

Antibiotikamangement und multiresistente Erreger Welches Antibiotikum wofür?

Dr. Volker Schäfer
Akademischer Direktor am Institut für Med.
Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
der Universitätsklinik Frankfurt/M

1

Multiresistente Erreger: Fakten

- ca. 5 % (?) aller stationären Patienten
- nosokomiale Infektionen: 20.000 - 40.000 (?) Tote / Jahr
- 1.000-2.000 (?) nosokomiale MRE-Tote / Jahr

aber:

- 95 % der betroffenen Patienten ohne Probleme
- von außen in Krankenhäuser gebracht
- globales Problem

**Aufgabe der Krankenhaushygiene:
Übertragung im Krankenhaus verhindern!**

2

Definition von MRE (multiresistente Erreger)

1. MRSA
2. MRSE
3. VRE
4. ESBL
5. MRE (hannoversche Definition)

3

MRSA: Methicillin resistenter Staph. aureus

- Pathogenität: wie normale Staph. aureus
- resistent gegenüber:
 - alle Betalaktamantibiotika (von Penicillin bis Imipenem) auch Oxacillin
- meist resistent gegenüber:
 - Chinolone (von Ciprofloxacin bis Moxifloxacin)
 - Makrolide und Clindamycin
 - Aminoglykoside (außer Amicazin)
- empfindlich gegen:
 - Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Tetracyclin, Tigecyclin, Rifampicin, Fosfomycin, Fusidin, Co-trimoxazol, Daptomycin,

4

MRSA-Infektionen: Therapie-Empfehlungen der Antinfektiva-Kommission (Wichelhaus)

- **Haut- und Weichgewebsinfektionen**
 - mit Risiko einer Bakteriämie:
 - Vancomycin (2 × 1 g, i.v.) oder Teicoplanin (1 × 0,4-0,8 g, i.v.) ± Rifampicin (1 × 0,6 g, i.v.) oder ± Fusidinsäure (3 × 0,5 g, i.v.)
 - Linezolid (2 × 0,6 g, i.v./p.o.)
 - Daptomycin (1 × 4-6 mg/kg, i.v.)
 - Tigecyclin (2 × 50 mg, i.v.)
 - ohne Risiko einer Bakteriämie:
 - Clindamycin (3 × 600 mg, p.o.; nur wenn Erythromycin sensibel)
 - Doxycyclin (2 × 100 mg, p.o.)
 - Cotrimoxazol (2 × 960 mg, p.o.) ± Rifampicin (1 × 0,6 g, p.o.)
- Therapiedauer: 7-10 Tage
- **Pneumonie**
 - Linezolid (2 × 0,6 g, i.v./p.o.)
 - Vancomycin (2 × 1 g, i.v.) oder Teicoplanin (1 × 0,4-0,8 g, i.v.) + Rifampicin (1 × 0,6 g, i.v.)
 - Bei leichtem Verlauf bzw. als orale Folgetherapie:
 - Cotrimoxazol (2 × 960 mg, i.v./p.o.) + Rifampicin (1 × 0,6 g, i.v./p.o.)
- Therapiedauer: 10-14 Tage

5

MRSA-Infektionen: Therapie-Empfehlungen der Antinfektiva-Kommission (Wichelhaus)

- **Sepsis**
 - Vancomycin (2 × 1 g, i.v.) oder Teicoplanin (1 × 0,4-0,8 g, i.v.) ± Rifampicin (1 × 0,6 g, i.v.) oder ± Fusidinsäure (3 × 0,5 g, i.v.)
 - Daptomycin (1 × 4-6 mg/kg, i.v.)
 - Linezolid (2 × 0,6 g, i.v.)
- Therapiedauer: mind. 14 Tage
- **Harnwegsinfektion**
 - Cotrimoxazol (2 × 960 mg, p.o./i.v.)
 - Nitrofurantoin (2 × 100 mg, p.o.)
 - Doxycyclin (2 × 100 mg, p.o.)
- Therapiedauer: 7-14 Tage
- **Endokarditis**
 - Nativklappe:
 - Vancomycin (2 × 1 g, i.v.) + Gentamicin (3 × 1 mg/kg, i.v.)
 - Therapiedauer: Vancomycin für 4-6 Wochen, Gentamicin für 3-5 Tage
 - Kunstklappe:
 - Vancomycin (2 × 1 g, i.v.) + Gentamicin (3 × 1 mg/kg, i.v.) + Rifampicin (3 × 0,3 g, i.v.)
- Therapiedauer: Vancomycin für ≥ 6 Wochen, Gentamicin für 2 Wochen, Rifampicin für ≥ 6 Wochen

6

MRSE: Methicillin resistente Staph. epidermidis

- Pathogenität:
 - wie normale sensible Staph. epidermidis (Plastikinfektionen, Immungeschwächte, aber auch zur normalen Hautflora gehörend)

Patienten brauchen in der Regel nicht isoliert zu werden (keine, über die übliche Krankenhaushygiene hinausgehende Maßnahmen notwendig)

7

VRE: Vancomycin resistente Enterokokken (E. faecium und E. faecalis)

- meist resistent gegen alle Antibiotika mit Ausnahme von:
 - Teicoplanin (manche Stämme)
 - Linezolid
 - Daptomycin
 - Rifampicin (nicht alle)
 - Fusidin (nicht alle)
 - Tigecyclin
 - Fosfomycin (nicht alle)
- Pathogenität:
 - ähnlich wie andere Enterokokken, oft nur Kolonisationskeime
 - hochpathogen für abwehrgeschwächte Patienten. (KMT)

8

MRE: (hannoversche Definition) z.B. Pseudomonas spp. / Acinetobacter baumannii / Stenotrophomonas maltophilia / Enterobacter spp.

- Definition:
 - Zur Beurteilung werden die folgenden Substanzgruppen herangezogen:
 - Penicilline
 - Cephalosporine
 - Carbapeneme
 - Chinolone
 - Sind nur noch Antibiotika aus einer dieser Gruppen wirksam, gilt der Erreger als multiresistent. Dies sollte jedoch nicht automatisch die Empfehlung zu Isolierungsmaßnahmen oder "Schleusen" auslösen, da die Übertragung insbesondere gramnegativer Erreger in den meisten Fällen durch konsequente Standardhygiene (Hände- und Gerätehygiene) vermieden werden kann
- Pathogenität:
 - Wie sensible Stämme der gleichen Arten

9

MRE (Beispiele)

1. Pseudomon aeruginosa

Antibiogramm	1	MHK
Ampicillin	R	
Amoxicillin/Clavulansäure	R	
Piperacillin	R	
Piperacillin + Tazobactam	R	
Cefactor	R	
Cefazolin	R	
Cefuroxim	R	
Cefoxitin	R	
Cefotaxim	R	
Ceftriaxon	R	
Ceftazidim	R	
Cefepim	R	

Antibiogramm	1	MHK
Imipenem	R	
Meropenem	R	
Ertapenem	R	
Gentamicin	R	
Tobramycin	R	
Amikacin	I	32
Doxycyclin	R	
Co-Trimoxazol	R	
Fosfomycin	I	
Levofloxacin	R	
Ciprofloxacilin	R	
Moxifloxacin	R	
Colistin	S	1

Ein Synergismustest zwischen Amikazin und Colistin ergab keine synergistische Wirkung

Erläuterung: S=sensibel I=intermediär R=resistent (Zahlenwerte soweit angegeben: MHK-Werte in mg/L)

MRE (Beispiele)

2. Stenotrophomonas maltophilia → reichlich
3. Stenotrophomonas maltophilia → reichlich

Antibiogramm	2	3	Antibiogramm	2	3
Ampicillin	R	R	Imipenem	R	R
Amoxicillin/Clavulansäure	R	R	Meropenem	R	R
Piperacillin	R	R	Ertapenem	R	R
Piperacillin + Tazobactam	R	S	Gentamicin	R	R
Cefactor	R	R	Tobramycin	R	R
Cefazolin	R	R	Amikacin	R	R
Cefuroxim	R	R	Doxycyclin	S	S
Cefoxitin	R	R	Co-Trimoxazol	S	S
Cefotaxim	R	R	Fosfomycin	R	R
Ceftriaxon	R	R	Levofloxacin	I	S
Ceftazidim	R	S	Ciprofloxacilin	R	S
Cefepim	R	R	Moxifloxacin	S	S
			Colistin	S	S

Erläuterung: S=sensibel I=intermediär R=resistent (Zahlenwerte soweit angegeben: MHK-Werte in mg/L)

Beginn der postantibiotischen Ära?

Acinetobacter baumannii

- Ampicillin R
- Amoxicillin/Clavulansäure R
- Piperacillin R
- Piperacillin/Tazobactam R
- Mezlocillin R
- Cefactor R
- Cefazolin R
- Cefuroxim R
- Cefoxitin R
- Cefotaxim R
- Ceftriaxon R
- Ceftazidim R
- Cefepim R
- Imipenem R
- Meropenem R
- Gentamicin R
- Amikacin R
- Doxycyclin R
- Cotrimoxazol R
- Fosfomycin R
- Ciprofloxacilin R
- Levofloxacin R
- Moxifloxacin R
- Colistin S

Antibiogram for Acinetobacter baumannii. The table shows resistance (R) to Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Mezlocillin, Cefactor, Cefazolin, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem, Gentamicin, Amikacin, Doxycyclin, Cotrimoxazol, Fosfomycin, Ciprofloxacilin, Levofloxacin, Moxifloxacin, and Colistin. Sensitivity (S) is shown for Doxycyclin, Fosfomycin, and Colistin.

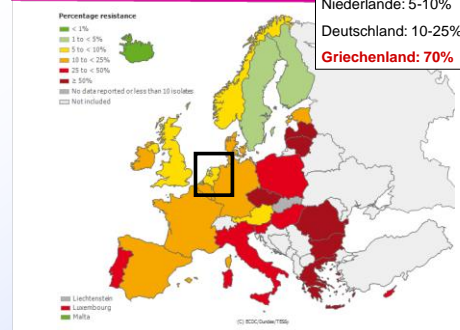
12

ESBL: Extended spektrum Betalaktamase

- Erreger:
 - alle Enterobakterien (E. coli, Klebsiella) können das Plasmid besitzen
- Resistent gegenüber:
 - alle Betalaktamantibiotika (von Ampicillin bis Cefepim)
- Oft resistent gegenüber:
 - Chinolone
 - Aminoglykoside
- Meist sensibel gegenüber:
 - Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem, Meropenem)
 - Tigecyclin
 - Fosfomycin
 - Colistin

13

ESBL *K. pneumoniae* in Europa, 12/2009



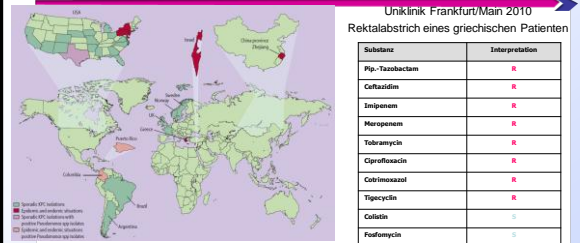
14

Carbapenemresistente Erreger Klebsiellen (KPC) und E. coli NDM-1

- Diese Erreger sind in den letzten 2-3 Jahren erstmalig gehäuft isoliert worden. In ausländischen Krankenhäuser häufig (in griechischen Krankenhäusern 37% aller *K.pneumoniae*).
- Deshalb: Patienten aus den genannten Ländern immer bei Aufnahme isolieren und screenen.
- Viele dieser Keime sind gegenüber allen vorhandenen Antibiotika resistent,
- Oft kann nur noch Colistin i.v. erfolgreich eingesetzt werden.
- E.coli NDM-1 ist erstmalig 2010 in Pakistan und Indien aufgetreten und scheint zusätzlich eine erhöhte Pathogenität zu besitzen

15

K. pneumoniae Carbapenemase (KPC)-bildende Bakterien



Nordmann P et al., Lancet Infect Dis 2009

Marchaim D et al., Antimicrob Agents Chemother

"...Imipenem-Resistant *Enterobacter* Species: ...KPC-2 Carbapenemase...and Outcomes" (2008)

"Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae* in...Detroit..." (2011)

16

Carbapenem-res. *K. pneumoniae*, 12/2009



17

Therapieoptionen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien (Leitlinie ESBL-Infektionen)

- Definition: Extended Spectrum Betalactamase : β -Laktamase mit besonders breitem Spektrum, die fast alle Penicilline und Cephalosporine inaktivieren.
- ESBLs werden durch β -Laktamase-Inhibitoren wie z.B. Clavulansäure oder Tazobactam häufig nur unzureichend inaktiviert.
- ESBLs können durch ein Plasmid auf alle Enterobakterien übertragen werden, kommen besonders häufig bei *Klebsiella pneumoniae* und *E.coli* vor.
- Sehr häufig besteht eine Parallelresistenz zu Chinolonen und Aminoglykosiden.

18

Therapieoptionen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien (Leitlinie ESBL-Infektionen)

Zur Therapie stehen folgende Substanzen zur Verfügung:

- Bei Sepsis, Pneumonie und anderen schweren Erkrankungen und bei nachgewiesener Chinolonresistenz:
 - Ertapenem (1 mal 1g, iv.)
 - Imipenem (3-4 mal 0,5 g, iv. bis 3 mal 1 g, iv.)
 - Meropenem (3 mal 1g, iv)
- Bei nachgewiesener Chinolonempfindlichkeit:
 - Ciprofloxacin (2-3 mal 400 mg, iv. oder 2 mal 500 mg, oral)
 - oder Levofloxacin (2 mal 500 mg, iv. oder oral)
- Tigecyclin (2 mal 50 mg, iv.)
- Fosfomycin nach Austestung (3 mal 3-5 g, iv.) und als Kombinationspartner
- die klinische Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam ist umstritten
- Die Aminoglycoside können nach Austestung als Kombinationspartner eingesetzt werden.
- Bei der bisher in Deutschland noch sehr selten vorkommender Parallelresistenz gegenüber Carbapenemen, Chinolonen und Aminoglycosiden sowie Tigecyclin (KPC und NDM-1) ist nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung auch Colistin einzusetzen.

19

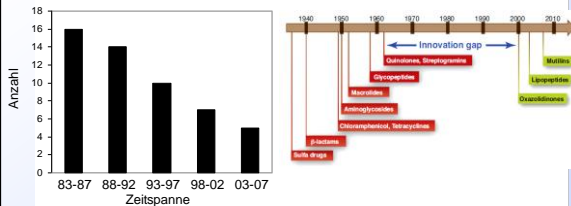
Therapieoptionen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien (Leitlinie ESBL-Infektionen)

- Die Dosierung muß mit einem Infektiologen abgesprochen werden.
- Die Tatsache dass bei vorliegender Chinolonresistenz eine orale Therapie unmöglich ist, stellt ein großes Problem bei Entlassungen oder Verlegungen ins Pflegeheim dar.
- Der Nachweis einer Kolonisation durch ESBL- produzierende Erregern auf gesunder Haut, Schleimhaut oder tiefen Analabschnitten im Rahmen von Screening-Untersuchungen rechtfertigt keine Therapie mit den oben genannten Antibiotika.

20

Neue Antibiotika in Sicht?

Neuzugelassene systemische Antibiotika (USA) Neuzugelassene Antibiotikaklassen



Spellberg B et al., Clin Infect Dis 2008

Fischbach MA et al., Science 2010

21

Warum Problemkeime?

- schwierig z.T. unmögliche Antibiotikatherapie
- längere Krankenhausverweildauer
- höhere Kosten
- Probleme bei der Verlegung (Altenheime, REHA)
- Einzelzimmer (Kosten)
- OP-Plan (Intensivstation Einzelzimmer)
- Ethik (unnötige Leiden)
- Rechtssituation (Klagen)

22

Klinische Relevanz

- Oft nur Kolonisationskeime aber:
- Je kränker, je abwehrschwächer, je länger hospitalisiert, je mehr Antibiotika → desto häufiger auch für schwere Infektionen verantwortlich.
 - Hohe Letalität bei Sepsis, Pneumonie und Meningitis wegen stark eingeschränkter Therapiemöglichkeiten.

schlechte Pharmakokinetik und Dynamik der mikrobiologisch wirksamen Substanzen (z.B. Vancomycin)

keine Möglichkeit der Sequenztherapie (REHA, Altenheim)

23

Horrorvision (nicht unwahrscheinlich)

- Zunahme der MRE als Infektionserreger mit gleich bleibender Geschwindigkeit wie bisher
- keine Neuzulassungen von Antibiotika mit besserer Pseudomonas-wirksamkeit in den nächsten 10 Jahren (auch gegenüber Acinetobacter und Enterobacter)
- fehlendes Interesse der Pharmaaktionäre an Antibiotikaforschung wegen hoher finanzieller Risiken (lieber noch eine Generikafirma kaufen, Herz-Kreislaufmittel müssen länger verabreicht werden)

24

Ausweg

1. Zurück zu mehr bakteriologischer Diagnostik (aber richtig: schnell und ortsnah mit kompetenter auch klinischer Beratung)
2. Mehr infektiologische Schulung der Kliniker aller Fachrichtungen
3. Probeentnahme unmittelbar vor einer sinnvoll kalkulierten Chemotherapie
4. In Leitlinien nicht immer den "worst case" voraussetzen
5. Vermeidung unnötiger pseudomonaswirksamer Antibiotika in der kalkulierten Therapie Nach Erhalt des Antibiotogramms auf die notwendige Stufe zurückrudern
6. Krankenhaushygiene ernst nehmen, sie ist die derzeit einzige Möglichkeit, die Verbreitung der hochresistenten Keime zu aufzuhalten!!!!

25

Hygiene: Deutschland - Niederlande – 0:9 (...2011)

Universitätsklinikum
Frankfurt am Main

HESSEN



1 Chefarzt
4,5 Fachärzte
3 Assistenzärzte
19 MTAs & Hygienefachkräfte
(ohne Forschung)

Universitätsklinikum
Groningen

1 Chefarzt
9,0 Fachärzte
9,0 Assistenzärzte
60 MTAs & Hygienefachkräfte
(ohne Forschung)



Wer soll das bezahlen?

26

Kontrollmöglichkeiten der Antibiotikatherapie im Krankenhaus

- Kenngrößen
- Antibiotic Stewardship
- Stop and order Verfahren
- benchmarking

27

Kenngrößen

- Indikation zur Probenentnahme
- Methoden der Entnahme und Transportmaterial
- Transportart und Bedingungen
- Transportzeit
- Zeitverlauf (Anlegen - erste, vorläufige Ergebnisse- Endbefund)
- Art und Zeitpunkt der Informationen (zum Kliniker)
- Rückmeldung des Kliniklers (Erfolg/Mißerfolg)
-
-
- Regelmäßige Kontrolle und halb-bis vierteljährliche
- Diskussion der Daten mit allen Beteiligten

28

Benchmarking

- **Antibiotikaanwendungsdichte:**
- **Defined daily dose**
- Typischer Tagesbedarf für einen Erwachsenen (wird von der WHO festgelegt)
- Antibiotikaanwendungsdichte =
$$\frac{\text{Defined daily doses}}{1000 \text{ Patiententage}}$$
-
- Benchmarking= 1.Vergleich der Anwendungsdichten gleichwertiger Kliniken
- 2.Einfluß der Anwendungsdichten bestimmter Antibiotika auf das % Vorkommen von resistenten Keimen usw.
- 3. Vergleich der Therapiekosten.

29

Stop-order Medikamentenbestellung

- Betrifft einige bestimmte Antibiotika und Antimykotika (in der Regel hochwirksame und oft auch teure) zB.Linezolid, Tigacyl, Caspofungin usw.
- Station bestellt – Apotheke liefert für drei Tage – innerhalb dieser Zeit bespricht ein Infektiologe mit den Stationsärzten die Notwendigkeit und Indikation - im positive Fall wird das Medikament weitergeliefert, im negativen Fall wird gemeinsam eine wirksame aber weniger exponierte Therapie angesetzt.

30

Antibiotic Stewardship (ABS)

- Frei übersetzt: Strategie zum rationalen Umgang mit Antibiotika
- Ziele: sinnvoller Gebrauch von Antibiotika, verbesserte infektiologische Patientenbetreuung sowie die Vorbeugung der Entstehung von Resistenzen.
- Fortbildungskonzepte für Ärzte, Mikrobiologen und Apotheker
- Kurse dauern 4 bis 6 Wochen (irgendwann sollte in jeder Klinik (eine Ärztin/ein Arzt) ein solches Zertifikat besitzen und seine Kolleginnen/Kollegen beraten).