Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr

München

Antibiotikaresistenzen

OFA Dr. Irene Wolff, Lab Abt I Medizin

Aktuell und brisant…..

Welt Online 8.6.2015

Antibiotika-Resistenz – die Superseuche der Zukunft

Antibiotika-resistente Keime fordern weltweit immer mehr Todesopfer, allein in Europa sterben jährlich 25.000 Menschen. Die post-antibiotische Ära droht, doch Politik und Pharmakonzerne zögern.

POLITIK

G7 wollen Antibiotika-Resistenzen bekämpfen

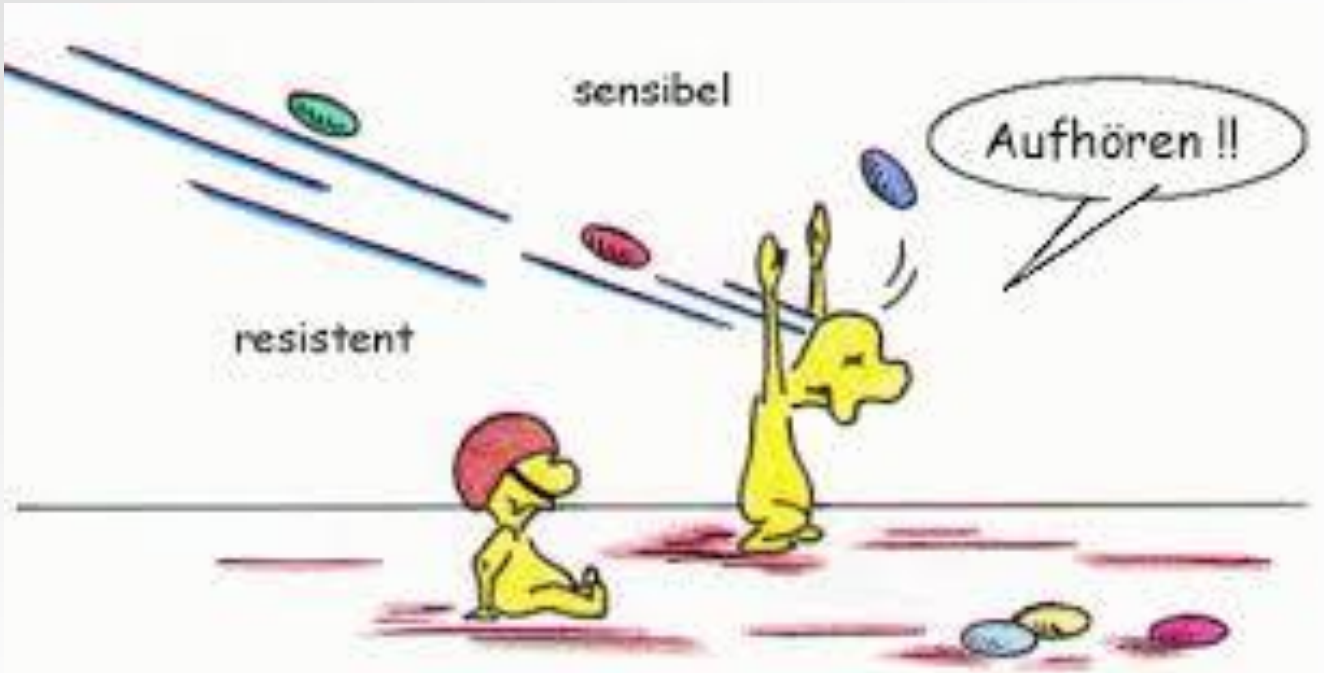
Montag, 8. Juni 2015

Schloss Elmau – Angesichts der Zunahme von Antibiotika-Resistenzen wollen die sieben führenden Industriestaaten den Einsatz der Medikamente einschränken und die Forschung dazu international abstimmen. „Antibiotika spielen für die heutigen und zukünftigen Erfolge in der Human- und Veterinärmedizin eine entscheidende Rolle", erklärten sie zum Abschluss des G7-Gipfels am Montag in dem bayerischen Schloss Elmau. Die sieben Staaten wollen daher nationale Aktionspläne umsetzen, bei denen der

Quelle: Deutsches Ärzteblatt

……wir „an der Basis" müssen es tun !

Resistenz einfach dargestellt:



Dank an Dr. Joachim Czichos

Definition: Bakterielle Resistenz

MHK* höher als die höchste *erreichbare und nicht toxische* Serum- bzw. Gewebekonzentration des Antibiotikums

- **natürliche Resistenz:** „Lücke im Wirkspektrum“
- **mutationsbedingte Resistenz:**

  spontan: vor der der Therapie *zufällig* erworbene Resistenz

  sekundär: während der Therapie erworbene Resistenz

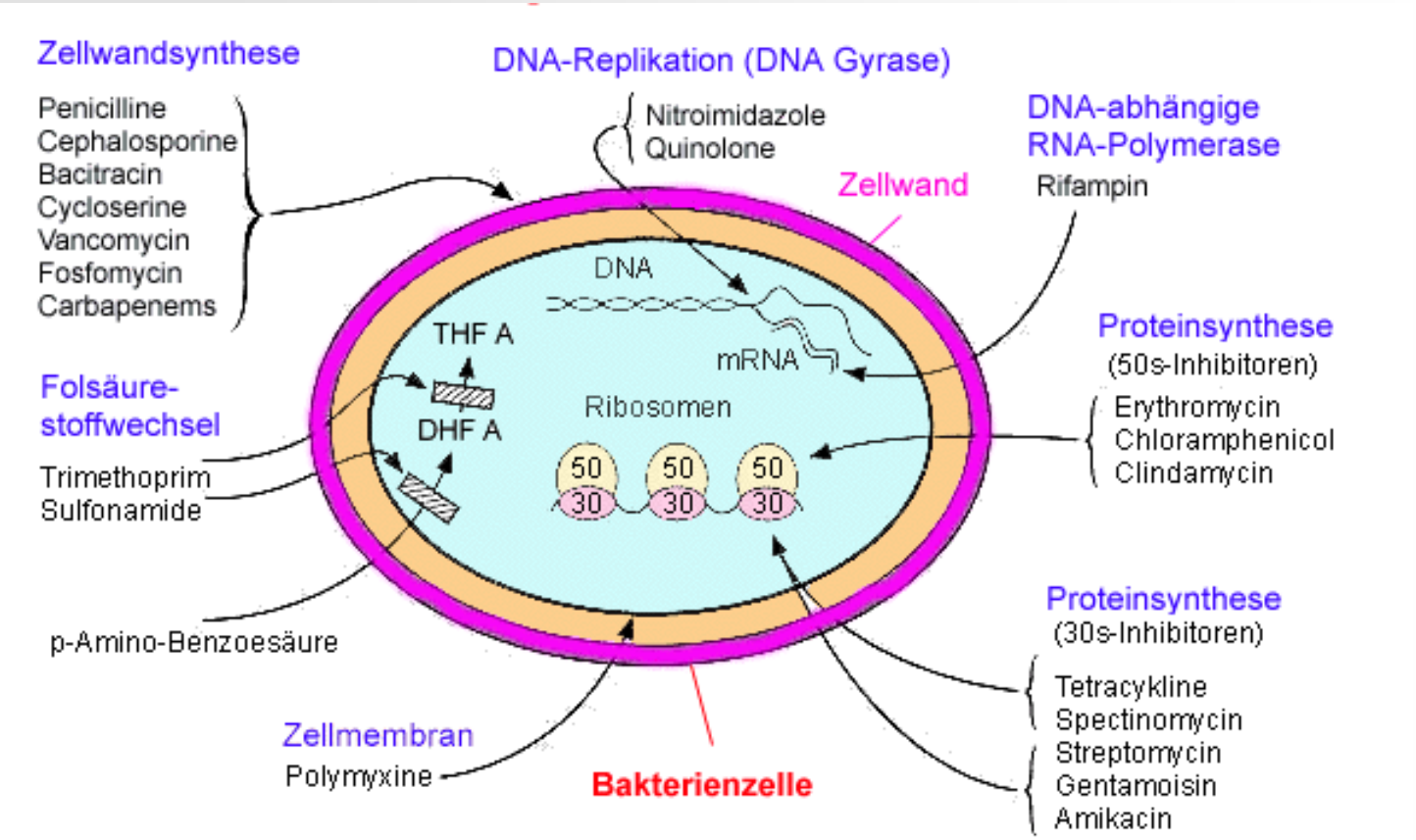
MHK*: Die niedrigste Konzentration einer Substanz, bei der die Vermehrung von Mikroorganismen mit bloßem Auge nicht mehr wahrgenommen werden kann.

Mutationen

- Im normalen Genom
  - Einschrittmuster:
    M. tuberculosis gegen Rifampicin
    (RNA-Polymerase)
  - Mehrschrittmuster:
    Enterobakterien gegen Chinolone
    (gyrA-Gen)

- Innerhalb von Resistenzgenen
  - Enterobakterien gegen Penicilline/Cephalosporine
    (Betalactamase-Gen zu ESBL-Gen)

Angiffspunkte von Antibiotika



Resistenzmechanismen

- Veränderung der **Zielstruktur** im Bakterium (z.B. Veränderungen der Zellwand, Zellmembran, RNA-Struktur)
- Verringerung der **Konzentration** im Bakterium (modifizierte Porine, Efflux-Pumpen)
- **Inaktivierung** des Antibiotikums (Enzyme)

Beispiel: Wirkung von Betalactam-Antibiotika

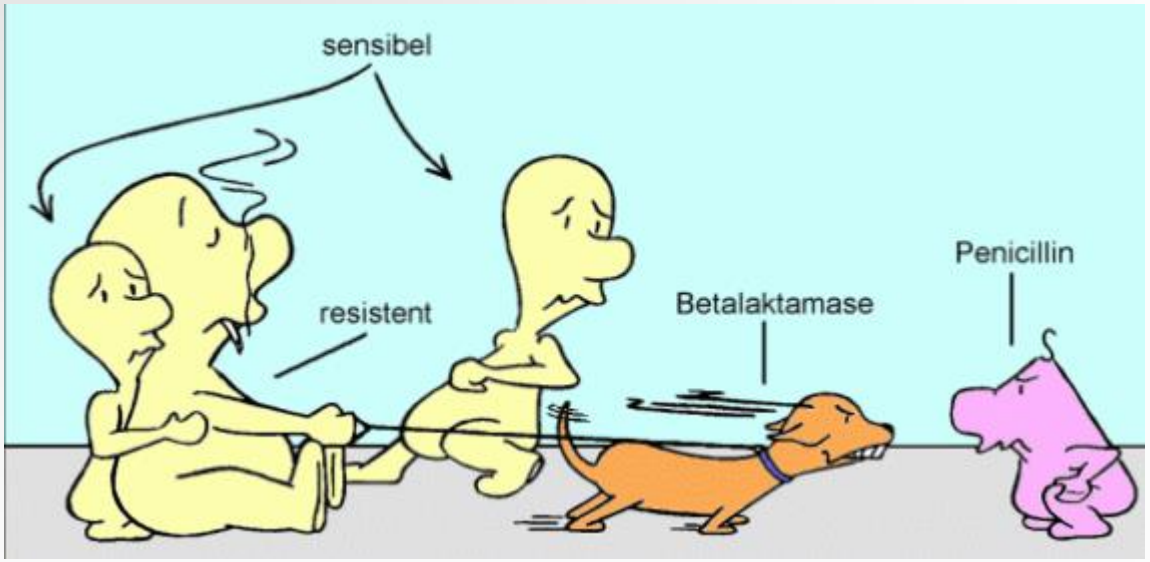
Betalactam-Antibiotika sind nach typischen **Beta-Lactam-Ring** in Strukturformel benannt.

Sie bewirken eine Hemmung der **Transpeptidase** (falsches Substrat !) und damit der

Peptidoglykan (Zellwand)-Synthese

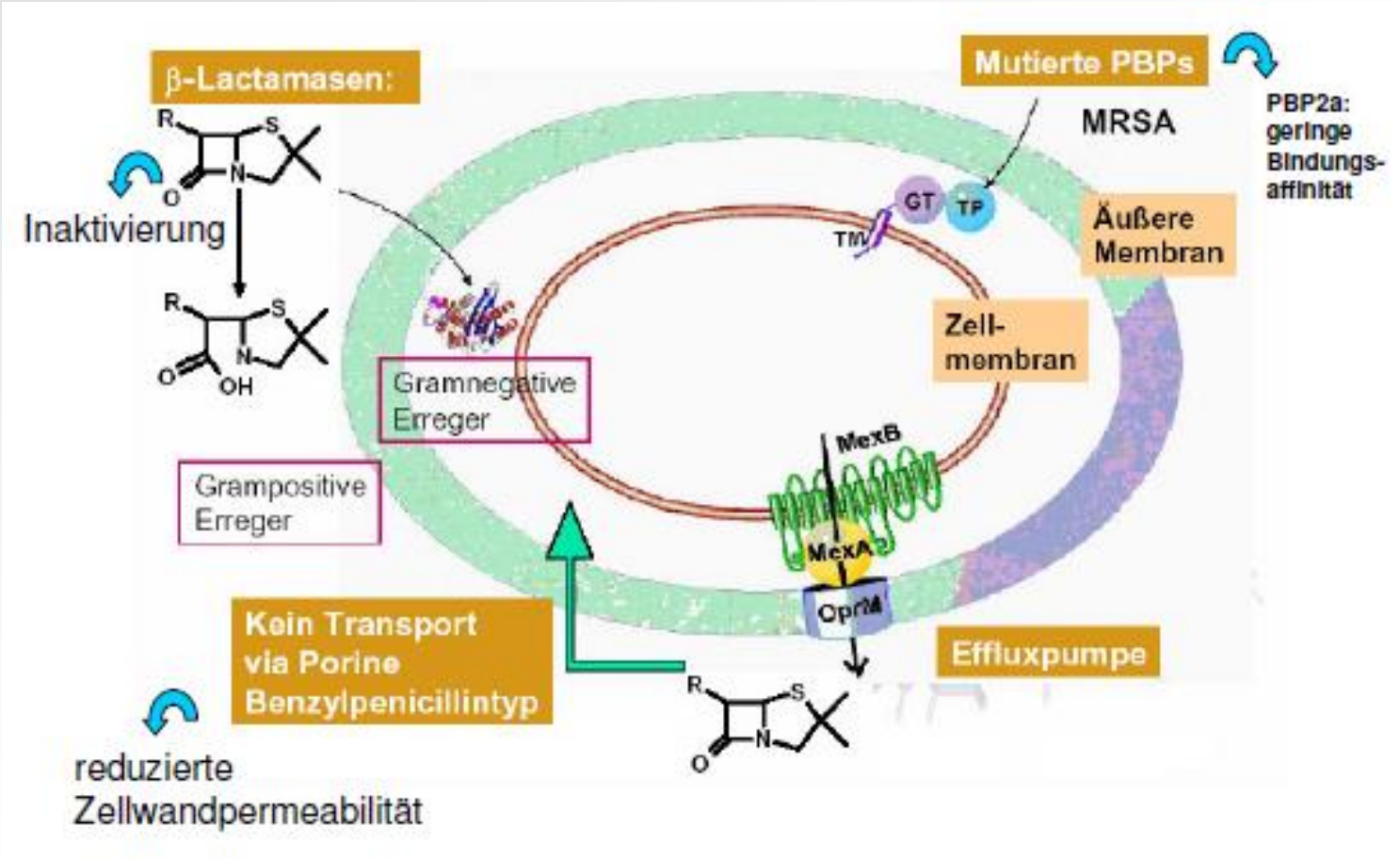
während der Bakterienzellteilung.

Resistenzmechanismus anschaulich



(Hilfe durch Dr. Czichos)

Resistenzmechanismen (hier: Bakterienhülle)



Überwindung von Betalactamasen

durch **Betalactamase-Inhibitoren**

Ampicillin oder Penicillin +

Clavulansäure oder Sulbactam

Binden irreversibel an die Betalactamase

nur bei Staphylokokken: Oxacillin (Methicillin)
beide betalactamasefest

Wichtige Antibiotika-Resistenzen

- Oxacillinresistenz bei *S. aureus* (MRSA)
- Bildung von ESBL, ampC-Betalactamasen bei Enterobakterien
- Resistenz gegen Chinolone und Cotrimoxazol bei Enterobakterien (HWI)
- Carbapenemresistenz bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN)
- Tetracyclinresistenz bei Pneumokokken, Streptokokken
- Penicillinresistenz bei Pneumokokken
- Resistenz gegen Chinolone und Cephalosporine bei Gonokokken
- Multiresistenz bei Tuberkelbakterien (MDR-Tb)

Definition Multiresistenz

ICD-10-GM Version 2010:
U81 Bakterien mit Multiresistenz gegen Antibiotika:

Es ist nur noch eine Sensitivität gegen nicht mehr als zwei Antibiotika-Substanzgruppen nachweisbar:
z.B. Glykopeptide, Aminoglykoside, Reservesubstanzen

Definition bei Gramnegativen (RKI-KRINKO 2012) :

Resistenzen gegen die wichtigsten AB-Gruppen:

3 MRGN Piperacillin, Cephalosporine 3/4, Chinolone

4 MRGN + Carbapeneme

Multiresistente Bakterienspezies

- *S. aureus* (MRSA mit zusätzlichen Resistenzen)
- Enterobacteriaceae (*E.coli, K. pneumoniae* u.a. und *Pseudomonas aeruginosa*:

  3MRGN: ESBL-Bildner + Chinolonres.

  4MRGN: ESBL-Bildner + Chinolonres. + Carbapenemase

- Nonfermenter:
  S. maltophilia, Acinetobacter baumannii (diverse Resistenzen und Mechanismen)
- Enterokokken (VRE)
- *M. tuberculosis* (MDR/XDR-Tb)

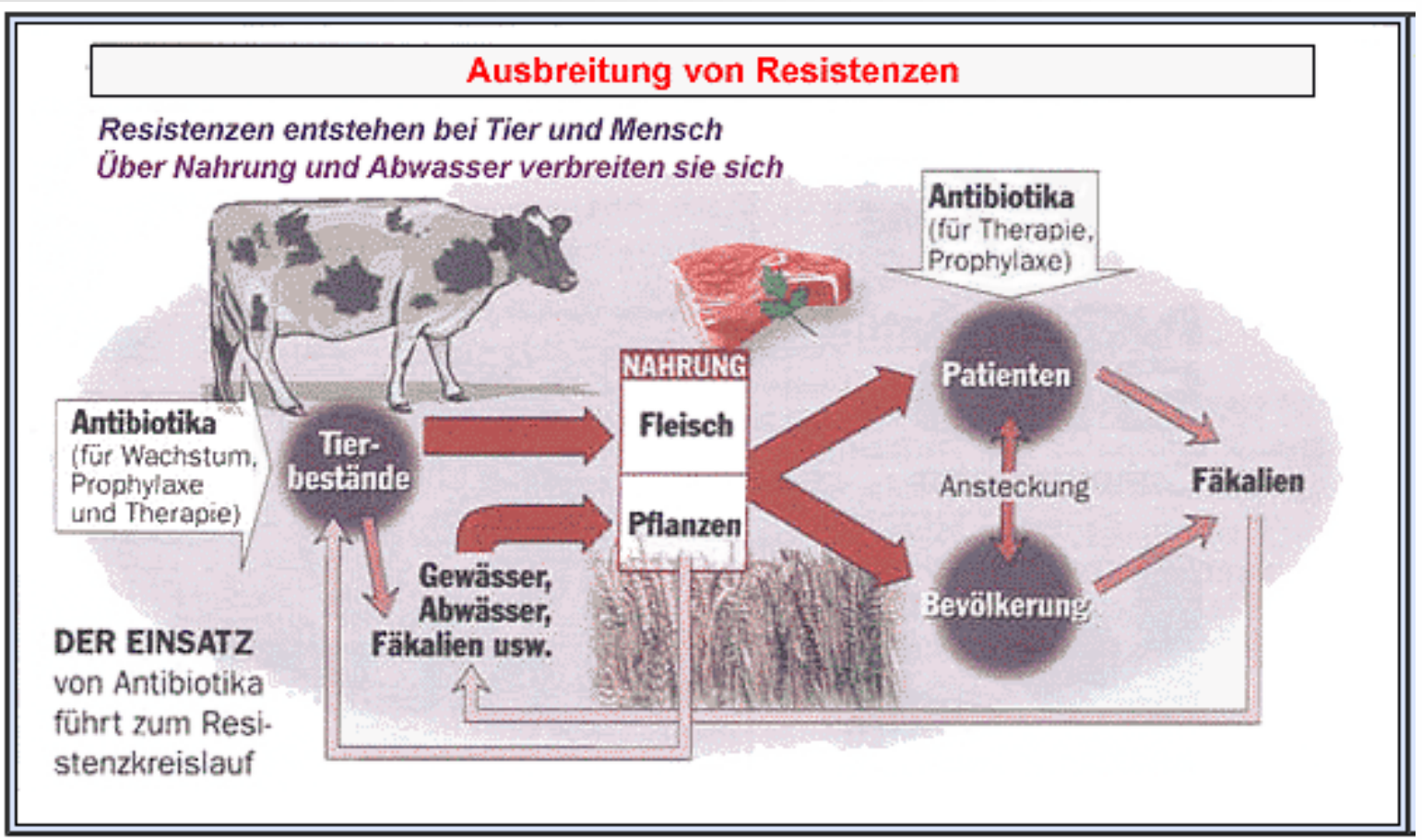
Resistenzen selbst gestrickt

WESHALB ENTSTEHEN RESISTENZEN?
Antibiotika-Resistenzen entstehen vor allem, weil Antibiotika nicht richtig angewendet werden.
Zum Beispiel der Fall, wenn

- Antibiotika zu oft eingenommen werden.
- Antibiotika unsachgemäß eingenommen werden, vor allem in zu niedriger Dosis.
- Antibiotika in der Tierhaltung zur Mastförderung verwendet werden und über den Verzehr von Fleisch zum Menschen gelangen

Je häufiger Antibiotika verordnet und eingenommen werden, umso leichter und öfter erfolgt die Übertragung von resistenten Stämmen (Mensch und Tier, Umwelt)

„Resistenzkreislauf“



Folgen von Resistenzen

- Infektionen dauern länger
- Infektionen sind schwieriger zu behandeln und werden dadurch lebensbedrohlich
- Für einige Infektionen stehen kaum noch wirksame Antibiotika zur Verfugung.
- Dann müssen spezielle Antibiotika eingesetzt werden, die oft mehr Nebenwirkungen haben.
- Krankenhausaufenthalte werden länger und evtl. häufiger.
- Spezielle Hygienemaßnahmen (räumliche Trennung mit Schleuse, persönliche Schutzmaßnahmen) werden nötig

Kosten !!! Personalaufwand !!! Hohe Patientenbelastung !!!

MRSA

Methicillin (Oxacillin)-resistent durch Veränderung der Zellwand:
MEC A-Gen kodiert modifiziertes PBP 2a, dadurch resistent gegen:

alle Beta-Lactame:
Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme

meist kombiniert mit anderen Resistenzen:
Clindamycin, Chinolone etc.

Therapeutische Reserve:
Glycopeptide, TMP-SMZ, Fosfomycin

Bush-Klassifikation der Betalactamasen

BJM-Gruppe	Untergruppe	Ambler-Klasse	Eigenschaften	Substrate	Hemmung	Beispiele
1	-	C	chromosomal oder plasmidkodiert, bei Gramneg.	alle β-Laktame außer Carbapeneme	keine Hemmung durch Clavulansäure	AmpC
2	2a	A	Penicillinasen	Penicilline	durch Clavulansäure hemmbar	BlaZ
	2b	A	Breitspektrum-β-Laktamasen	Penicilline, Breitspektrum-Cephalosporine	durch Clavulansäure hemmbar	TEM-1, SHV-1
	2be	A	β-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL)	Oxyimino-Cephalosporine und Monobaktame	durch Clavulansäure hemmbar	SHV-2, SHV-12, CTX-M-2, TEM-3 bis 20
	2br	A	Breitspektrum-β-Laktamasen	Penicilline, Breitspektrum-Cephalosporine	nicht durch Inhibitoren hemmbar	TEM-30 bis 40, SHV-10
	2c	A	Carbenicillinasen	Carbenicillin	durch Clavulansäure hemmbar	PSE-1, BRO-1
	2d	D	sehr heterogene Gruppe	Oxacillin, Cloxacillin	schwache Hemmung durch Clavulansäure	OXA-1 bis 10
	2e	A	Cephalosporinasen	Cephalosporine	durch Clavulansäure hemmbar	FPM-1, CepA
	2f	A	Serin-Carbapenemasen	Carbapeneme	schwache Hemmung durch Clavulansäure	KPC-1, SHV-38
3	3a, 3b, 3c	B	Metallo-β-Laktamasen	alle β-Laktame außer den Monobaktamen	keine Hemmung durch Clavulansäure, durch EDTA hemmbar	IMP-1, VIM-2
4	-	-	unsequenzierte Enzyme, welche nicht in die anderen Gruppen einzuordnen sind			

Definition der ESBL
Extended Spectrum Beta-Lactamase

- Hydrolyse von Cephalosporinen III = Oxyimino-Cephalosporine, (IV)
- (in vitro) inhibierbar durch Clavulansäure
- Plasmid-kodiert
- Durch Punktmutationen aus klassischen Breitspektrum-Betalactamasen (TEM-1, SHV-1) entstanden

Extended Spectrum Beta-Lactamasen

Hydrolysieren:

alle Penicilline (teils auch mit Inhibitor)
Cephalosporine
incl. der
Breitbandcephalosporine III

- Ceftriaxon
- Cefotaxim
- Ceftazidim
- Cefepim

sowie
Aztreonam

Häufige ESBL bei *E. coli* und *Klebsiella spp*.

- Wichtigste Typen: TEM, SHV, CTX-M
- über 200 unterschiedliche Enzyme

- bei *E. coli* zu über 80 % CTX-M
  Deutschland: davon über 50% CTX-M-15
- Bei *K. pneumoniae* auch andere Typen als CTX-M in größerer Variabilität

ESBL-Chronologie

- 1983 erste ESBL beschrieben (*K. pneumoniae*, Deutschland)
- 1986 erster Ausbruch in Frankreich
- Seitdem weltweit = überall zunehmend
- Seitdem zunehmend im ambulanten Bereich

ampC- Betalactamasen

- Hydrolyse von Cephalosporinen III
- Cephalosporin IV (Cefepim) bleibt wirksam
- überwiegend chromosomal
- (in vitro) **nicht** inhibierbar durch Clavulansäure
- Typischerweise bei *Enterobacter cloacae* und *Ent. spp., Citrobacter spp., Serratia spp.*

Therapieoptionen bei ESBL

- 1. Wahl: Carbapeneme (Imi-, Mero-, Dori-, Ertapenem)
- 2. Wahl: Chinolone – Gyrasehemmer (Cipro-, Oflox-, Moxifloxacin)
- Tigecyclin (nicht bei HWI)
- Colistin
- Fosfomycin
- Bei HWI: Chinolon, (Cotrimoxazol)
- Chloramphenicol
- (Piperacillin + Tazobactam, Cefepim)

Carbapenemresistenz bei *K. pneumoniae* und *E. coli*

- Metallo-Betalactamasen (VIM-, IMP-Typ)
- Klass. (Serin-)Carbapenemasen (KPC 1-6)
- Serin-Carbapenemasen (OXA-48)

- Porinverlust (hydrophile Tunnel der äußeren Zellmembran)

Normalerweise in Kombination mit ESBL, AmpC-Betalaktamasen, Chinolonresistenz etc.

Chronologie der Carbapenemresistenz bei *K. pneumoniae*

- 1996 Erstbeschreibung (KPC) in North Carolina
- 2001 erste KPC-Ausbrüche in New York
- Ab ca. 2004 starke Verbreitung im östlichen Mittelmeerraum
- 1/2008 erste KPC-2 Isolate in Deutschland (HD), mehrere Ausbrüche seitdem
- Aktuell: weltweit mit steigender Tendenz in Asien und Lateinamerika

Therapieoptionen bei ESBL+Carbapenemase = 4MRGN

- Chinolone – Gyrasehemmer (Cipro-, Oflox, Moxifloxacin)
- Tigecyclin (nicht bei HWI)
- Colistin
- Fosfomycin
- Bei HWI: Chinolon, Cotrimoxazol
- Chloramphenicol
- (Piperacillin + Tazobactam, Cefepim)

Multiresistente TBC

- MDR (multidrug resistant): Resistenz gegen mind. Isoniazid und Rifampicin (wirkungsvollste Erstrang-Antituberkulotika).
- XDR (extensively-drug-resistant): zusätzliche Resistenzen gegenüber einem Fluorchinolon und einem der parenteralen Medikamente Capreomycin, Kanamycin oder Amikacin.
- Ursachen: fehlbehandelte, unterdosierte und/oder vorzeitig abgebrochene Therapie
- Therapie der MDR/XDR: sehr langwierig, weniger (bis kaum) effektiv, oft bis zu 100fach teurer
- WHO: weltweit bereits 50 Millionen Menschen mit MDR-Tuberkulose - in Deutschland ca. 2,0%, dtl. höher bei Migrationshintergrund

Aktuelle Lage

ESCMID stresses that **no** new antibiotics to treat such infections *(d.h. 4MRGN+)* are likely to be available for at least 10 years.....

European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases 2013

Maßnahmen gegen zunehmende Resistenzen

- Weniger und gezielter Antibiotika einsetzen
- Hygienemaßnahmen optimieren
- Screenen und ggf. sanieren

- Antibiotikaverbrauch bei Tiermast Massentierhaltung reduzieren

- Resistenzgeschehen beobachten:
  mikrobiologische Diagnostik, Statistik und Meldung

Beispiel: Maßnahmen bei MRSA

- **Isolierung**: Einzelzimmer oder Kohorte
- **Schutzkleidung**: Schutzkittel, Mund-Nasenschutz, Einmalhandschuhe
- **Händehygiene**: Händedesinfektion vor Verlassen des Patientenzimmers
- **Wäsche**: im Zimmer sammeln, in Wäscherei (Infektionswäsche)
- **Abfall**: Hausmüll
- **Besucher**: in Hygienemaßnahmen einweisen
- **Untersuchungen und Eingriffe**: Zieleinrichtung informieren, OP möglichst am Programmende, Untersuchungspersonal trägt Schutzkleidung, Raumdesinfektion nach Nutzung
- **Transport**: frischbezogenes Patientenbett, Patient trägt frische Kleidung, frischen Verband, Mund-Nasenschutz, Händedesinfektion vor Transport, Transportpersonal trägt Schutzkleidung
- **Entlassung**: Hausarzt bzw. Zieleinrichtung informieren,
- **Aufklärung** von Patienten und Angehörigen
- **Schlussdesinfektion**: Scheuer-Wischdesinf. mit Mitteln aus VAH-Liste

Screening auf MRE

MRE-Netz Rhein-Main

Abstriche auf Multiresistente Erreger (MRE)
Empfehlungen für Akutkrankenhäuser*

Stand: 18.02.2015
Seite 1 von 2

Ziel:

Diese Empfehlungen beziehen sich auf krankenhaushygienisch indizierte Abstriche bei Personen ohne bekannte MRE-Vorgeschichte und ohne konkreten Verdacht auf MRE-Infektion. Klinisch indizierte Untersuchungen bei Patienten mit Infektionsverdacht erfolgen nach ärztlicher Indikationsstellung und sind nicht Gegenstand dieser Empfehlungen.

Definitionen

Screening: Untersuchung von klinisch unauffälligen Patienten ohne (bekannte) MRE-Anamnese.

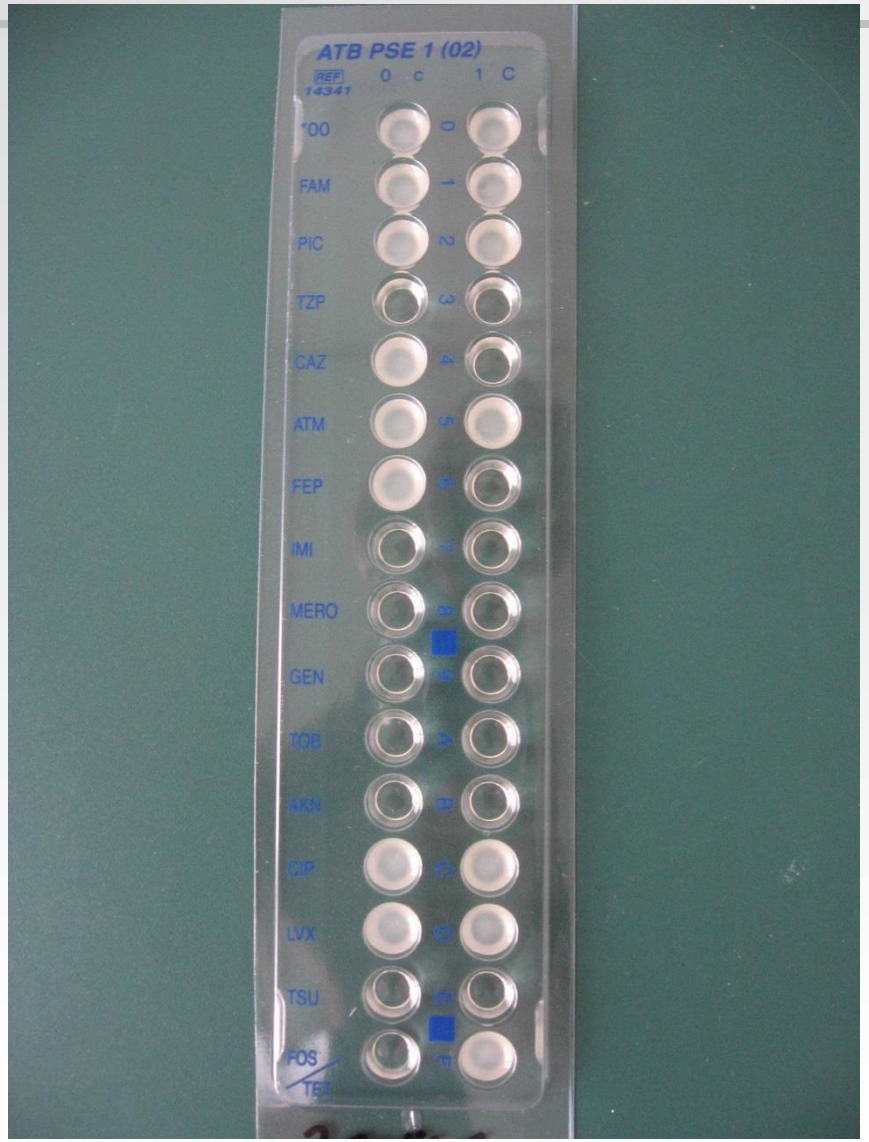
MRSA: Methicillin-resistente (das bedeutet Betalaktam-Antibiotika-resistente) *Staphylococcus aureus*

VRE: Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis*

MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger (3MRGN mit Resistenz gegen 3 von 4, 4MRGN mit Resistenz gegen 4 von 4 Antibiotikagruppen)

Indexpatienten: Sind Patienten mit Nachweis von MRE (Infektion oder Kolonisation)

Kontaktpatienten: Patienten, die >24 Std. mit einem Indexpatienten mit MRSA oder 4MRGN in einem Zimmer gepflegt/behandelt worden sind.

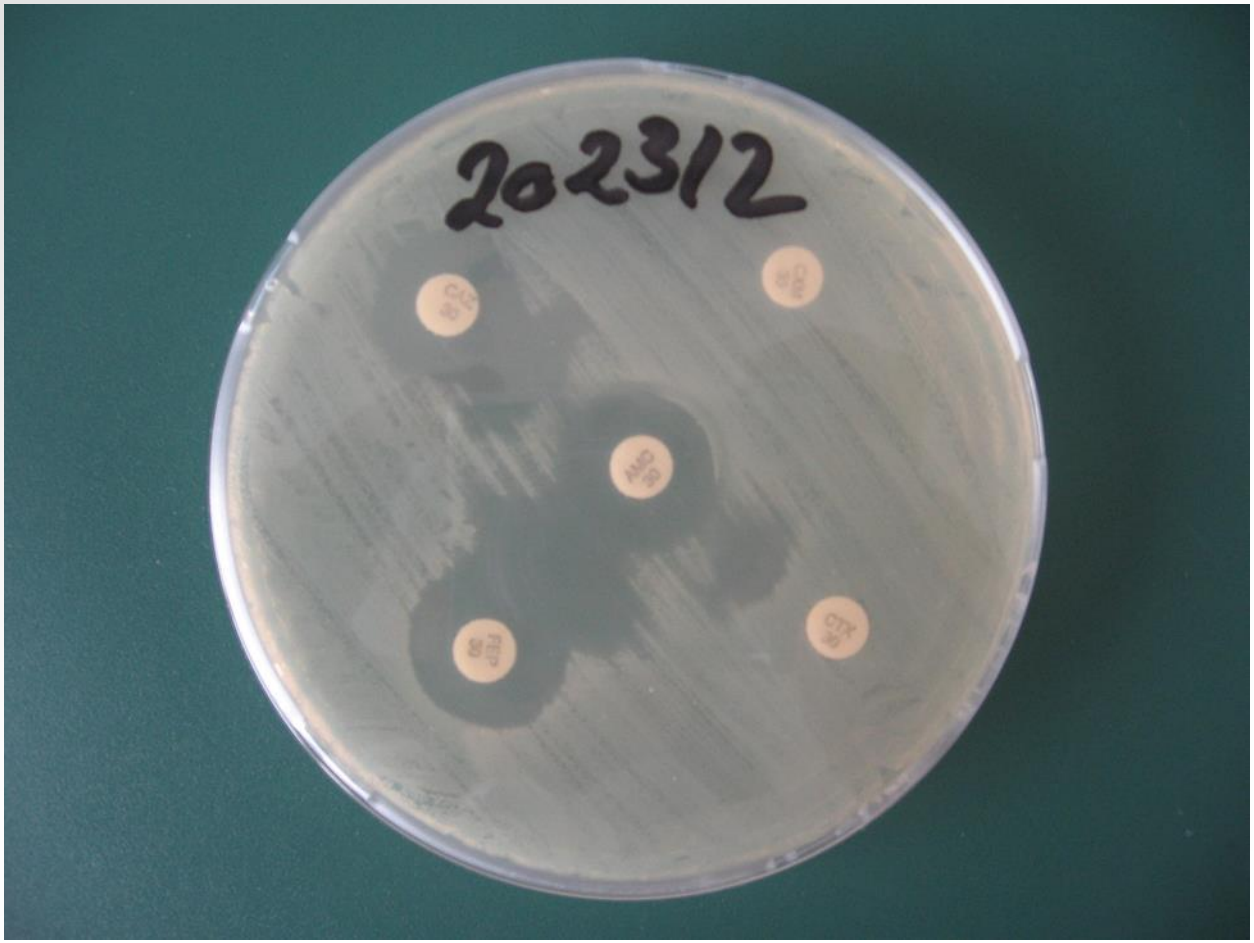


Antibiogramm

ESBL- *E. coli* im Breakpointverfahren

- in diesem Teststreifen nicht sofort erkennbar
- Korrektur notwendig

ESBL-Nachweis (Synergietest)



Mehraufwand bei MRE im Labor

- Übliche Resistenztestung unzureichend:
  - Zusätzliche Tests erforderlich
  - Phänotypische Resistenz vielgestaltig
- Ergebnisse müssen interpretiert und korrigiert werden
- Ergebnisse müssen kommentiert werden
- Ergebnisse werden vorab gesondert übermittelt
- QM / ständige Updates

Resistenzstatistik (Krankenhaus)

BwK Ulm Gesamtes Haus 2014: aerobe gram-negative Stäbchen

Untersuchendes Labor: ZInstSanBw MCH, LabAbt I, LabGrp Mikrobiologie (Testung nach EUCAST)

		E. coli	Pseudom. aerugin.	Klebs. pneumon.	Proteus mirabilis	Klebs. oxytoca	Enterob. cloacae	Citrob. koseri	Serratia marcesc.	Morgan. morgan.	Stenotr. maltophil.	Acinetob. baumannii	Prot. vulgaris	Enterob. aerog.	Citrob. freundii
	N	954	366	228	149	149	135	80	64	51	44	35	35	30	26
Sensibilität (%)															
Ampicillin+ β-Lact.Inhib.		76	-	89	92	88	0	96	0	0	-	4	80	0	0
Piperacillin +βLact.Inhib.		94	79	87	99	89	57	75	73	61	0	77	97	33	85
Cefuroxim		81	-	86	95	81	35	52	0	0	-	0	8	36	79
Cefotaxim		89	-	91	97	94	59	96	72	58	-	0	86	38	85
Ceftazidim		89	87	91	97	97	59	96	77	58	7	71	86	38	85
Levofloxacin		80	55	93	77	96	96	100	88	84	5	80	97	93	100
Ciprofloxacin		80	66	93	77	96	96	100	88	84	5	80	97	93	100
Imipenem		100	91	99	100	100	99	100	95	76	-	94	86	100	100
Meropenem		100	88	98	100	100	100	100	98	93	-	91	96	100	100
Cotrimoxazol		77	-	96	66	95	96	100	97	84	Hoch-dosis 95	Hoch-dosis 91	89	100	100
Fosfomycin		97	15	84	81	89	67	96	83	0	0	3	71	70	96
Nitrofurantoin		97	-	82	-	95	95	98	0	5	0	100	-	71	100
Tetracyclin		75	-	87	-	88	88	93	0	0	0	56	-	91	100
Tigecyclin*		96	-	91	-		96			-	90		-	100	
Gentamicin		92	67	97	84	99	98	100	94	90	0	91	89	97	100

Grün: ≥85% Gelb: 51-84% Rot: ≤ 50% voll sensibel N = Gesamtzahl Isolate * = geringe Untersuchungszahlen
- = ungeeignet leer = zu wenig Daten

GERMAP 2012 (Fachrichtungen)

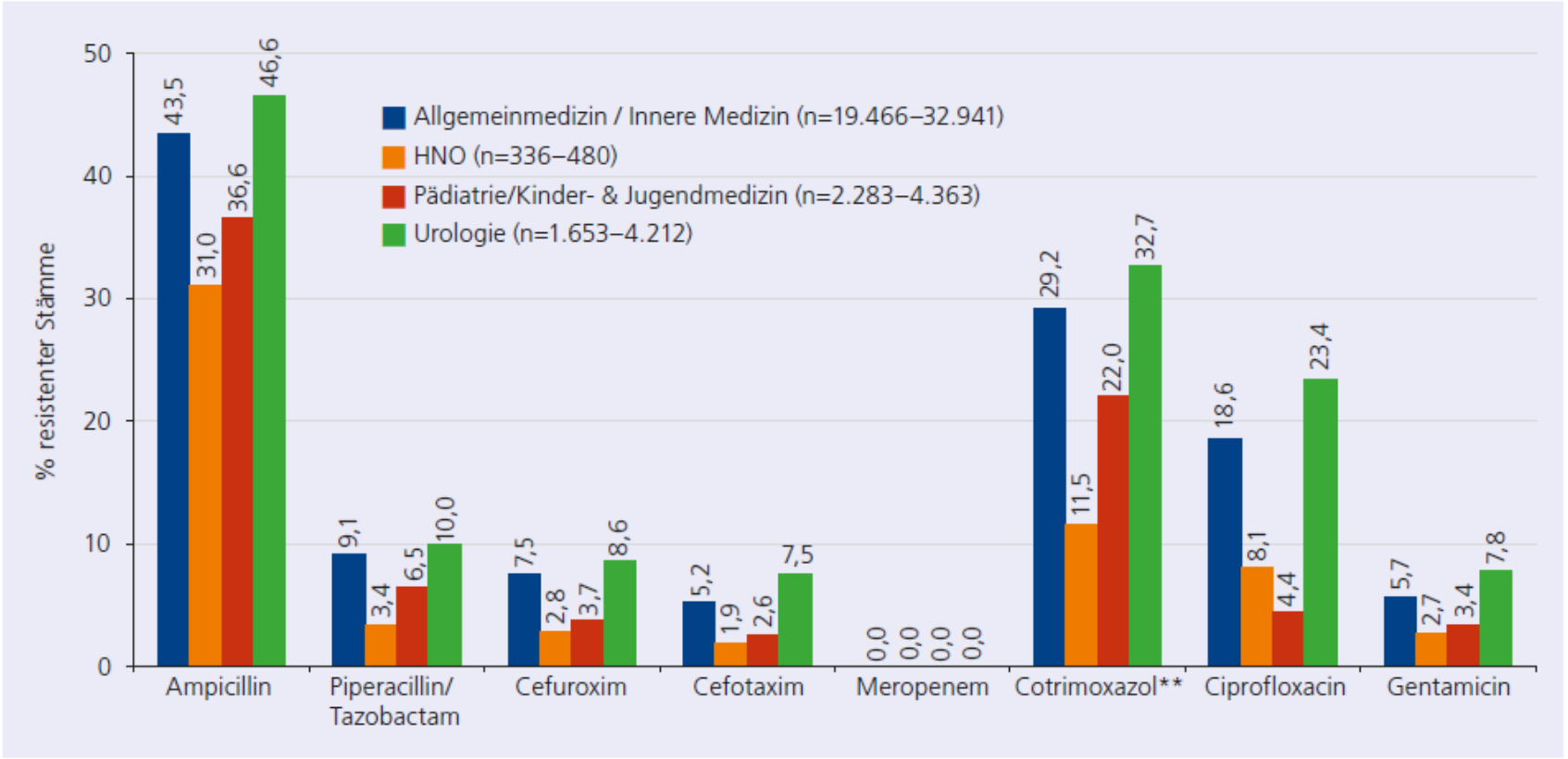
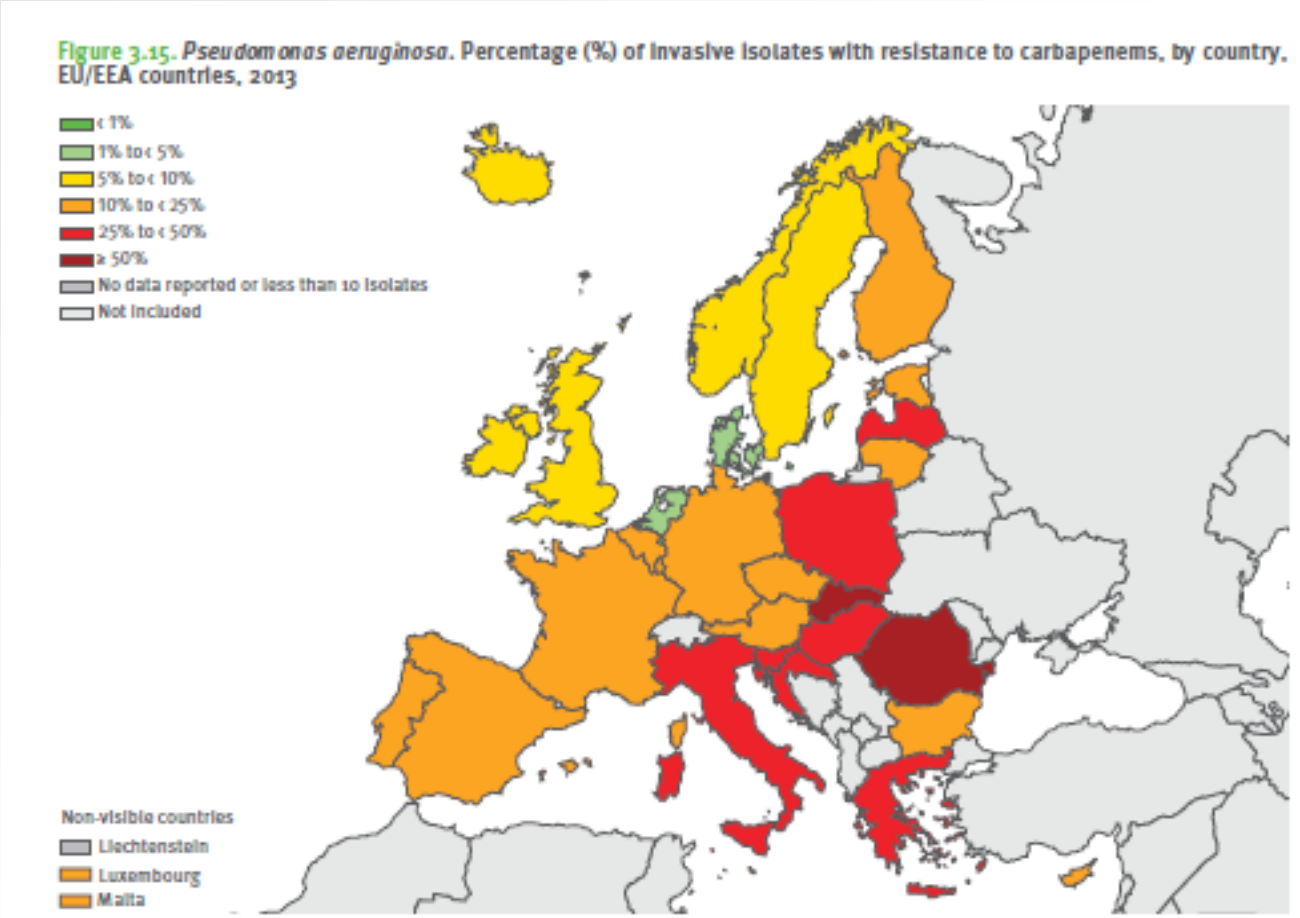


Abbildung 4.1.5.1.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* verschiedener Fachrichtungen der ambulanten Versorgung (Quelle: ARS, Daten von 2011*)
*Datenstand: 21.7.2013; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Europäische Resistenzdaten (Geographie)

ECDC Surveillance Report 2013



Europäische Resistenzdaten (Chronologie)

Table 3.20. ***Pseudomonas aeruginosa*****. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage resistant to carbapenems (%R), including 95 % confidence intervals (95 % CI), EU/EEA countries, 2010–2013**

Country	2010			2011			2012			2013			Trend 2010–2013	
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)		Comment *
Denmark	356	3.1	(2–5)	403	5.5	(3–8)	355	3.7	(2–6)	410	2.9	(2–5)		
Netherlands	371	2.7	(1–5)	431	3.5	(2–6)	397	3.3	(2–6)	375	3.5	(2–6)		
United Kingdom	493	6.5	(4–9)	540	5.6	(4–8)	603	6.3	(4–9)	671	5.2	(4–7)		
Norway	168	1.2	(0–4)	148	4.1	(2–9)	208	6.7	(4–11)	206	5.8	(3–10)		›
Sweden	337	4.5	(3–7)	487	8.0	(6–11)	357	5.3	(3–8)	517	7.2	(5–10)		
Iceland	12	0	(0–26)	17	5.9	(0–29)	10	10.0	(0–45)	11	9.1	(0–41)	N/A	
Ireland	216	6.5	(4–11)	180	6.1	(3–11)	213	11.3	(7–16)	204	9.3	(6–14)		
Estonia	42	21.4	(10–37)	12	8.3	(0–38)	32	12.5	(4–29)	20	10.0	(3–32)	N/A	
Finland	275	9.8	(7–14)	269	10.8	(7–15)	327	6.1	(4–9)	326	10.4	(7–14)		
Belgium	130	4.6	(2–10)	459	10.7	(8–14)	391	9.7	(7–13)	518	11.0	(8–14)		
Austria	473	14.4	(11–18)	538	13.6	(11–17)	562	14.6	(12–18)	616	12.3	(10–15)		
Bulgaria	42	31.0	(18–47)	48	29.2	(17–44)	51	31.4	(19–46)	59	13.6	(6–25)		
Germany	311	12.5	(9–17)	386	9.8	(7–13)	438	10.7	(8–14)	609	15.3	(13–18)		
Czech Republic	510	16.5	(13–20)	448	13.2	(10–17)	489	15.1	(12–19)	536	15.7	(13–19)		

§ 23 IfSG Absatz 4

Leiter von Krankenhäusern und Einrichtungen für ambulantes Operieren haben

- sicherzustellen, dass das….Auftreten von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen ….. aufgezeichnet, bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen …. gezogen werden
- Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs… aufgezeichnet…..bewertet…und Schlussfolgerungen …… gezogen werden.

Was der einzelne Patient tun kann

- Antibiotika korrekt wie vom Arzt verordnet einnehmen:
  In regelmäßigen Abständen, in ausreichender Dosis und lange genug

- Alte Antibiotika oder Reste nicht über die Toilette entsorgen.

Abwasserkanäle und Kläranlagen sind die idealen Brutstätten für Resistenzbildung !!

…..und Sie können ihn darauf hinweisen !

Dankeschön für Ihre Aufmerksamkeit!

irenewolff@bundeswehr.org