

Regionale Fortbildung

Apothekerverband Nordrhein /
Apothekerkammer Nordrhein

23. April 2012, Köln

Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation im ambulanten Versorgungsbereich

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

Agenda

- Antibiotikaverbrauch im ambulanten Versorgungsbereich
- Resistenzentwicklung
 - MRSA
 - ESBL-bildende *Escherichia coli*
- Ausblick

Köln 23.4.12 / 2

Antibiotikaverbrauch im ambulanten Versorgungsbereich

Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin Deutschland, 1991-2011

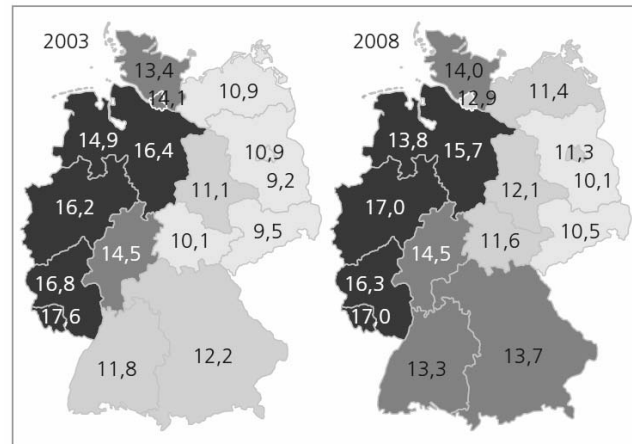
- Geschätzt: 200-300 Tonnen/Jahr
- Ambulanter Bereich:
85-90% des Gesamtverbrauchs
- Stationärer Bereich:
10-15% des Gesamtverbrauchs

Köln 23.4.12 / 3

Quelle: GERMAP 2008

Köln 23.4.12 / 4

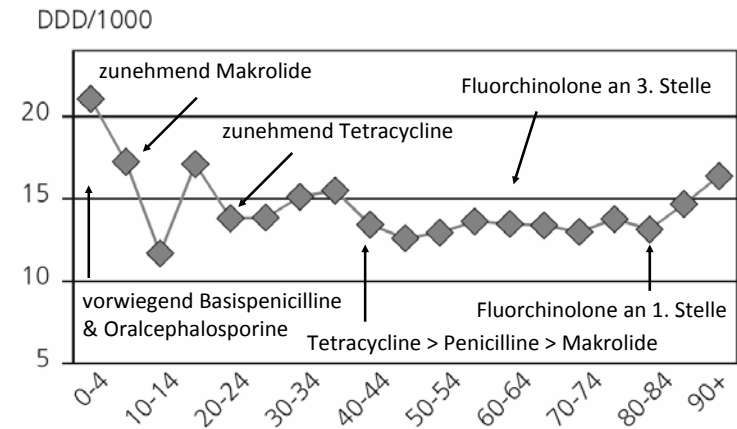
Antibiotika-Verordnungsdichten im ambulanten Versorgungsbereich (DDD/1.000 Versichertentage)



Quelle: WiDO - GKV-Arzneimittelindex

Köln 23.4.12 / 5

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

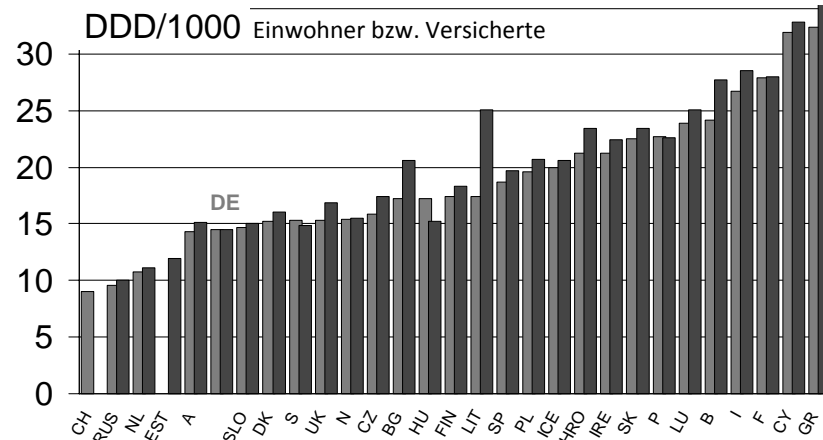


Quelle: WiDO - GKV-Arzneimittelindex

Köln 23.4.12 / 6

Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Verbrauchsdichte im europäischen Vergleich, 2006 (orange) vs. 2008



Quellen: WiDO, ESAC

Köln 23.4.12 / 7

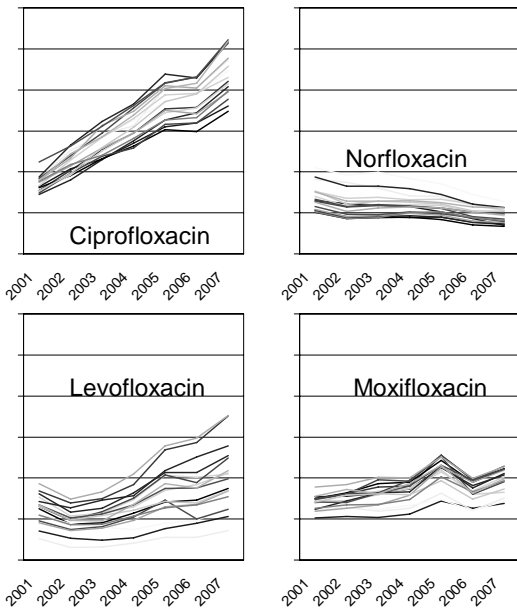
Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Verordnungsdichte, 2008

	DDD/1.000 Einwohner	
	Deutschland	Schweden
Penicilline (J01C)	4,38	7,37
davon Schmalspektrum-Penicilline (J1CE)	0,94	4,17
Cephalosporine (J01D)	1,92	0,30
Tetracycline (J01A)	3,21	3,22
Makrolide, Lincosamide, Streptogramine (J01F)	2,39	0,45
Chinolone (J01M)	1,42	0,83
Sulfonamide und Trimethoprim (J01E)	0,81	0,57
Andere	0,41	1,87
Gesamt (J01)	14,54	14,60

Quelle: ESAC

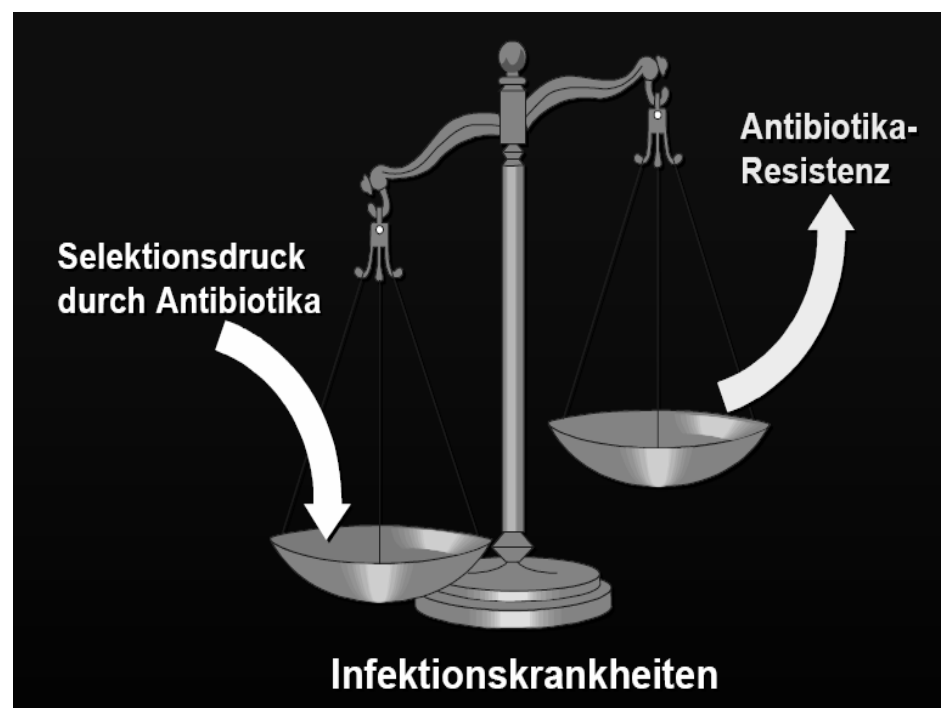
Köln 23.4.12 / 8



Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Änderungen im Verordnungsvolumen (DDD) von Fluorchinolonen in verschiedenen KV-Regionen, 2001-2007

Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex



Resistenzprobleme durch Breitspektrum-Antibiotika

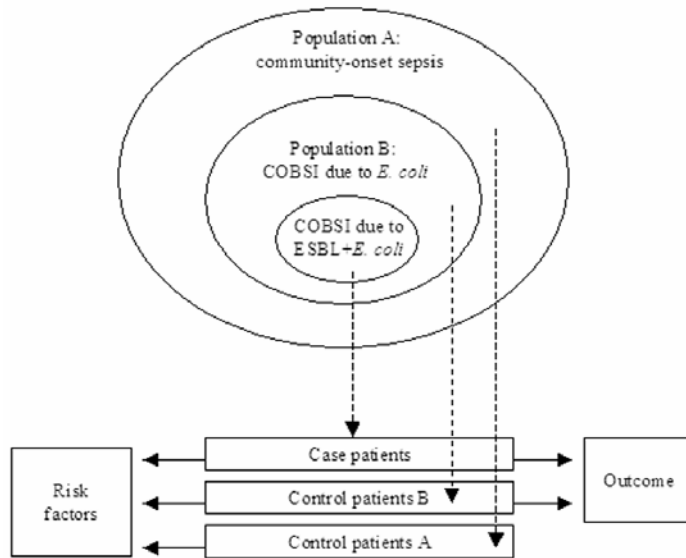
- Cephalosporine wie Cefuroxim, Cefixim, Cefpodoxim, Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim selektieren
 - Gram-negative Problemkeime (ESBL-bildende *E. coli* und *Klebsiella* spp., β -Lactam-resistente *Acinetobacter* spp.)
 - Gram-positive Problemkeime wie Vancomycin-resistente Enterokokken
 - das gehäufte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

Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis

Jesús Rodríguez-Baño,¹ Encarnación Picón,² Paloma Gijón,⁴ José Ramón Hernández,² Maite Ruiz,³ Carmen Peña,⁶ Manuel Almela,⁷ Benito Almirante,⁸ Fabio Grill,^{5a} Javier Colomina,¹⁰ Monserrat Giménez,¹¹ Antonio Oliver,¹² Juan Pablo Horcajada,^{13a} Gemma Navarro,¹⁴ Ana Coloma,⁹ and Alvaro Pascual,² for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

Clinical Infectious Diseases 2010; 50:40–8



Rodriguez-Bano et al. (2010) Clin Infect Dis 50: 40-8

Köln 23.4.12 / 13

Table 2. Multivariate Analysis of Risk Factors for Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli*

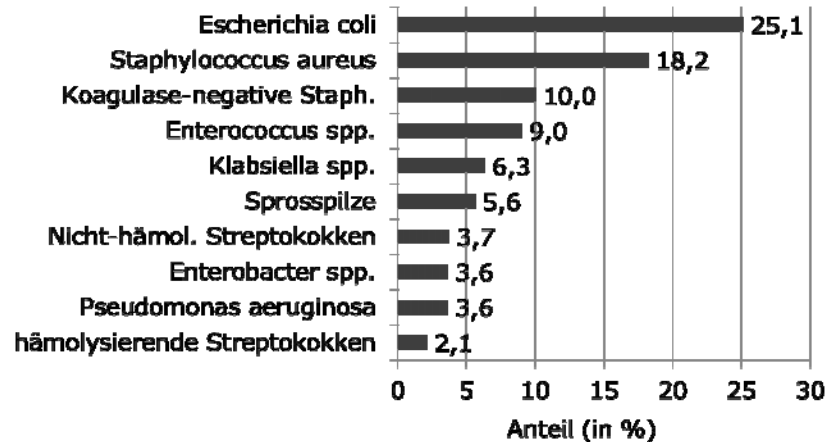
Control group, model, risk factor	OR (95% CI)	P
Patients from the community-onset sepsis population		
General model		
Age >65 years	2.3 (1.2-4.3)	.005
Female sex	1.9 (1.07-3.5)	.02
Health care-associated bacteremia	2.1 (1.2-3.8)	.008
Cirrhosis of liver	4.7 (1.4-15.4)	.008
Obstructive urinary tract disease	3.5 (1.5-7.8)	.001
Urinary catheter use	2.3 (1.05-5.0)	.03
Recent antimicrobial use	1.9 (1.03-3.5)	.03
Model with specific types of health care contact ^a		
Resident in long-term care facility	8.6 (2.0-36.2)	.003
Model with specific antimicrobials ^a		
Fluoroquinolones	2.8 (1.2-6.5)	.01
Patients from the community-onset bacteremia due to non-ESBL-producing <i>E. coli</i> population		
General model		
Health care-associated bacteremia	2.1 (1.2-3.8)	.008
Chronic obstructive pulmonary disease	3.1 (1.3-7.0)	.005
Urinary catheter use	3.1 (1.5-6.5)	.001
Recent antimicrobial use	2.7 (1.5-4.9)	<.001
Model with specific types of health care contact ^a		
Resident in long-term care facility	5.3 (1.6-17.3)	.005
Model with specific antimicrobials ^a		
Fluoroquinolones	4.7 (2.0-11.1)	<.001
Cephalosporins	10.3 (2.1-50.3)	.003

^a The rest of the risk factors included in the general models are not shown because the odds ratios (ORs; 95% confidence intervals [CIs] and P values did not change significantly.

Rodriguez-Bano et al. (2010) Clin Infect Dis 50: 40-8

Köln 23.4.12 / 14

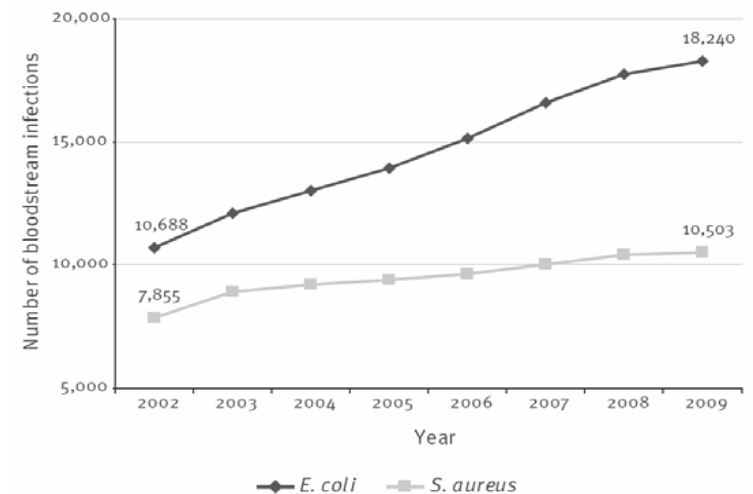
Erregerspektrum in der PEG Blutkulturstudie 2006-2007
14 Zentren, 7.310 septische Episoden mit 7.652 Erregern



Becker et al. (2010) Chemother J 19: 28-39

Köln 23.4.12 / 15

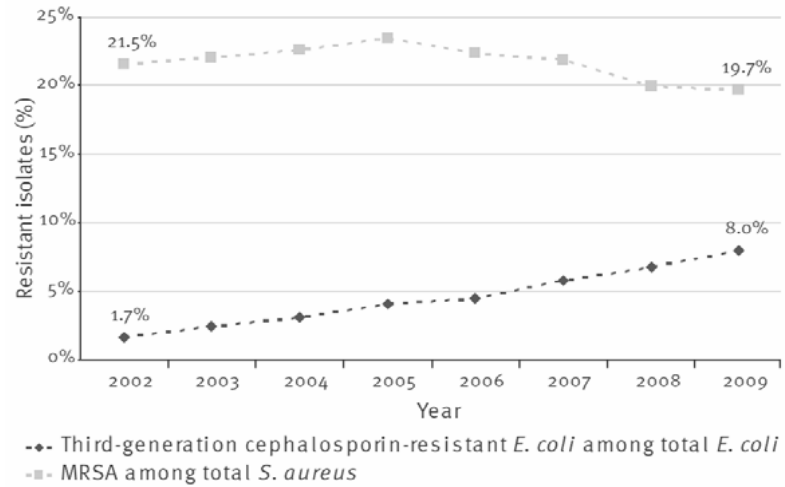
Bakteriämisch verlaufende Infektionen von *E. coli* und *S. aureus*
EARSS/EARS-Net, 2002-2009 (22 Länder/198 Labore)



Gagliotti et al. (2011) Eur Surv 16: pii 19819

Köln 23.4.12 / 16

Bakteriämisch verlaufende Infektionen von *E. coli* und *S. aureus*
EARSS/EARS-Net, 2002-2009 (22 Länder/198 Labore)



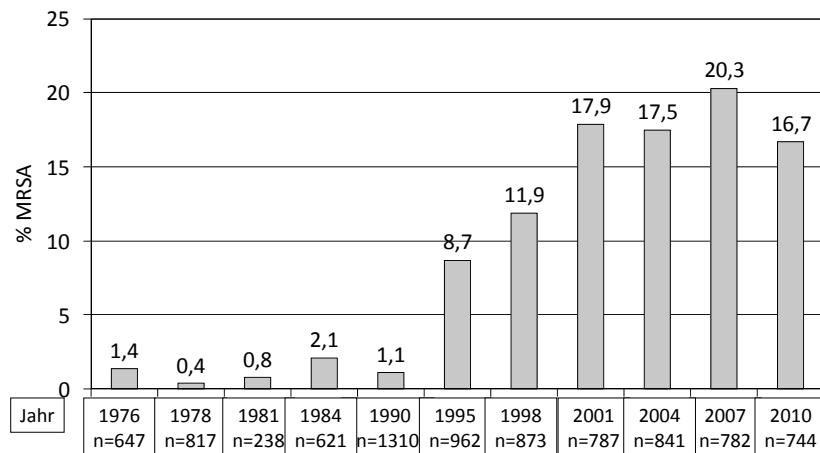
Gagliotti et al. (2011) Eur Surv 16: pii 19819

Köln 23.4.12 / 17

MRSA

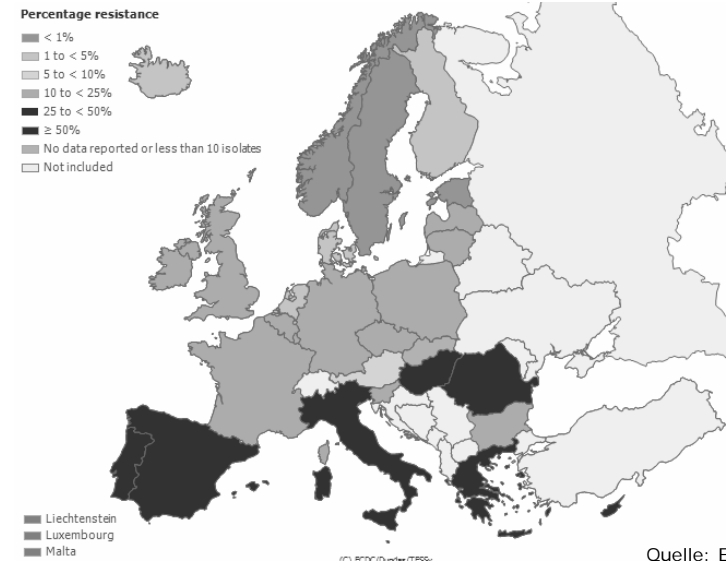
Köln 23.4.12 / 18

Resistenzentwicklung bei *S. aureus* (MRSA)
PEG Resistenzstudie, 1976-2010



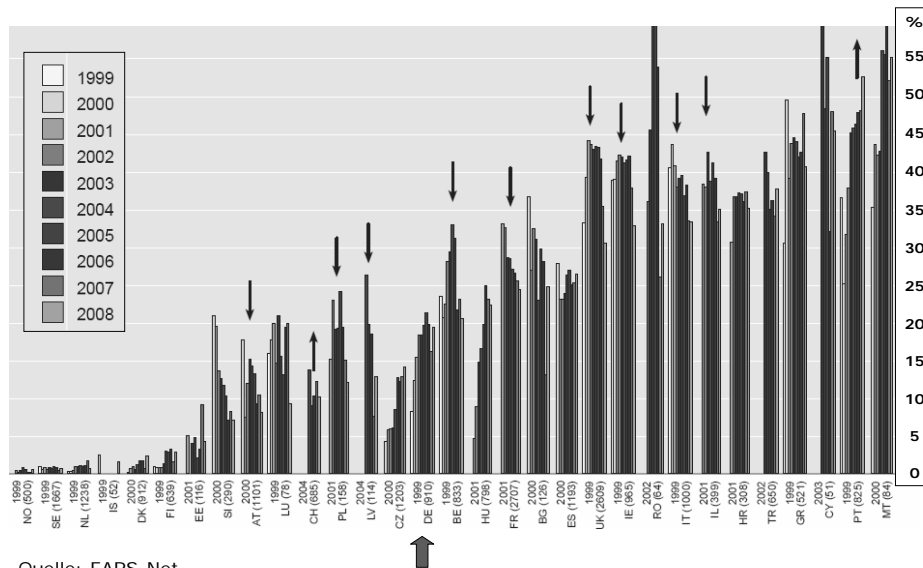
Köln 23.4.12 / 19

MRSA in Europa, 2010 - Blutkultur-Isolate



Quelle: EARS-Net

MRSA in Europa, 1999-2008 - Blutkultur-Isolate



Anteil (%) der HA-MRSA mit Resistenz gegen weitere Antibiotika - NRZ für Staphylokokken

Antibiotikum	Jahr 2006	Jahr 2007	Jahr 2008	Jahr 2009	Jahr 2010
Oxacillin	100	100	100	100	100
Ciprofloxacin	93,8	95,8	91	90	86
Erythromycin	72,5	75	80,7	67	65
Clindamycin	65,4	72	73,4	60	59
Gentamicin	13,3	9,8	10,5	9,5	5,3
Tetracyclin	7,4	6,8	7,3	8,0	6,0
Cotrimoxazol	3,1	2,0	10,8	5,3	0,8
Rifampicin	2,5	1,1	0,4	1,6	0,8
Fusidinsäure	6,4	3,8	2,0	5,2	4,0
Fosfomycin	3,3	0,56	1,1	0,15	0,6
Mupirocin	2,6	3,3	5,3	4,0	4,6
Vancomycin	0	0	0	0	0,08
Teicoplanin	0	0	0	0	0,2
Linezolid	0,04	0,11	0,1	0,1	0,08
Tigecyclin	0	0	0	0	0,12
Daptomycin	0	0	0,65	1,3	1,6

Witte (2011) Epidem Bull 26 (7. Juli 2011): 233-41

Köln 23.4.12 / 22

CA-MRSA

- Mitte der 90er Jahre erstmaliges Auftreten von MRSA beim Menschen ohne Bezug zu einem Krankenhaus-aufenthalt (indianische Bevölkerung in südlichen Präriegebiet von Kanada)
- Isolate
 - besitzen das Gen für die Bildung von Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)
 - verursachen tiefgehende Hautinfektionen und nekrotisierende Pneumonien
 - sind auch in Deutschland verbreitet (Anstieg von 1% in 2004/5 auf 2,7% in 2010/11)

Embil et al. (1994) Infect Control Hosp Epidemiol 15: 646-51
 Witte et al. (2004) Euro Surveill 9: 1-2
 Schaumburg (pers. Mitteilung)

Köln 23.4.12 / 23

LA-MRSA ST398

- Vor allem bei Personen in der Landwirtschaft verbreitet
- Anteiliger Nachweis im Untersuchungskollektiv des NRZ als Ursache von Infektionen außerhalb der Krankenhäuser 17,4%¹
- Anteil an allen MRSA: Anstieg von 0,3% in 2004/5 auf 5,4% in 2010/11²
- Sorgfältige Beobachtung der Verbreitung notwendig
 - In 2010/2011 zwei MSSA ST398-Isolate aus rezidivierender Furunkulose mit PVL (*lukS-lukF*)
 - PVL-positive Isolate aus China³
 - Fälle von Sepsis, Endokarditis und nekrotisierender Fasziiitis durch MRSA in Europa⁴

¹Witte (2011) Epidem Bull 26 (7. Juli 2011): 233-41

²Schaumburg (pers. Mitteilung)

³Yu et al. (2008) Clin Microbiol Infect 14:3181-4;

⁴Soavi et al. (2010) Emerg Infect Dis 16:346-7

Köln 23.4.12 / 24

ESBL-bildende *Escherichia coli*

Köln 23.4.12 / 25

Escherichia coli mit Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 in Europa, 2010 - Blutkultur-Isolate

Percentage resistance

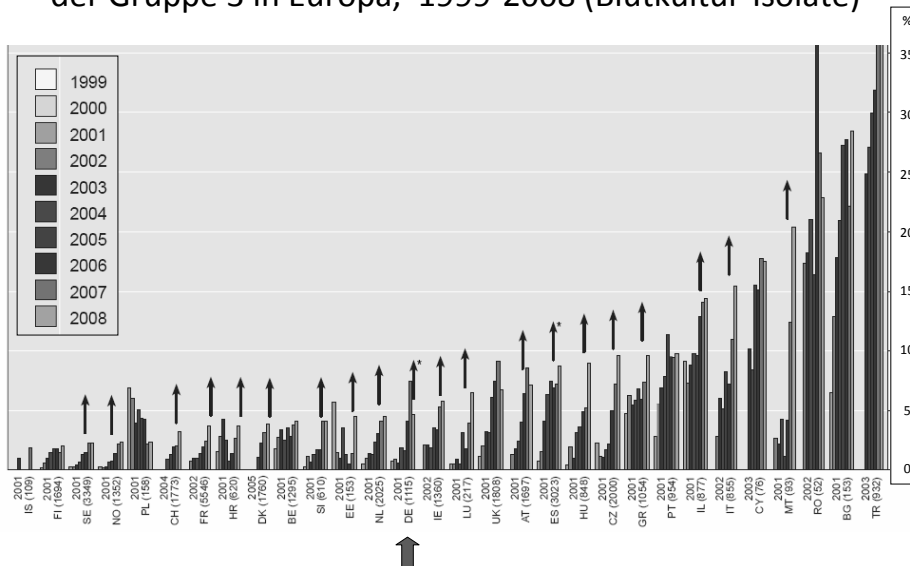
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

Liechtenstein
Luxembourg
Malta

(C) ECDC/Dundas/TESSy

Quelle: EARS-Net

Escherichia coli mit Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 in Europa, 1999-2008 (Blutkultur-Isolate)



Quelle: EARS-Net

Köln 23.4.12 / 27

Vorkommen von ESBL in *E. coli*-Isolaten in den Jahren 2004 und 2008

	2004	2008
no. of strains	n = 49	no. of strains n = 154
no. of hospitals	n = 29	no. of hospitals n = 150
TEM type	n = 7	TEM type n = 6
SHV type	n = 2	SHV type n = 3
CTX-M type	n = 40 (81 %)	CTX-M type n = 143 (93 %)
CTX-M-1	n = 10 (25%)	CTX-M-1 n = 50 (35 %)
CTX-M-2	n = 2	CTX-M-2 n = 4
CTX-M-3	n = 7	CTX-M-3 n = 1
CTX-M-9	n = 7	CTX-M-9 n = 2
CTX-M-14	n = 2	CTX-M-14 n = 10
CTX-M-15	n = 11 (27,5%)	CTX-M-15 n = 76 (53 %)

Pfeifer et al. (2010) Int J Med Microbiol 300:371-9

Köln 23.4.12 / 28

Resistenzen von CTX-M-bildenden *E.-coli*-Isolaten (n=14) gegen andere Antibiotika-Klassen als β -Lactame

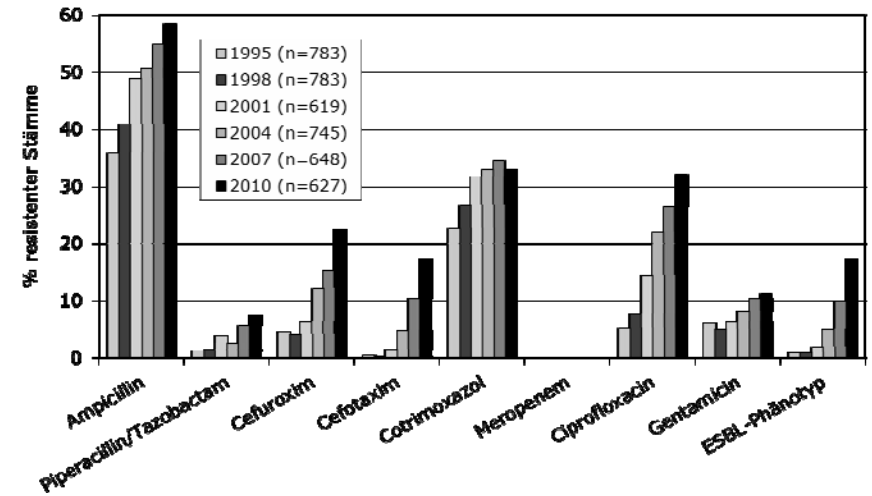
Stamm-Nr.	<i>bla</i> Gen		Resistenz gegen
G 11-43	CTX-M-1	-	STR, SMX, TMP, TET
G 27-80	CTX-M-1	-	STR, GEN, TOB
G 32-74	CTX-M-1	TEM-1	STR, NAL, SMX, TMP, TET, CMP
G 32-72	CTX-M-1	TEM-1	STR, NAL, CIP , SMX, TMP, TET
G 18-53	CTX-M-1	-	NAL, CIP , SMX, TMP, CMP
G 18-52	CTX-M-1	-	NAL, CIP , SMX, TMP, CMP
G 22-81	CTX-M-1	TEM-1	STR, SMX, TMP, TET
G 30-30	CTX-M-15	-	KAN, GEN, TOB, NAL, CIP , SMX, TMP, TET, CMP
G 23-39	CTX-M-15	-	STR, KAN, AMK, TOB, NAL, CIP , SMX, TMP, TET
G 32-70	CTX-M-15	-	STR, KAN, GEN, TOB, NAL, CIP , SMX, TMP, TET
G 16-68	CTX-M-15	-	KAN, GEN, TOB, NAL, CIP , SMX, TMP, TET
G 16-61	CTX-M-15	-	STR, KAN, AMK, TOB, NAL, CIP , SMX, TMP, TET
G 11-54	CTX-M-14	-	STR, NAL
G 23-3	CTX-M-14	TEM-1	STR, NAL, CIP , SMX, TMP, TET

STR, Streptomycin; KAN, Kanamycin; AMK, Amikacin; GEN, Gentamicin; TOB, Tobramycin; NAL, Nalidixinsäure; CIP, Ciprofloxacin; SMX, Sulfamethoxazol; TMP, Trimethoprim; TET, Tetracyclin; CMP, Chloramphenicol

Quelle: eigene Daten

Köln 23.4.12 / 29

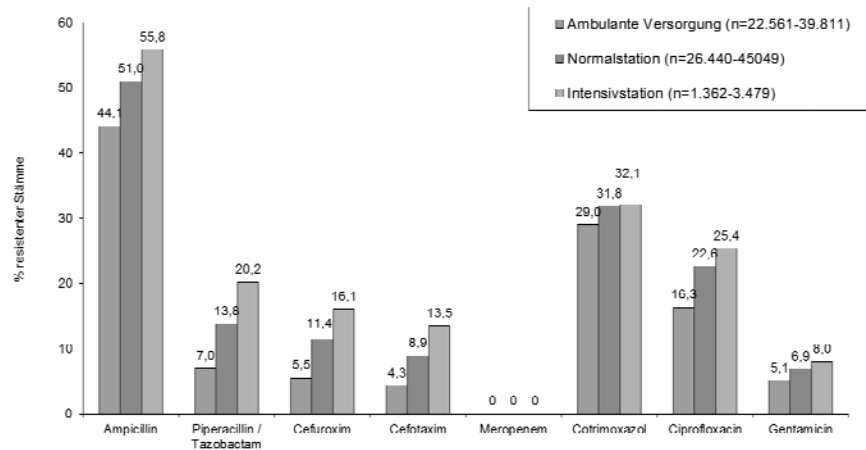
Resistenzentwicklung bei *E.-coli*-Isolaten Daten der PEG Resistenzstudie, 1995-2010[§]



[§] 85-90% der Isolate stammen aus dem stationären Versorgungsbereich

Köln 23.4.12 / 30

Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen, 2010

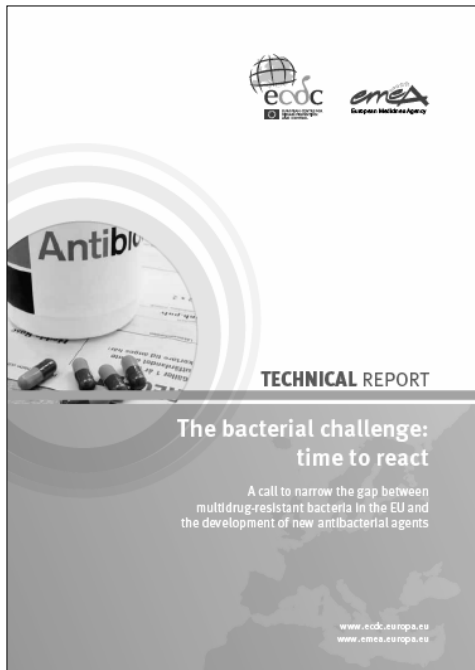


Quelle: ARS, Datenstand 8.11.2011

Köln 23.4.12 / 31

Ausblick

Köln 23.4.12 / 32

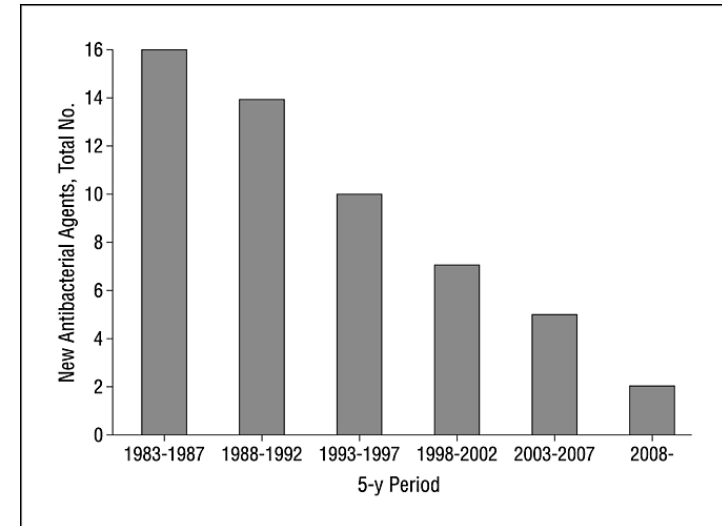


The bacterial challenge: time to react

A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents

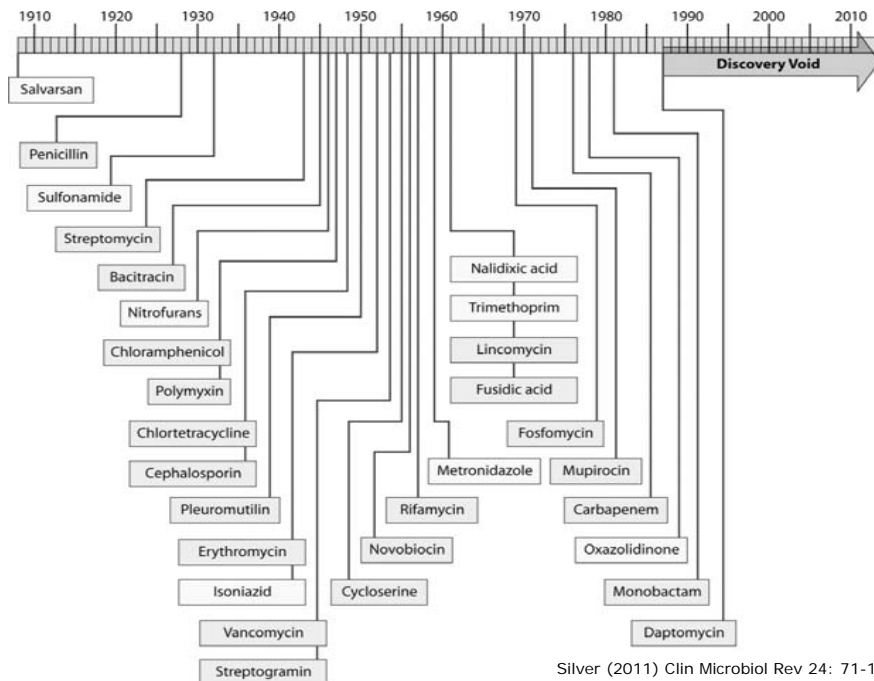
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial_resistance/EMEA-576176-2009.pdf

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



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

Köln 23.4.12 / 34



Silver (2011) Clin Microbiol Rev 24: 71-109

Maßnahmen zur Bekämpfung der Antibiotika-Resistenz

- Strikte Einhaltung von Hygienevorschriften
- Impfungen
- Sorgsamer Umgang mit den vorhandenen Antibiotika (Antibiotic Stewardship) in allen Bereichen
- Entwicklung von Antibiotika mit neuen Zielstrukturen

Köln 23.4.11 / 36