

Gute Antibiotikaregime



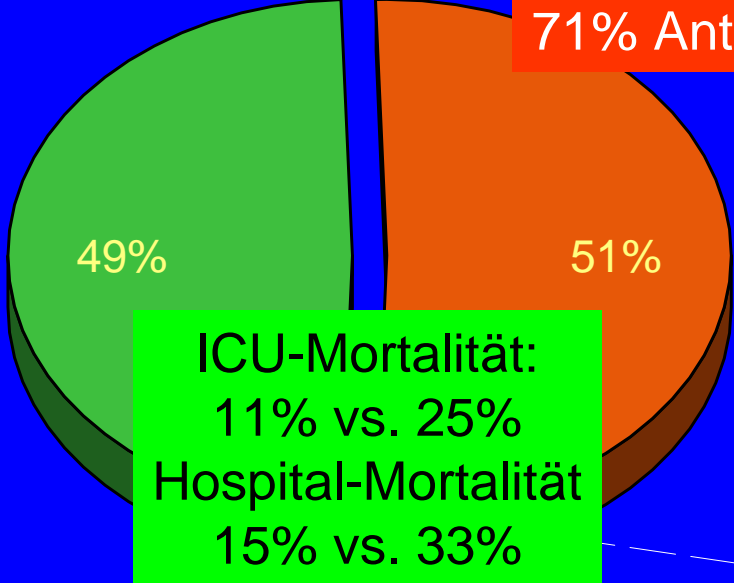
8. Hygiene Forum

Bonn 08. September 2011

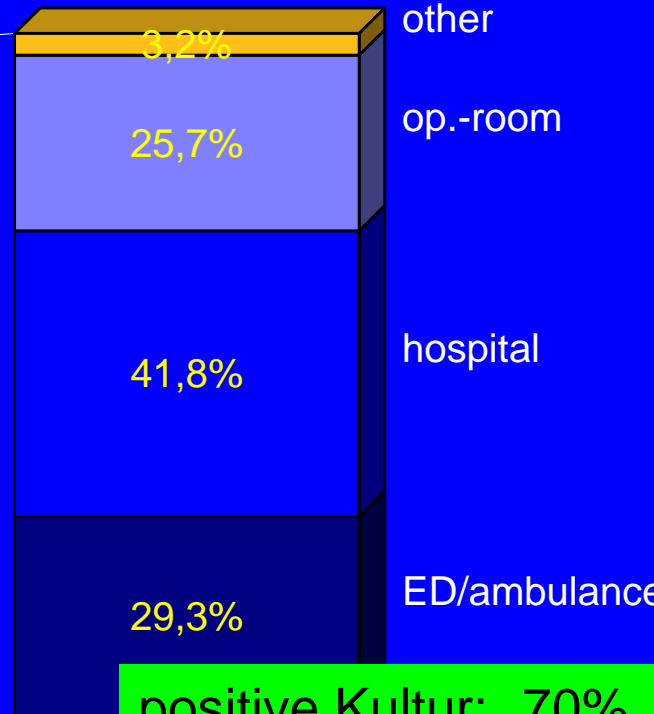
Peter Walger,
Medizinische Klinik III, Universität Bonn

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in ICU's (EPIC II)

13796 Patienten > 18y,
1265 ICU
71% Antibiotika



ICU-Mortalität:
11% vs. 25%
Hospital-Mortalität
15% vs. 33%



63,5 % Lunge, 19,6% Abdomen, 15,1% Bakteriämie
14,1% Harnwege/Niere, 6,6% Haut, 4,7% Katheter-ass.
2,9% ZNS, 7,6% Sonstiges

positive Kultur: 70%
gram-negativ: 62%
gram-positiv: 47%
Pilze: 19%

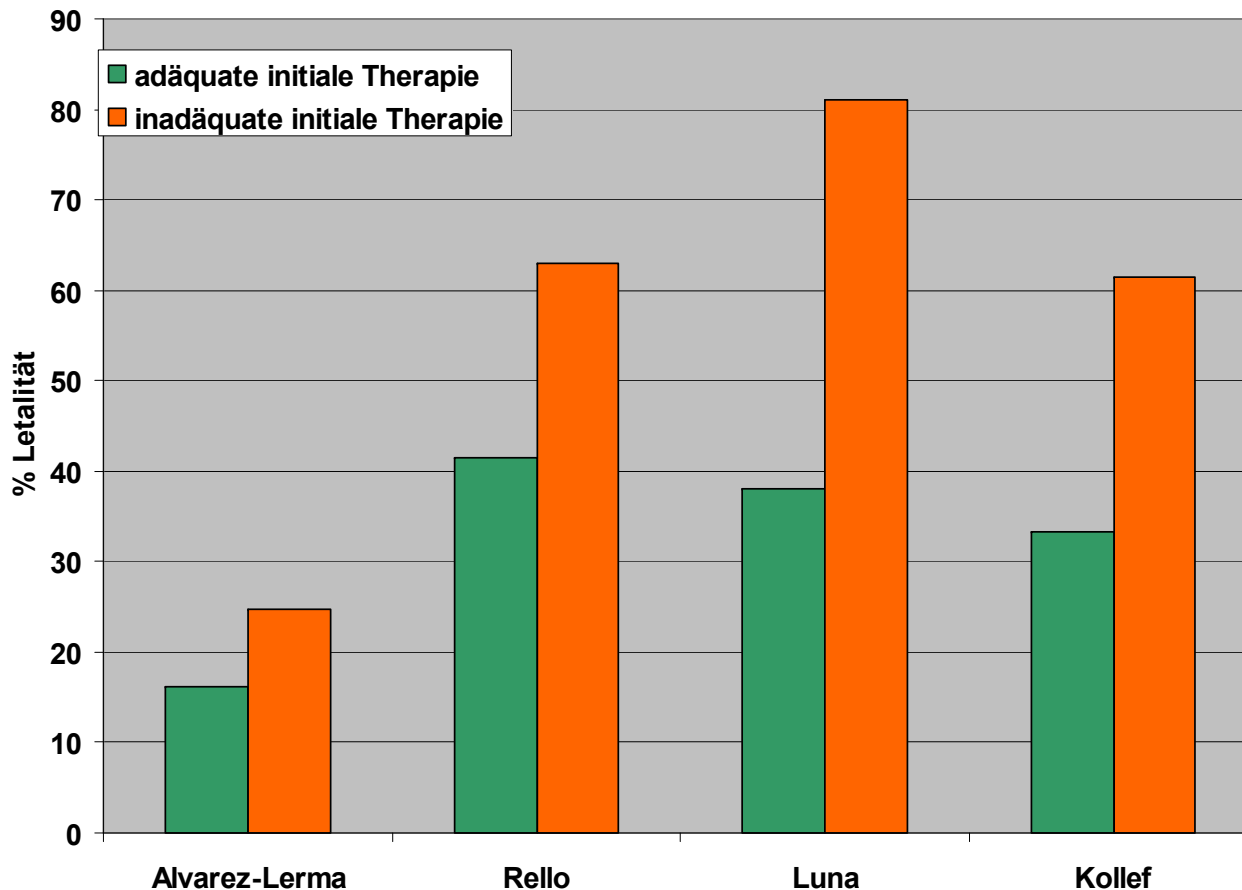
Infektionen mit multiresistenten Erregern - sind assoziiert mit:

- höherer Hospital-Mortalität
- längerem Krankenhausaufenthalt
- höheren Kosten
- höherer Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten Antibiose
 - Wechsel zu adäquater Therapie nach Diagnose des Erregers ändert das Risiko nicht (Luna CM, Chest 1997;111:676)

■ Determinanten der Prognose

- mikrobiologische Ätiologie und Erreger-Resistenz

Bedeutung der adäquaten empirischen Antibiotikatherapie



Alvarez-Lerma F et al.
Intensive Care Med, 1996; 22: 387-94
Rello J et al.
Am J Respir Crit Care Med, 1997; 156:
196-200
Luna CM et al.
Chest 1997; 111: 676-85
Kollef MH et al.
Chest, 1998; 113: 412-20

Pooled Odds ratio aller Studien

Pooled OR	95% CI	P Value
1.93	1.54, 2.42	< 0.001

- Zusammenfassung der Letalität %
 - 2 603 MSSA Patienten: 18% Letalität
 - 1 360 MRSA Patienten: 30% Letalität



Woher kommen die Resistenzen ?

- Selektionsdruck
- Induktion von Mutationen
- Gentransfer
- Transfer durch Personal, durch Umgebungskontamination, -materialien, aerogen etc.

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



Jedes Antibiotikum erzeugt Resistenzen

Ohne Antibiotika
keine Resistenzen

Die Entstehung ist ein Antibiotika-
Problem, die Verbreitung ein
Hygieneproblem

Einseitiger Antibiotika-Einsatz – Kollateralschaden: Beispiel Cephalosporine

■ Einseitiger Cephalosporin - Einsatz von

- Cefotaxim
- Ceftriaxon
- Ceftazidim
- Cefepim

→ Hoher Selektionsdruck für

- Enterokokken/VRE
- MRSA
- ESBL-Bildner
- Acinetobacter spp.
- Clostridium difficile

Einseitiger Antibiotika-Einsatz – Kollateralschaden

Beispiel Fluorchinolone

■ Einseitiger Fluorchinoloneinsatz

- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin

→ Hoher Selektionsdruck für

- MRSA
- MDR-Escherichia coli
- MDR-Pseudomonas aer.
- VRE
- Clostridium difficile

Weber SG et al. Emerg Infect Dis 2003; 9 (11): 1415-1424; Kresken M, Schmitz FJ et al. CTJ 2006;15(6):178-190; Paterson DL. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl 4): 341-345;; Patterson JE et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 7, 454-484; Sakka V et al. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 14-21. 15 Hookman P et al. Dig Dis Sci 2007; 52:1071-1075

Einseitiger Antibiotika-Einsatz – Kollateralschaden

Beispiel Carbapeneme

■ Einseitiger Carbapenem-Einsatz

- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem

→ Hoher Selektionsdruck für


- MDR Acinetobacter spp.
- MDR Pseudomonas aeruginosa
- Stenotrophomonas maltophilia
- MDR Klebsiella spp.
- Enterococcus faecium

Falagas ME et al. Hosp Infect 2006; 64: 7-15; Meyer E et al. J Hosp Infect 2006; 64: 238-243; Weber DJ. Int J Infect Dis 2006; 10: S17-S2 ; Lepper PM et al. AAC 2002;46:2920-2925; Raffenberg M, et al.. Dtsch. Med Wschr. 2001;126:514-518; Padiglione AA et al. AAC 2003; 47 (8): 2492-2498. Corbella X, et al. JAC 2000;38(11):4086-4095. Heizmann WR. HAI Berlin 2007; PO 2.40

aktuelle Problemkeime

- Staphylokokken (Methicillin-R)
- Enterokokken (Glykopeptid-R)
- E. coli, K. pneumoniae und weitere Enterobacteriaceae
Multiresistenz durch ESBL*
- Pseudomonas aeruginosa (MR)
- Acinetobacter baumannii (MR)
- Clostridium difficile

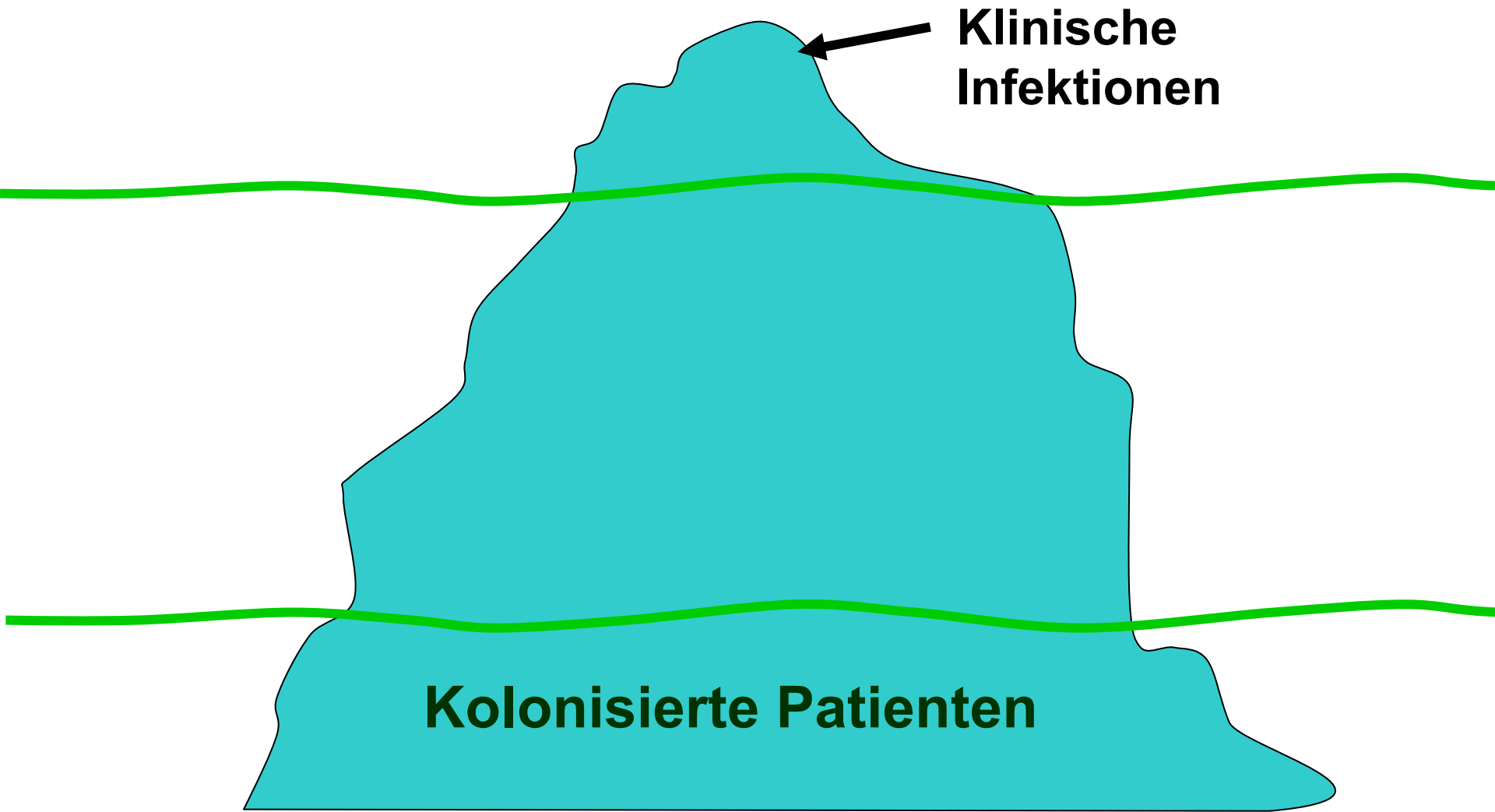
*aktuell: Carbapenem Resistente Klebsiella pneumoniae



Bei Infektion Antibiotikatherapie und Hygienemassnahmen

Bei Besiedlung
nur Hygienemassnahmen, keine
Antibiotikatherapie
evtl. topisches Antibiotikum bei
Sanierung (MRSA)

Reservoir für die Verbreitung Antibiotika resistenter Erreger



Übliche Wahl des Antibiotikums

- Therapie bei Verdacht auf eine infektiöse Erkrankung ohne sichere Kenntnis des Erregers und ohne Resistenztestung
- evtl. bei klinischem Verdacht auf den Sitz und den wahrscheinlichen Erreger der Infektion

empirisch - kalkuliert

Isolate aus Bloodstream-Infections (1997 – 2004)
 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program
 HS Sader et al. C2-420-2005

Erreger	USA 55.177	EU 39.078	LA 16.554	AP 14.317
S. aureus	1 - 26,1	2 – 19,7	1 – 21,8	2 – 20,2
E. coli	2 - 17,7	1 – 22,6	2 – 18,0	1 – 21,3
Enteroc.	3 - 10,6	4 – 7,4	8 – 3,7	5 – 5,6
CoNS	4 - 10,4	3 – 13,6	3 – 13,3	3 – 10,2
Klebs. spp	5 - 7,8	5 – 7,2	4 – 9,8	4 – 9,5
P. aer.	6 - 4,4	6 – 6,2	5 – 6,7	6 – 5,2
Enterobac.	7 - 3,8	7 – 4,3	6 – 5,3	7 – 4,4
β-häm Str.	8 - 3,7	10 – 2,0	9 – 1,9	8 – 2,9
Acinet. spp.	11 - 1,4	8 – 2,5	7 – 4,2	8 – 2,9

Das ideale Antibiotikum

- starke Staphylokokken-Aktivität
- starke Enterobakterien-Aktivität
- starke Pseudomonas-Aktivität
- starke Bacteroides-Aktivität
- geringe Resistenzinduktion bzw. –selektion
- effektiv auch bei resistenten Keimen
- preiswert
- nebenwirkungsarm

gibt es nicht

Die Antibiotikaklassen (1)

- β -Laktam-Antibiotika

- Penicilline
- Cephalosporine
- Carbapeneme
- Monobactame

bakterizid

- Aminoglykoside

- Fluorochinolone

- Glykopeptide, Lipopeptide

- Streptogramine, Ansamycine, Fosfomycin

Die Antibiotikaklassen (2)

- Makrolide (Ketolide)
- Lincosamine
- Nitroimidazole
- Tetracycline
- Sulfonamide
- Oxazolidinone, Glycylcycline,
- Chloramphenicol

bakteriostatisch

parenterale Standardantibiotika

diverse Klassen

- Oxazolidinone (Linezolid®)
- Lincosamine (Clindamycin®)
- Streptogramine (Quinopristin/Dalfopristin)
- Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin (Targocid®))
- Ansamycine (Rifampicin)
- Fosfomycine (Fosfomycin)
- Glycylcycline (Tigecyclin (Tigacyl®))
- Lipopeptide (Daptomycin (Cubicin®))

Optionen gegen MRSA

- Nitroimidazole (Metronidazol)*
- Tetracycline (Doxycyclin)**
- Chloramphenicol ***
- Monobactame (Aztreonam)

*Option gegen C. difficile

**Option gegen Malaria tropica

***Option gegen Typhus, Pest u.a.

Tarragona-Strategie der antibiotischen Therapie

- Look at your patient
- listen to your hospital
- hit hard
- get to the point
- focus, focus, focus

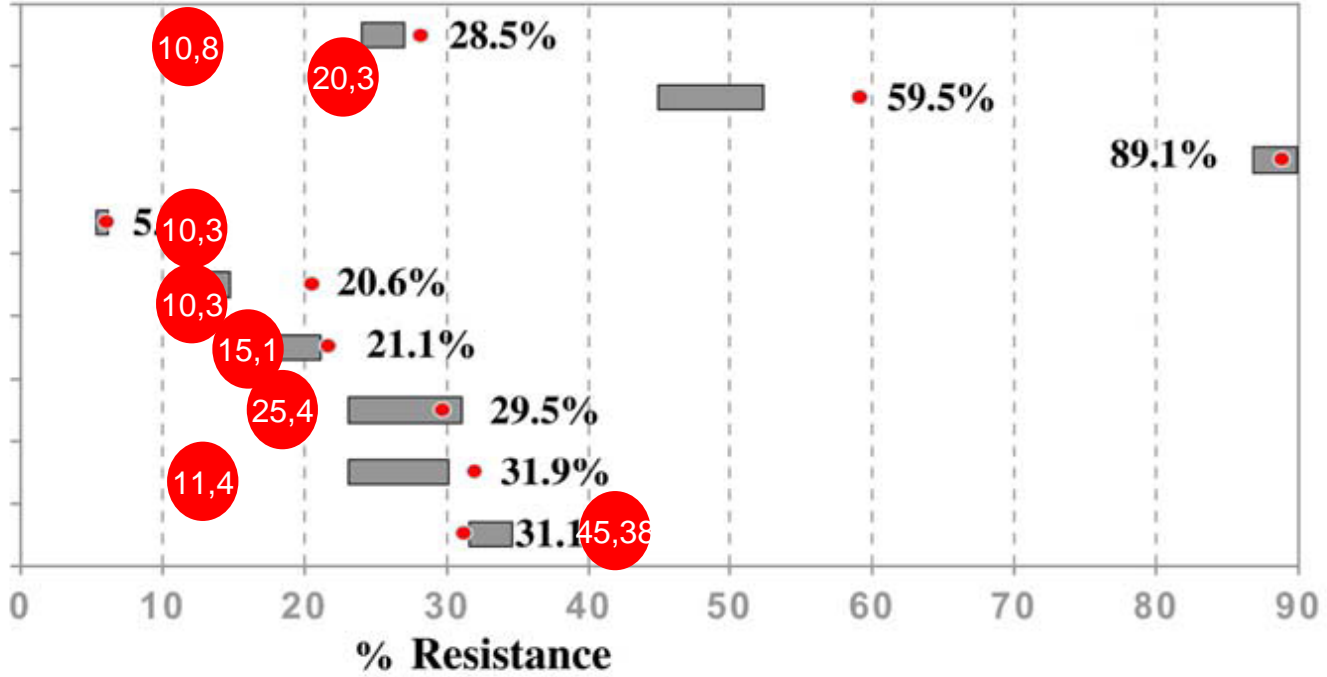
Look at your patient

- Antibiotika werden Schweregrads- und Risiko- adaptiert verordnet
- Risiken für Multiresistenz sind
 - Antibiotika-Vortherapien in den letzten 3 Monaten
 - Krankenhausaufenthalte in den letzten 3 Monaten
 - bekannte Kolonisationen in der Vorgeschichte
 - ambulante nosokomiale Risiken (Dialyse, Ulcus-Versorgung, Pflegeeinrichtung, Rehabilitationen, Tracheostoma etc.)
 - Multi- bzw. spezifische Ko-Morbiditäten (Diabetes mellitus, chronische Ulcera)
 - Langzeitbeatmung, langer stationärer Aufenthalt, devices mit langer Liegedauer etc.

listen to your hospital

- MRSA-Rate ?
- VRE-Rate ?
- ESBL+Enterobacteriaceae Rate?
(E. coli, K. pneumoniae)
- CR-KP-Rate ? **Einzelfälle ?**
- MR-Pseudomonas aeruginosa ?
- MR-Acinetobacter baumannii ?

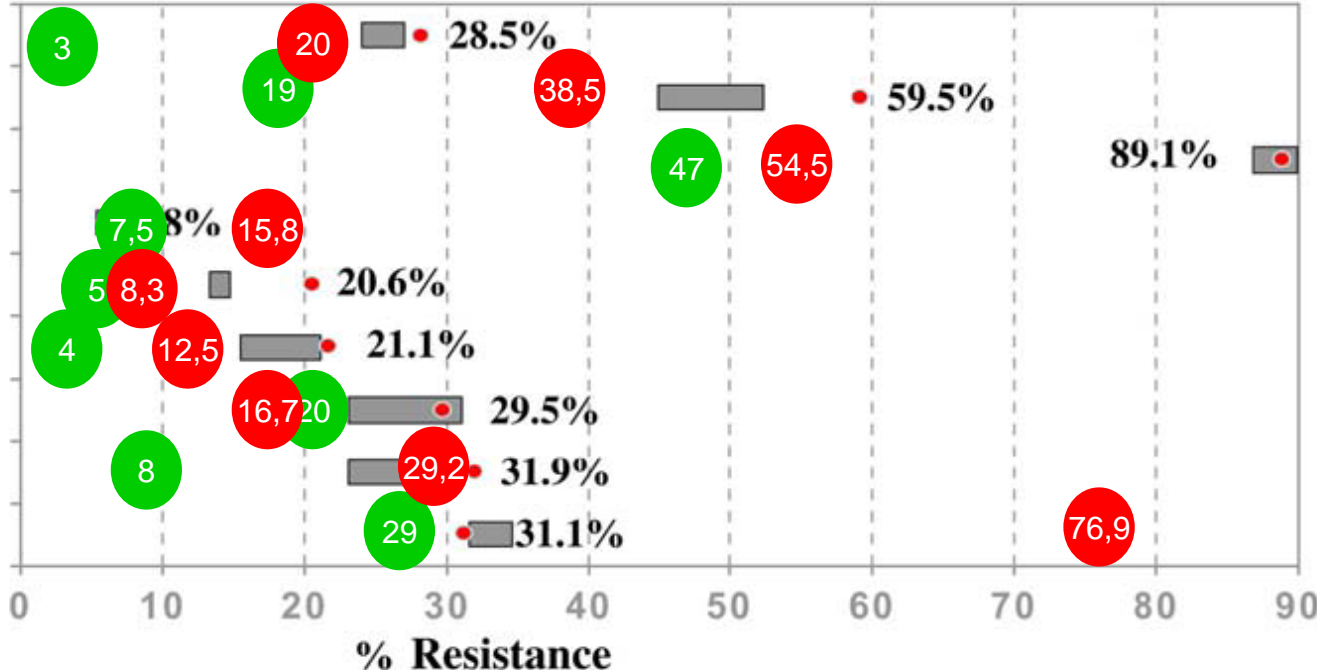
Vancomycin/enterococci
Methicillin/*S. aureus*
Methicillin/CNS
3rd Ceph/*E. coli***
3rd Ceph/*K. pneumoniae***
Imipenem/*P. aeruginosa*
Quinolone/*P. aeruginosa*
 Ceftazidim *P. aeruginosa*
 Ceftazidim *Enterobacter spp.*



• January through December 2003
 ■ 1998 through 2002 (+/- standard deviation)*

● PEG 2007

Vancomycin/enterococci
 Methicillin/*S. aureus*
 Methicillin/CNS
 3rd Ceph/*E. coli***
 3rd Ceph/*K. pneumoniae***
 Imipenem/*P. aeruginosa*
 Quinolone/*P. aeruginosa*
 3rd Ceph/*P. aeruginosa*
 3rd Ceph/*Enterobacter* spp.



• January through December 2003
 ■ 1998 through 2002 (+/- standard deviation)*

● Krankenhaus Bonn, Intensiv MiBi UKB, 2007/2008
 ● Krankenhaus Bonn, Limbach Heidelberg, 2007

Prävalenzdaten zu MRSA

ationale Daten

- **PEG 2007:** 20,3%
Paul Ehrlich Gesellschaft
- **GENARS 2006:** 20,7%
German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
- **EARSS 2006:** 20%
European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- **SARI 2009:** 21,8%
Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen
auf Intensivstationen
- **KISS ITS 2009:** 35,8%

Prävalenzdaten zu MRSA

ationale Daten

- PEG 2007: 20,3%

Paul Ehrlich Gesellschaft

■ Repräsentativität

- Datenbasis insgesamt sehr dünn
- im Bereich der sekundären und tertiären Versorgung lückenhaft und regional unausgewogen
- ambulanter niedergelassener Bereich fehlt

auf Intensivstationen

- KISS ITS 2009: 35,8%

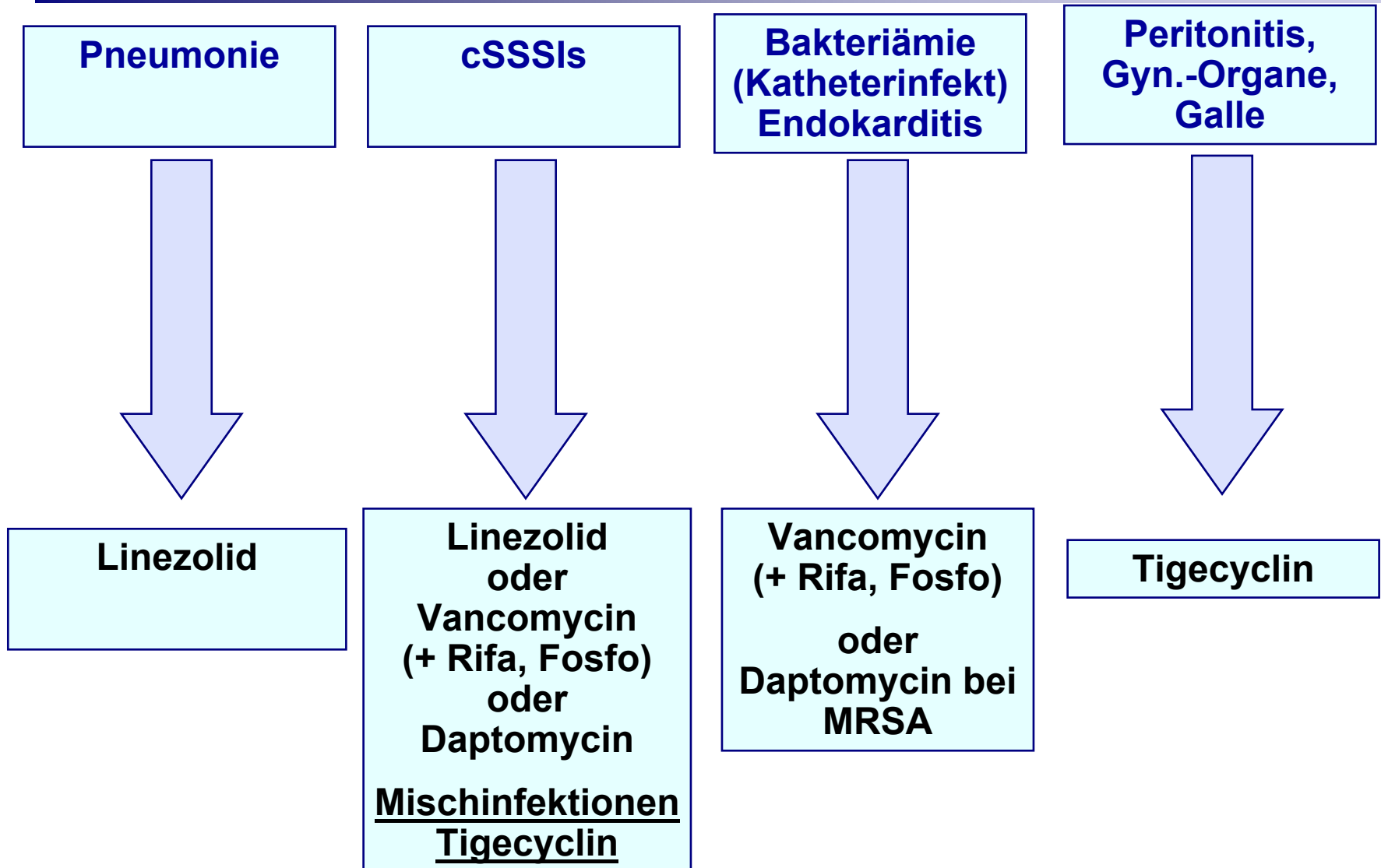
VRE – Resistenzen, PEG 2007

Substanz	E. faecium	E. faecalis
Ampicillin	90%	1,6%
Gentamycin (HR)	35,2%	30,3%
Imipenem	90,4%	3,5%
Linezolid	0%	0%
Streptomycin	42,8%	35,7%
Teicoplanin	6,4%	0%
Vancomycin	11,2%	0%

kalkulierte Initialtherapie der Sepsis

- Cephalosporine 3a oder 3b oder 4*
- Piperacillin + Tazobactam *
- Carbapenem 1 *
 - * +/- Fluorchinolon 2/3 oder Fosfomycin
- Aminopenicillin/BLI** oder Cephalosporin 2** oder Carbapenem 2**
 - bei ambulant erworbener Sepsis
 - ** +/- Fluorchinolon 2/3
- Weitere Kombinationspartner je nach Fokus (Daptomycin, Tigecyclin, Linezolid, Makrolid, Clindamycin, Glykopeptid, Metronidazol)

Antibiotikatherapie der vermuteten oder gesicherten MRSA-Infektion nach Infektionsort

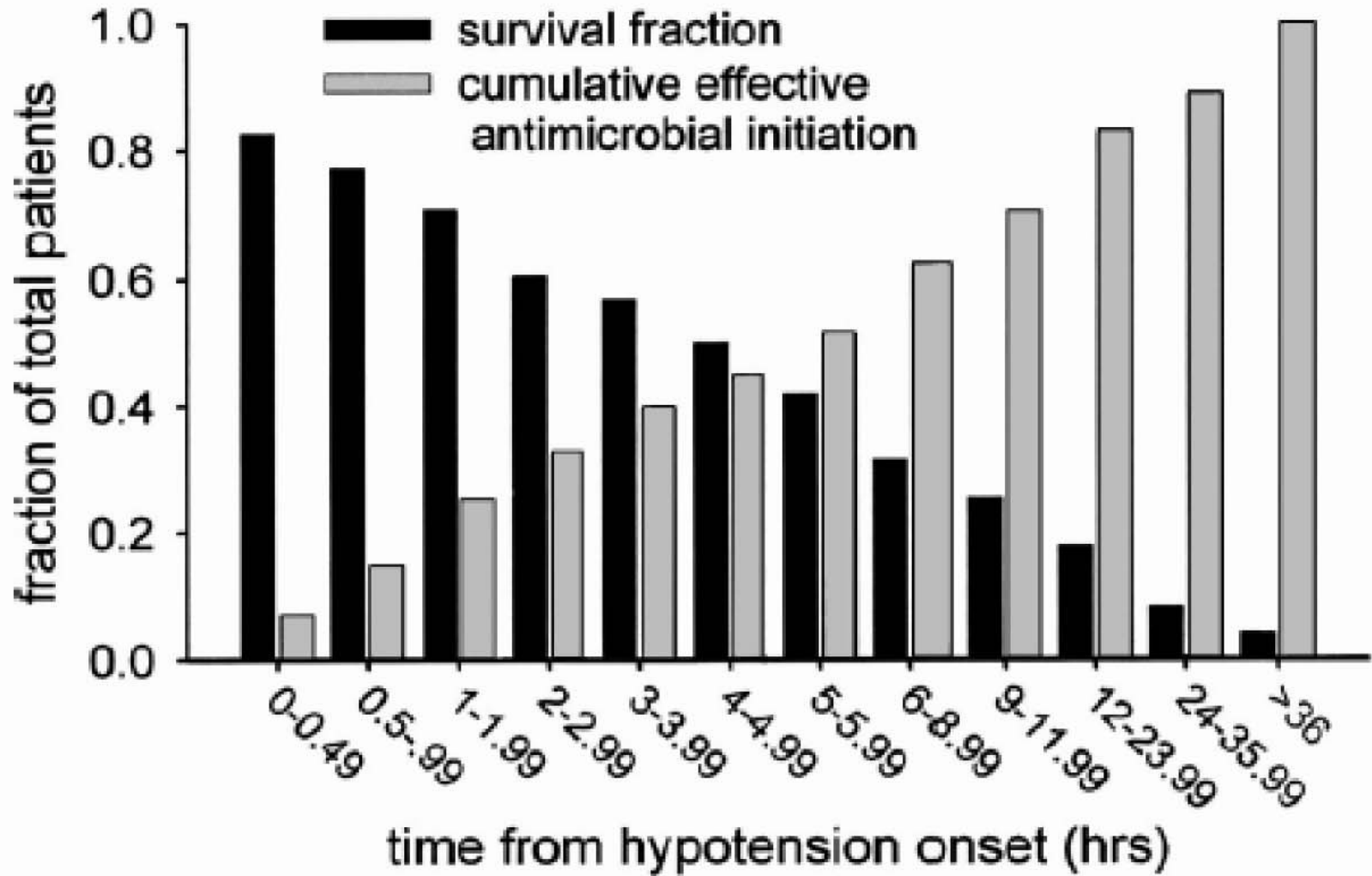


Therapie

AmpC- / ESBL / Carbapenemasen-
bildende Erreger

- Therapie mit
 - **Tigecyclin**
 - Colistin/Polymyxin

Septischer Schock– Einfluß der Zeit der ersten Antibiotika Gabe



Ziele der Sepsis-Primärversorgung „Resuscitation“ < 6 Stunden

B

- Blutkultur-Abnahme
- Antibiotikagabe
- Blutdruck
- ZVD
- Urinausscheidung
- zentralvenöse SO₂
- Laktat
- vor Antibiotika-Gabe
- < 1 Stunde
- MAP > 65 mm Hg
- systolisch > 90 mm Hg
- > 8 – > 12 mm Hg (MV)
- 0,5 ml/kg KG/h
- > 70 %
- < 1,5 mmol/l oder Abfall

C

Paul Ehrlich: „Hit hard and early“

THE LANCET, AUGUST 16, 1913.

Address in Pathology

ON

CHEMOTHERAPEUTICS:

SCIENTIFIC PRINCIPLES, METHODS, AND RESULTS.

Delivered before the Seventeenth International Congress
of Medicine

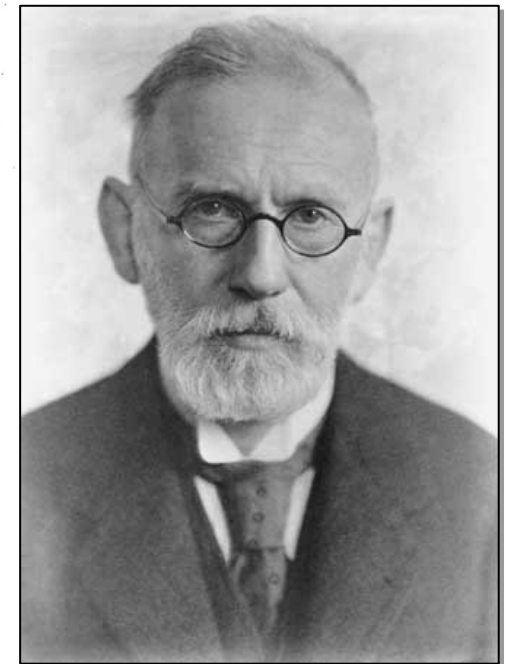
By WIRKL. GEH. OBER-MED.-RAT PROFESSOR
DR. PAUL EHRLICH,

DIRECTOR OF THE ROYAL INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL THERAPY,
FRANKFURT AM M.

that "Corpora non agunt nisi liquida," then for chemotherapy the principle is true that "Corpora non agunt nisi fixata." When applied to the special case in point this means that parasites are only killed by those materials to which they have a certain relationship, by means of which they are fixed by them. I call such substances "parasitotropic." But I should like immediately to add that there are evident exceptions to this law. So, for instance, we are acquainted with a small series of cases in which the apparent therapeutic results are obtained, although the allied substances in question do not possess parasite-destroying qualities. That is the case in the infiltration of the subcutaneous tissues, which is caused by a kind of yeast (sporotrichosis). Here Blook proved that the clinically highly therapeutic iodide of potassium first of all dissolves the cells of the infiltration, whilst the parasites, as such, are not in the first instance attacked. But to appreciate this

THE THERAPIA STERILISANS MAGNA.

The therapia sterilisans magna consists in this, that by means of one or at most two injections the body is freed from the parasites. In experiments on animals, and also in the case of a series of important maladies, this principle can be carried through in a clear and pure manner. Here, therefore, the old therapeutic remedy is applicable: "*Frapper fort et frapper vite.*" It is a matter of course that the necessary dose must be greater in proportion to the advance of the disease, for it is absolutely clear that if a definite number of parasites is destroyed by a certain definite dose of the remedy, the quantity must be multiplied if the number of parasites—as happens during the course of the infection—



Umsetzung neuer Leitlinien auf Krankenhaus/Abteilungs-Ebene

- Analyse des Antibiotikagebrauchs
 - nach Substanzklassen
 - auf strukturelle Einheiten (Kliniken, Abteilungen, Intensivstationen) bezogen
 - Kostenanalyse und Umrechnung auf Tages-Dosen bzw. Patientenzahlen (7 bzw. 14 Therapietage)
- Analyse der Erreger- und Resistenzraten
- Benennung der strategischen Ziele

Kernpunkte einer typischen Analyse

- Exzessiver Carbapenem-Verbrauch
- aber am häufigsten „billige“ Fluorchinolone
- Neuer Kostendruck durch „neue Antibiotika“ Linezolid und Tigecyclin, aber für wenige Patienten
- Zunehmende Resistenzentwicklung
 - MR-Pseudomonas aeruginosa
 - MR-Acinetobacter baumannii
 - Chinolon-R-E. coli mit Multiresistenz
 - ESBL pos. Enterobacteriaceae
- Zukunftsszenario: **Carbapenem-Resistenzen !**
 - Weitere MRSA-Ausbreitung – neuer Typ: caMRSA ?
 - nicht behandelbare Infektionen mit gram-negativen Erregern

Essentials bei der Leitlinienerstellung

- ein restriktiver Einsatz von Antibiotika ist resistenzvermeidend
- die verschiedenen Antibiotikaklassen sind mit unterschiedlichen typischen Resistenzselektionen bzw. –induktionen assoziiert
- das günstigste Verhalten weisen die Penizilline +/- Betalaktaminhibitoren auf
- am ungünstigsten verhalten sich Chinolone und Cephalosporine

Essentials bei der Leitlinienerstellung

- bei unkontrolliertem Einsatz von Carbapenemen werden bei *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. und Enterobacteriaceae z. B. *Klebsiella pneumoniae* potentiell unbehandelbare Isolate selektiert.
- Im Einzelnen sind die Effekte einer unzureichenden Antibiotikatherapie von denen einer ungenügenden Krankenhaushygiene nicht abzugrenzen.

Fosfomycin

Linezolid 2000
Ertapenem 2001
Gemifloxacin 2003
Daptomycin 2005
Telithromycin 2004
Tigecyclin 2005
Doripenem 2008
Ceftobiprol 2009 ?

Sulbactam



Colistin inhalativ