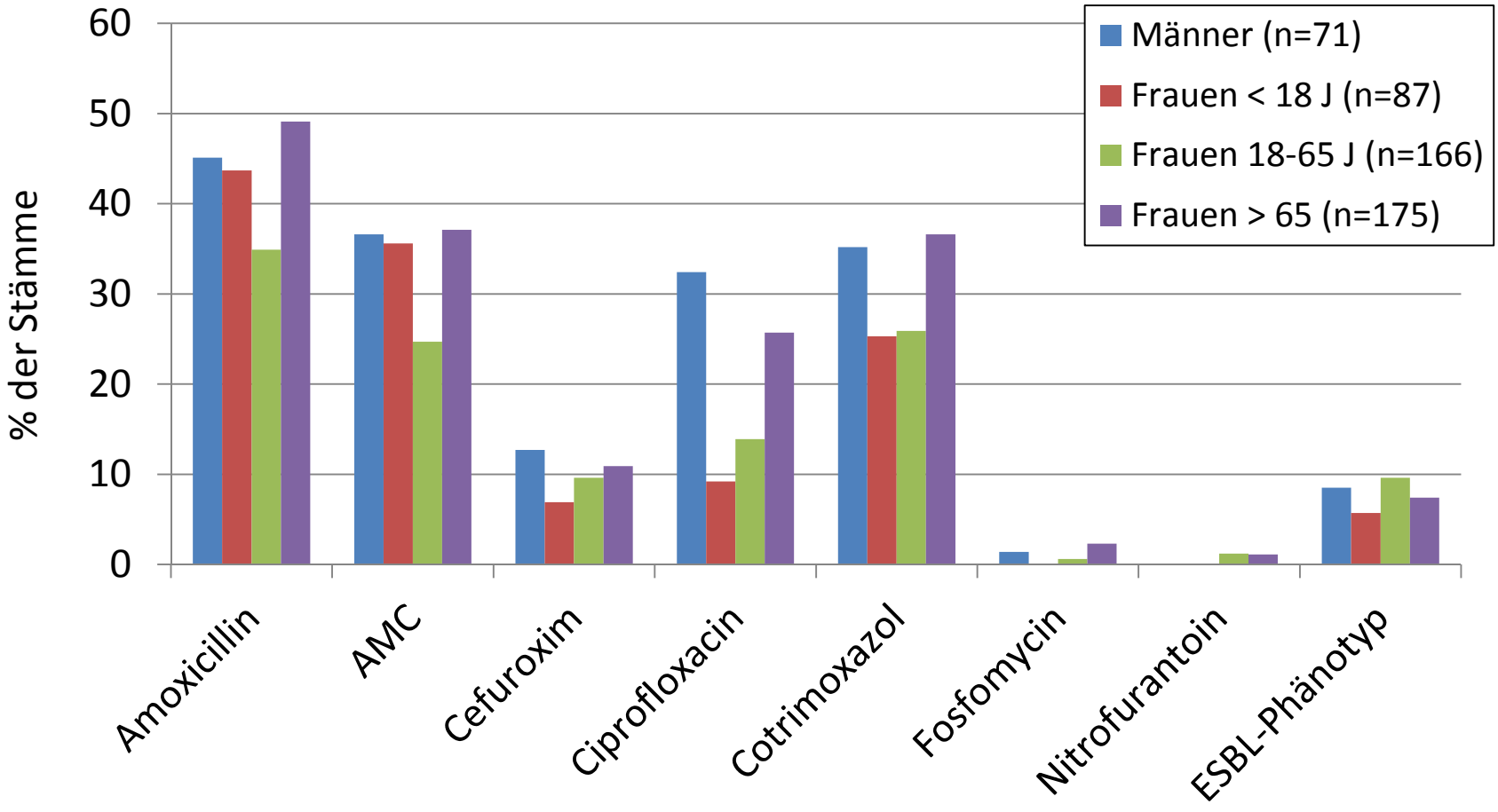
Escherichia coli Urinisolate (n=499)



AMC, Amoxicillin/Clavulansäure

PEG Resistenzstudie 2010: ambulanter Bereich – Ergebnisse

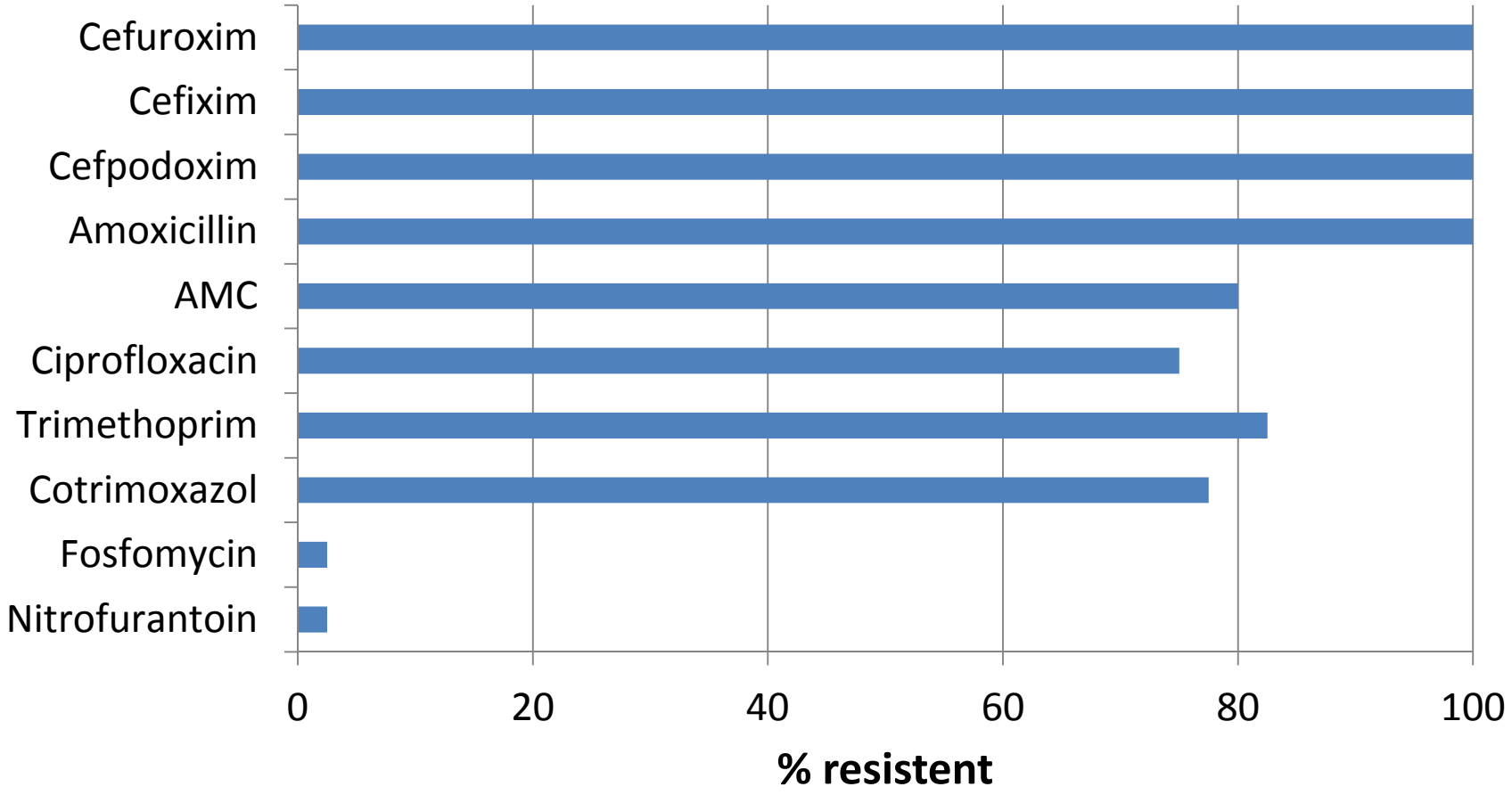
Escherichia coli Urinisolate (n=499)



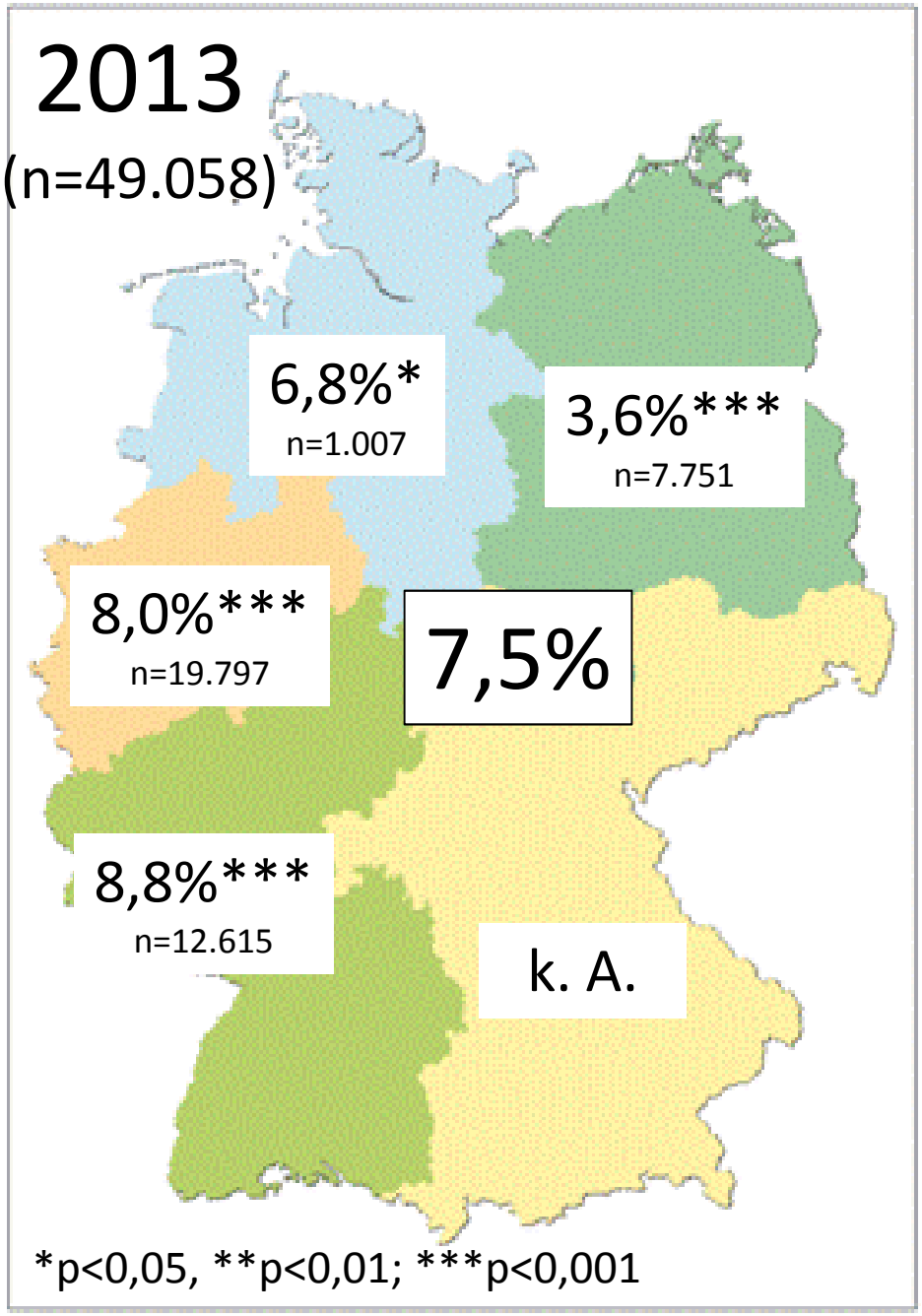
AMC, Amoxicillin/Clavulansäure

PEG Resistenzstudie 2010: ambulanter Bereich – Ergebnisse

Resistenzhäufigkeiten bei ESBL-bildenden Urinisolaten von *Escherichia coli* (n=40)



AMC, Amoxicillin/Clavulansäure



3GCR-*E. coli* §

ambulante Versorgung (n= 199.113)

	2010	2011	2012	2013	*
NO	4,0	4,7	3,9	3,6	→
NW	-	-	5,5	6,8	→
W	2,7	3,4	7,3	8,0	↑
SW	5,6	6,1	6,2	8,8	↑
SO	-	-	-	-	-
Σ	**4,2**	**4,9**	**6,5**	**7,5**	↑

§ Testsubstanz Cefotaxim

*Tendenz – 1. Jahr vs. 2013

ARS, https://ars.rki.de, Datenstand 3.10.2014
ARMIN: http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=33224&_psmand=20

ESBL in der Bevölkerung

AAC
Journals.ASM.org

Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community

Giuseppe Valenza,[a] Silke Nickel,[a] Yvonne Pfeifer,[b] Christoph Eller,[b] Elzbieta Krupa,[a] Verena Lehner-Reindl,[a] Christiane Höller[c]

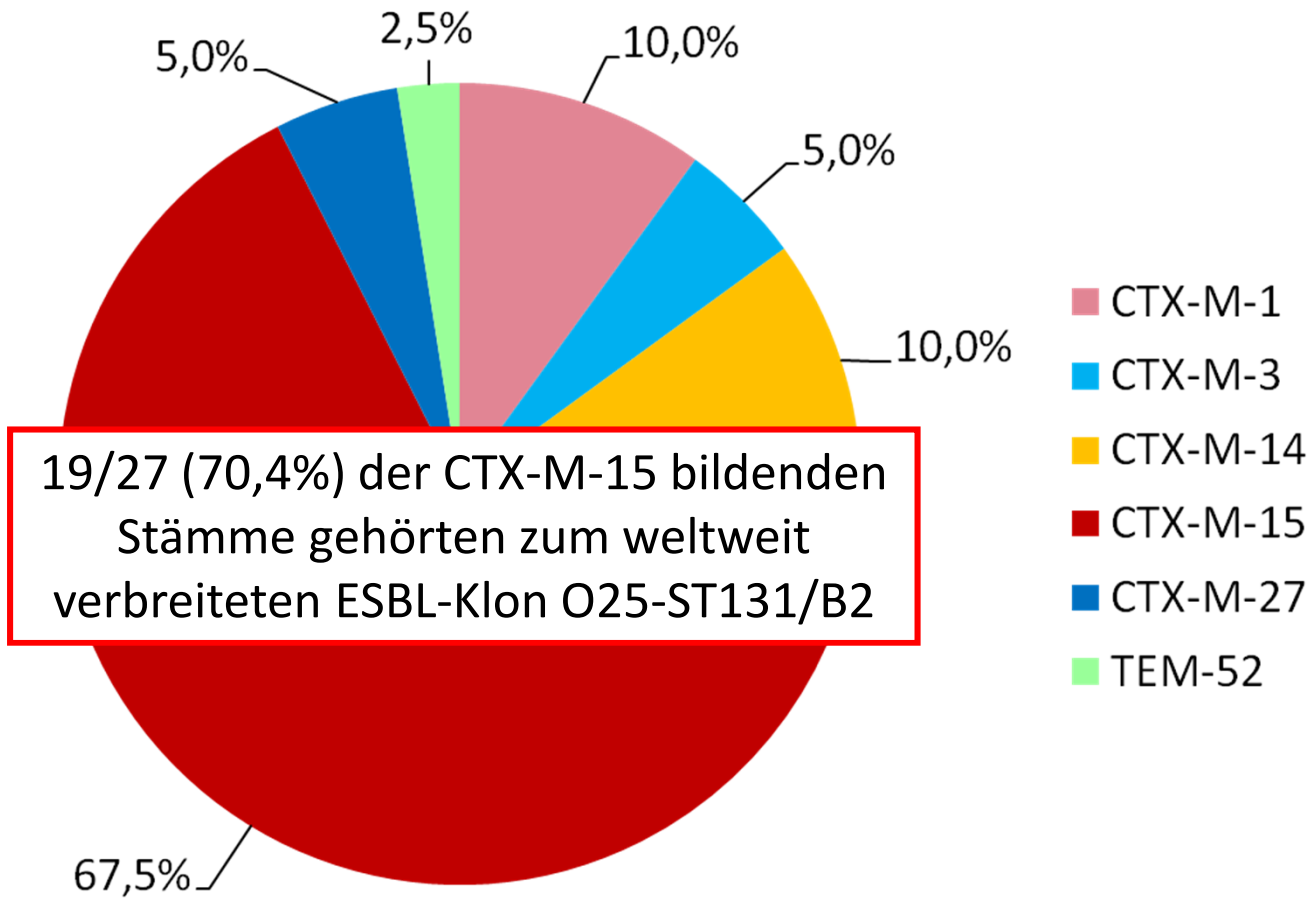
Bavarian Health and Food Safety Authority, Erlangen, Germany[a]; Robert Koch Institute, FG13 Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistance, Wernigerode, Germany[b]; Bavarian Health and Food Safety Authority, Oberschleissheim, Germany[c]

We determined the presence of extended-spectrum-β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* among 3,344 study participants from the German community. Intestinal colonization was detected in 211 persons (6.3%), without significant differences among the different age groups. The majority (95.2%) of isolates harbored CTX-M-type ESBL, with CTX-M-15 (46%) and CTX-M-1 (24.2%) as the most common types. The finding of ESBL producers and one isolate additionally producing carbapenemase OXA-244 indicates a risk of dissemination of resistant bacteria outside the hospitals.

Valenza et al., Antimicrob Agents Chemother 2014;58 :1228-30

PEG Resistenzstudie 2010: ambulanter Bereich

ESBL-Varianten bei *E.-coli*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp (n=40)



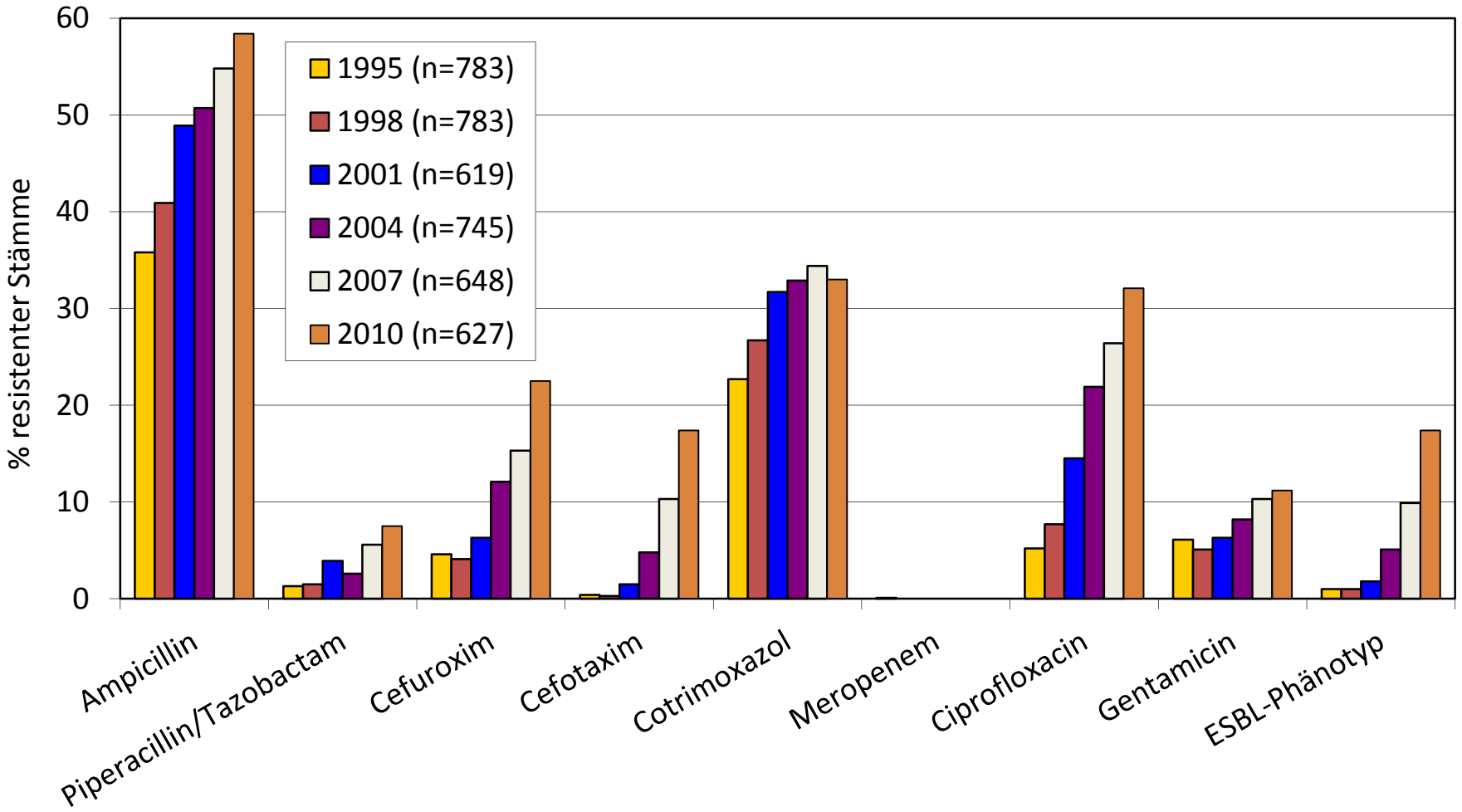
19/27 (70,4%) der CTX-M-15 bildenden Stämme gehörten zum weltweit verbreiteten ESBL-Klon O25-ST131/B2

Risikofaktoren für den Erwerb einer Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten Enterobakterien

- Vorangegangene Antibiotikatherapie, v. a. mit Cephalosporinen & Fluorchinolonen
- (Längerer) Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen Monaten,
- Höheres Lebensalter
- Invasive diagnostische Maßnahmen
- Reisen ins Ausland mit hoher Prävalenz multiresistenter Enterobakterien

PEG Resistenzstudie, 1995-2010§: Hospitalbereich

Resistenzentwicklung bei *E.-coli*-Isolaten



§85-90% der Isolate stammen aus dem Krankenhausbereich

Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae im ambulanten Versorgungsbereich, 2013

E. coli

Antibiotikum	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Amoxicillin	11168	43.2	16	0.1	14673	56.7	25857
Amoxicillin/Clavulansäure	10157	28.7	1223	3.5	23988	67.8	35368
Ampicillin	21582	44.2	433	0.9	26848	54.9	48863
Ampicillin/Sulbactam	18242	30.0	3168	5.2	39320	64.7	60730
Piperacillin	26380	42.9	256	0.4	34870	56.7	61506
Piperacillin/Tazobactam	4389	7.6	2525	4.4	51059	88.1	57973
Cefepim	571	5.1	63	0.6	10589	94.4	11223
Cefotaxim	3663	7.5	44	0.1	45351	92.4	49058
Ceftazidim	3436	4.9	2023	2.9	64287	92.2	69746
Cefuroxim	7971				66576	88.3	75368
Ertapenem	0				8519	100.0	8523
Imipenem	16	0.0	15	0.0	70228	100.0	70259
Meropenem	9	0.0	3	0.0	69843	100.0	69855
Ciprofloxacin	12779	16.5	568	0.7	64250	82.8	77588
Amikacin	14	0.4	33	0.8	3864	98.8	3911
Gentamicin	3940	5.4	173	0.2	69032	94.4	73145
Tobramycin	723	5.9	43	0.3	11546	93.8	12312
Doxycyclin	2973	29.7	31	0.3	7009	70.0	10013
Tetracyclin	5781	26.8	112	0.5	15642	72.6	21535
Co-Trimoxazol	19645	25.3	22	0.0	57884	74.6	77551
Fosfomycin	650	1.0	1	0.0	61580	99.0	62231
Nitrofurantoin	1078	1.9	1065	1.8	55931	96.3	58074
Tigecyclin	66	0.2	237	0.6	39223	99.2	39526

0,01-0,02%

K. pneumoniae

Antibiotikum	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Amoxicillin/Clavulansäure	894	18.6	44	0.9	3878	80.5	4816
Ampicillin/Sulbactam	1066	18.5	142	2.5	4561	79.1	5769
Piperacillin	5240	97.2	122	2.3	29	0.5	5391
Piperacillin/Tazobactam	648	11.1	309	5.3	4894	83.6	5851
Cefepim	94	5.9	27	1.7	1462	92.4	1583
Cefotaxim	415	9.1	7	0.2	4160	90.8	4582
Ceftazidim	519	7.4	141	2.0	6398	90.6	7058
Cefuroxim	861			8.1	6614	81.3	8138
Ertapenem	3			0.1	824	99.5	828
Imipenem	8	0.1	6	0.1	7159	99.8	7173
Meropenem	8	0.1	2	0.0	7077	99.9	7087
Ciprofloxacin	724	9.0	96	1.2	7230	89.8	8050
Amikacin	4	0.6	4	0.6	615	98.7	623
Gentamicin	313	4.1	1	0.0	7307	95.9	7621
Tobramycin	136	7.5	1	0.1	1667	92.4	1804
Doxycyclin	175	16.4	57	5.4	833	78.2	1065
Tetracyclin	386	13.5	108	3.8	2361	82.7	2855
Co-Trimoxazol	921	11.4	13	0.2	7112	88.4	8046
Fosfomycin	1058	18.3	1	0.0	4736	81.7	5795
Tigecyclin	230	6.4	325	9.1	3031	84.5	3586

0,11%

ARS, https://ars.rki.de, Datenstand 3.10.2014

Diese Inhalte werden freundlicherweise von der Chemnitzer Morgenpost zur Verfügung gestellt

Dienstag, 29. Mai 2012
(Chemnitzer Morgenpost)

Lebensgefahr! Killer-Keim an Leipziger Uniklinik

Das Universitätsklinikum Leipzig (UKL) hat ein Problem mit dem seltenen Darmkeim KPC. Das Problem: Viele Antibiotika helfen nicht! Innerhalb von zwei Jahren wurde der gefährliche Keim bei 58 Patienten nachgewiesen. Die Klinik räumt ein: Es ist der größte KPC-Ausbruch in Deutschland. Die Ursachenforschung läuft.

Die Leipziger Uniklinik kämpft gegen den gefährlichen, multiresistenten Darm-Keim KPC. Um die Übertragungswege zu rekonstruieren, werden nun auch Mitarbeiter untersucht. Foto: dpa

Leipzig. Erstmals wurde KPC im Juli 2010 nachgewiesen - nach Übernahme eines Patienten aus einem griechischen Krankenhaus. Der Patient sei sofort isoliert, Schutzmaßnahmen eingeleitet worden. Trotzdem kam es drei Monate später zu einer „ausbruchsartigen Häufung" auf mehreren Stationen. Bis zur Eindämmung im Februar 2011 waren 30 Patienten betroffen. 2012 gab es acht neue Nachweise. Betroffen waren ausschließlich schwerstkranke Patienten, hieß es.

Dafür besteht Meldepflicht - das Gesundheitsamt wurde jedoch erst im

J Antimicrob Chemother 2012
doi:10.1093/jac/dks108
Advance Access publication 27 March 2012

Escherichia coli producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm

Jennie Fischer[1], Irene Rodríguez[1], Silvia Schmoger[1], Anika Friese[2], Uwe Roesler[2], Reiner Helmuth[1] and Beatriz Guerra[1]*

[1]*Federal Institute for Risk Assessment, BfR, Department for Biological Safety, Max-Dohm Strasse 8–10, D-10589 Berlin, Germany;* [2]*Free University Berlin, FU, Institute of Animal Hygiene and Environmental Health, Philippstr. 13, D-10115 Berlin, Germany*

*Corresponding author. Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Diedersdorfer Weg 1, D-12277 Berlin, Germany. Tel: +49-30-8412-2082; Fax: +49-30-8412-2953; E-mail: beatriz.guerra@bfr.bund.de

Keywords: livestock, carbapenems, class 1 integrons, antimicrobial resistance, plasmids

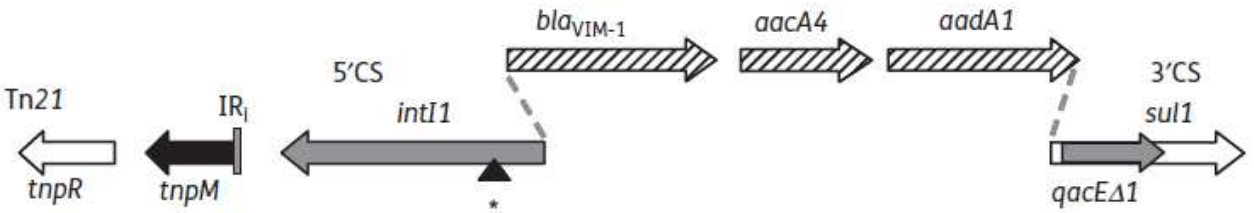
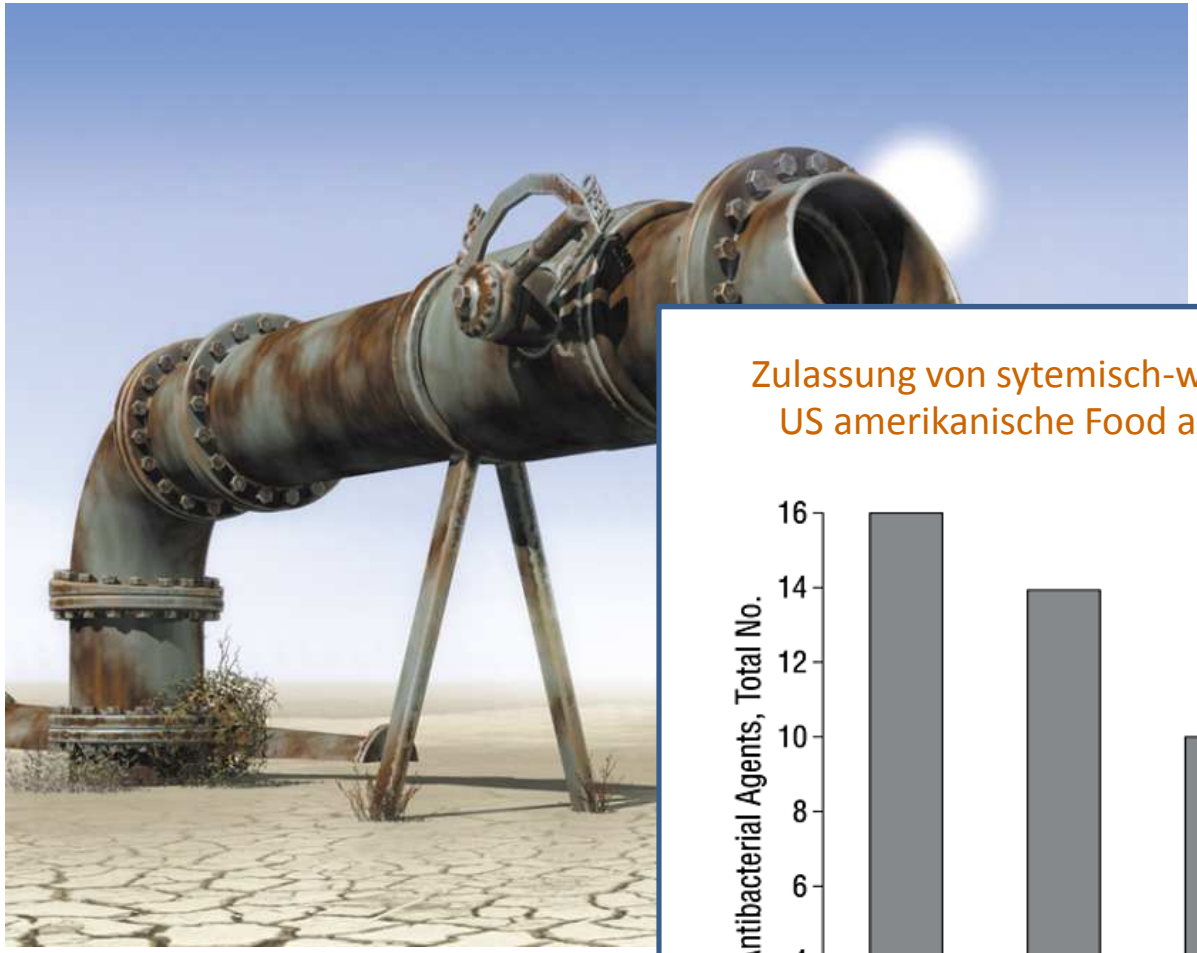


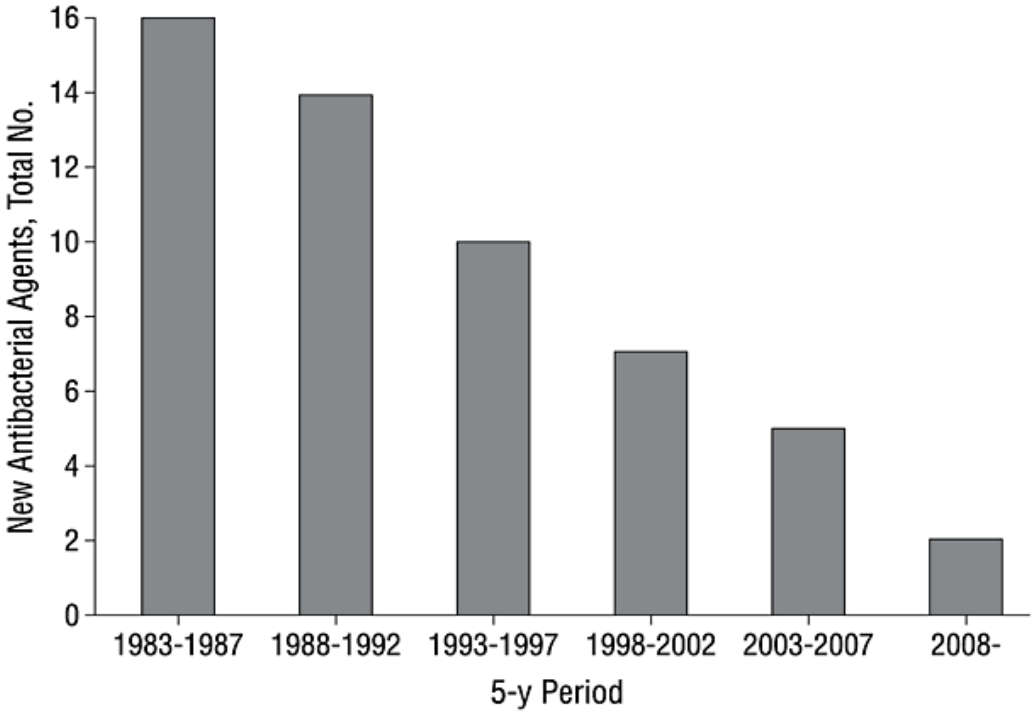
Figure 1. Schematic representation of a 5385 bp pRH-R178 region that contains part of the bla_{VIM-1} In110 integron and its genetic environment (HE663536). **intI1* sequence identical to the one shown in accession no. AM180753 (In71 integron). The triangle indicates a mutation inside the P1 promoter (−35 TTGACA; −10 TAAGCT) with respect to the sequence with accession no. GQ422826 (position 6421, G→**T**), corresponding to Pc hybrid 2. The white arrows indicate partial sequences. The striped arrows indicate resistance gene cassettes contained in the variable region of the integron.

Strategische Ansätze zur Reduktion des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Versorgungsbereich

- „ESBL-Rate“ senken
  - Reduktion des Ceph.- und FQ-Verbrauchs
  - Reduktion des Antibiotikaverbrauchs (v. a. bei Atemwegsinfektionen)
  - Reduktion des Amoxicillin-Verbrauchs in den alten Bundesländern
  - verbesserte Diagnostik
  - delayed prescription
  - Impfungen
  - Preisgestaltung bei Antibiotika überprüfen

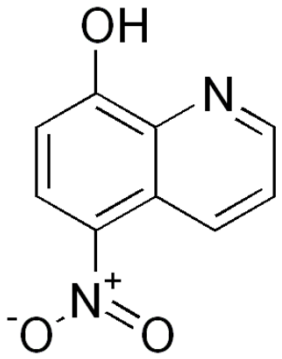


Zulassung von sytemisch-wirksamen Antibiotika durch die US amerikanische Food and Drug Administration (FDA)



Spellberg (2011) Arch Intern Med 171: 1080-1

Nitroxolin



- Hydroxychinolin-Derivat (*5-Nitro-8*-Hydoxychinolin)
- Indikationen: Therapie und Prophylaxe von HWI
- Breites Wirkspektrum
- Bakteriostatisch wirksam

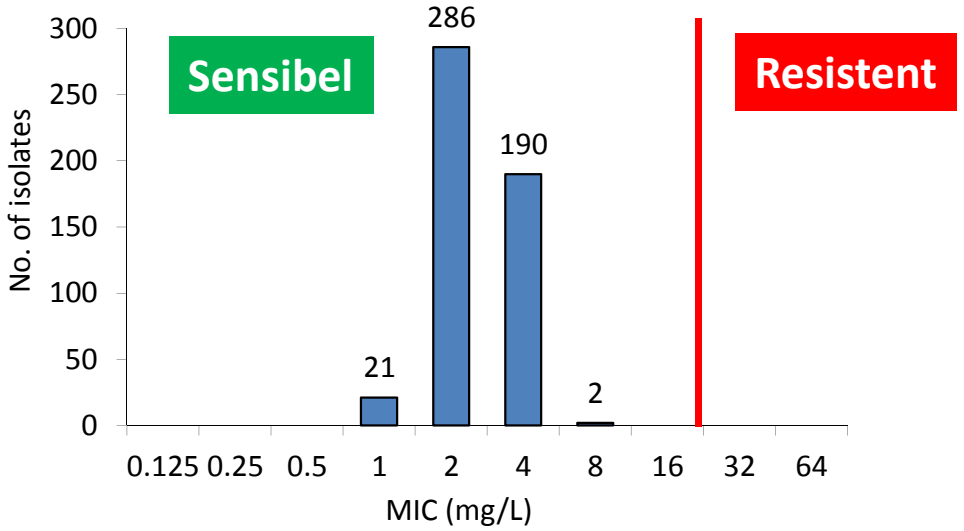


Table 1: In vitro activity of nitroxoline against subgroups of fully susceptible and multidrug resistant *E. coli* isolates

Group (n)	**MIC_{50} (mg/L)**	**MIC_{90} (mg/L)**
All isolates (499)	2	4
Susceptible isolates (252)[1]	2	4
Mutidrug resistant isolates (143)[2]	2	4

[1] Susceptible to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefuroxime, third-generation cephalosporins (cefixime, cefpodoxime), ciprofloxacin, cotrimoxazole, and fosfomycin

[2] Resistance to at least three of the seven antibacterial drugs / drug subclasses

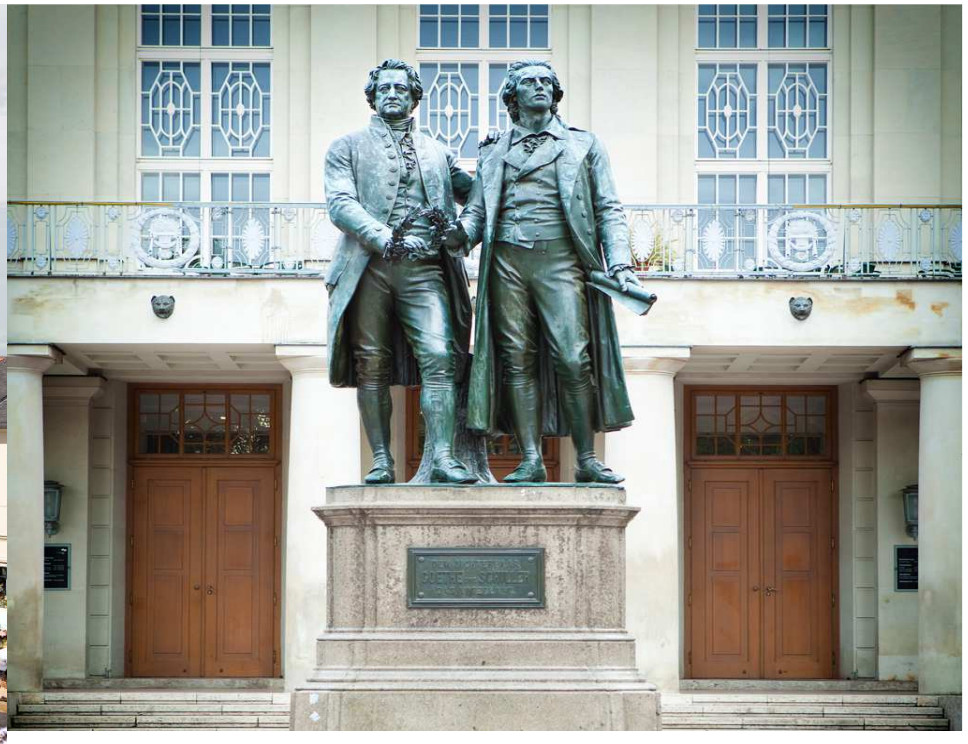
Kresken & Körber-Irrgang B (2014) Antimicrob Agents Chemother. 2014 Sep 2. pii: AAC.03946-14. [Epub ahead of print]

GERMAP

Herausgeber: BVL, PEG, if
In Kooperation mit: BfArM, BfT, BMELV, BMG, DGHM, DGI, DGPI, DVG, FLI, RKI, WIdO

http://www.p-e-g.org/econtext/germap

http://www.p-e-g.org/econtext/germap



Vielen Dank