

Interdisziplinäres Symposium Antibiotikaresistenz  
Vom Wissen zum Handeln

19. / 20. September 2012 - Erlangen

# Situation im Antibiotikaverbrauch und Erregerresistenz in der Humanmedizin

**Michael Kresken**

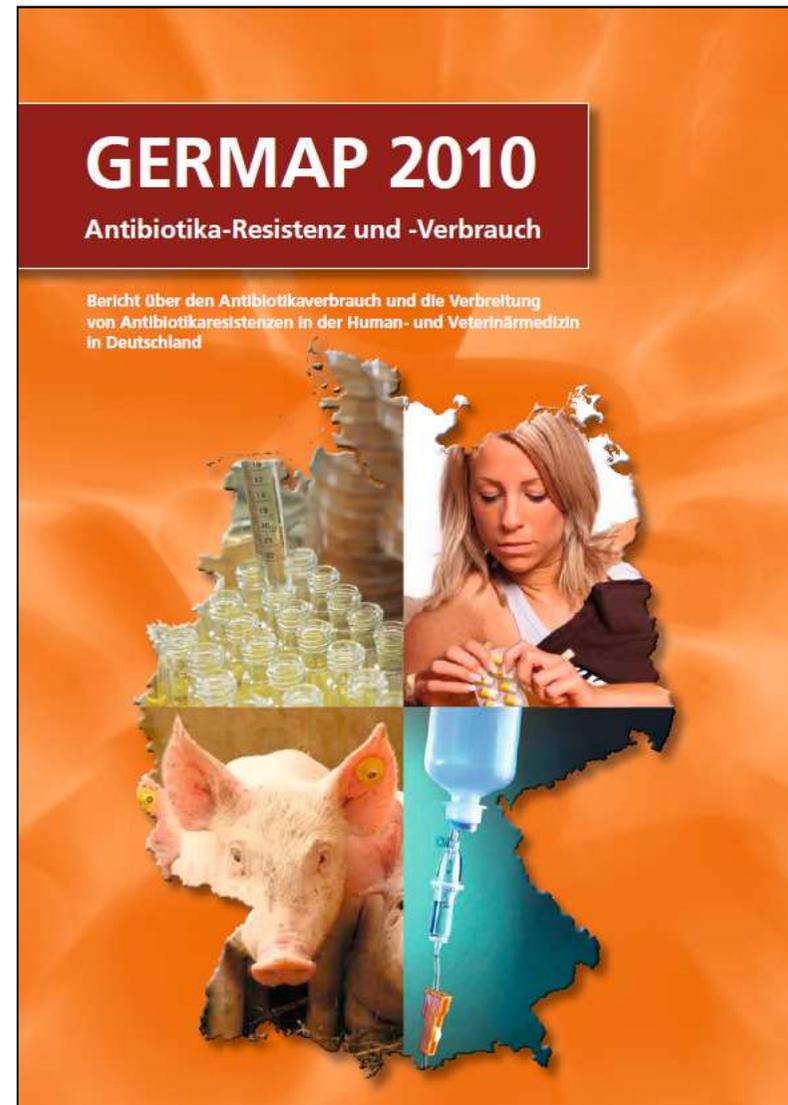
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.,  
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Rheinische Fachhochschule, Köln

# Agenda

- Antibiotikaverbrauch
  - ambulanter Versorgungsbereich
  - stationärer Versorgungsbereich
- Resistenzentwicklung
  - Überblick
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Escherichia coli*



# AB-Verbrauch

# Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin in Deutschland

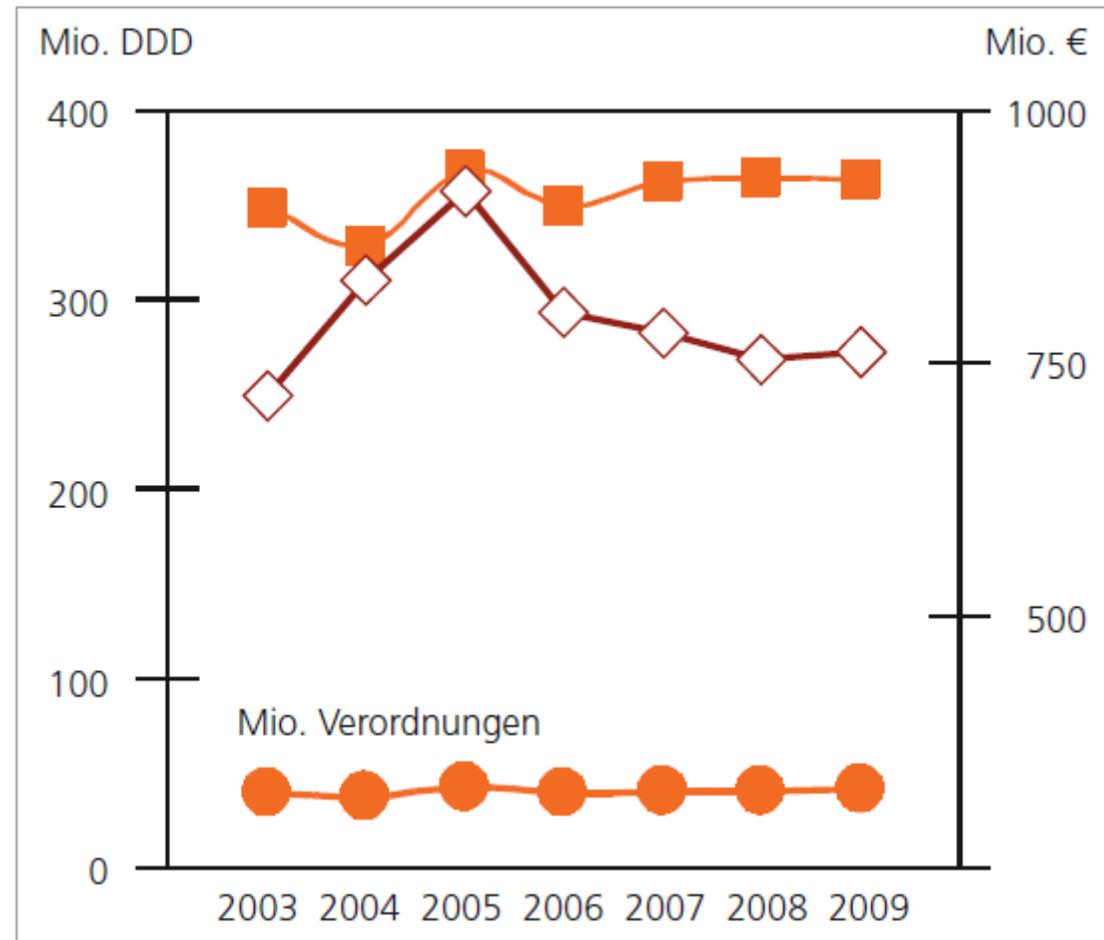
- 250 – 300 Tonnen / Jahr\*
- Anteile am Gesamtverbrauch<sup>§</sup>
  - Apothekenmarkt: 85 – 90%
  - Krankenhausmarkt: 10 – 15%

# AB-Verbrauch im ambulanten Versorgungsbereich

# Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

## Mengen und Umsatz

- 41 Mio. Verordnungen
- Ca. 370 Mio. DDD
- Ca. 760 Mio. €



# Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

## Antibiotika-Verordnungsvolumen in 2008 vs. 2003

	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	
	2008	Änderung zu 2003
Basispenicilline (Oralpenicilline, Aminopenicilline)	105,3	
Tetracycline	82,5	
Oralcephalosporine, Aminopenicilline/BLI, Flucloxacillin	56,3	
Neuere Makrolide, Ketolide, Azalide	48,9	
Chinolone	36,4	
Folsäure-Antagonisten	20,8	
Nitrofurantoin, Nitroxolin, Fosfomycin-Trometamol	9,3	
Erythromycin u.a. ältere Makrolide	7,1	
Lincosamide, Streptogramine, Fusidinsäure	6,9	

# Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

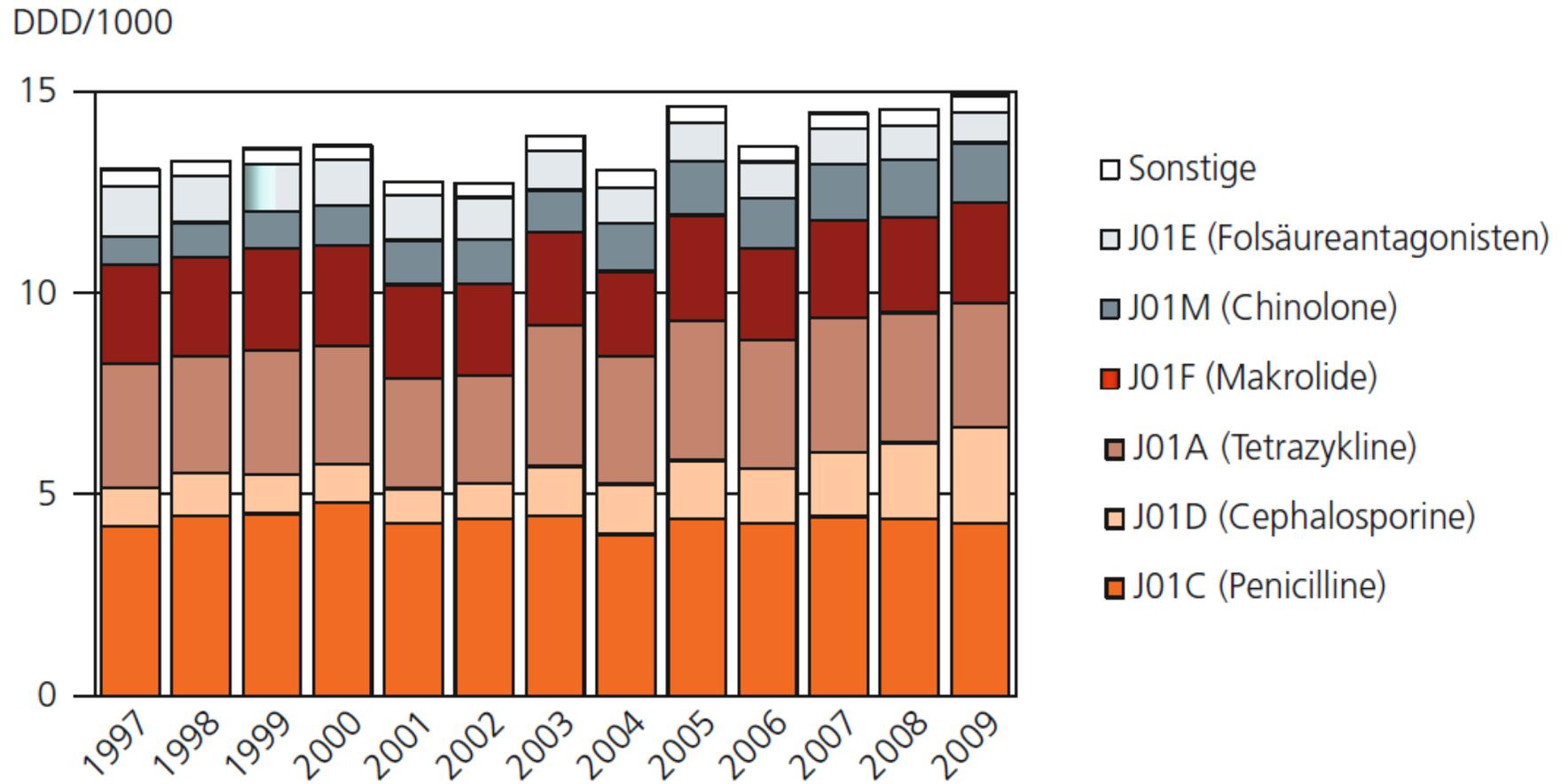
## Antibiotika-Verordnungsvolumen in 2008 vs. 2003

	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	
	2008	Änderung zu 2003
Basispenicilline (Oralpenicilline, Aminopenicilline)	105,3	-4%
Tetracycline	82,5	-8%
Oralcephalosporine, Aminopenicilline/BLI, Flucloxacillin	56,3	+62%
Neuere Makrolide, Ketolide, Azalide	48,9	+11%
Chinolone	36,4	+34%
Folsäure-Antagonisten	20,8	-18%
Nitrofurantoin, Nitroxolin, Fosfomycin-Trometamol	9,3	+26%
Erythromycin u.a. ältere Makrolide	7,1	-33%
Lincosamide, Streptogramine, Fusidinsäure	6,9	-4%

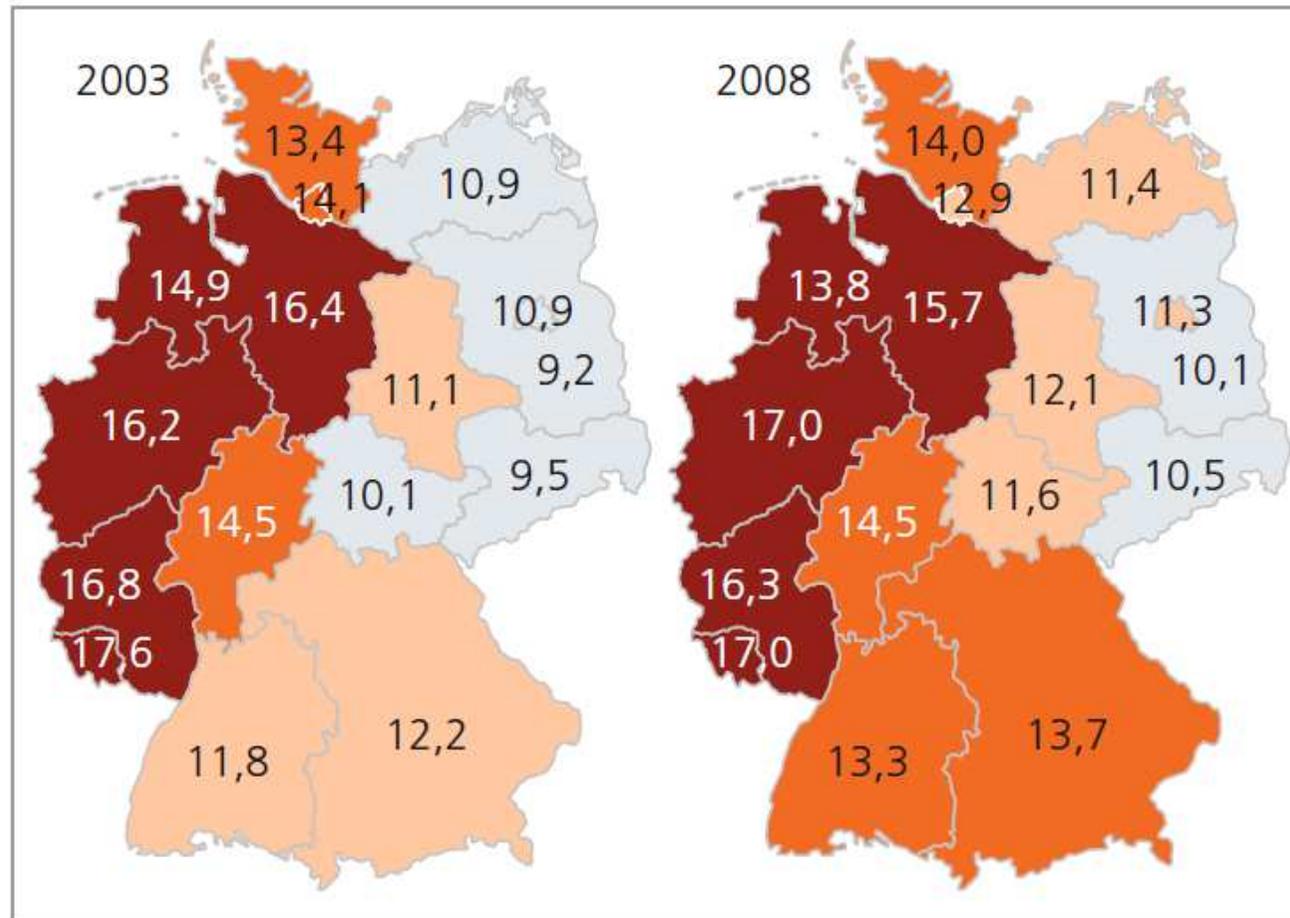
# Ambulante Antibiotikaverordnungen 2008 und 2010 im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen

Substanzgruppe	verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	
	2008	2010
Basispenicilline	105,3	96,0
Tetrazykline	82,5	69,7
Aminopenicillin/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitor und Flucloxacillin und Oralcephalosporine	56,3	74,6
Makrolide und Clindamycin	62,9	59,8
Chinolone	36,4	38,4
Folsäureantagonisten	20,8	17,7
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	9,3	10,6

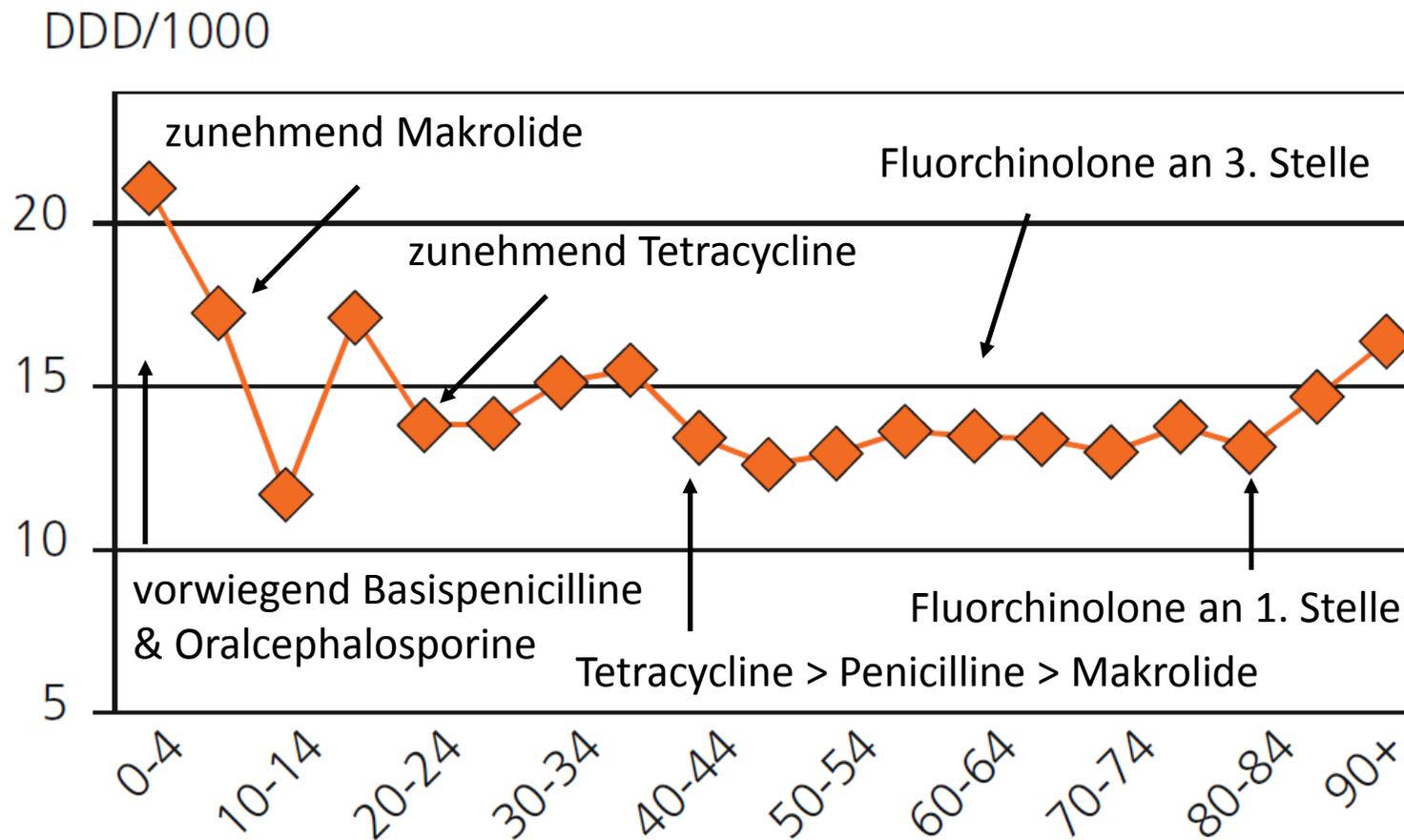
# Antibiotika-Verordnungsdichten im ambulanten Versorgungsbereich (DDD/1.000 Versichertentage)



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

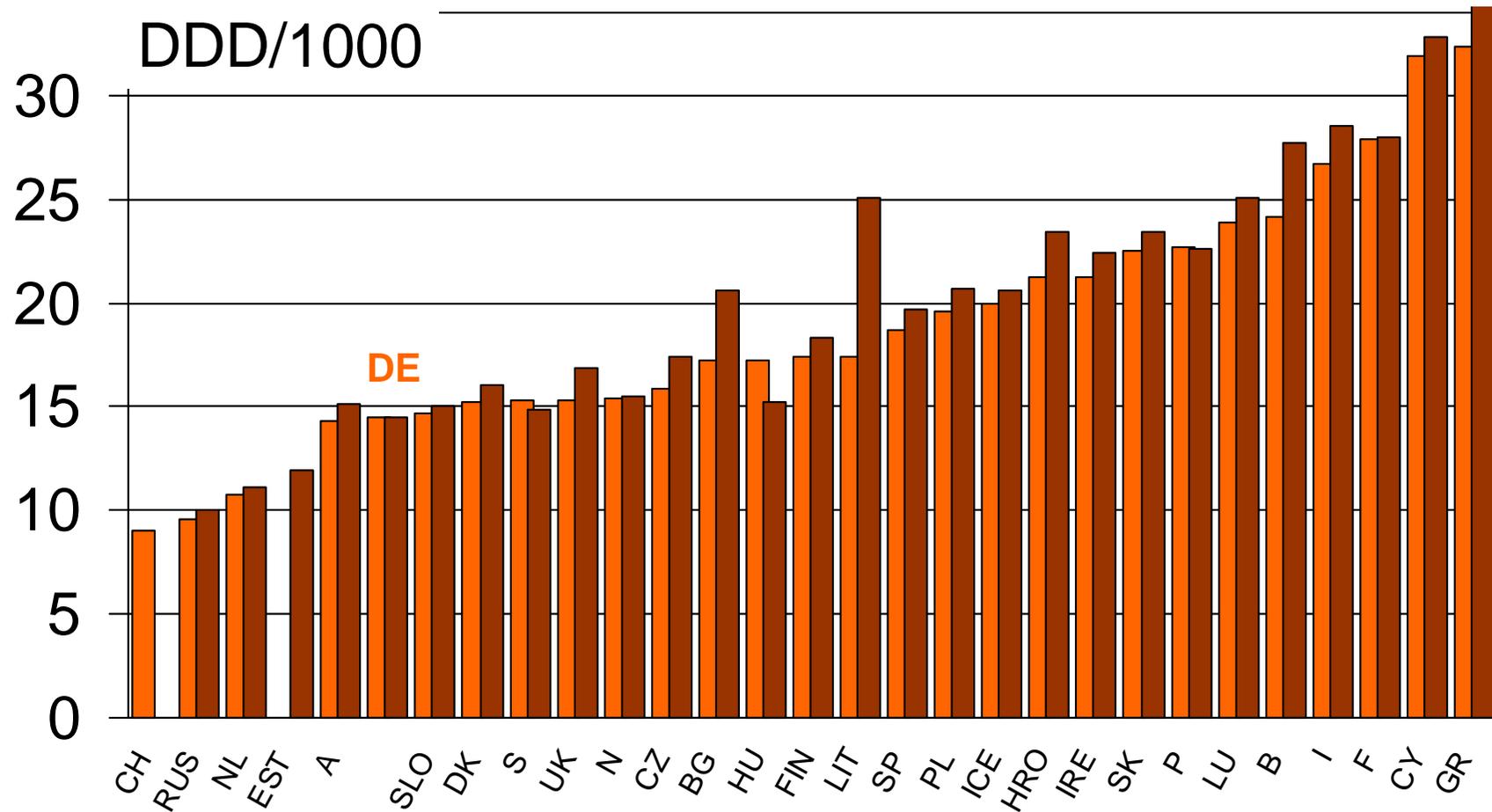


## Antibiotika-Verordnungsdichten im ambulanten Versorgungsbereich im Jahr 2008 (DDD/1.000 Versichertentage)



# Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

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



# Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

## Verordnungsdichte, 2008

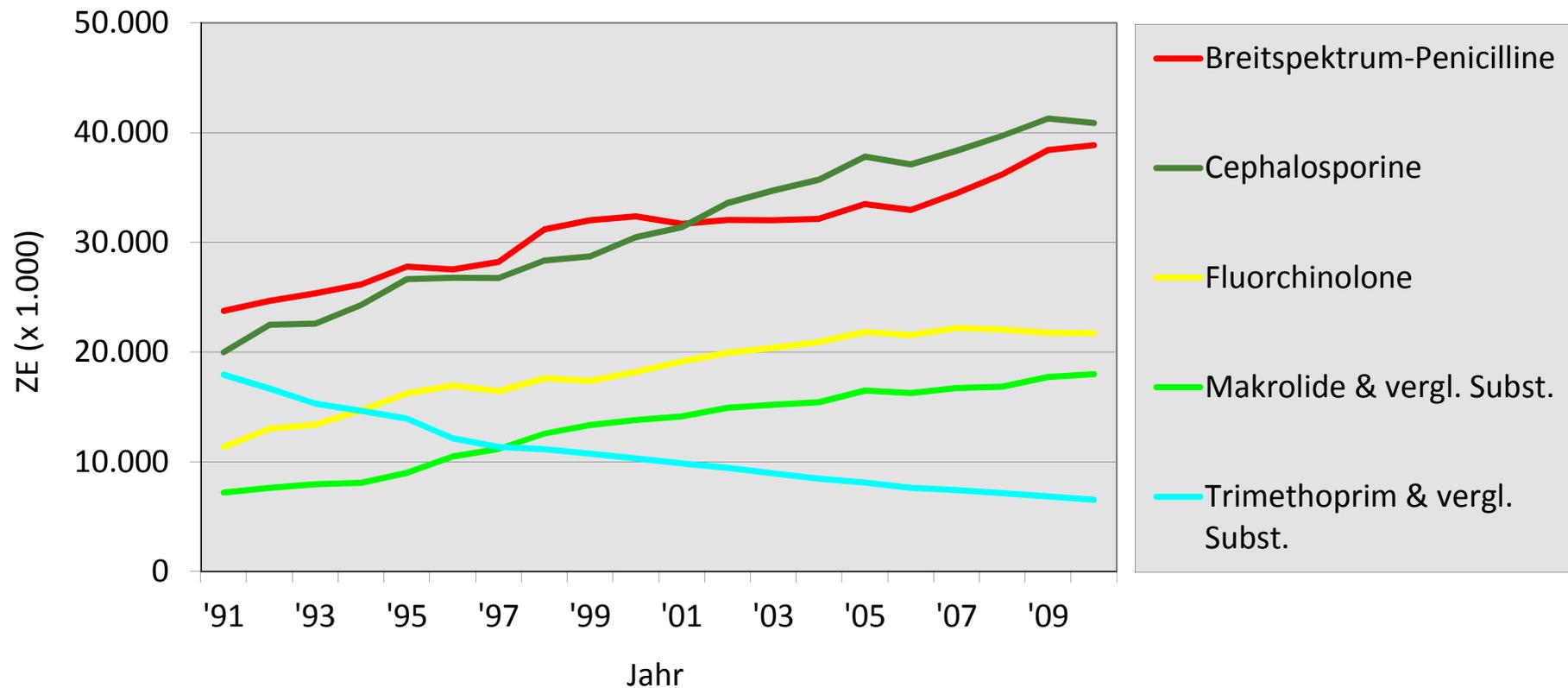
	DDD/1.000 Einwohner	
	Deutschland	Schweden
Penicilline (J01C)	4,38	7,37
Andere $\beta$ -Lactame (J01D)	1,92	0,30
Tetracycline (J01A)	3,21	3,22
Makrolide, Lincosamide, Streptogramine (J01F)	2,39	0,45
Chinolone (J01M)	1,42	0,83
Sulfonamide und Trimethoprim (J01E)	0,81	0,57
Andere	0,41	1,87
<b>Gesamt (J01)</b>	<b>14,54</b>	<b>14,60</b>

# AB-Verbrauch im stationären Versorgungsbereich

# Antibiotikaverbrauch in Deutschland, 1991 - 2010

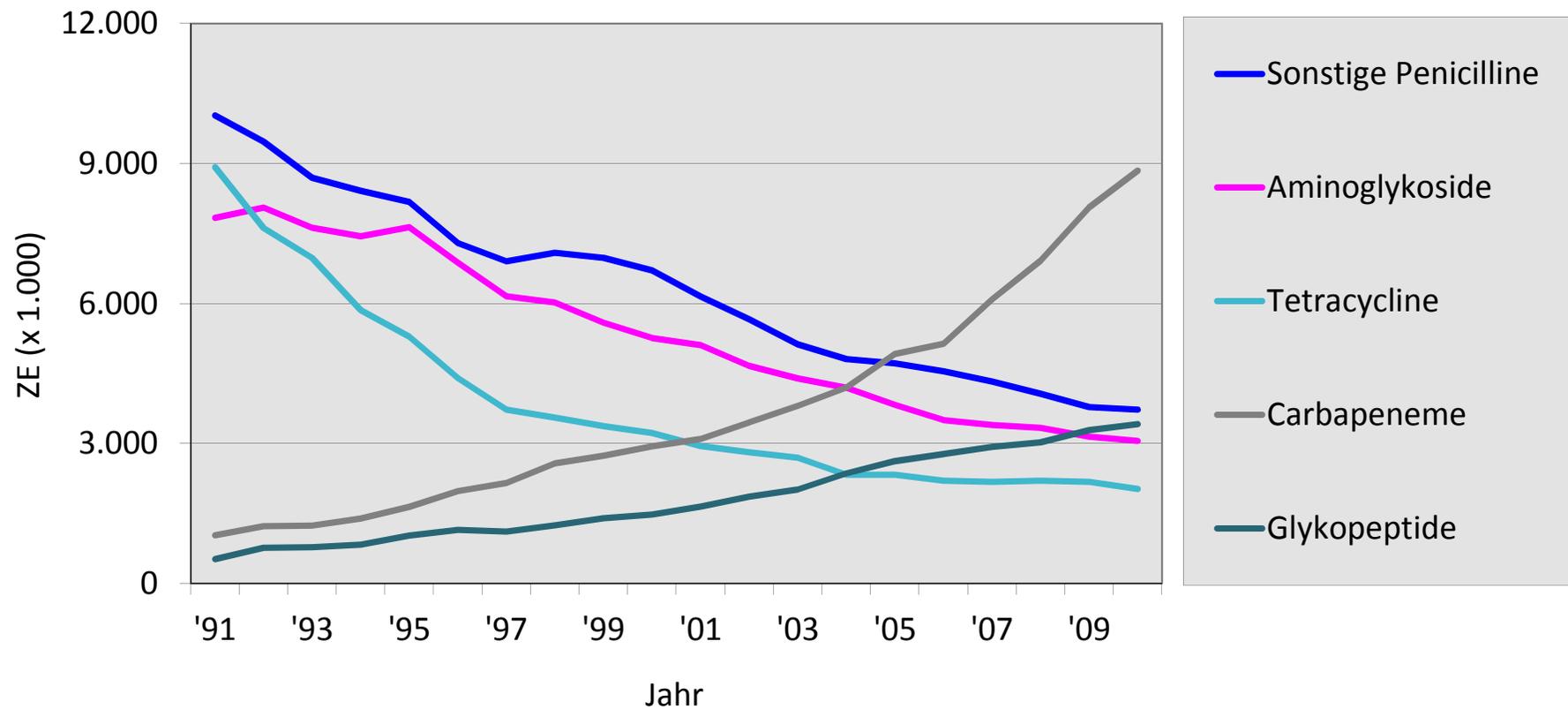
## Krankenhausmarkt / Zähleinheiten (ZE)

Gesamt: + 38,1%; + 2% pro Jahr



# Antibiotikaverbrauch in Deutschland, 1991 - 2010

## Krankenhausmarkt / Zähleinheiten (ZE)



# Antibiotika-Verbrauchsdichten nach Stationsart

## Median (Interquartilbereich) in DDD/100 Pflegetage

	n=	2004*	n=	2009**			
				I	II	III	IV
Operative Normalstation	340	40 (33–49)	160	51 (36–72)	50 (37–74)	54 (36–75)	51 (38–74)
Nicht-operative Normalstation	285	45 (36–56)	117	53 (34–90)	51 (35–80)	51 (34–77)	50 (36–80)
Intensivstation	218	110 (87–141)	76	116 (84–167)	119 (83–154)	114 (80–159)	125 (84–166)

# TOP 15 verordnete Antibiotika im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch

Parenterale Antibiotika				Orale Antibiotika			
2009	(2004)		%	2009	(2004)		%
1.	(2.)	Ceftriaxon	10.1	1.	(1.)	Cefuroximaxetil	7.2
2.	(1.)	Cefuroxim	6.1	2.	(5.)	Levofloxacin	5.8
3.	(3.)	Metronidazol	3.9	3.	(3.)	Ciprofloxacin	4.9
4.	(6.)	Piperacillin + Tazobactam	3.5	4.	(10.)	Clarithromycin	4.6
5.	(5.)	Ampicillin + Sulbactam	3.0	5.	(2.)	Cotrimoxazol	4.3
6.	(-)	Meropenem	2.2	6.	(7.)	Amoxicillin + Clavulansäure	3.2
7.	(13.)	Piperacillin ± Sulbactam	2.2	7.	(6.)	Sultamicillin	2.8
8.	(11.)	Ciprofloxacin	2.0	8.	(-)	Metronidazol	2.5
9.	(4.)	Cefazolin	1.9	9.	(4.)	Amoxicillin	1.9
10.	(7.)	Vancomycin	1.7	10.	(9.)	Clindamycin	1.8
11.	(8.)	Clindamycin	1.5	11.	(12.)	Moxifloxacin	1.6
12.	(10.)	Imipenem	1.3	12.	(11.)	Roxithromycin	1.4
13.	(-)	Amoxicillin + Clavulansäure	1.3	13.	(15.)	Doxycyclin	1.2
14.	(-)	Levofloxacin	1.3	14.	(-)	Cefpodoximproxetil	0.9
15.	(-)	Gentamicin	0.8	15.	(-)	Cefaclor	0.6

# Resistenzentwicklung & Resistenzsituation

# Therapie schwerer Infektionen

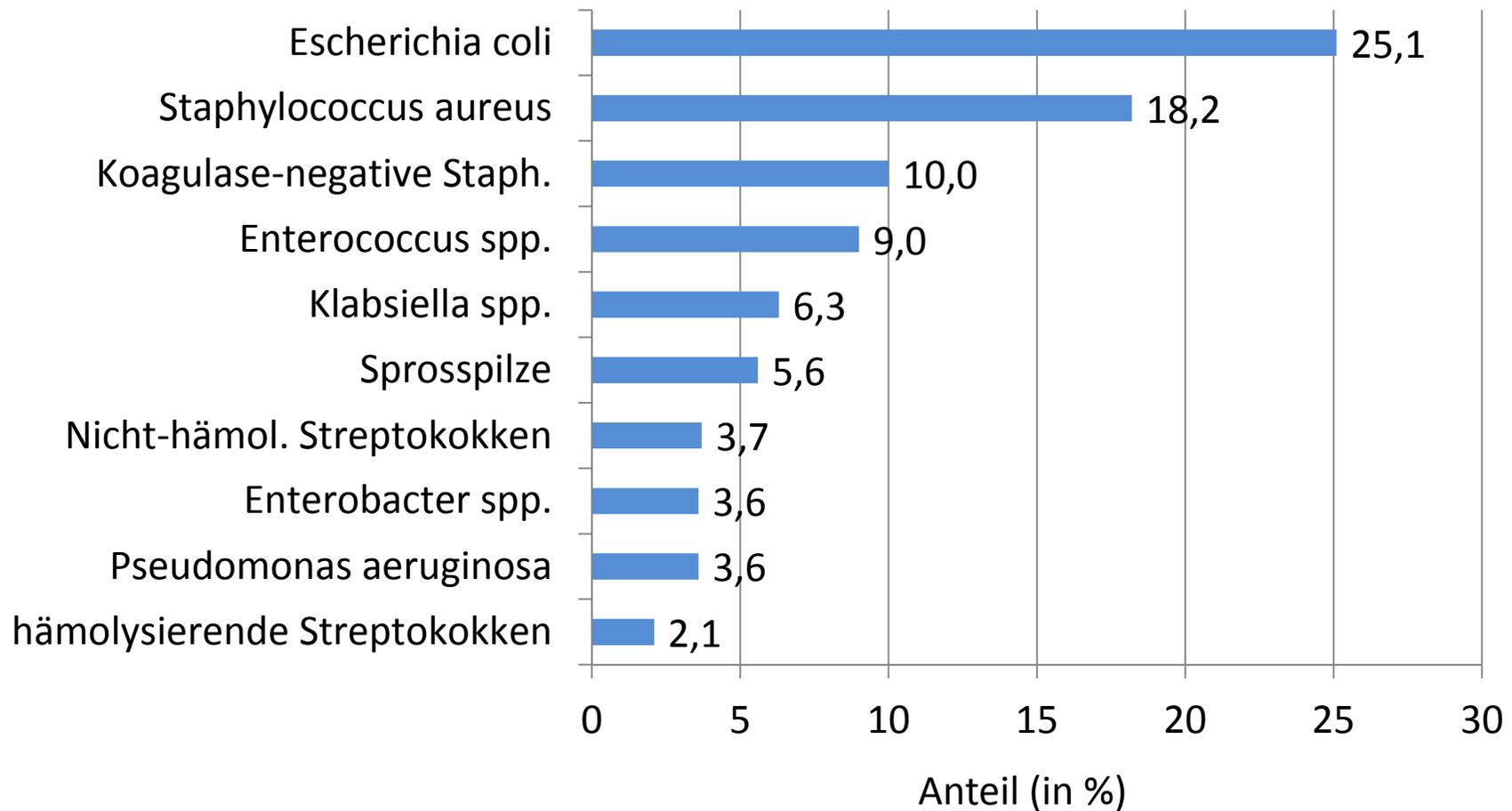
- Ein wesentlicher Risikofaktor für die hohe Sterblichkeit ist die inadäquate initiale antimikrobielle Therapie.

Kollef et al. (1999) Chest 115: 462-74; Kumar et al. (2009) Chest 136: 1237-48

- Entscheidend für die Prognose ist eine rasche und möglichst das gesamte potentielle Erregerspektrum erfassende empirische Initialtherapie.

# Erregerspektrum in der PEG Blutkulturstudie 2006-2007

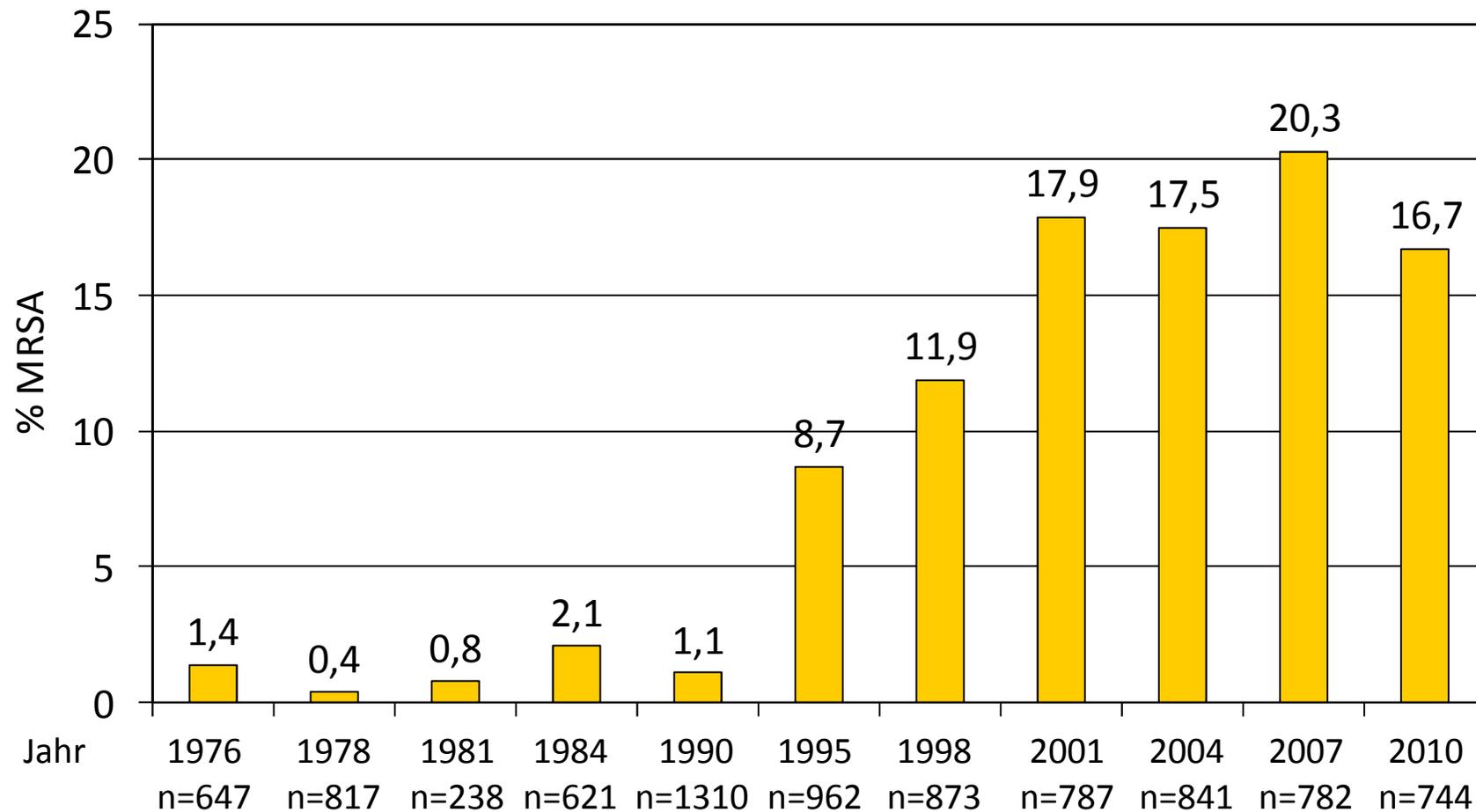
14 Zentren, 7.310 septische Episoden mit 7.652 Erregern



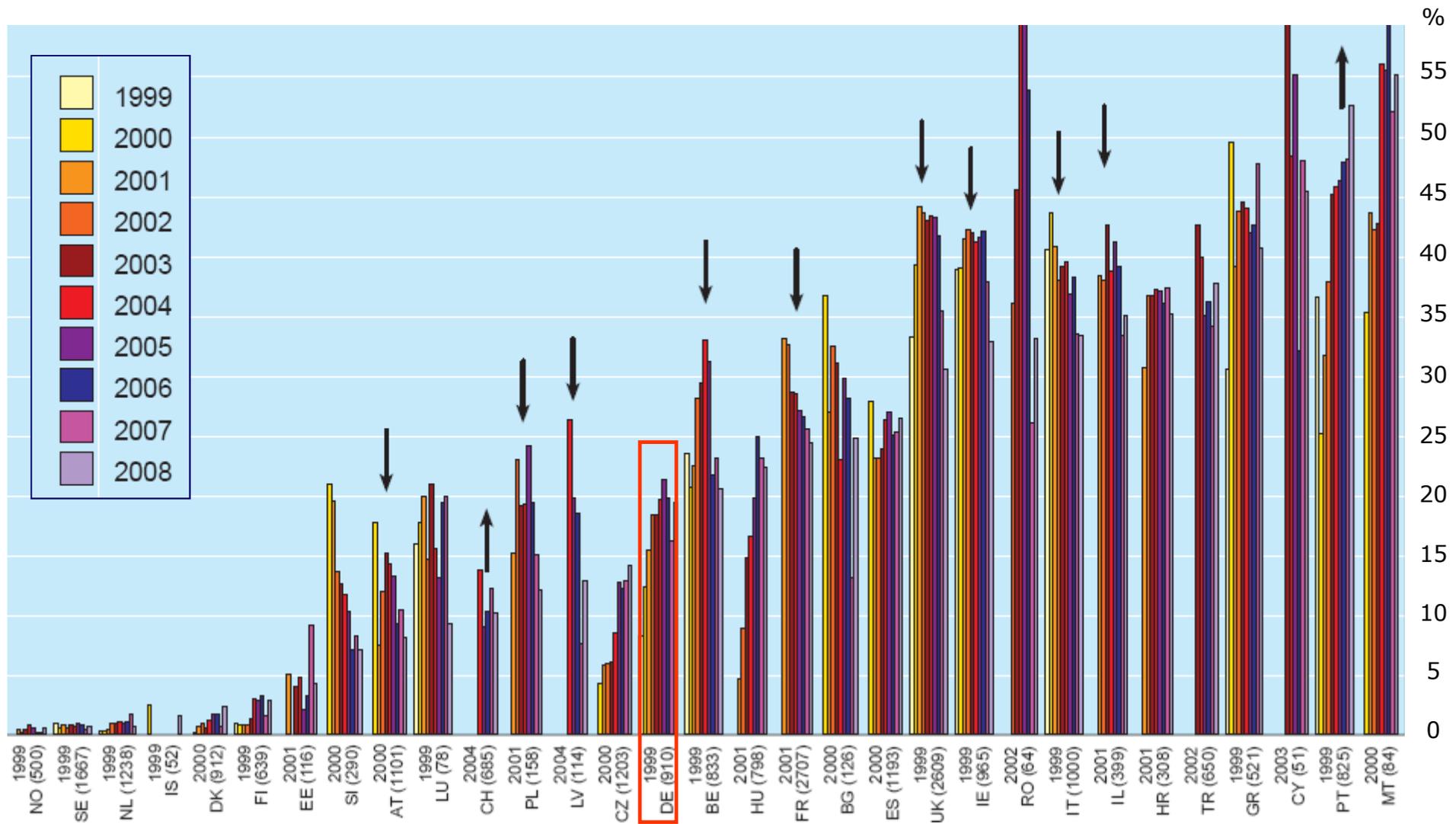
# Resistenzentwicklung bei *Staphylococcus aureus*

# Resistenzentwicklung bei *S. aureus* (MRSA)

## PEG Resistenzstudie, 1976-2010



# MRSA in Europa, 1999-2008 (Blutkultur-Isolate)



Quelle: EARS-Net

Erlangen, 19.9.2012; Nr. 25

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

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

# Verbreitung von CA-MRSA in Deutschland

## NRZ für Staphylokokken & Enterokokken, 2010

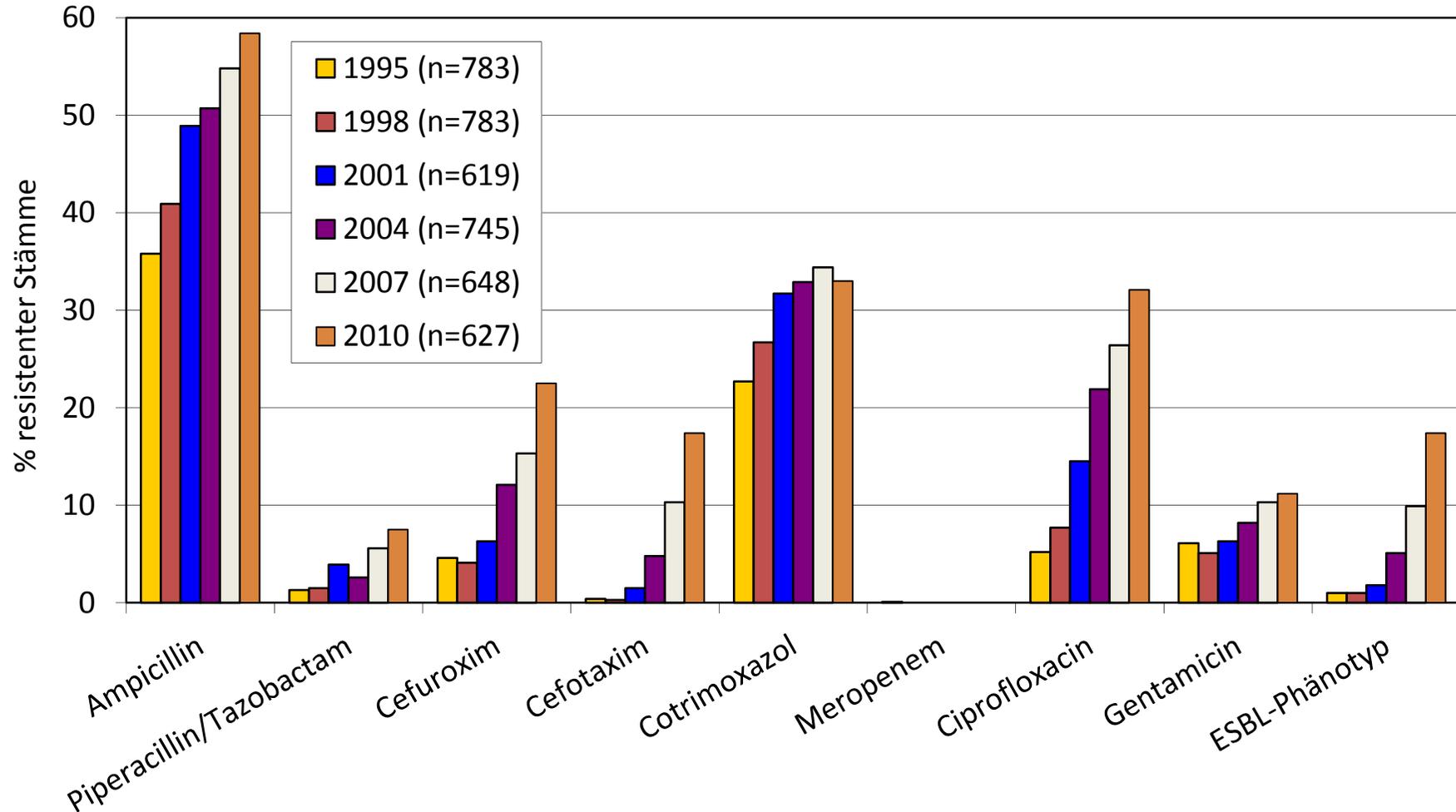
- 162 Einsendungen im Jahr 2010, nach 87 in 2008 und 66 in 2006
- ST8 („USA300“) und ST80 am weitesten verbreitet

Antibiotikum	Häufigkeit n (%)	von Resistenz vorwiegend betroffene klonale Linie
Oxacillin	149 (100)	
Clindamycin	7 (4,7)	ST8
Gentamicin	14 (10)	
Oxytetracyclin	40 (28)	ST80
Ciprofloxacin	30 (21)	ST8, ST22
Moxifloxacin	23 (26)	ST8
Fusidinsäure	32 (22)	ST80
Cotrimoxazol	4 (2,7)	
Tigecyclin	1 (0,7)	

# Resistenzentwicklung bei *Escherichia coli*

# Resistenzentwicklung bei *E.-coli*-Isolaten

## PEG Resistenzstudie, 1995-2010<sup>§</sup>



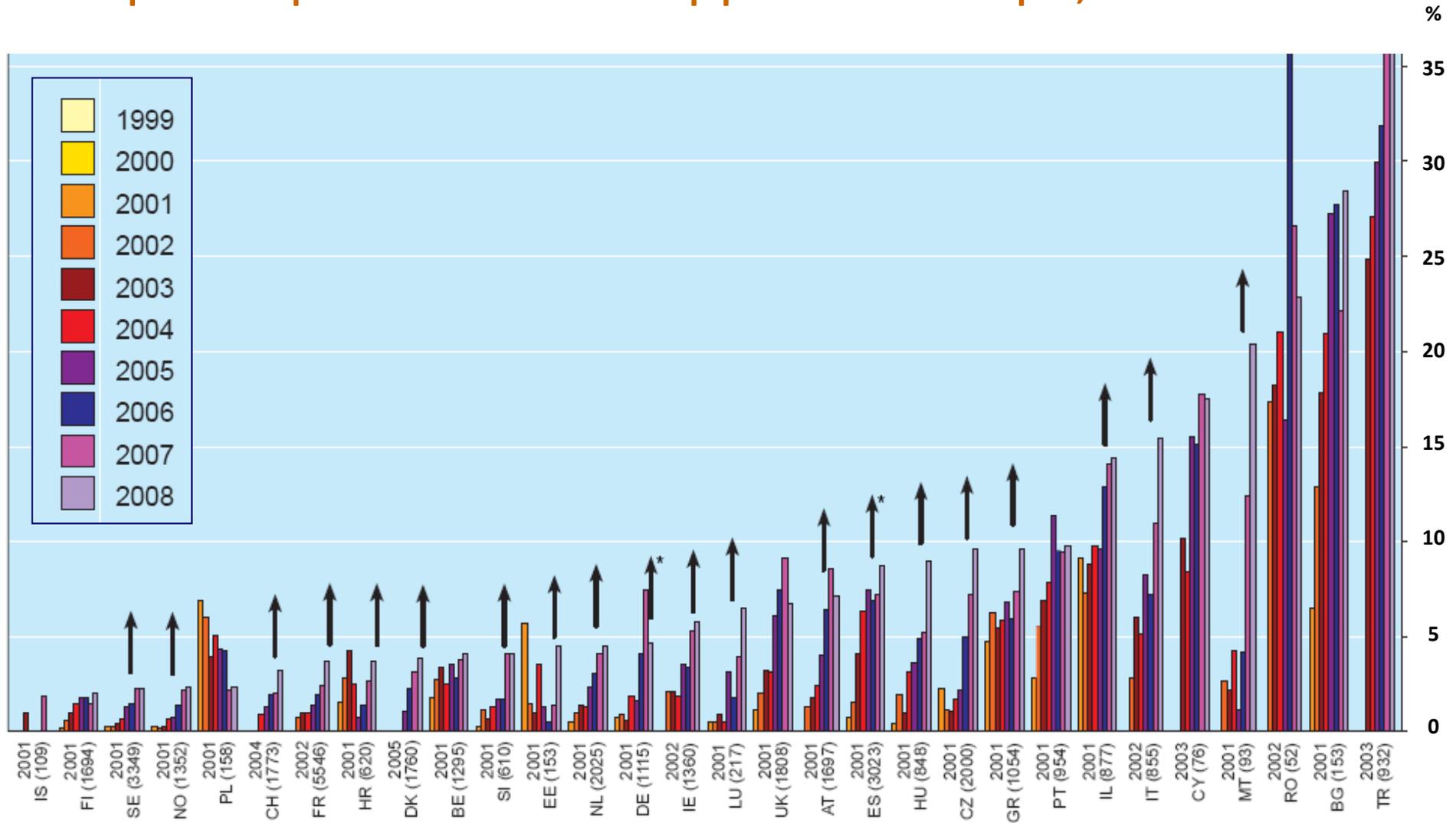
<sup>§</sup>85-90% der Isolate stammen aus dem Krankenhausbereich

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

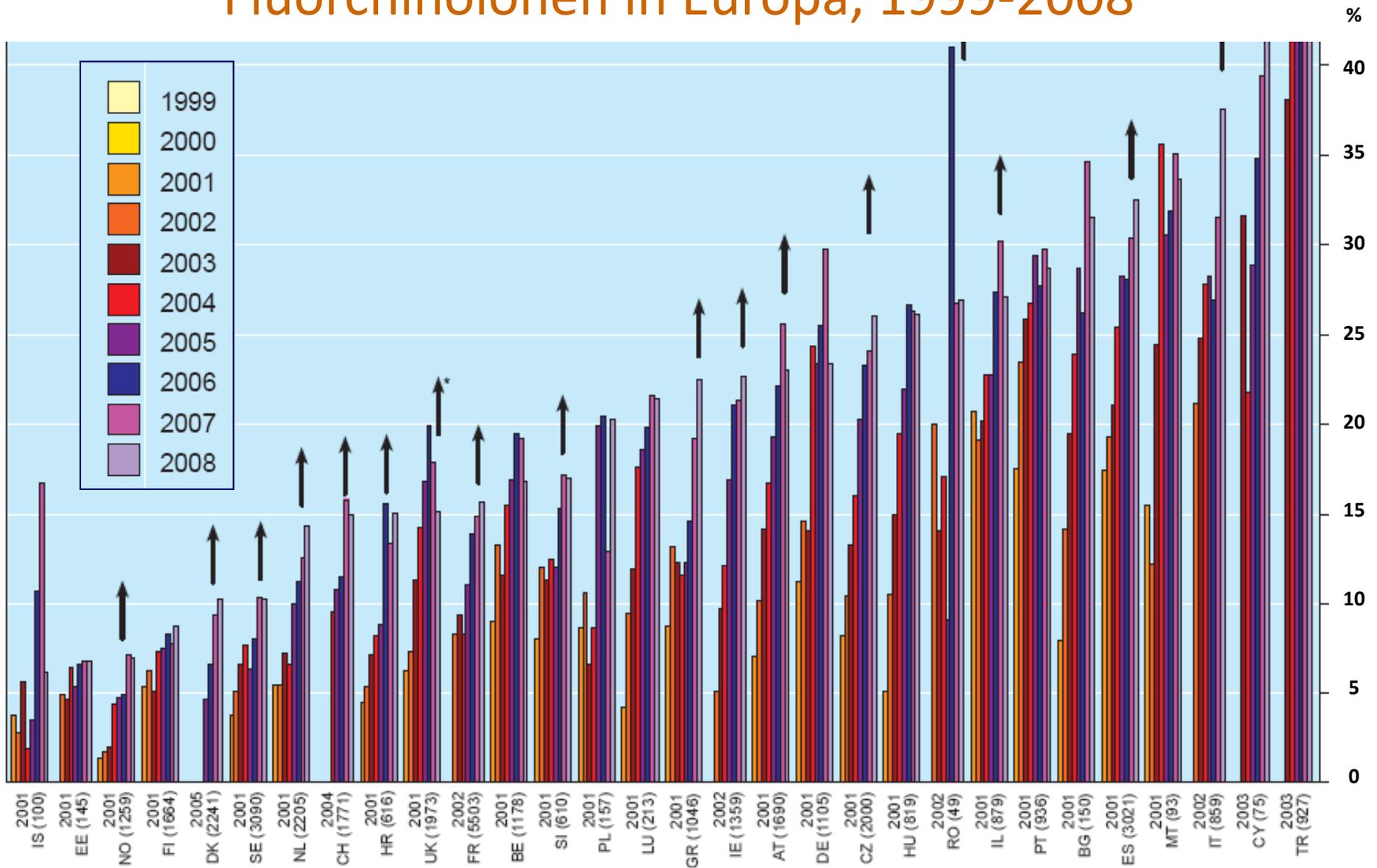
Stamm-Nr.	<i>bla</i> Gen		Resistenz gegen
G 11-43	CTX-M-1	-	STR, SMX, TMP, TET
G 27-80	CTX-M-1	-	STR, GEN, TOB
G 32-74	CTX-M-1	TEM-1	STR, NAL, SMX, TMP, TET, CMP
G 32-72	CTX-M-1	TEM-1	STR, NAL, CIP, SMX, TMP, TET
G 18-53	CTX-M-1	-	NAL, CIP, SMX, TMP, CMP
G 18-52	CTX-M-1	-	NAL, CIP, SMX, TMP, CMP
G 22-81	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

# Blutkulturisolate von *E. coli* mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 in Europa, 1999-2008



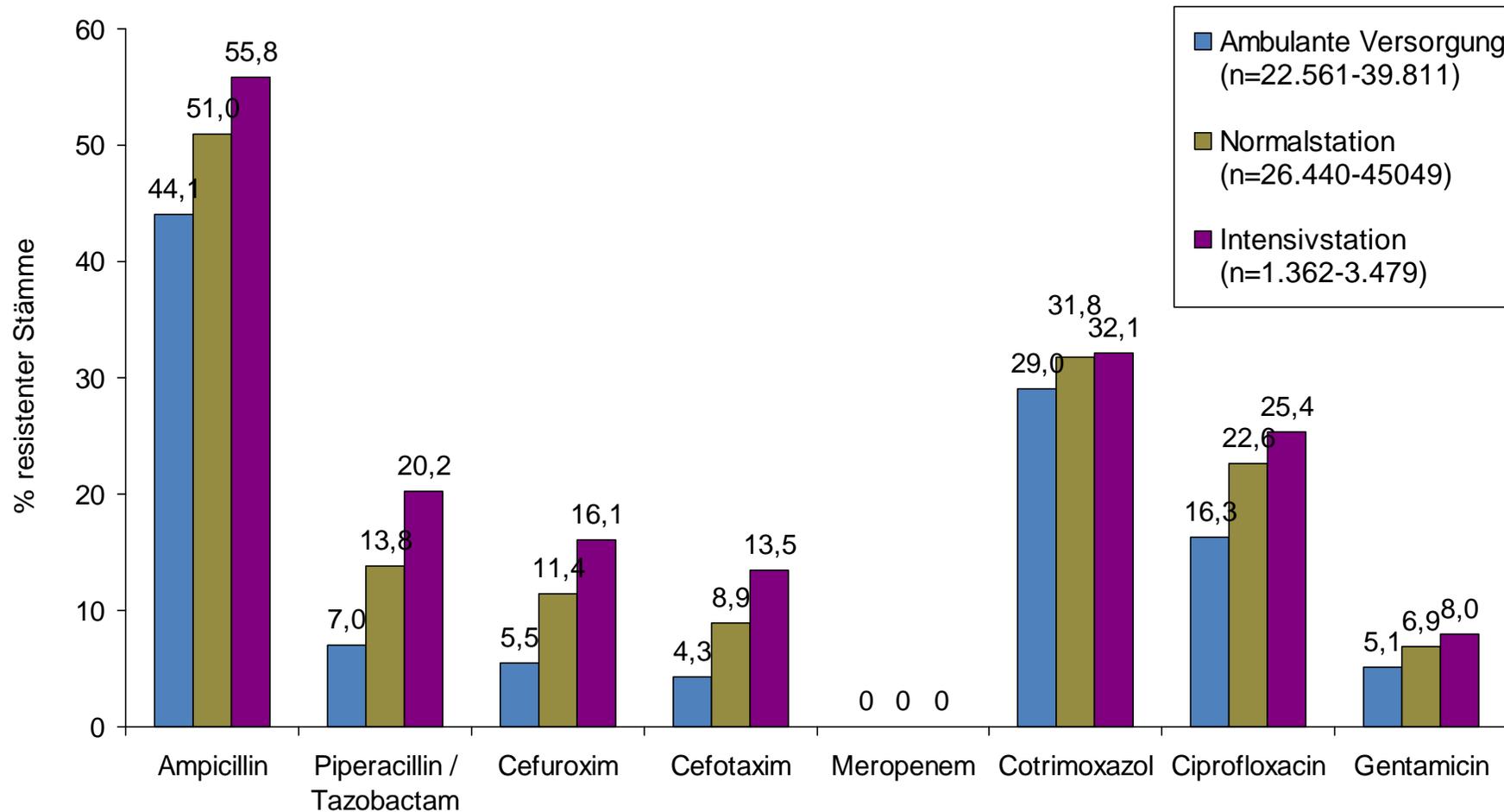
# Blutkulturisolate von *E. coli* mit Resistenz gegenüber Fluorchinolonen in Europa, 1999-2008



Quelle: EARS-Net

Erlangen, 19.9.2012; Nr. 32

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

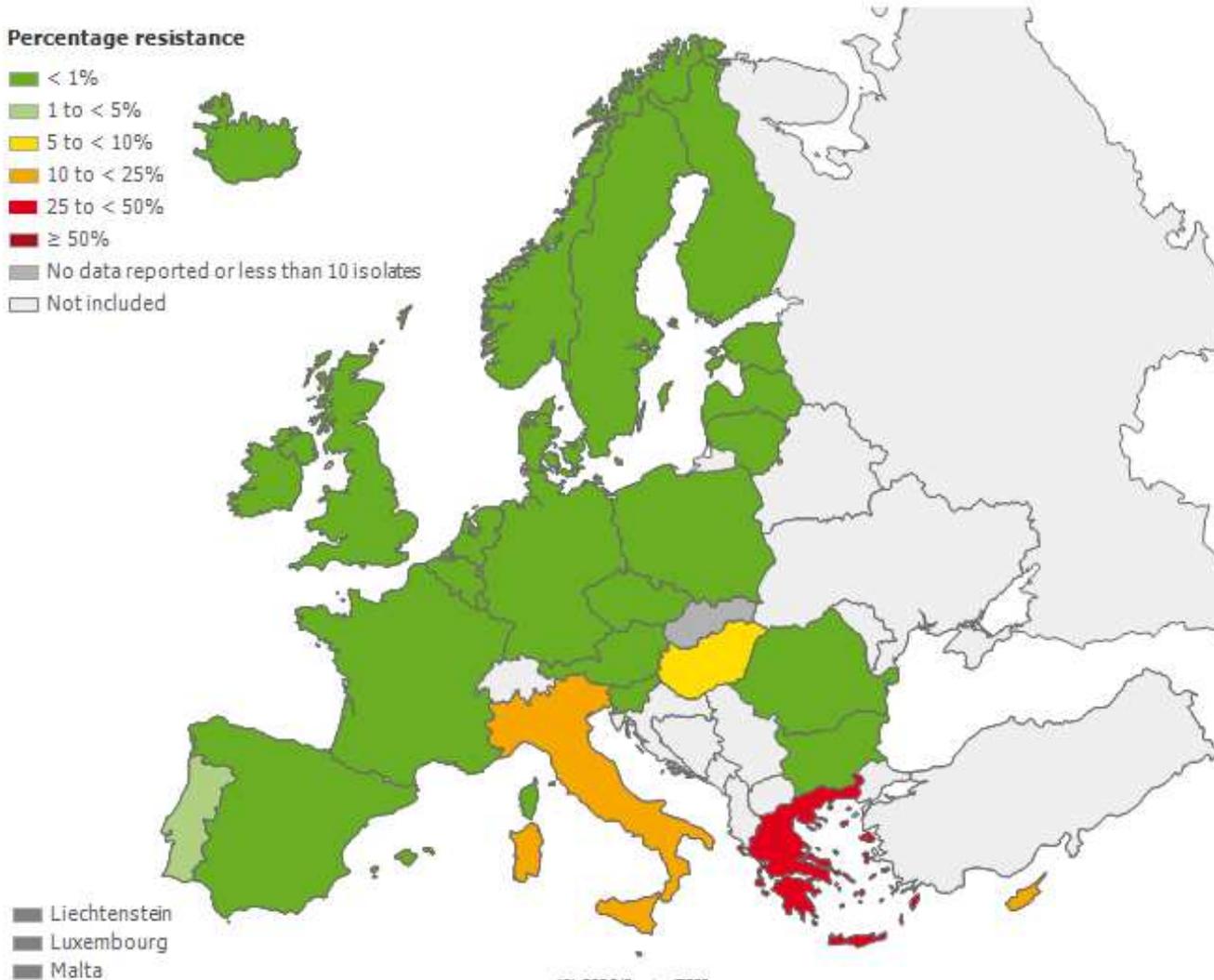
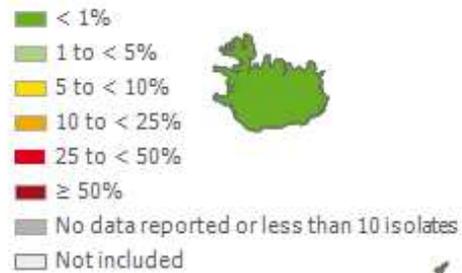




## Proportion of Carbapenems Resistant (R) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2010

Quelle: EARS-Net

### Percentage resistance



(C) ECDC/Dundas/TESSy

Erlangen, 19.9.2012; Nr. 34

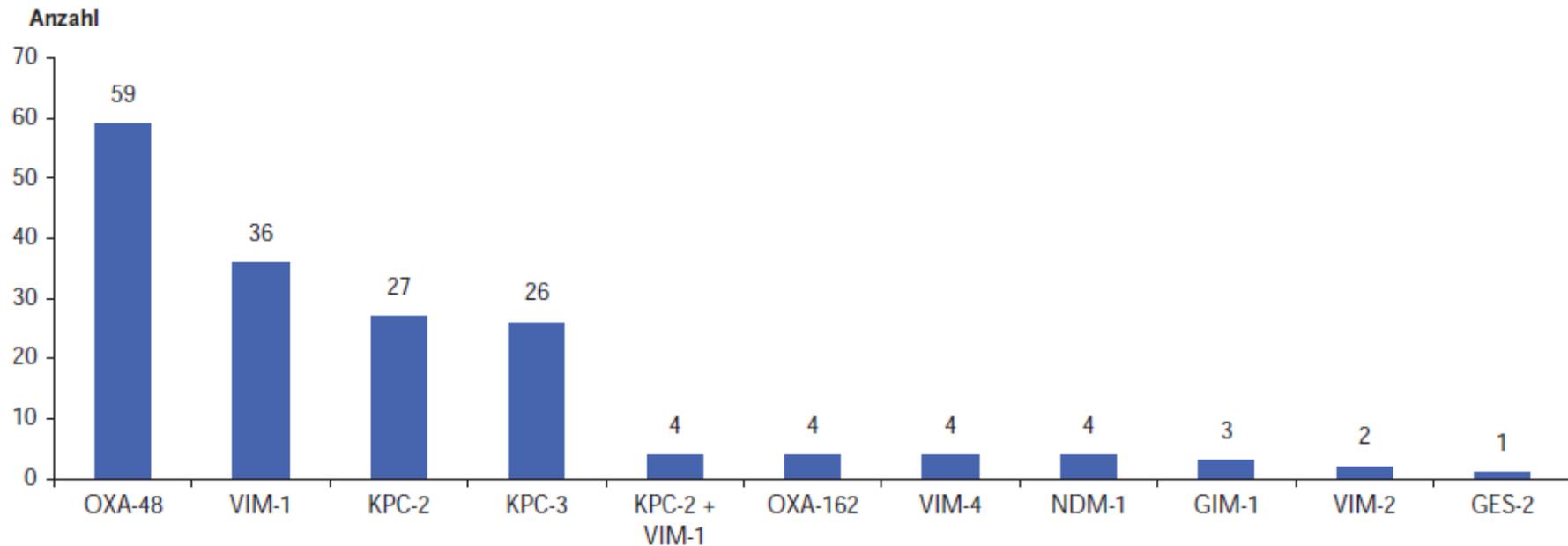
# Carbapenemasen in Deutschland, 2010

Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger

	auf Carbapenemasen untersuchte Isolate	davon mit Carba- penemase
<i>Enterobacteriaceae</i>	405	170 (42,0 %)
<i>E. coli</i>	56	18 (32,1%)
<i>K. pneumoniae</i>	200	113 (56,5 %)
<i>Enterobacter</i> spp.	89	17 (19,1%)
sonstige <i>Entero- bacteriaceae</i>	60	22 (36,7%)
<i>P. aeruginosa</i>	127	35 (27,6%)
<i>A. baumannii</i>	86	82 (95,4%)
andere gramnegative Erreger	3	2 (66,7%)

# Carbapenemasen in Deutschland, 2010

Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger



## Enterobacteriaceae

# Schlussfolgerungen

- Die Resistenzsituation bei *S. aureus* ist vor dem Hintergrund der Einführung neuer Antibiotika heute insgesamt günstiger als vor 10 Jahren.
- Bei *E. coli* hat die Resistenzhäufigkeit gegen zahlreiche Antibiotikagruppen in den letzten 15 Jahren z. T. erheblich zugenommen.
- Aufgrund des steigenden Carbapenem-Verbrauchs sollte der Anteil von Carbapenem-resistenten Gram-negative Bakterien in den nächsten Jahren deutlich zunehmen.
- Da neue Arzneistoffe mit guter Wirksamkeit im Gram-negativen Bereich in naher Zukunft nicht zu erwarten sind, rücken die Reserveantibiotika Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin stärker in den Focus.