



Antibiotikastrategie und Selektion nosokomialer Infektionserreger

5. Hygiene Forum Bonn
28. August 2008

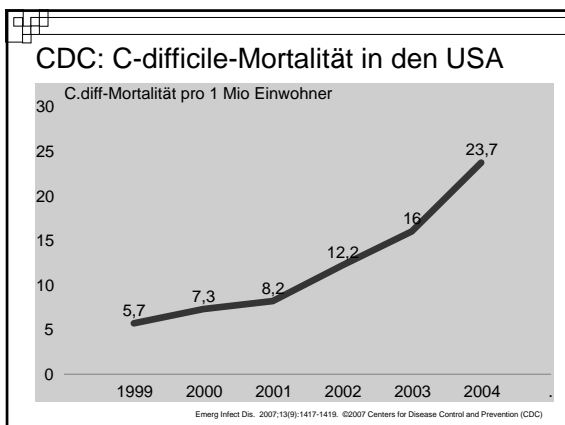
P. Walger
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Bonn

Hospital infection soars by 22 per cent in just three months

1,000 SUPERBUG VICTIMS A WEEK

By Fiona MacRae

Daily Mail
August, 2007



neuer Virulenz-Typ 027

- **Clostridium difficile**
 - North American pulso-typ 1 (NAP 1) (pulsed-field gel electrophoresis)
 - REA type B1 und toxinotyp III (restriction endonuclease analysis)
 - binäres Toxin CDT
 - PCR Ribotyp 027
- Fluorochinolon-Resistenz
- steigende Metronidazol-Resistenz
- Cephalosporin- und Fluorochinolon-Induktion
- höhere Morbidität und Mortalität

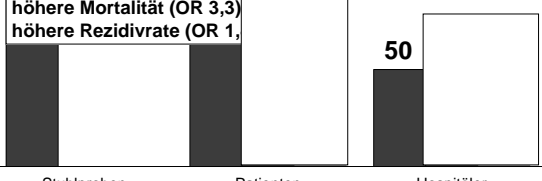
Situation in den Niederlanden 2005

Goorhuis A et al. ICAAC, Chicago 2007, K-606

Ribotyp 027 Risikofaktoren
hohes Alter (OR 2,18)
Fluorochinolone (OR 2,88)

höhere Morbidität (OR 1,99)
höhere Mortalität (OR 3,3)
höhere Rezidivrate (OR 1,1)

Prävalenz von CD 027 Ribotyp



| Kategorie | Prävalenz |
|-------------|-----------|
| Stuhlproben | ~10 |
| Patienten | ~30 |
| Hospitäler | 50 |

historischer Hintergrund 1978 - 1980

- Identifikation von *C. difficile* als dem ätiologischen Pathogen in 1978 (*)
- Etablierung des Cytotoxin Assays als der bevorzugten Methode zur Diagnose
- Identifikation von Clindamycin als der häufigsten Ursache;
- Identifikation von 2 großen Protein Toxinen, bezeichnet als Toxin A („Enterotoxin“) und Toxin B („Cytotoxin“);
- Etablierung des Alters-assoziierten Risikos;
- Identifikation des nosokomialen Risikos;
- Fundierung der Bedeutung der oralen Vancomycin Therapie **

** Bartlett JG. The new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med. 2006;145:758-764

* Bartlett JG, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med. 1978;298:531-534

Antibiotic Use and Frequency of CDAD

| Antibiotic | Doses administered | No. Pts. with CDAD |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| Tic/clav | 61,925 | 0 |
| Third generation cephalosporins | 39,916 | 51 (32*) |
| Ceftriaxone | 23,707 | 29 (19*) |
| Ceftazidime | 16,209 | 22 (13*) |
| Ampicillin | 38,429 | 5 |
| Clindamycin | 37,519 | 19 |
| Aminoglycosides | 35,708 | 3 |
| IV metronidazole | 23,833 | 2 |
| 2-GC | 20,636 | 10 |
| 1-GC | 17,837 | 5 |
| IV vancomycin | 3,656 | 3 |
| Erythromycin | 3,257 | 2 |

* Without clindamycin. Adapted from Anand A, et al. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:519-523.

CDAD and Antibiotic Use

Matched Univariate Analysis of Risk Factors for CDAD

| Risk Factor | Odds Ratio | 95% CI | P-value |
|---------------------|------------|-------------|---------|
| Fluoroquinolone | 13.5 | 3.1 to 58.8 | <0.01 |
| Clindamycin | 3.1 | 1.0 to 9.4 | 0.05 |
| P/T | 1.9 | 0.7 to 5.1 | 0.24 |
| Cephalosporins | 0.6 | 0.2 to 1.7 | 0.32 |
| All Other Abx Drugs | 1.6 | 0.7 to 4.1 | 0.28 |

McCusker ME, et al. *Emer Infect Dis.* 2003;9:730-733.

- ### Hygiene-Aspekte bei C. diff
- sporizide Strategie
 - Händewaschen plus Händedesinfizieren
 - sporizide Oberflächenbehandlung (Peressigsäure, Na-Hypochlorid)
 - Isolation nur bei Diarrhoe, bis 48 Stunden nach Sistieren der Enteritissymptomatik
 - Prävention bedeutet:
 - Restriktion des Antibiotikaeinsatzes
 - besonders Fluorchinolone, Cephalosporine, Clindamycin und solche, die anamnestisch selektiv waren

- ### Ausbruchskontrolle durch ein „Bundle“ von Maßnahmen
- University of Pittsburgh Medical Center–Presbyterian, Pittsburgh
- 1996-2000: Anstieg von 3.1 auf 10.4 CDAD pro 1000 Entlassungen: Kontrollprogramm als „bundle“ initiiert:
 - Frühe Diagnostik: Schwestern dürfen CDT-Test anfordern, wenn Risikofaktoren für einen Patienten vorlagen
 - e-mail vom Klinikdirektor, auf CDT zu untersuchen
 - Intensivierte Flächendesinfektion (Chlor 1:100), Händewaschen, Isolation und infection-control audits mit Ermittlung der HH-Compliance
 - Clindamycin, Levofloxacin und Ceftriaxon „restricted“
 - Fortbildungen (auch elektronisch verfügbar)
- Muto, CA, *CID* 2007,15.11 2000-2006: Abfall auf 3.0 CDAD pro 1000 Entlassungen

- ### aktuelle Problemkeime
- MRSA
 - VRE
 - ESBL+Enterobacteriaceae (E. coli, K. pneumoniae)
 - MR-Pseudomonas aeruginosa
 - MR-Acinetobacter baumannii
 - Clostridium difficile

- ### Aspekte der antibiotischen Therapie
- Selektion
 - Kollateralschäden
 - Multiresistenz
 - Strategien

Woher kommen die Resistenzen ?

antibiotic control infection control

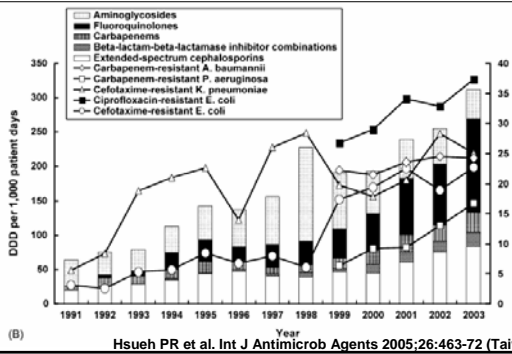
- Transfer durch Personal, durch Umgebungskontamination, -materialien, aerogen etc.

Faktoren, die die antimikrobielle Resistenz fördern

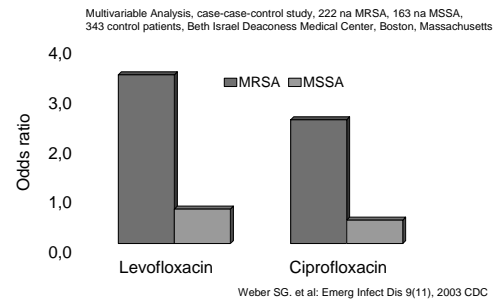
- langer Krankenhausaufenthalt
- invasive devices
- Langzeit-Versorgungs-Strukturen (Pflegeheime, Reha-Zentren etc)
- inadäquate „infection control“-Praktiken
- vorausgegangene antibiotische Therapie

Kollef MH. Clin Infect Dis 2005

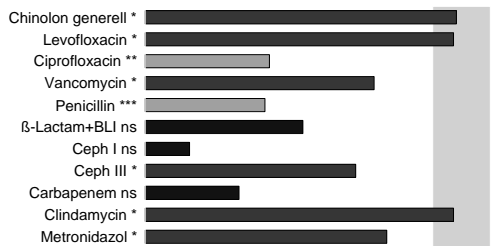
In-hospital antibiotic use and resistance



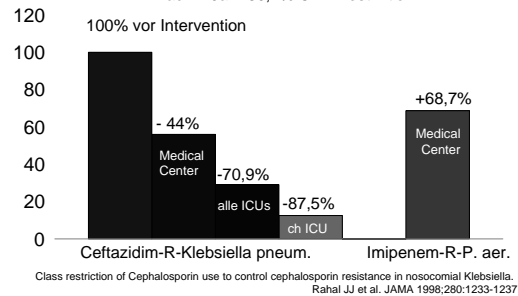
MRSA-Risiko (odds ratio) nach Chinolon-Exposition

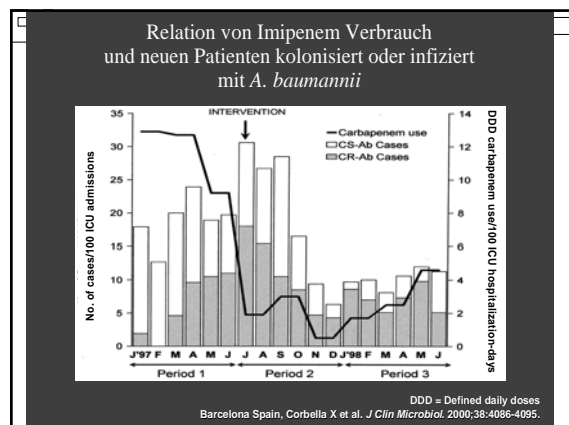
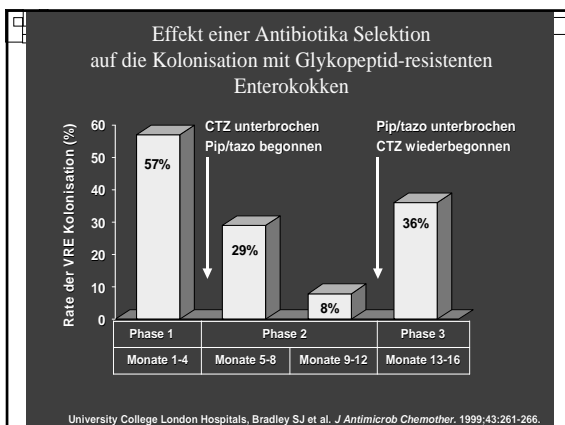
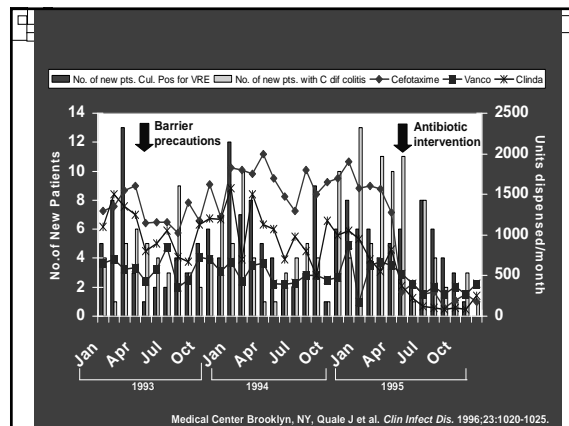
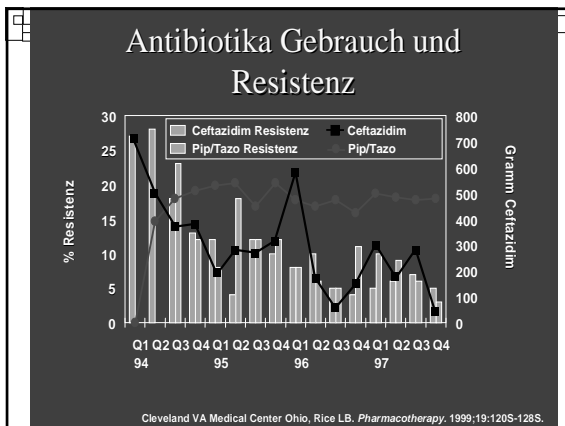


MRSA-Risiko (odds ratio) nach Antibiotika-Exposition



antibiotic restriction
500-Betten-Lehrkrankenhaus, Queens, NY
nach 1 Jahr 80,1% CFZ-Restriktion





Die initiale empirische Therapie 7 Regeln (ATS Guidelines 2005)

- Risikostratifizierung für Multiresistenz
- lokale epidemiologische Erreger- und Resistenz-Daten benutzen
- prompter Beginn
- adäquate Substanzen auswählen und richtig dosieren
- minimale effektive Therapie anstreben (Deeskalation, kurze Dauer, optimale Dosis, Übertherapie vermeiden)
- bei antibiotischer Vortherapie Wechsel der A-Klasse
- schriftliche Standards, regelmäßige updates

Die kalkulierte Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – PEG, April 2004

- nur begründeter und gezielter Einsatz von Antibiotika (Restriktion)
- adäquate Dosierung und Therapiedauer
- Kombinationstherapie
- parallele Verwendung unterschiedlicher Antibiotikaklassen für gleiche Indikation
- Deeskalation
- strenge Indikation für Prophylaxe und topischen Einsatz
- surveillance

Gibt es bereits aktuell „nicht behandelbare“ Infektionskrankheiten?

- Clostridium difficile
 - neuer Virulenztyp 027/NAP1/Toxintyp III Tigecyclin ?
 - Metronidazol/Vancomycin-Versager steigend Nitazoxanide (Alina) ?
- VRSA Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin ?
- Linezolidresistente VRE Tigecyclin, Daptomycin ?
- Pan-resistenter Acinetobacter spp.
 - steigende Colistin-Resistenz Tigecyclin ?
Colistin ?
- Pan-resistenter Pseudomonas aeruginosa Colistin ?
 - Colistin-Resistenz ?



panresistente Acinetobacter baumannii Stämme mit Colistin-Resistenz

- prospektive Untersuchung 2001 – 2004 in Israel
- Colistin-Resistenzrate
 - 2001: 0%
 - 2004: 58%
- 12/72 (16,6%) der Colistin-resistenten Stämme waren gegen alle Antibiotika resistent

Gilad J et al. K-1292, 45th ICAAC, Washington DC, 16. – 19. Dec. 2005