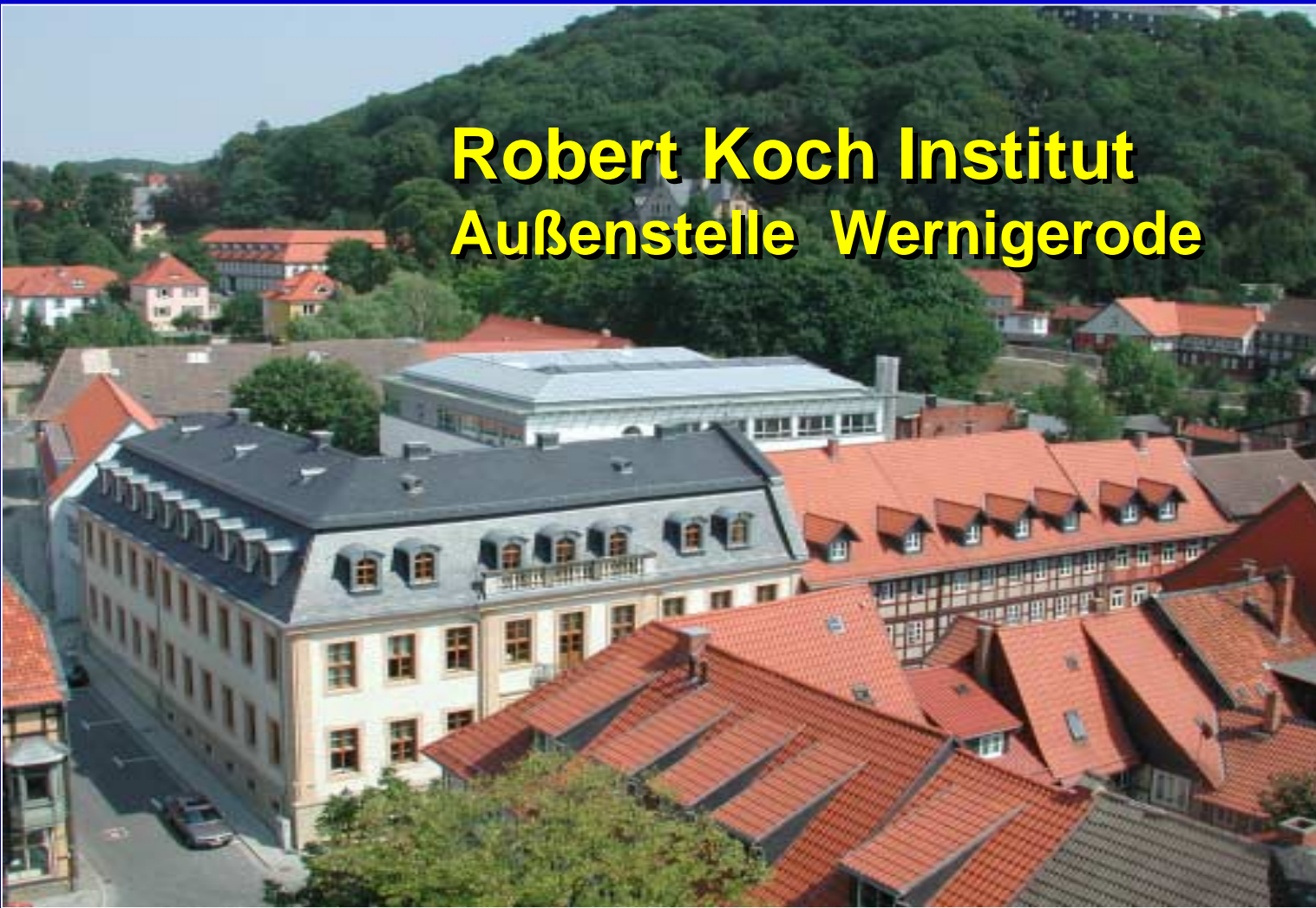


Robert Koch Institut Außenstelle Wernigerode



Aktuelles zur Antibiotikaresistenz - das Problem aus humanmedizinische Sicht

Helmut Tschäpe

- **(1) Wo liegt das Problem?**
- **(2) Was ist aktuell?**
- **(3) Was kann man tun?**

(1) Wo liegt das Problem?

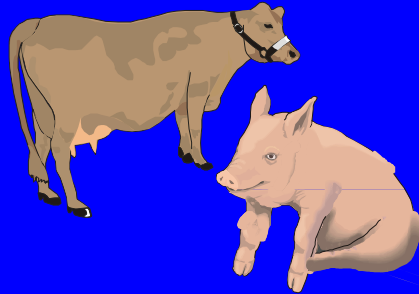
- 1. Der qualitative und quantitative Einsatz von Antibiotika ist äquivalent zur Resistenzentwicklung – ein biologisches Grundgesetz**
- 2. Die Antibiotika-Resistenz ist ein altes phylogenetisches und ökologisches Phänomen und damit evolutionär erprobt und erfolgreich**

Einsatzgebiete für Antibiotika



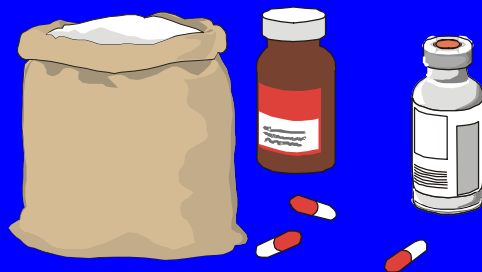
Therapie

Prophylaxe



para-
klinischer
Einsatz

Wachstumsförderer



Einsatzgebiete

Therapeutische Einsatzgebiete:

- **Humanmedizin**
- **Veterinärmedizin**
- **Pflanzenschutz**
- **Landwirtschaft**
(heute besonders noch in
Aqua-Kulturen), Grauer Markt

Antibiotika-Einsatz in der Humanmedizin:

- **Ambulanz** **90%**
- **Krankenhaus** **10%**
(aber hier besonders die Reserve-Antibiotika)

Einsatz-Strategien

(Humanmedizin):

- **kalkulierte Antibiotika-Therapie**

(allgemeine, epidemiologische Kenntnisse über Ätiologie und Resistenzverhalten notwendig)

- **gezielte Antibiotika-Therapie**

(Erregeranalyse und Antibiogramm)

Der Antibiotika-Verbrauch in der Humanmedizin ist in den letzten erheblich gestiegen:

- **Transplantationen**
- **Aggressive Chemotherapie**
- **invasive Heilhandlungen und Untersuchungsmethoden (Infusionen, Katheter, maschinelle Beatmungen etc)**

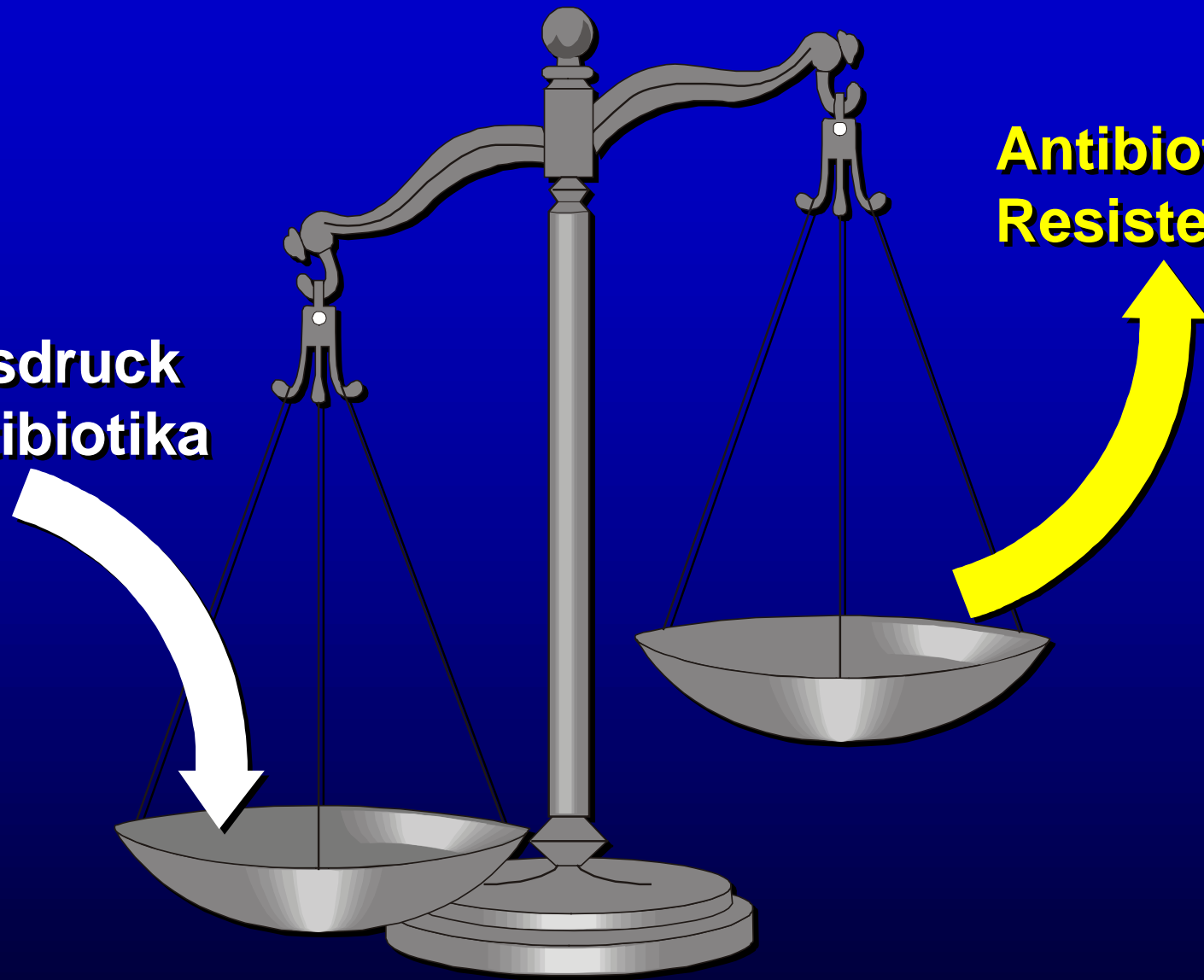
Der Antibiotika-Verbrauch in der Humanmedizin ist in den letzten erheblich gestiegen:

- **abwehrgeschwächte Patienten**
- **DRG (T01B: 5457,80 € pro Patient mit Infektionskrankheit, unabhängig der benötigten Behandlungsdauer) erfordern Reduktion der Liegezeiten durch wirksame Antibiotika-Therapie**

Bei welchen Infektionen sind Antibiotika angezeigt, bei welchen kontraindiziert ?

Antibiotika <i>nicht</i> angezeigt	Antibiotika angezeigt
<ul style="list-style-type: none">• Enteritis- Salmonellosen• EHEC-Infektionen• Cholera• Durchfälle• Toxinbedingte Infektionen• virale Infektionen	<ul style="list-style-type: none">• Systemische Infektionen (Sepsis, Typhus etc)• Pneumonien• Wundinfektionen• Virale-bakterielle Mischinfektionen

**Selektionsdruck
durch Antibiotika**



**Antibiotika-
Resistenz**

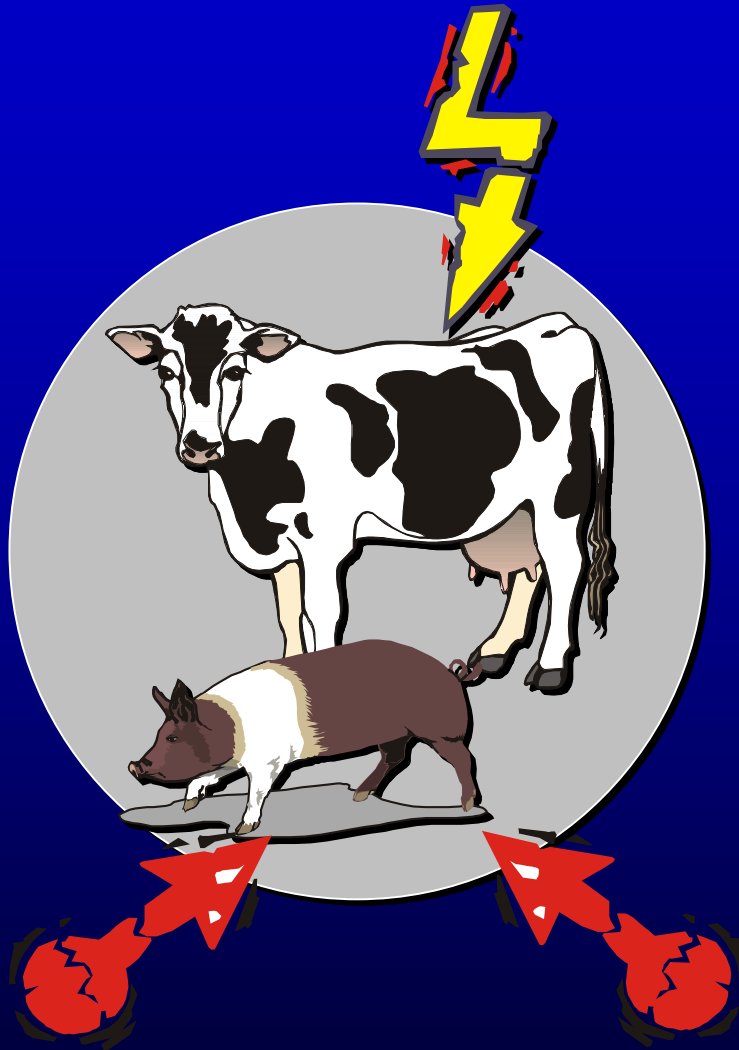
Infektionskrankheiten

Antibiotika-Resistenz

Molekulare Ursachen

- 1. natürliche Resistenz**
- 2. erworbene Resistenz**
 - 2.1. Resistenzmutationen**
 - 2.2. infektiöse Resistenz**
(horizontaler Gentransfer, plasmid-kodierte Resistenz)

Selektionsdruck durch Antibiotika



Wachstumsförderer

Therapie

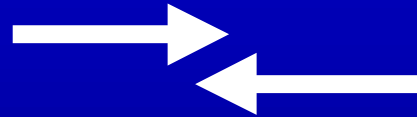
Selektionsdruck durch Antibiotika



Prophylaxe

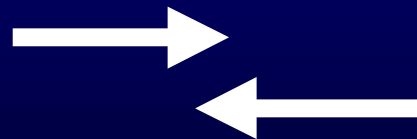
Therapie

**klonale Verbreitung
(z. B. Salmonellen)**



Fluorchinolone

**Glykopeptide
Tetracyclin
Streptothricin**



horizontaler Gentransfer der Resistenz (Plasmide, Transposon)

(1) Wo liegt das Problem?

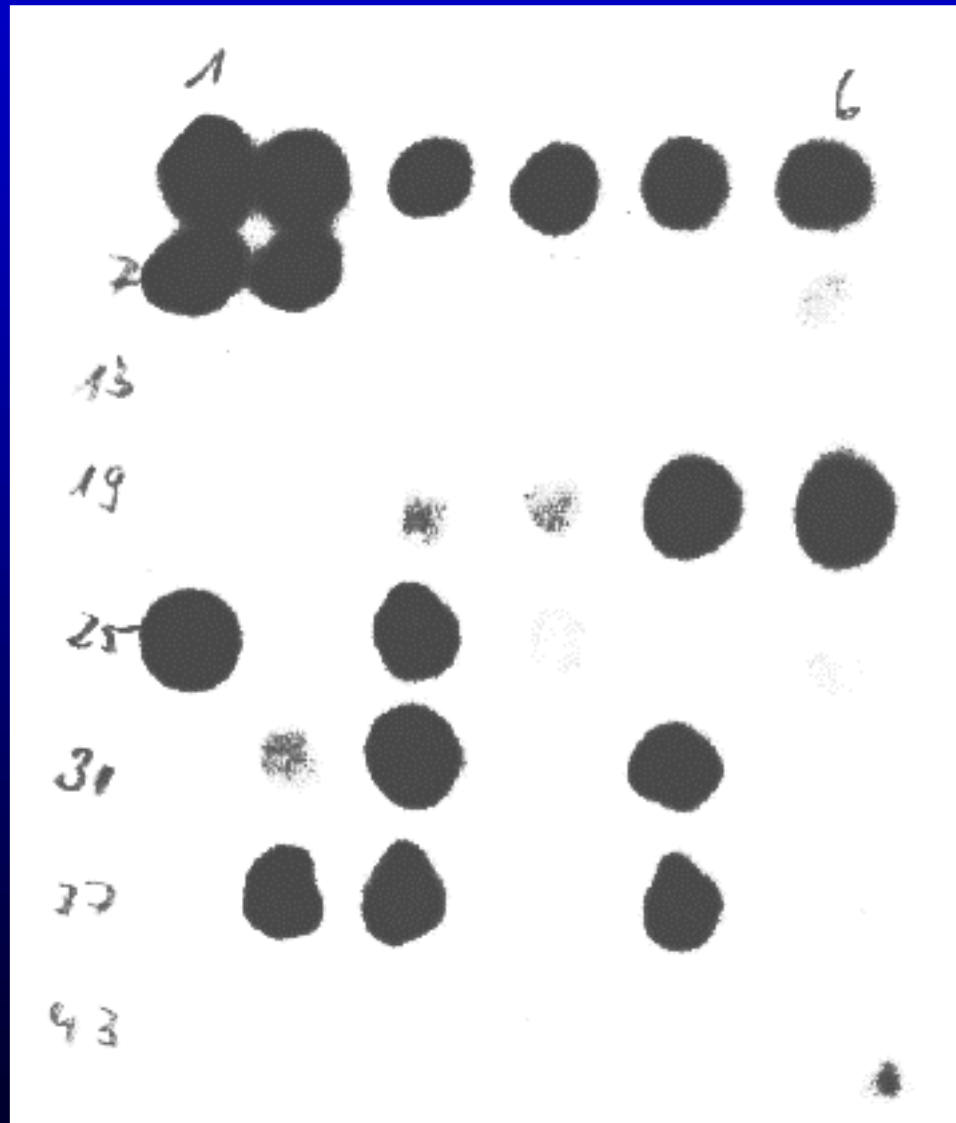
- **Der qualitative und quantitative Einsatz von Antibiotika ist äquivalent zur Resistenzentwicklung – biologisches Grundgesetz**
- **Die Antibiotika-Resistenz ist ein altes phylogenetisches und ökologisches Phänomen und damit evolutionär erprobt und erfolgreich**

**Die Antibiotika-Resistenz
war schon vor ihrem Einsatz da**

Beispiel:

die Streptothrin-Resistenz

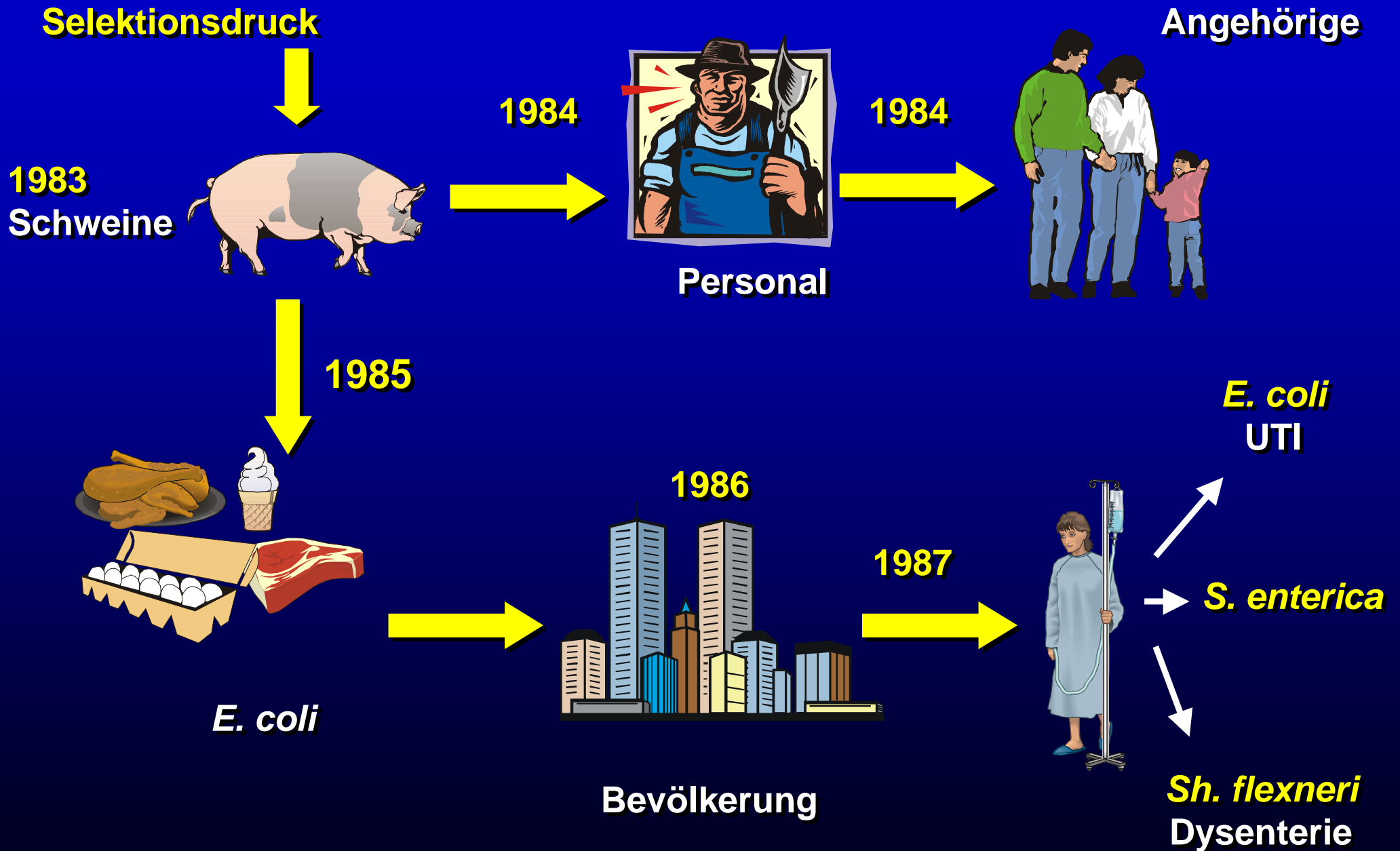
Spot-Hybridisierung (Southernblot) von Bodenproben mit *sat-2* Sonden



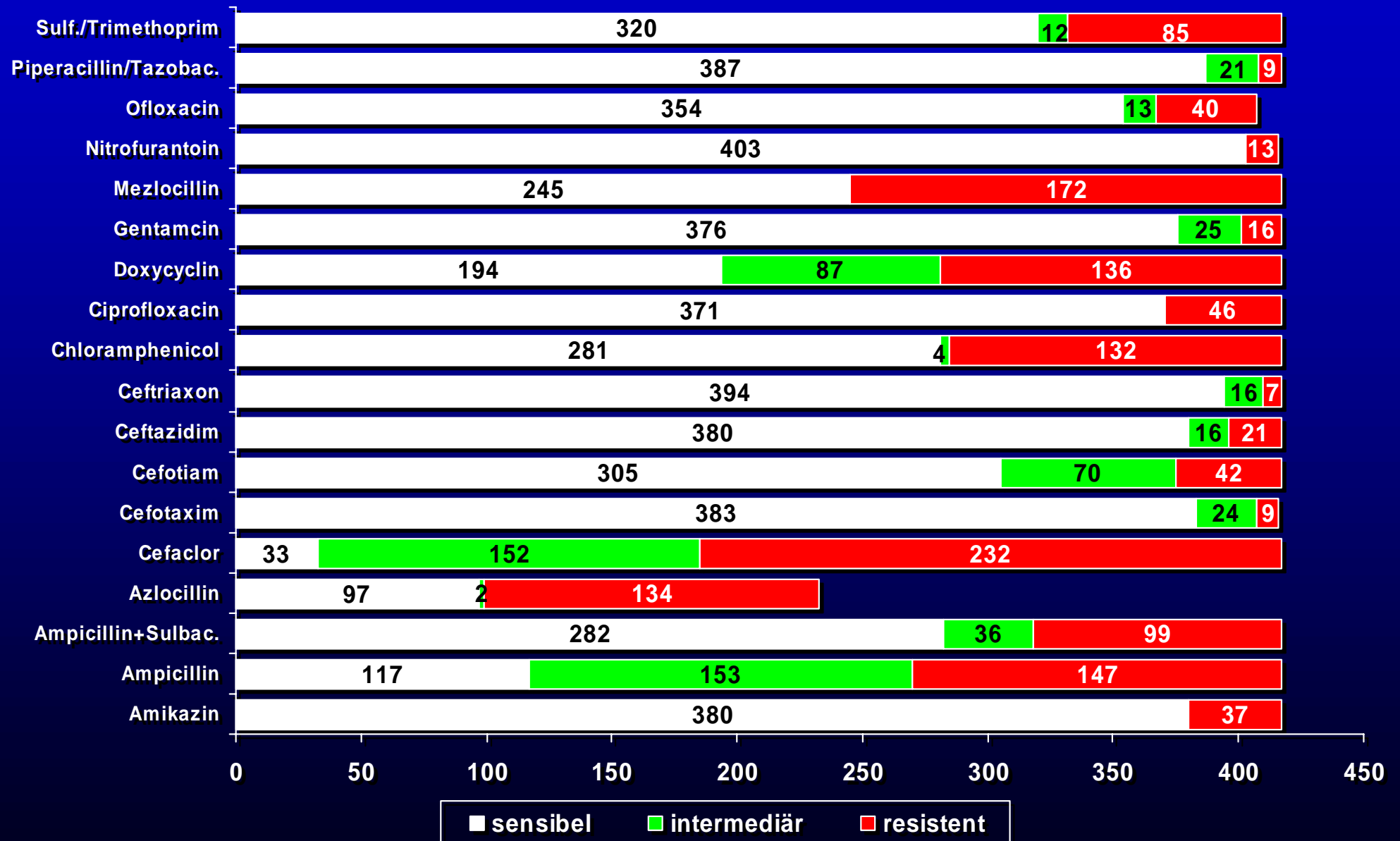
Proben
von
Einsatz-
gebieten

Proben
von Nicht-
Einsatz-
gebieten

Resistenzentwicklung



Vorkommen resistenter *E. coli* in einem städtischen Krankenhaus



Vorkommen resistenter Enterokokken in einem städtischen Krankenhaus



(2) Was ist in der Humanmedizin aktuell ?

Resistenzsituation

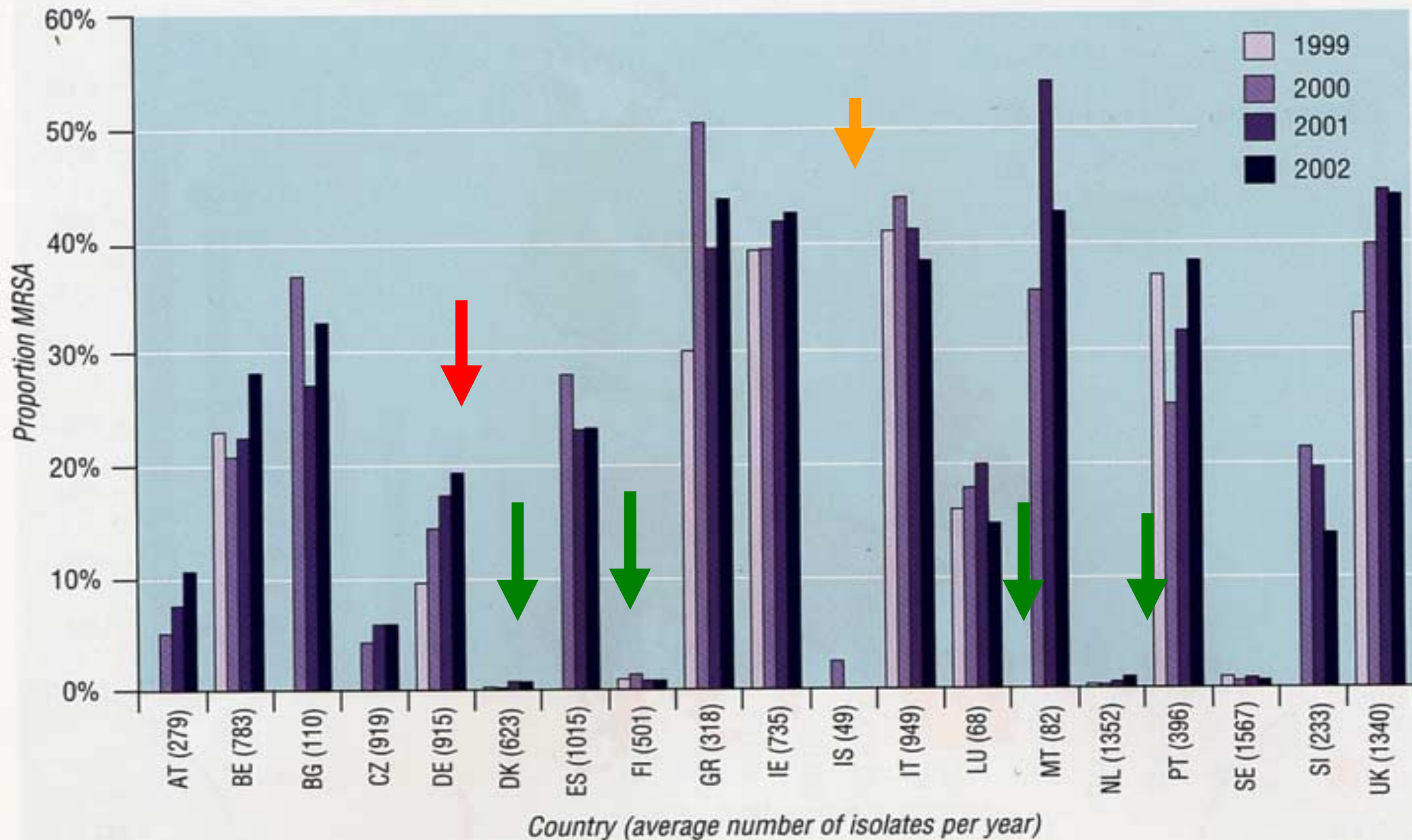
Gegenwärtige Problemfälle:

- **Hospitalinfektionen, besonders mit MRSA**
- **Pneumokokken-Infektionen**
- ***Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen (Besiedlungen, Biofilm)**
- **Tuberkulose**
- **ESBL und andere Mehrfachresistenz bei Enterobacteriaceae**
- **Vancomycin-Resistenz bei *Staph. aureus***
- **Ciprofloxacin-resistente Campylobacter, Salmonellen**

MRSA – Methicillin-resistente Staph. aureus

- Sie entstehen durch Integration einer Gen-Kassette (SCCmec) in das Chromosom *S. aureus*, die das *mecA*-Gen trägt.
- Das *mecA*-Gen kodiert für ein zusätzliches β -Laktam-unempfindliches Penicillin-Bindeprotein (BPP2a); MRSA sind potentiell unempfindlich gegen alle β -Laktam-Antibiotika.
- Die Verbreitung der Methicillin-Resistenz erfolgt vornehmlich durch die klonale Ausbreitung genotypisch definierter MRSA-Epidemiestämme.

Häufigkeit des Vorkommens von MRSA in Europa (EARSS)



Das Problem:

MRSA nicht kontagiöser oder virulenter als MSSA, aber durch die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten, gibt es mehr Therapieversager und daher Todesfälle.

Breitspektrum- Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika (ESBL) bei Enterobacteriaceae

I. Species mit natürlich vorhandenen *ampC*, *imi-1*, etc

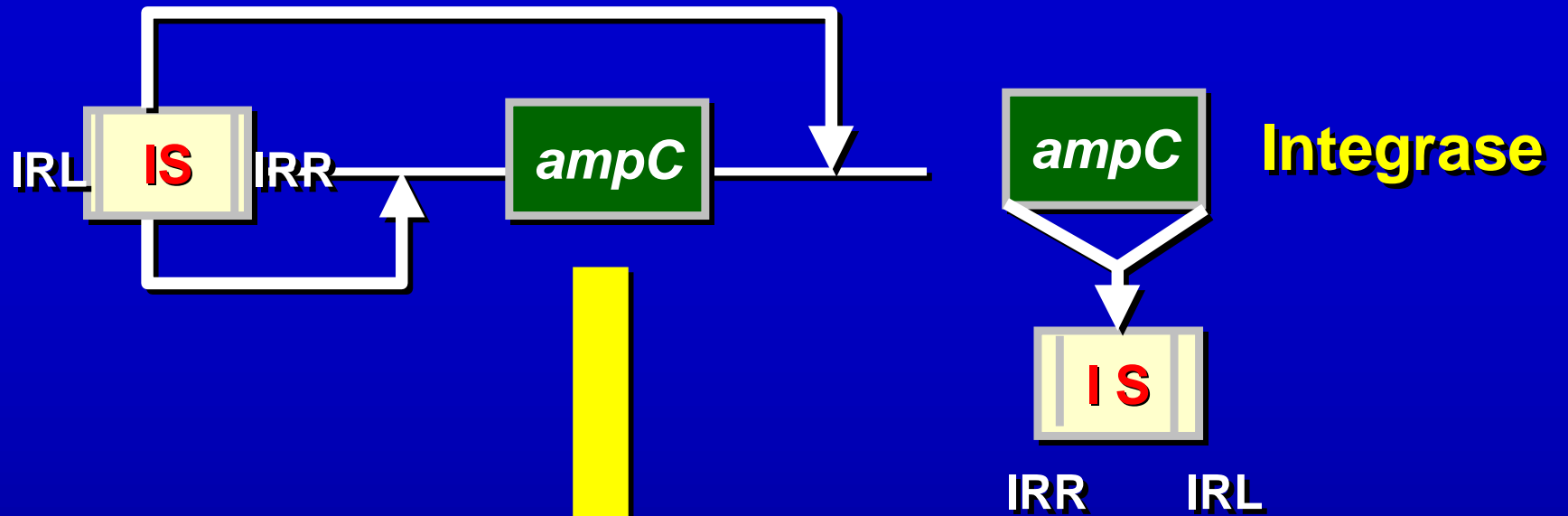
C. freundii
Enterobacter spp.
Serratia spp.

II. Plasmid-lokalisierte *ampC*, *imi-2*

div. Species:
K. pneumoniae
S. enterica

III. *bla*-Mutationen

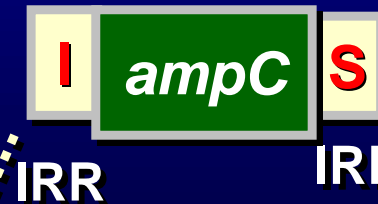
bei TEM , SHV, CTX-M



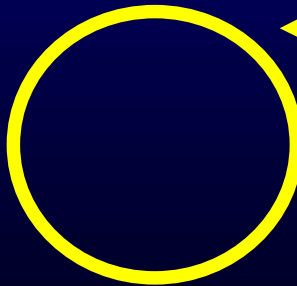
Transposon



Transposon



**konjugatives
Plasmid**



GATGTTAGGGAGCAG
consensus

Spektrum der Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika durch die Plasmid-kodierte Carbapenemase IMI-2

Antibiotika	<i>E. coli</i> DH10	<i>E. coli</i> DH10 mit pIMI-2
Amoxicillin	4 mcg/ml	512 mcg/ml
Amoxicillin mit Clavulansäure	4 mcg/ml	512 mcg/ml
Ticarcillin	4 mcg/ml	256mcg/ml
Ticarcillin mit Clavulansäure	4 mcg/ml	32 mcg/ml
Cefotaxim, Ceftazidim	0.06 mcg/ml	1 mcg/ml
Imipenem, Meropenem	0.06 mcg/ml	128 mcg/ml

Piperacilin mit Tazobactam, Cephalotin, Aztreonam,

Das Problem:

**ESBL Stämme schränken die
Therapiemöglichkeiten empfindlich ein,
Cefotaxim oder Ceftazidim ist
therapeutisch unwirksam**

Vancomycin(Glykopeptid)-Resistenz

Einsatz

- seit den 60er Jahren als Reserve-Antibiotikum oral und intravenös verwendet
- seit 1975 als Avoparcin in der landwirtschaftlichen Tierproduktion

Resistenz

- seit 1986 Vancomycin-Resistenzplasmide bei *E. faecium*
- 1996: experimentelle Übertragung auf *Staph. aureus*
- 2003: Vancomycin-Resistenzplasmide bei *Staph. aureus* (USA)

Das Problem:

Vancomycin ist ein Reserve-Antibiotikum gegen Staph. aureus Infektionen, resistente Stämme , womöglich MRSA, bedeuten das Ende der antibiotischen Behandelbarkeit.

Neuere Antibiotika-Klassen:

Oxazolidone (Linezolid),

Glycylcycline

Heute: Ende der Fahnenstange:

(aber ganz neue Strategien)

(3) Was kann gegen die Resistenzentwicklung getan werden?

- **Wissenschaftl. begründete Verordnungsweise**
- **Neue Antibiotika auf den Markt**
- **Alternative Therapiestrategien (Probiotika, Phagentherapie)**

- **Schmal-Spektrum vs Breitband**
- **Dosierung beachten**
- **Europaweites Surveillance und Monitoring**

7. Ausbildung und Kenntnisse

8. Trennung der Einsatzgebiete

9. Abschaffung des grauen Marktes

- 10. Verbot der paraklinischen Anwendung insb. der Wachstumsförderer**
- 11. Antibiotika-Politik (Reserve-Antibiotika, „see-saw“-Strategien)**
- 12. Forschung (genetische Grundlagen der Ausbreitung und der Vielfalt der Resistenzfunktionen)**

Schlußfolgerungen

- **Durchführung einer wissenschaftlich begründeten Verordnungsweise in der Humanmedizin**
- **kontinuierliche Resistenzbestimmung besonders beim therapeutischen Einsatz**
- **interdisziplinäres Herangehen bei Lösungen**
- **Beachtung der Nebeneffekte (z. B. Umweltkeime)**