

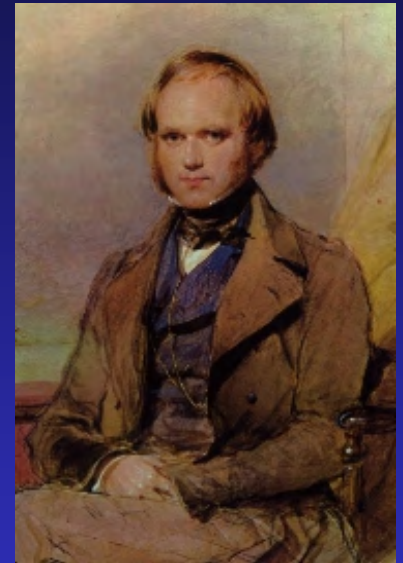
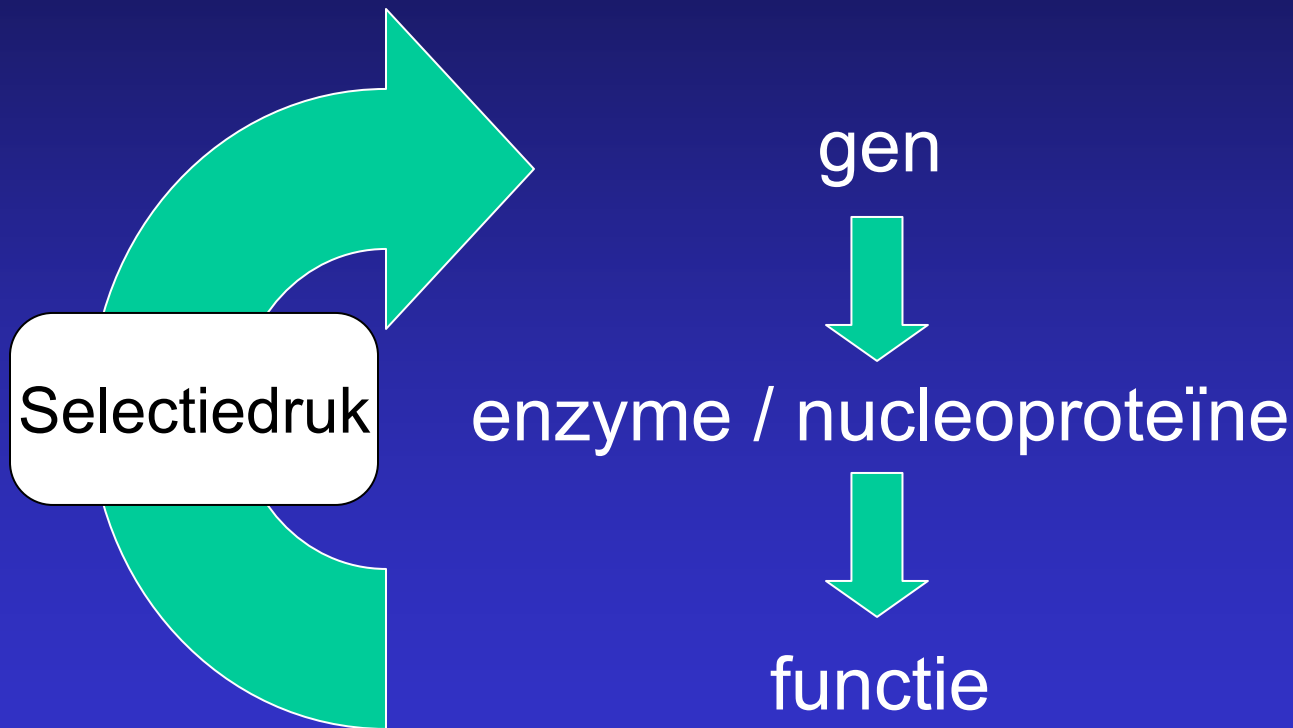
Resistentie aan antibiotica



- Waarom ?
- Mechanismen
- Toestand in België

Het waarom van de antibioticaresistentie

Een eenvoudige toepassing van Darwin's theorie ...



Detail of watercolor by
George Richmond, 1840.
Darwin Museum at Down House

Het waarom van de antibioticaresistentie

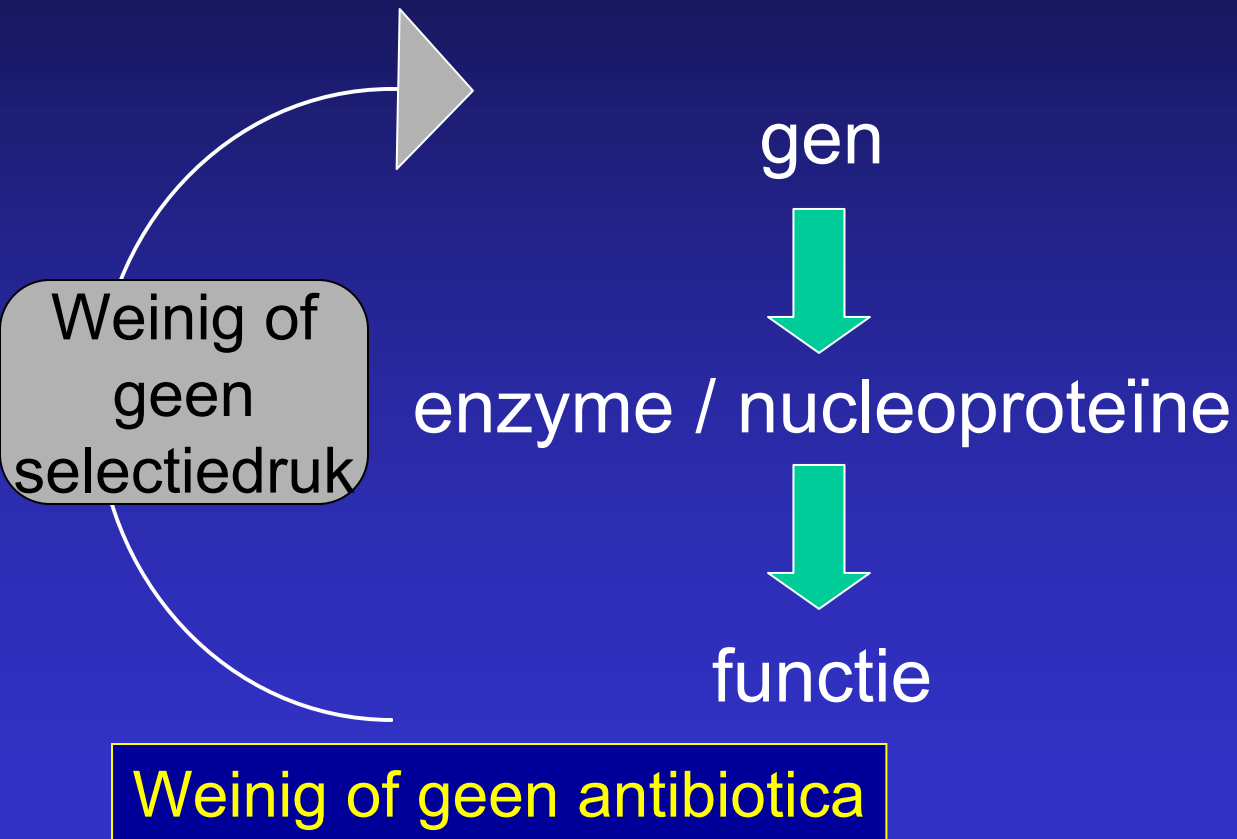
Een eenvoudige toepassing van darwin's theorie ...
aan een zeer moduleerbaar materiaal



- een doorsnee infectiehaard kan meer dan 10^6 - 10^9 organismen bevatten
- bacteriën kunnen zich ZEER vlug (20 min...) delen en verspreiden zich
- de pathogene bacteriën kunnen gemakkelijk genetisch materiaal uitwisselen

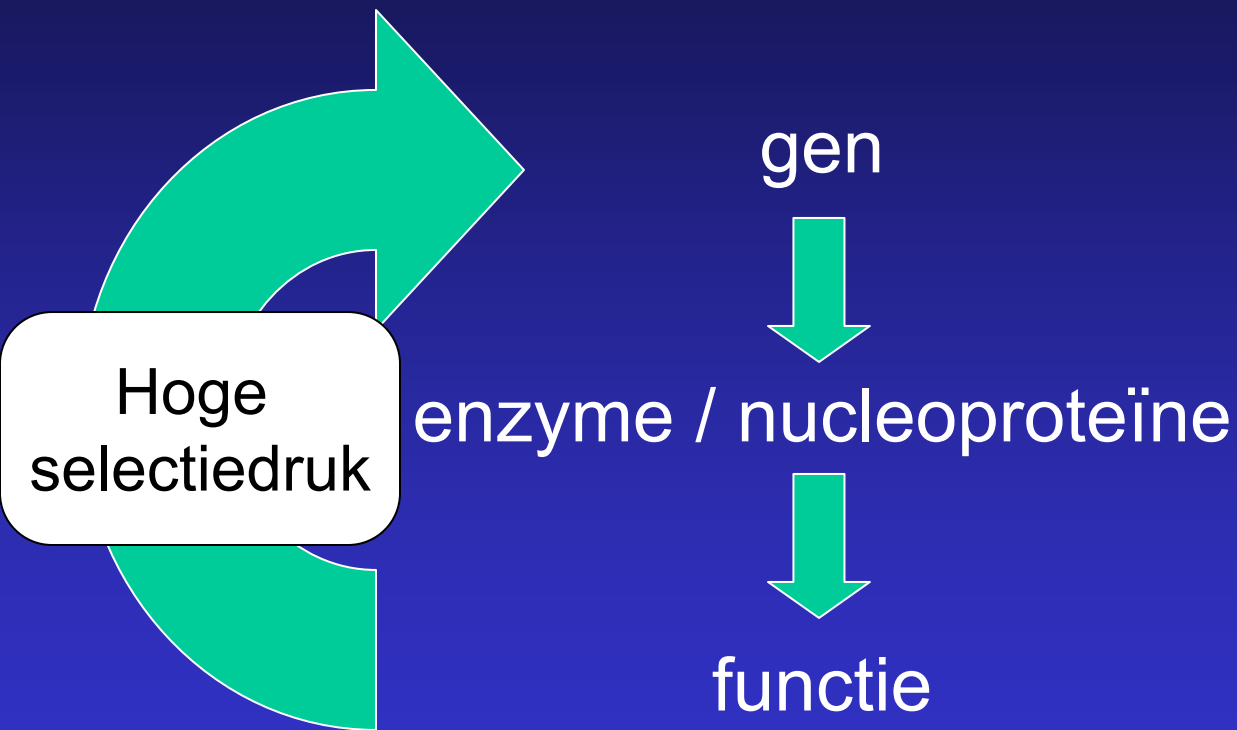
Veel kans op zeer snel verwerven en verspreiden van resistentie-eigenschappen

Het waarom van de antibioticaresistentie



- Resistentie ↘ bij
- lage consumptie **en**
 - doelmatig gebruik

Het waarom van de antibioticaresistentie



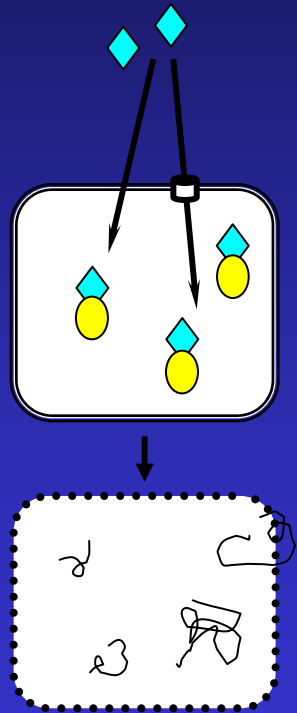
Veel antibiotica en
veel overlevende bacteriën

- Resistentie ↗ bij
- hoge consumptie en
 - verkeerd gebruik

Antibioticaresistentie : mechanismen

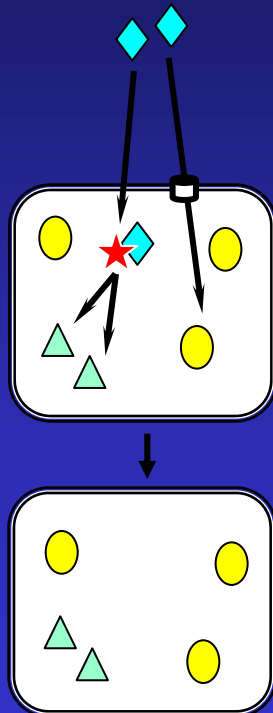
1. De « aanvalsstrategie »

Wilde stam



Actief
antibioticum

Inactivering van het
antibioticum
(biotransformatie)



Inactief
antibioticum

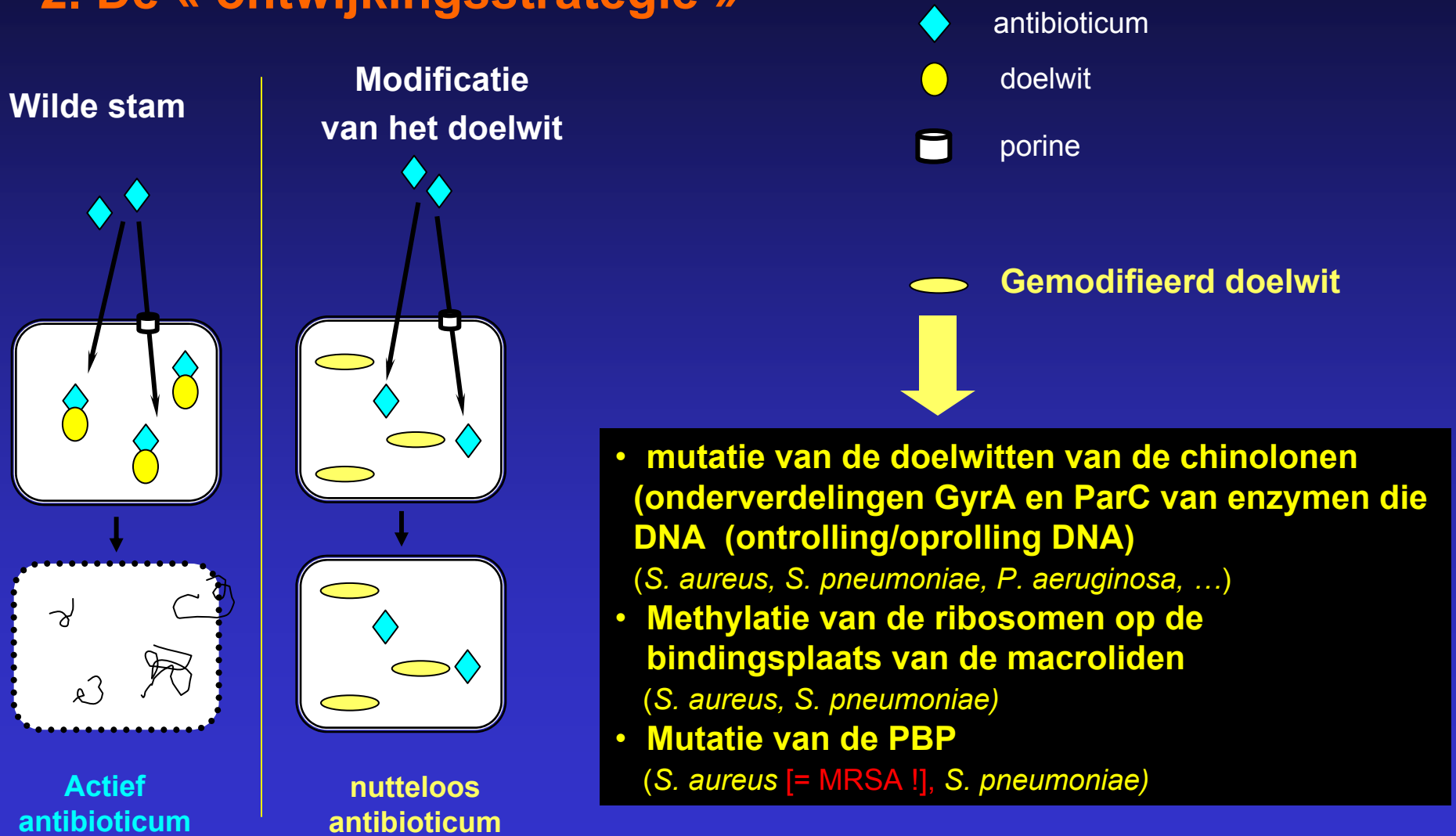
- ◆ antibioticum
- doelwit
- porine
- ▲ Gemodificeerd antibioticum
- ★ Degradatie-enzyme



- **β -lactamamases**
(*S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, ...)
- **enzymen die aminoglycosiden inactiveren**
(enterobacteriaceae)
- **enzymen die macroliden inactiveren**
(*E. coli*)

Antibioticaresistentie : mechanismen

2. De « ontwikkelingsstrategie »

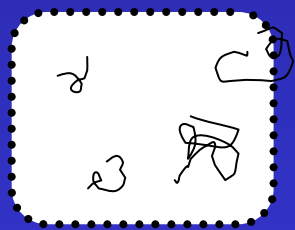
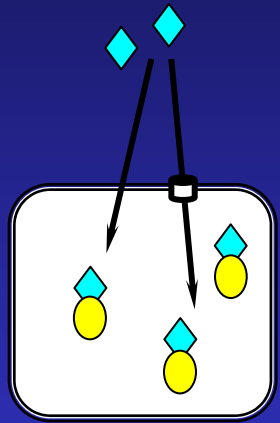


Antibioticaresistentie : mechanismen

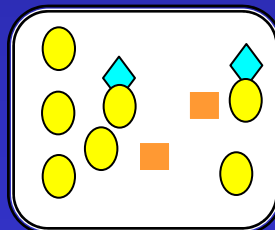
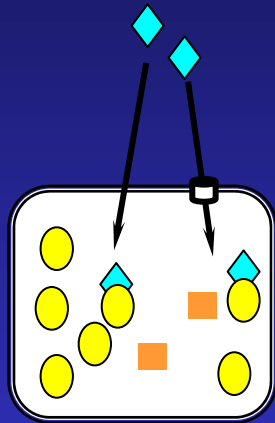
3. De "om de tuin leiden" strategie

Wilde stam

Alternatief doelwit of
vermenigvuldiging
van het doelwit



Actief
antibioticum



Achterhaald
antibioticum

◆ antibioticum

● doelwit

□ porine

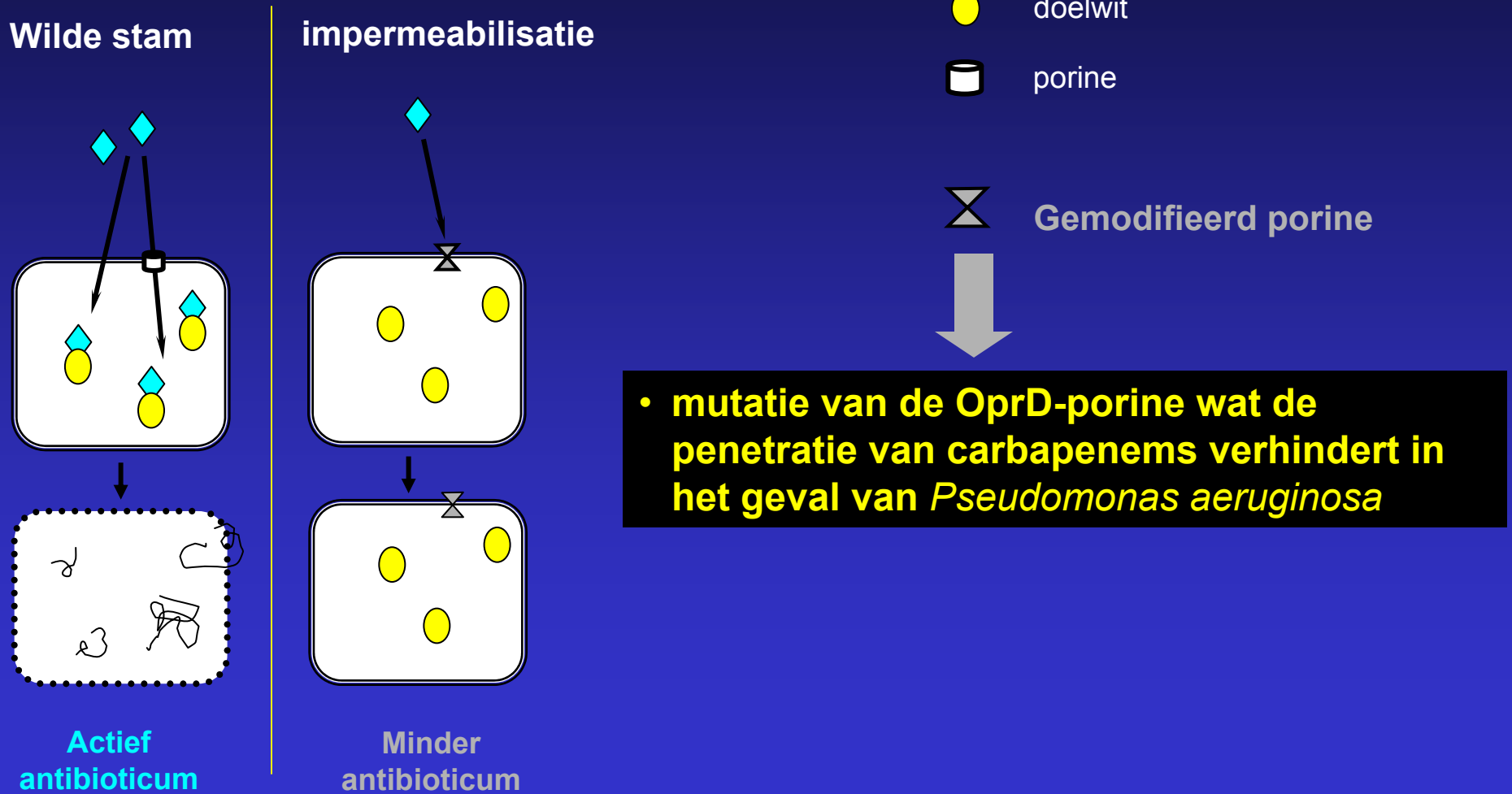
□ Alternatief doelwit



- er wordt een gemodificeerd peptidoglycan geproduceerd dat niet herkend wordt door de glycopeptiden (*enterococci*, ...)
- er wordt een verdikte wand geproduceerd zodat de verbinding van glycopeptiden verzadigd wordt (*S. aureus* [VISA])
- Overproductie van een alternatief doelwit voor de β -lactams (PBP5') (*E. faecium*)

Antibioticaresistentie : mechanismen

4. De « eliminatiestrategie »



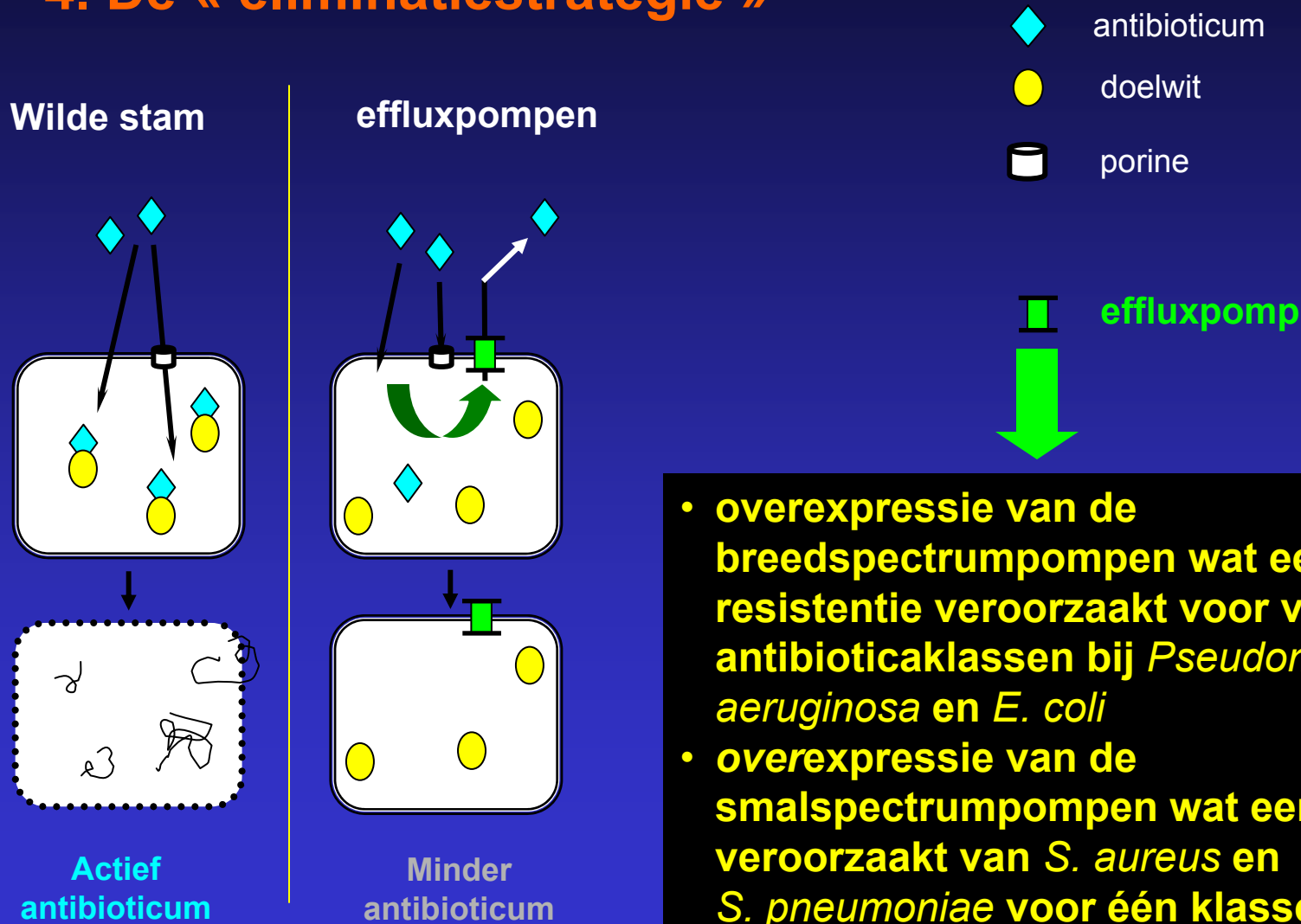
Antibioticaresistentie : mechanismen

4. De « eliminatiestrategie »



Antibioticaresistentie : mechanismen

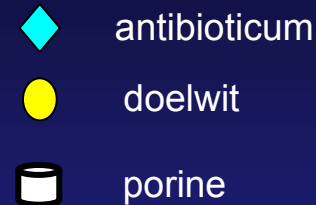
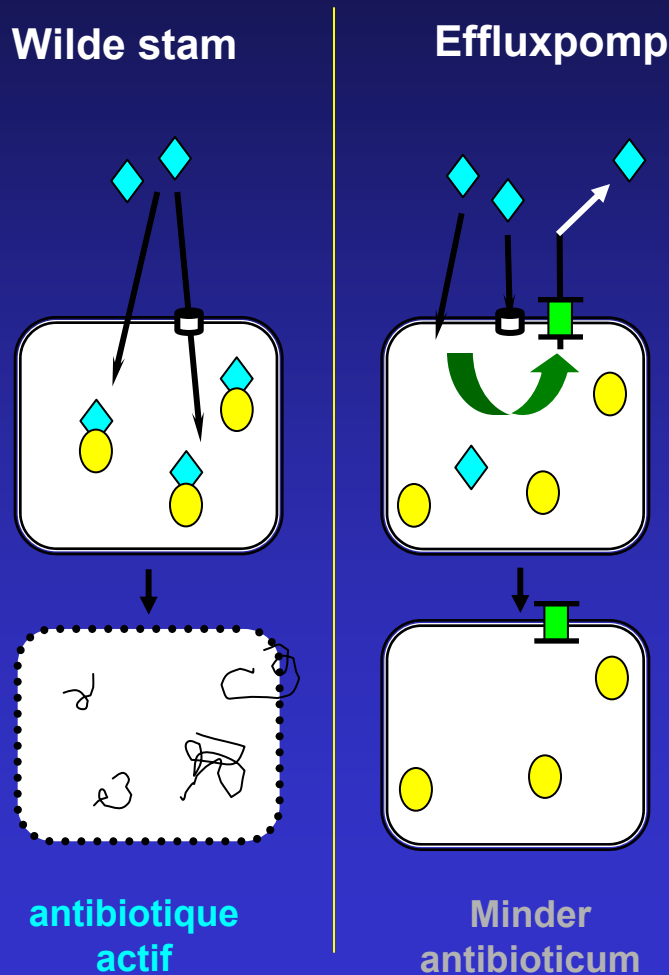
4. De « eliminatiestrategie »



- overexpressie van de breedspetrum pompen wat een gekruiste resistentie veroorzaakt voor vele antibioticaklassen bij *Pseudomonas aeruginosa* en *E. coli*
- overexpressie van de smalspectrum pompen wat een resistentie veroorzaakt van *S. aureus* en *S. pneumoniae* voor één klasse

Antibioticaresistentie : mechanismen

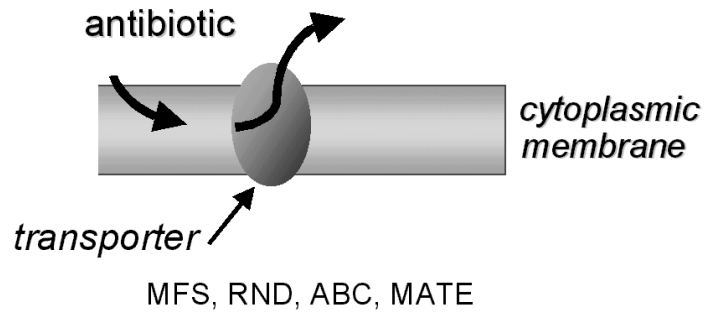
4. De « eliminatiestrategie »



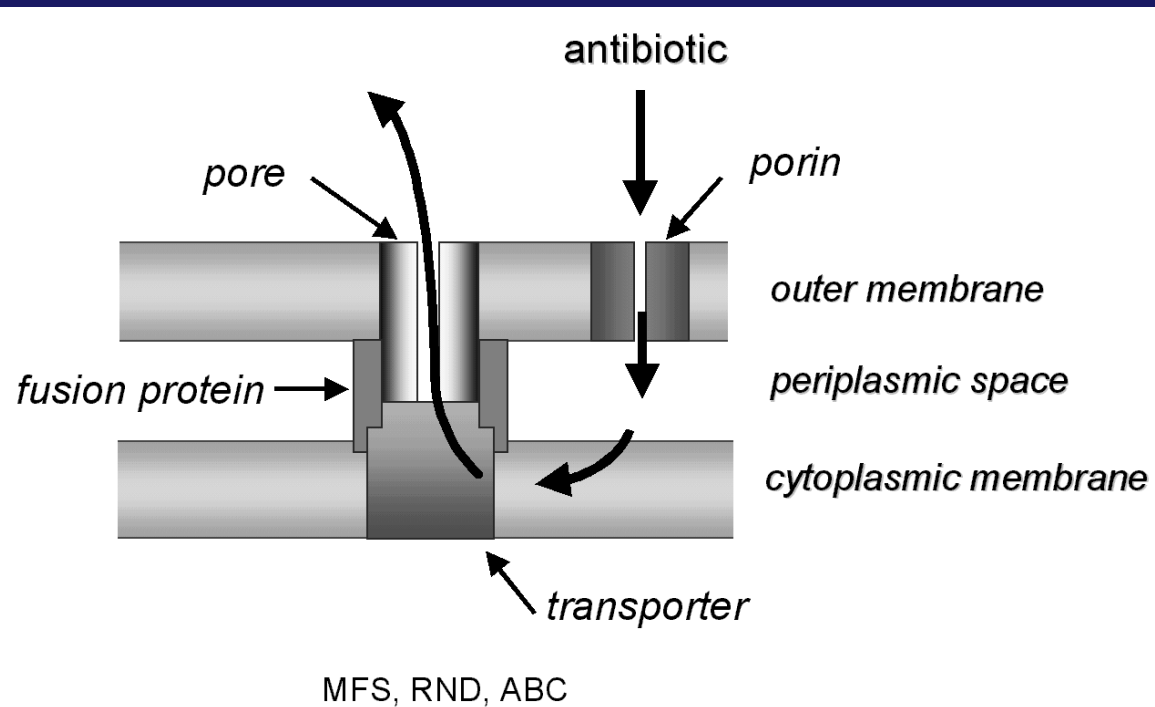
• overexpressie van kleinspectrumpompen
wat verantwoordelijk voor de « intrinsieke »
resistentie van *S. aureus* en
S. pneumoniae voor vele soorten antibiotica
• overexpressie van effluxpompen
wat een gekruiste resistentie veroorzaakt
Pseudomonas aeruginosa et *E. coli*
voor verschillende antibiotica-soorten

Transport van antibiotica doorheen de membranen van bacteriën

Gram(+)



Gram(-)



Van Bambeke *et al* JAC (2003) 51:1067-1077

Antibiotica-efflux bij de Gram (+)

organisme	familie	pomp	antibioticum						
			β -lactams	Aminoglycosiden	Fluorochinolonen	Macroliden	Tetracyclinen	Trimetoprim	Sulfamiden
<i>S. aureus</i>	ABC	MsrA							
	MFS	MdeA							
		NorA							
		TetK-L							
<i>S. pneumoniae</i>	MSF	MefA							
		MefE							
		PmrA							
		TetK-L							

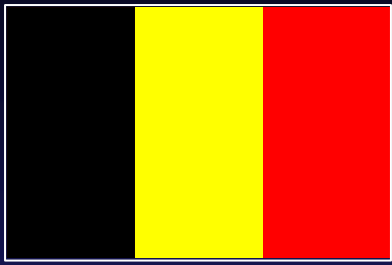
Antibiotica-efflux bij de Gram (-)

organisme	familie	pomp	antibioticum						
			β -lactams	Aminoglycosiden	Fluoroquinolonen	Macroliden	Tetracyclinen	Trimetoprim	Sulfamiden
<i>E. coli</i>	ABC	MacAB-ToIC							
	MFS	ErmAB-ToIC							
		TetA-E							
	RND	AcrAB-ToIC							
		AcrCD-ToIC							
		AcrEF-ToIC							
	SMR	ErmE							

...en de lijst is nog niet gedaan

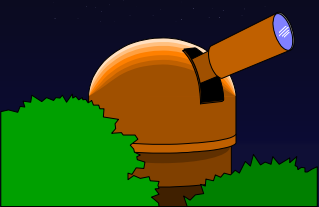
Antibiotica-efflux bij de Gram (-)

organisme	familie	pomp	antibioticum						
			β -lactams	Aminoglycosiden	Fluoroquinolonen	Macroliden	Tetracyclinen	Trimetoprim	Sulfamiden
<i>P. aeruginosa</i>	MFS	TetA,C,E							
	RND	MexAB-OprM							
		MexCD-OprJ							
		MexEF-OprN							
		MexJK-OprM							
		MexXY-OprM							

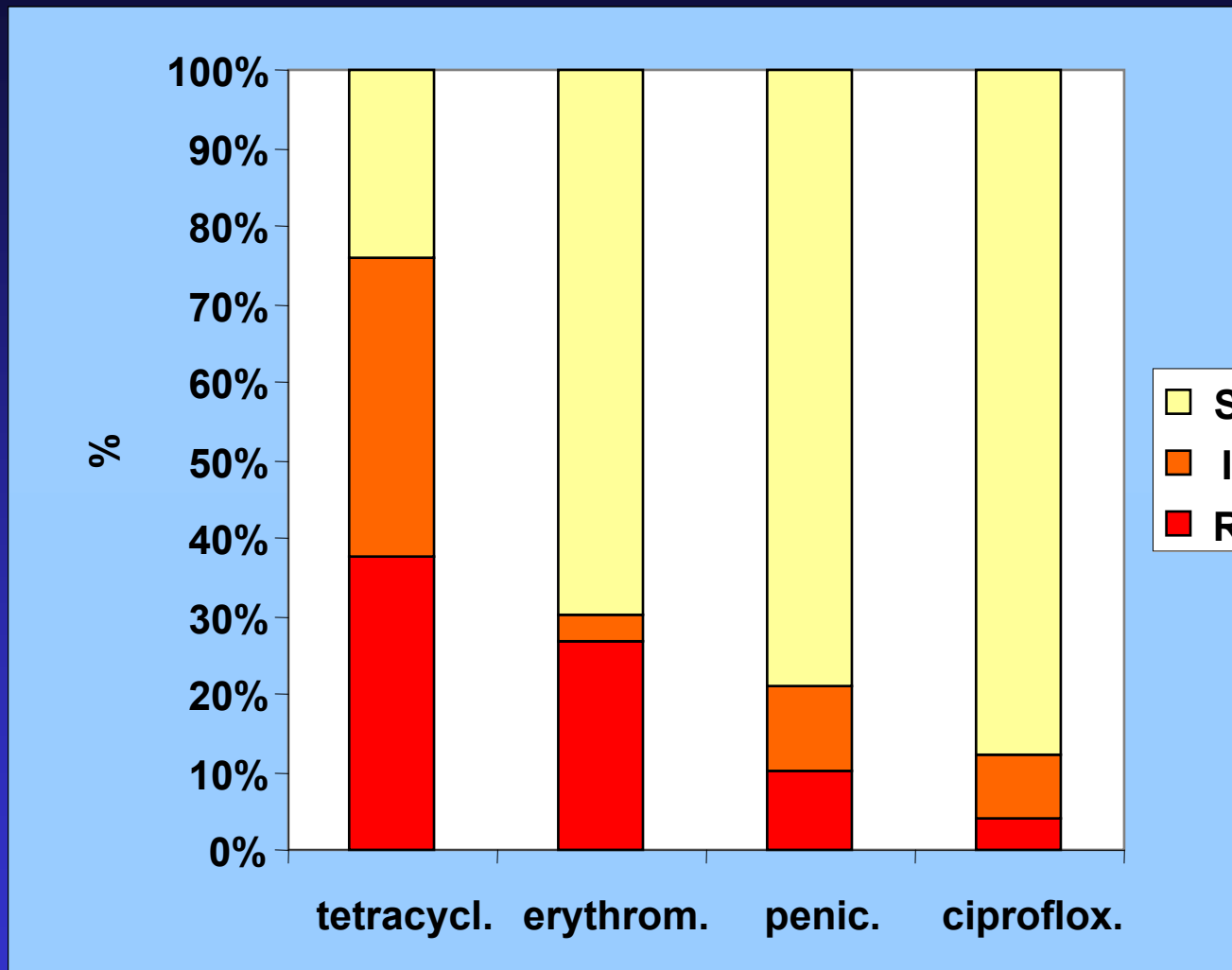


**Antibioticaresistentie van bacteriën
verantwoordelijk
voor respiratoire infecties :
hoe is het met België gesteld aan het
begin van de XXI^{ste} eeuw ?**

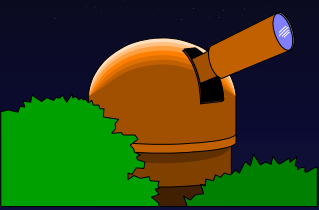




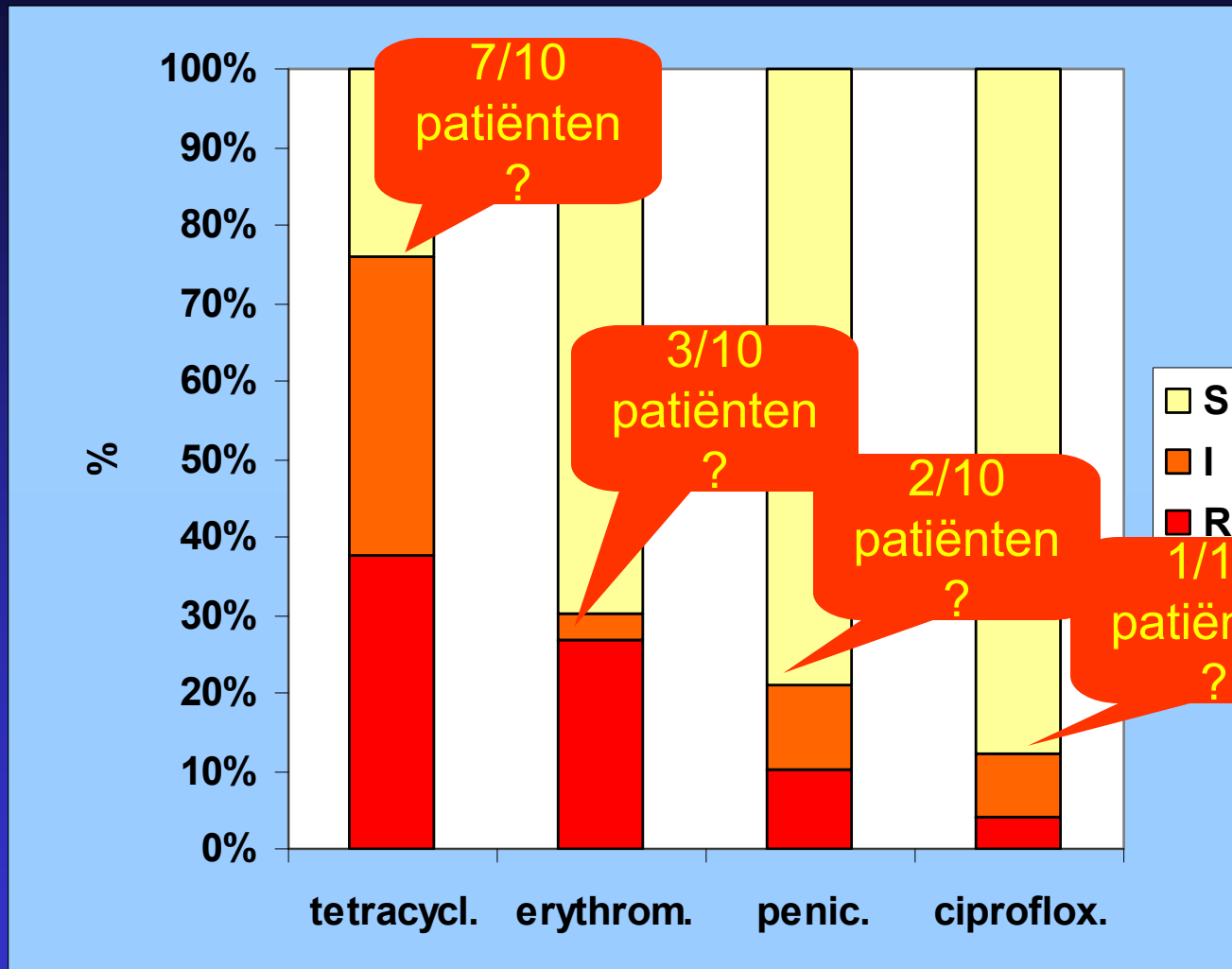
S. pneumoniae : recente gegevens...



Vanhoof *et al* (2003) *Acta Clin Belg.* 58:111-9

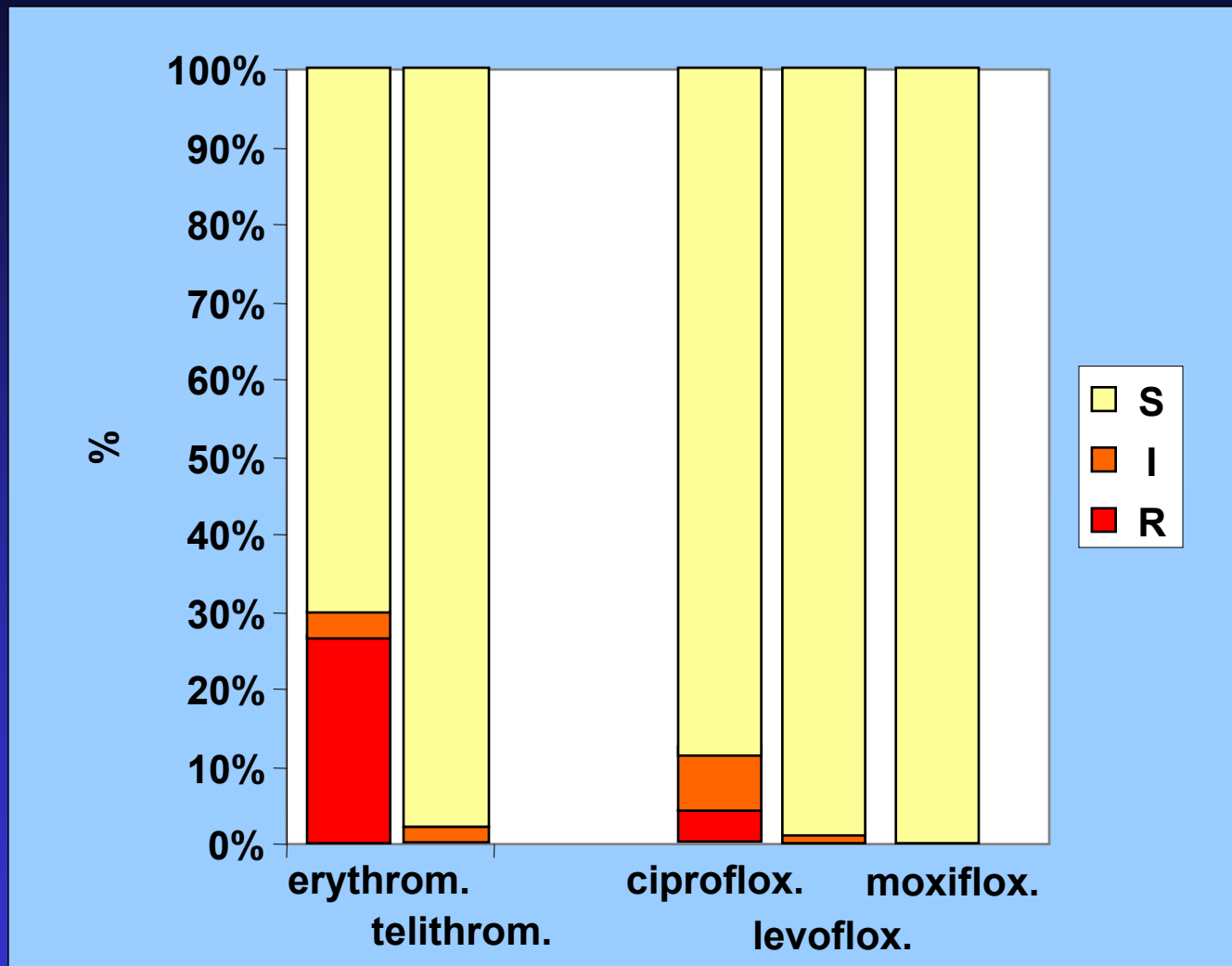


S. pneumoniae : recente gegevens...

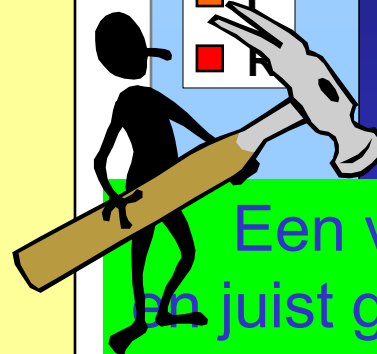
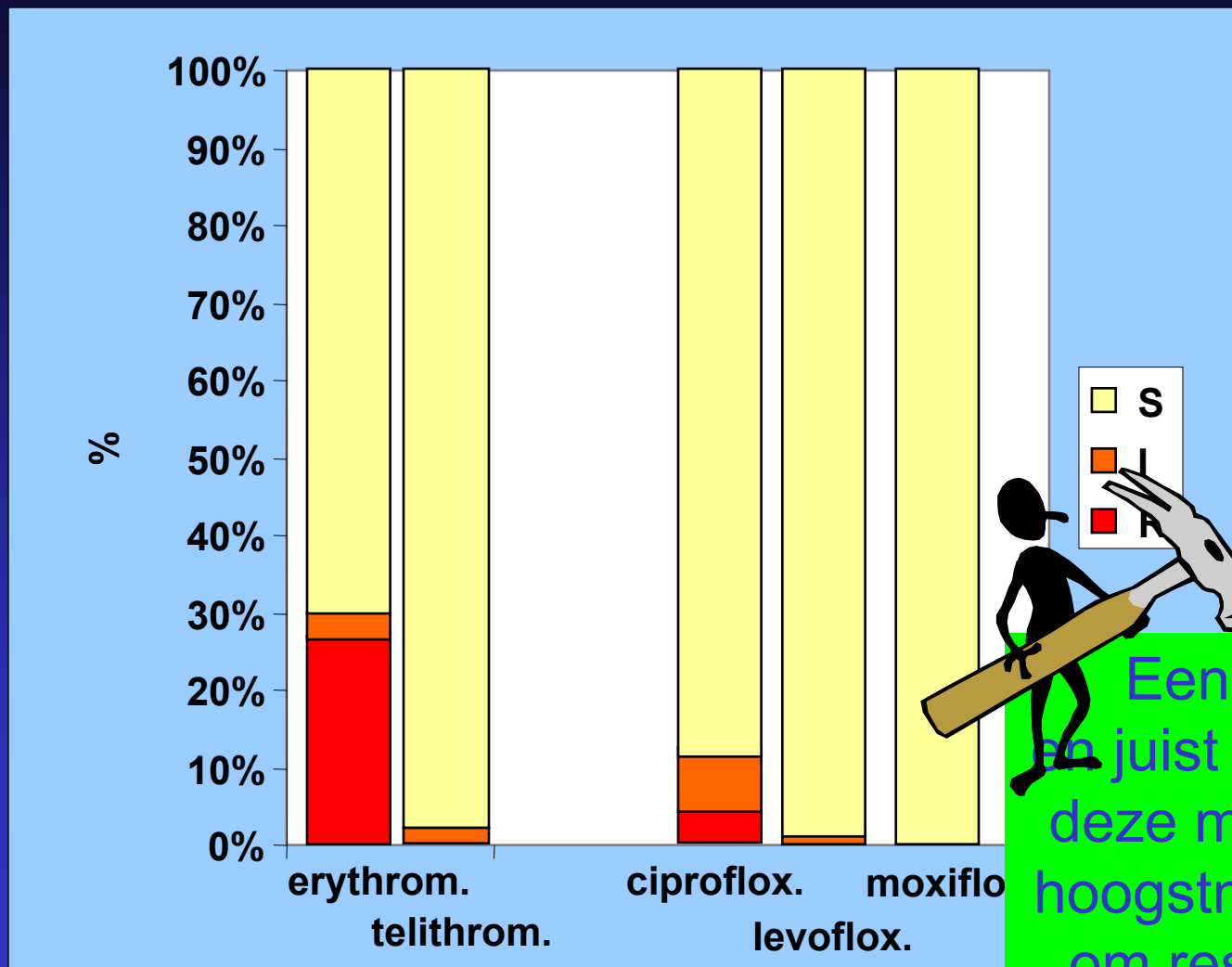


Vanhoof *et al* (2003) *Acta Clin Belg.* 58:111-9

S. pneumoniae : en de nieuwe moleculen dan ?



S. pneumoniae : en de nieuwe moleculen dan ?

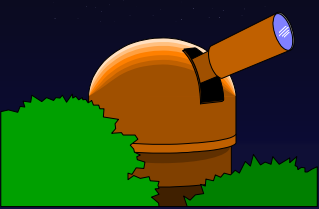


Een voorzichtig
gebruik van
deze moleculen is
hoogstnoodzakelijk
om resistentie te
voorkomen !

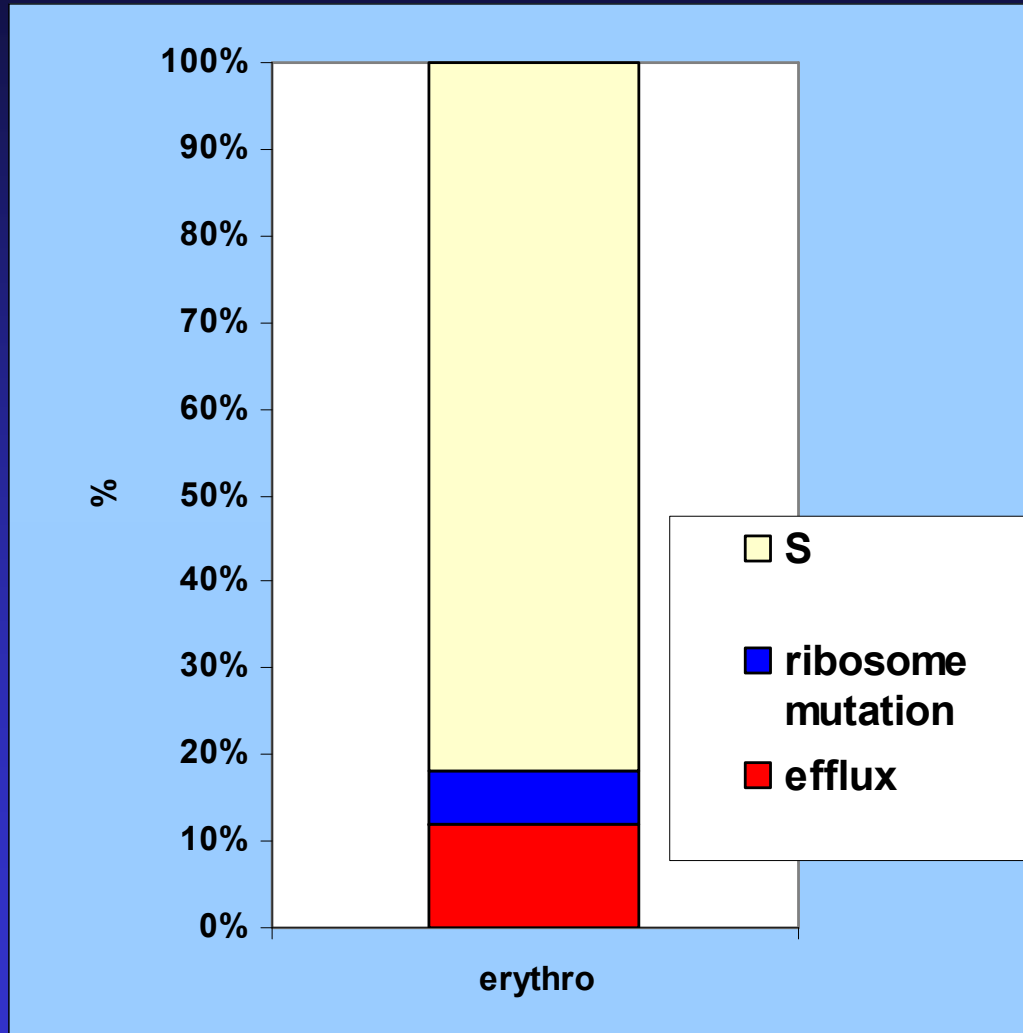


S. pneumoniae : de juiste klinische attitude tegenover resistentiestijging

Antibiotica klassen	Resistentie mechanisme	Klinische attitude
β -lactams	<ul style="list-style-type: none">• Wijziging van het doelwit veroorzaakt een geleidelijke vermindering van de gevoeligheid	<ul style="list-style-type: none">• dosis verhogen (stammen « I »)• van antibioticumklasse veranderen (souche « R »)
macroliden	<ul style="list-style-type: none">• Wijziging van het doelwit wat een plots affiniteitsverlies veroorzaakt• efflux	<ul style="list-style-type: none">• voorkeur geven aan ketoliden (+ affiniteit voor het gemuteerd doelwit; - gevoelig aan efflux)• van antibioticumklasse veranderen
fluorochinolonen	<ul style="list-style-type: none">• Wijziging van het doelwit• efflux	<ul style="list-style-type: none">• de molecule kiezen met de beste intrinsieke activiteit (moxifloxacin >> levofloxacin ≥ ciprofloxacin)• van antibioticumklasse veranderen
tetracyclinen	<ul style="list-style-type: none">• Wijziging van het doelwit• efflux	<ul style="list-style-type: none">• Van antibioticumklasse veranderen



S. pyogenes : waar staan we ?

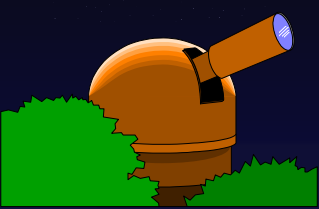


Maar de
resistentiepercentages
en het voorkomen van
de mechanismen
verschillen van streek
tot streek !

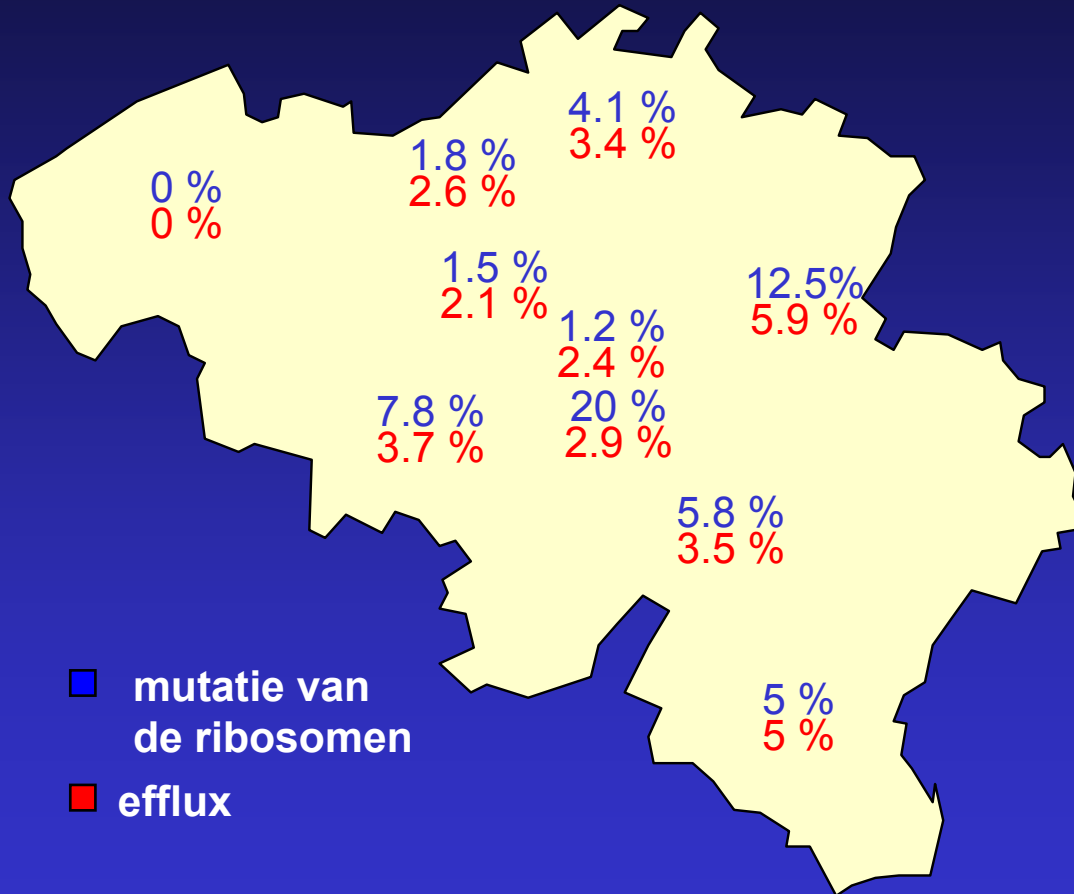


Lokale
epidemiologische
gegevens zijn dus
belangrijk !

Gegevens naar H. Goossens, UA



S. pyogenes : waar staan wij ?



- mutatie van de ribosomen
- efflux

Maar de resistentiepercentages en het voorkomen van de mechanismen verschillen van streek tot streek !



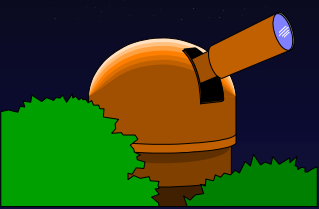
Lokale epidemiologische gegevens zijn dus belangrijk !

Gegevens naar H. Goossens, UA

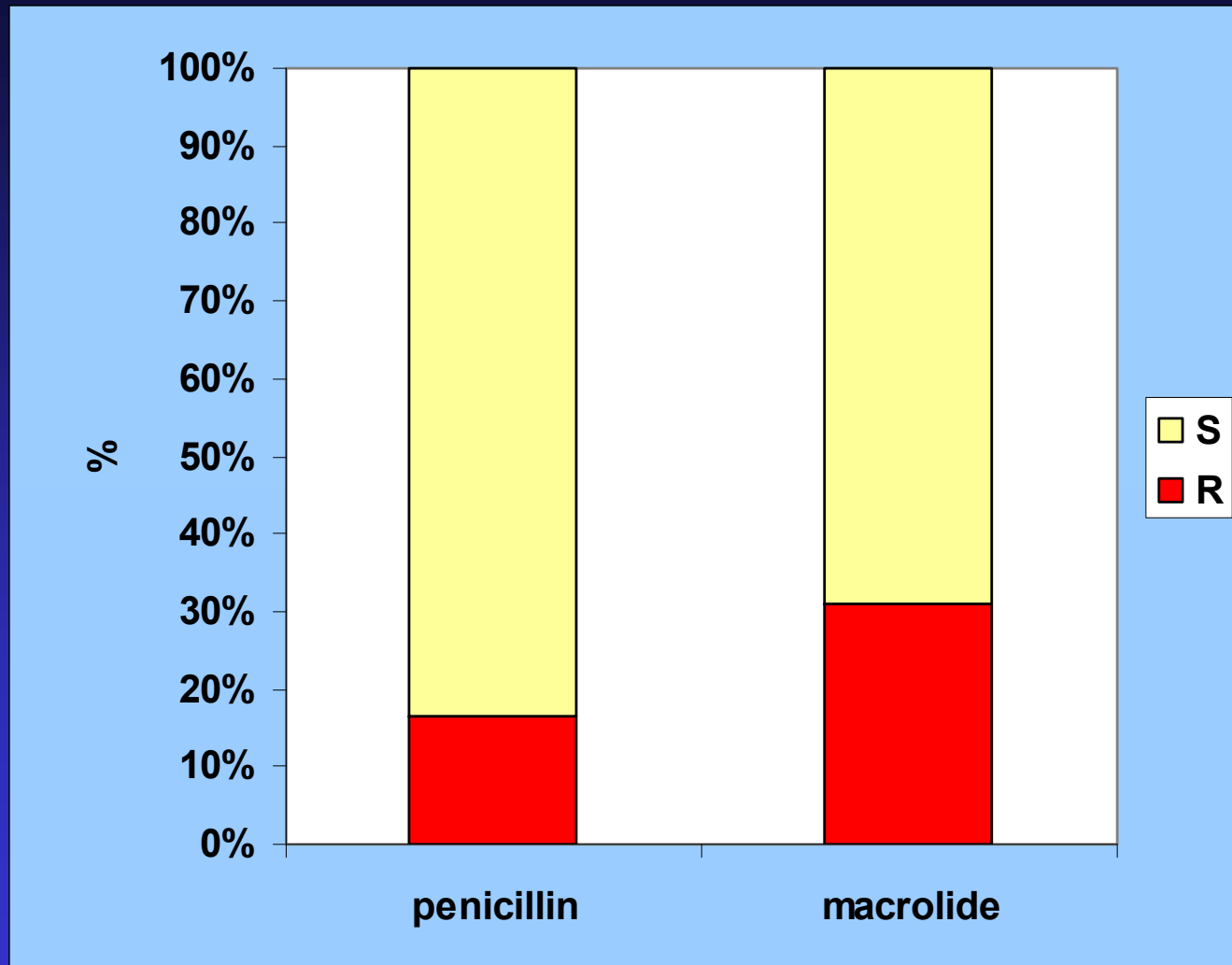


***S. pyogenes* : de juiste klinische attitude tegenover resistentiestijging**

Antibiotica klassen	Resistentiemechanismen	Klinische attitude
macroliden	<ul style="list-style-type: none">• Wijziging in het doelwit wat een plots affiniteitsverlies veroorzaakt• efflux	<ul style="list-style-type: none">• Voorkeur geven aan de ketoliden (+ affiniteit voor het gemuteerd doelwit; - gevoelig aan efflux)of aan macroliden van 16 atomen (miocamycine; - gevoelig aan efflux)• Van antibioticumklasse veranderen



H. influenzae : waar staan we ?



Marchese & Schito (2000)
Int J Antimicrob Agents. 16: S25-9.



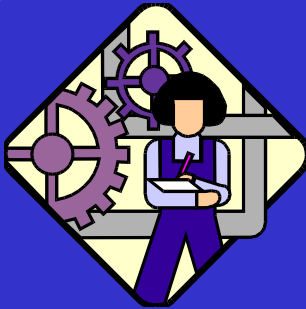
H. influenzae : de juiste klinische attitude tegenover de resistentiestijging

Antibioticum klasse	Resistentiemechanisme	Klinische attitude
β -lactams	<ul style="list-style-type: none">• Productie van β-lactamasen	<ul style="list-style-type: none">• een inhibitor van β-lactamase (clavulaanzuur) toevoegen• cefuroxime-axetil
macroliden	<ul style="list-style-type: none">• Lage intrinsieke gevoeligheid	<ul style="list-style-type: none">• de molecule kiezen met de beste intrinsiek activiteit (azithromycine, telithromycine)• van antibioticumklasse veranderen
fluorochinolonen	<ul style="list-style-type: none">• wijziging van het doelwit• efflux	<ul style="list-style-type: none">• van antibioticumklasse veranderen



M. catarrhalis : de juiste klinische attitude tegenover de resistentiestijging

Antibioticum klasse	Resistentiemechanisme	Klinische attitude
β -lactams	<ul style="list-style-type: none">• β-lactamase produceren	<ul style="list-style-type: none">• een inhibitor van β-lactamase (clavulaanzuur) toevoegen• cefuroxime-axetil• macroliden



> 90 % van de stammen produceren β -lactamase !

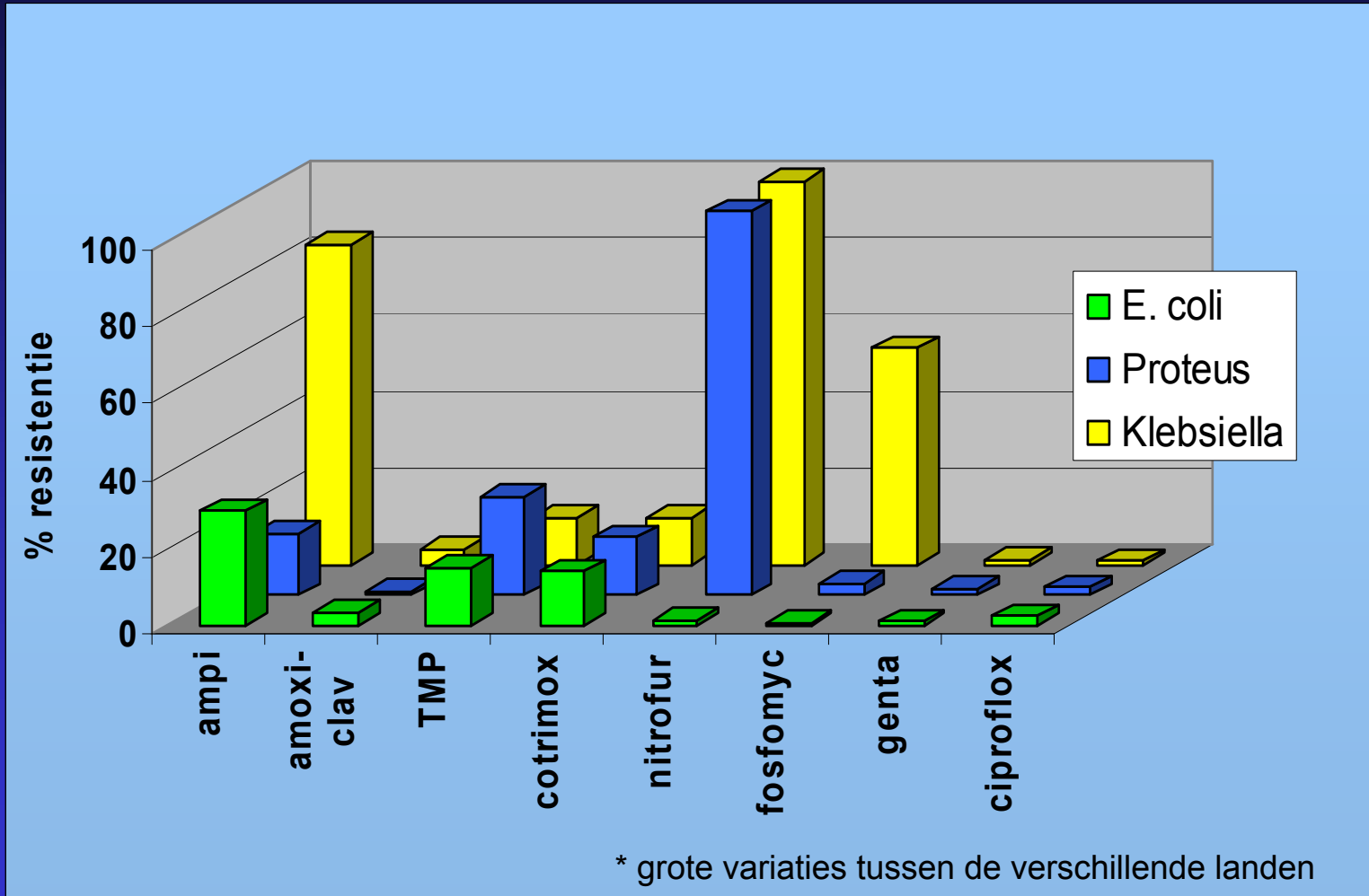


**Antibioticaresistentie van bacteriën
verantwoordelijk
voor urinaire infecties :
hoe is het met Europa gesteld aan het
begin van de XXI^{ste} eeuw ?**

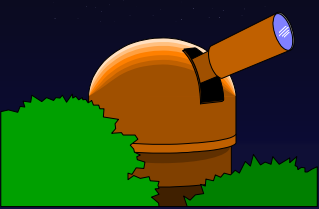




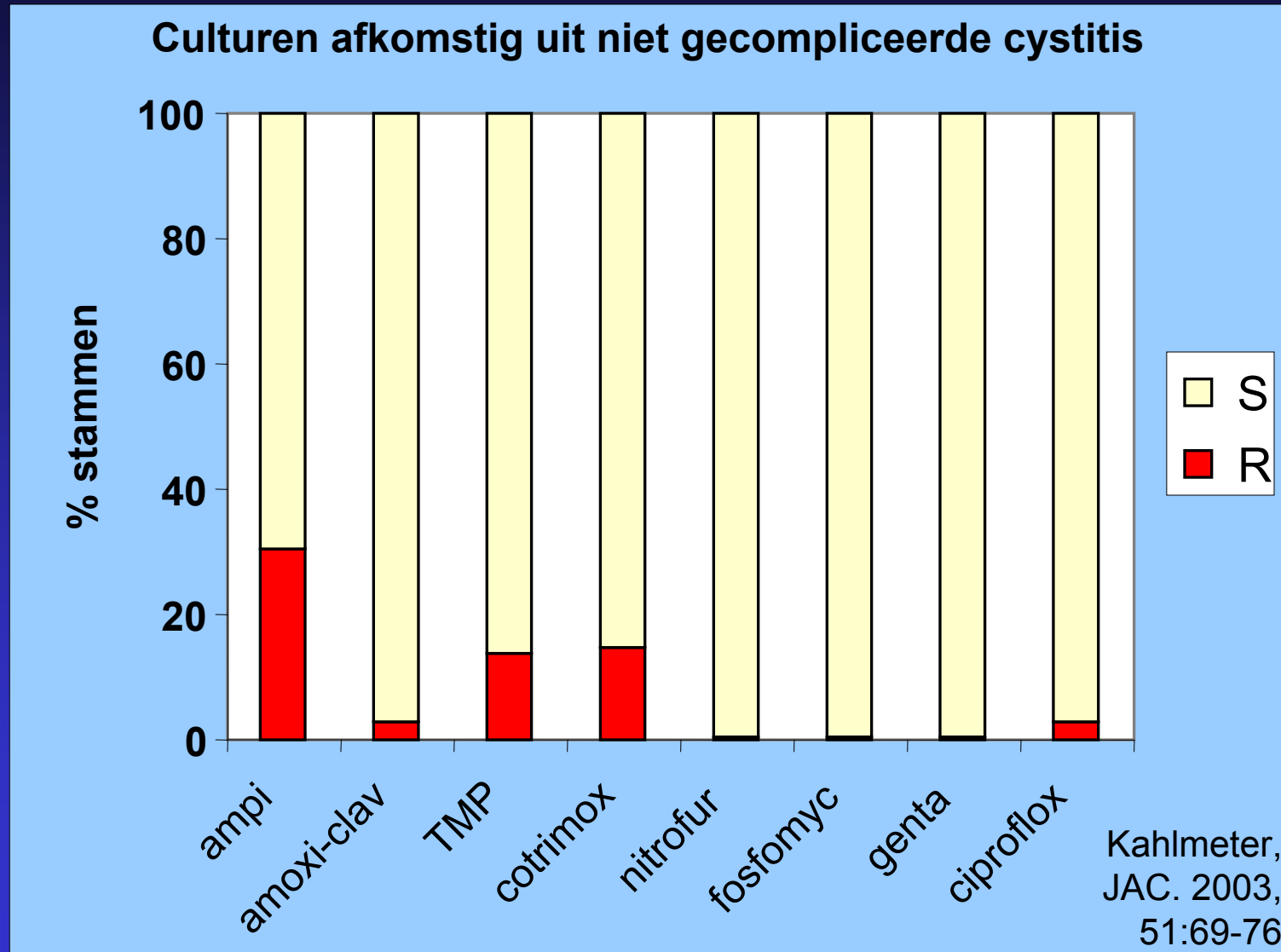
Belangrijkste urinaire pathogenen: europese gegevens*

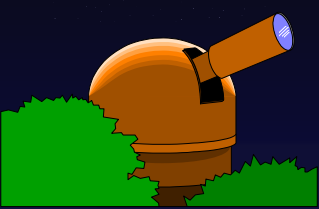


Kahlmeter, JAC. 2003, 51:69-76



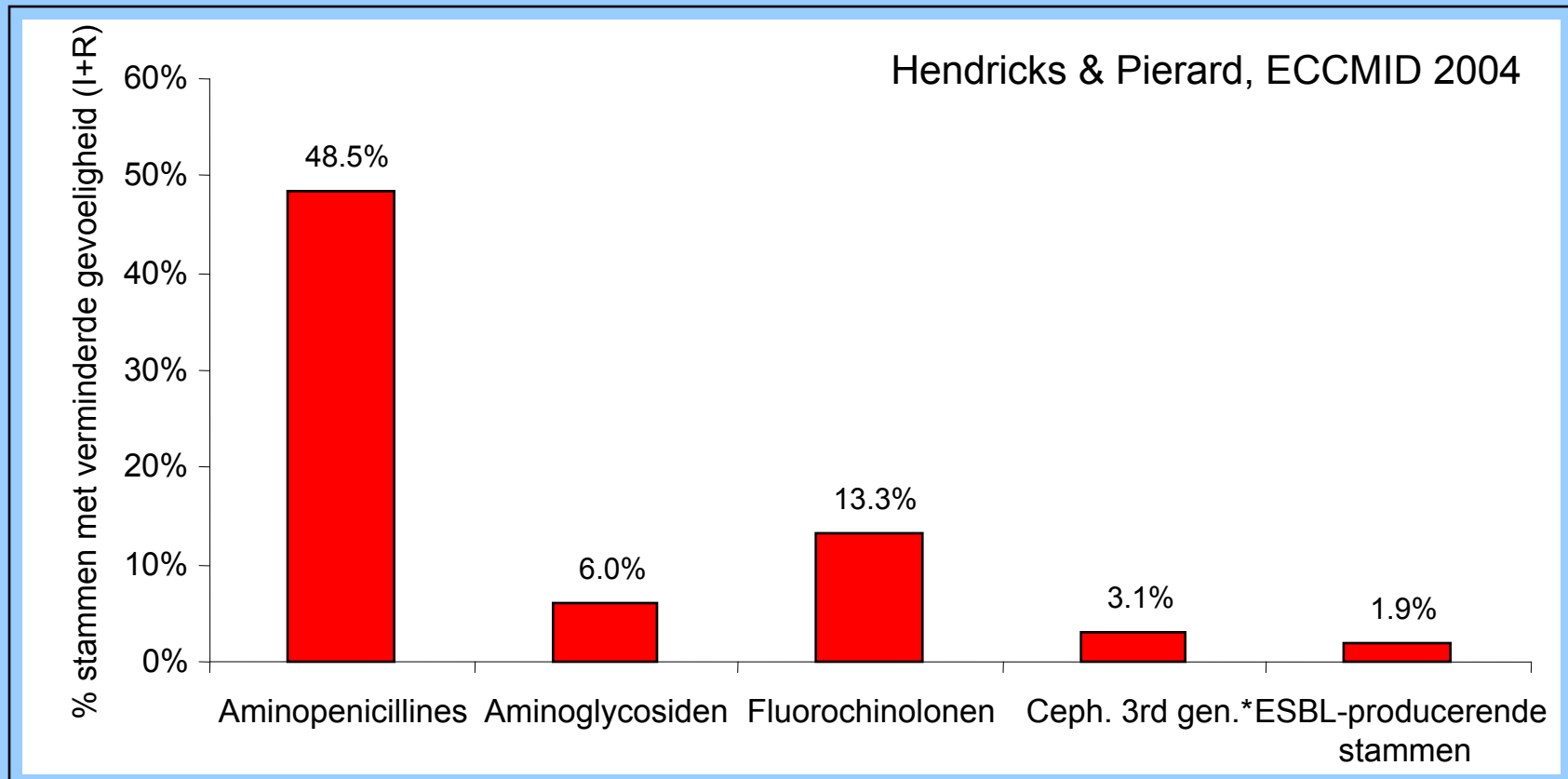
E. coli: enkele eerder optimistische Belgische gegevens...





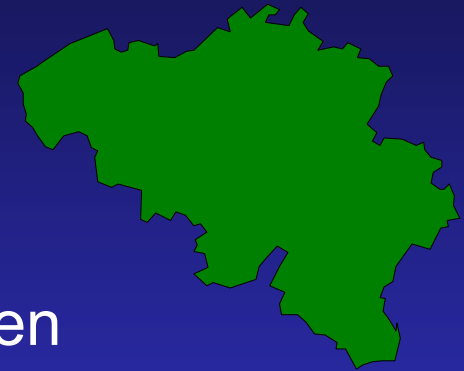
E. coli: Enkele meer pessimistische Belgische gegevens ...

Invasie stammen

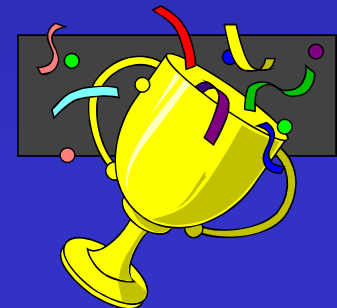


... Het ontbreekt ons dus aan systematische en gecentraliseerde gegevens !

Hoe kan men bij de therapiekeuze rekening houden met de resistentie ?



1. De lokale ecologie kennen; microbiologische analyses vragen
2. De resistentiemechanismen en de intrinsieke activiteit van de moleculen in acht houden om de slaagkans te verhogen

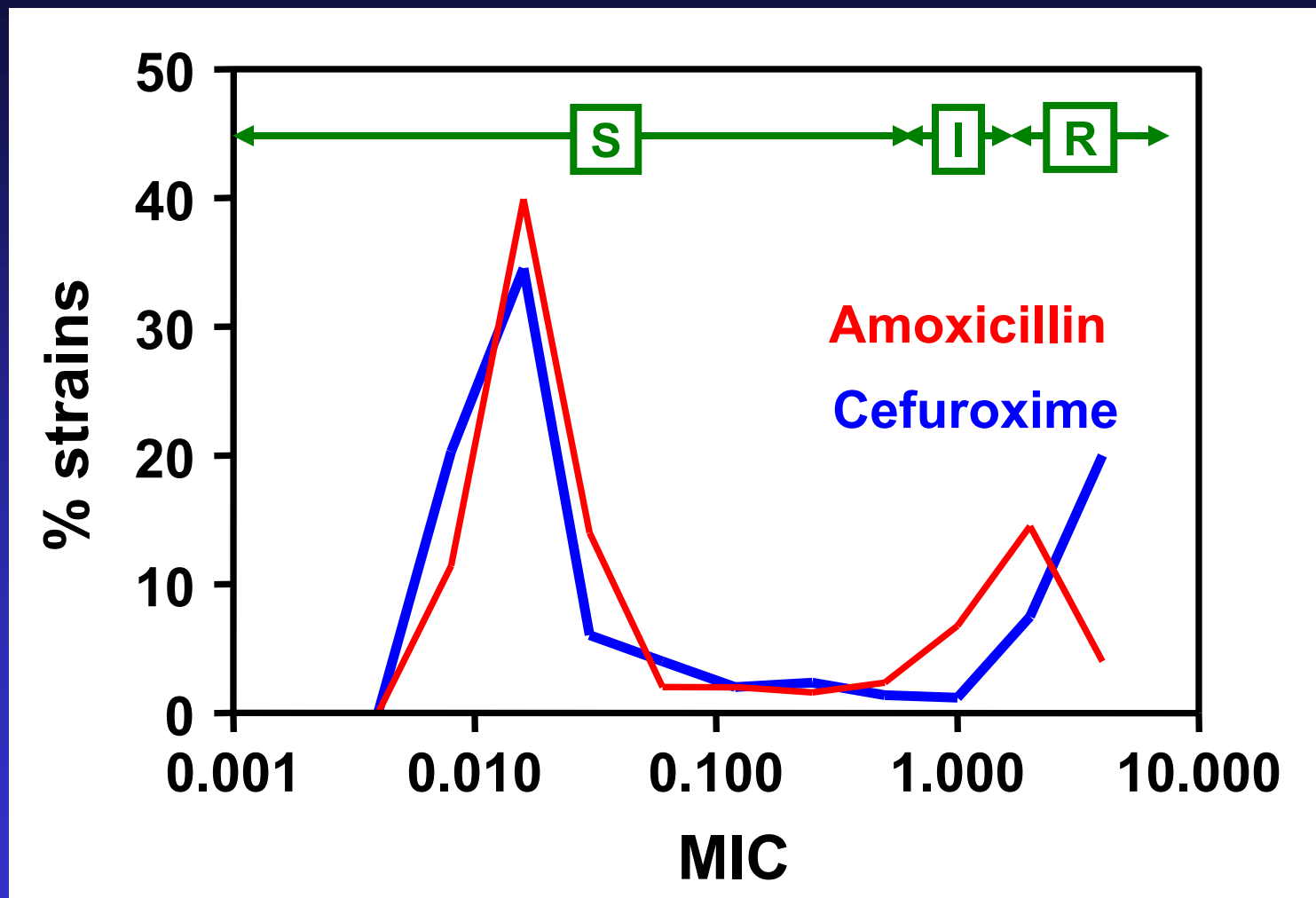


Enkele nuttige lokale gegevens voor het vervolg ...



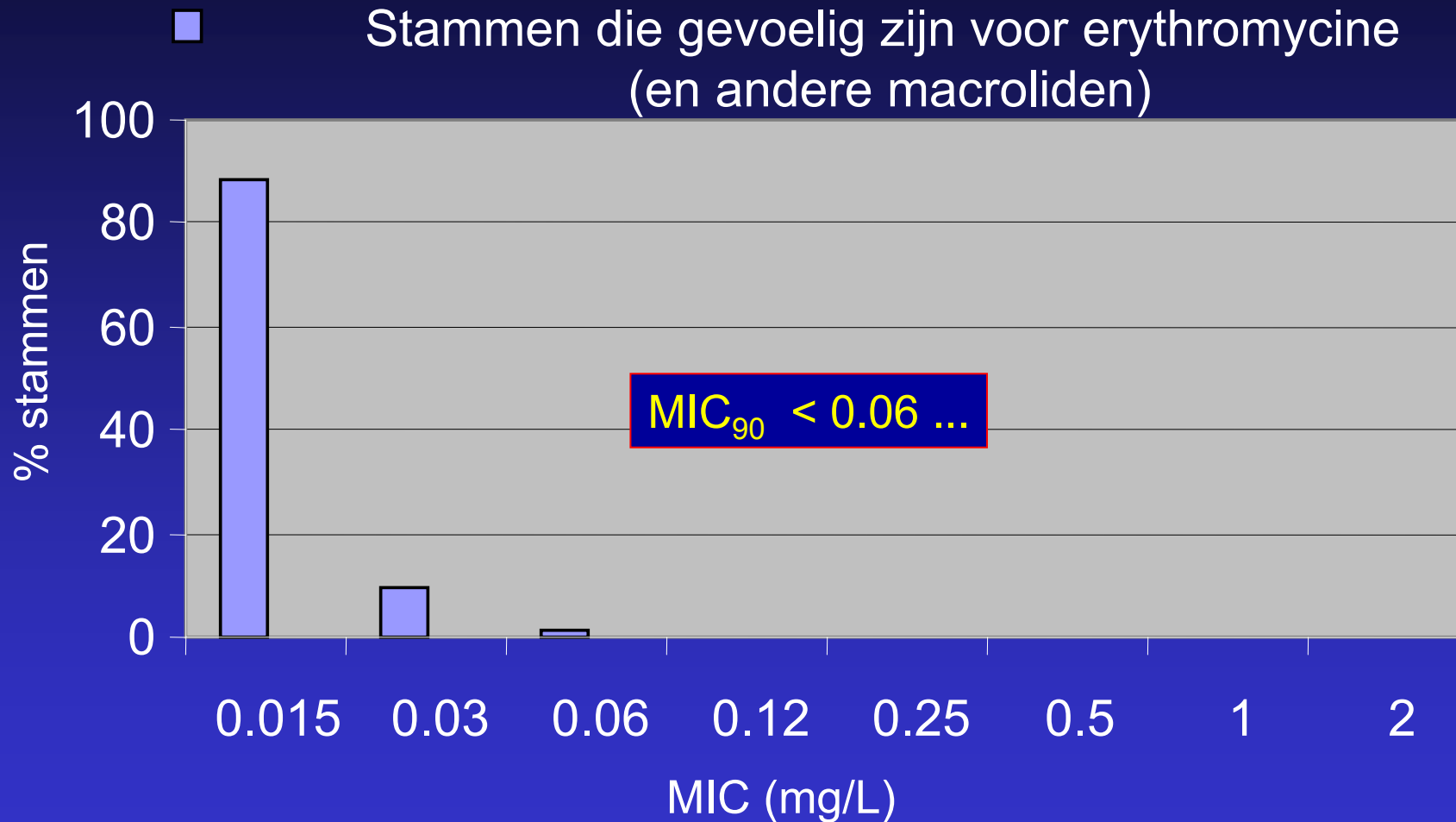
De pneumococ van dichtbij gezien

Verdeling van de MIC van *S. pneumoniae* tegenover de β -lactams



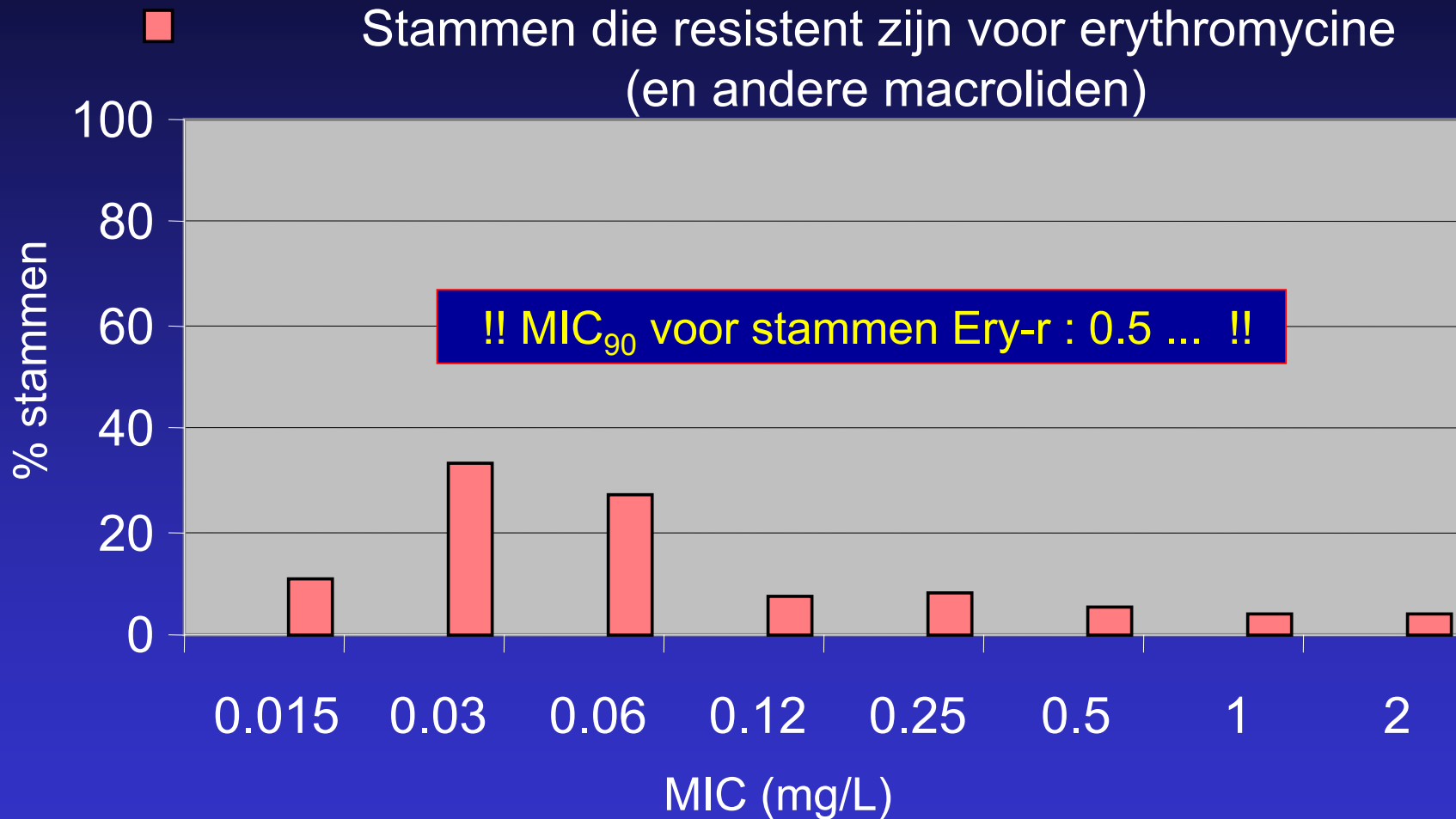
Gegevens van J. Verhaegen, KULeuven

Verdeling van de MIC van *S. pneumoniae* tegenover telithromycine



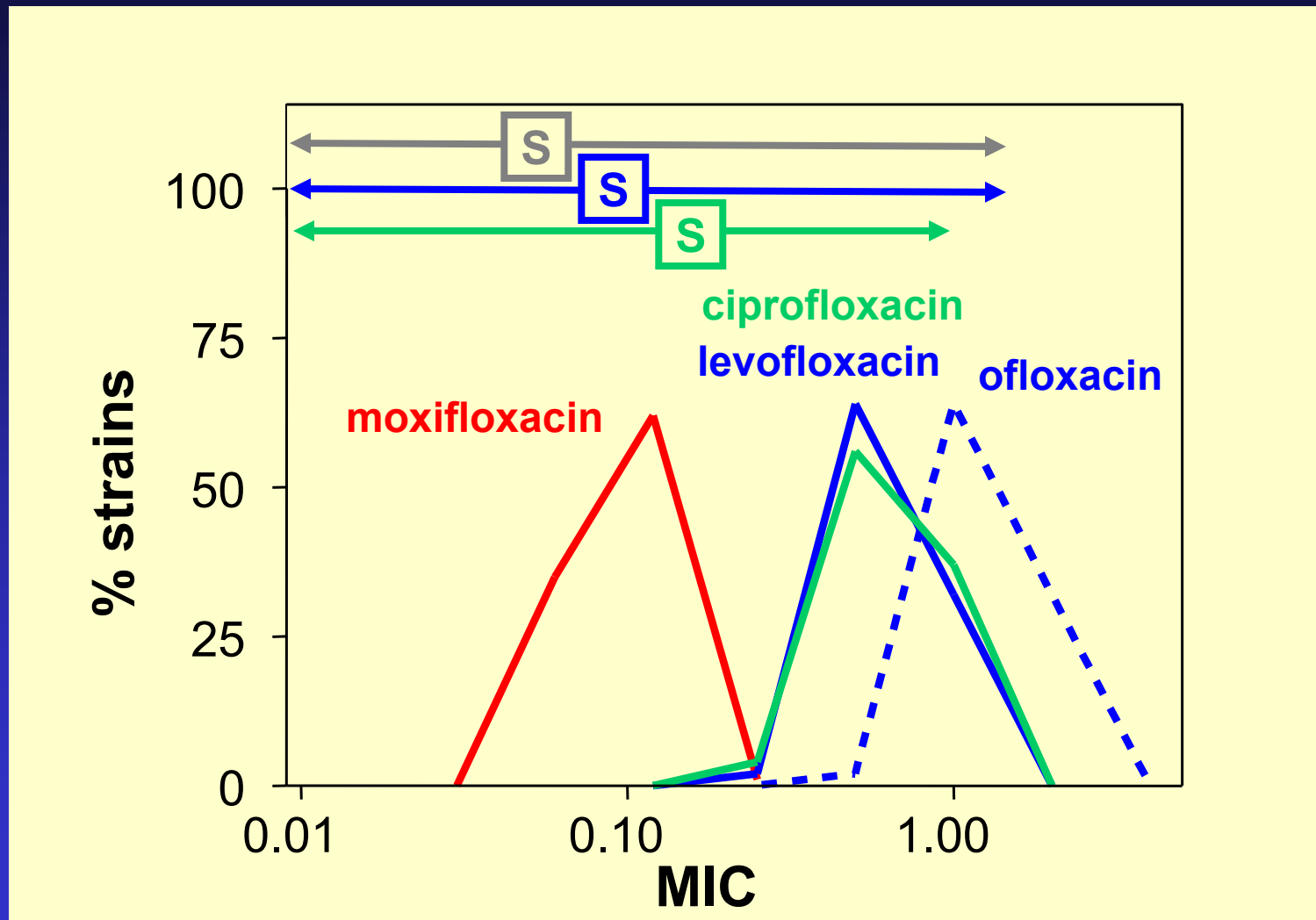
Verhaegen & Verbist, Acta Clin. Belg. 2001, 56: 351

Verdeling van de MIC van *S. pneumoniae* tegenover telithromycine



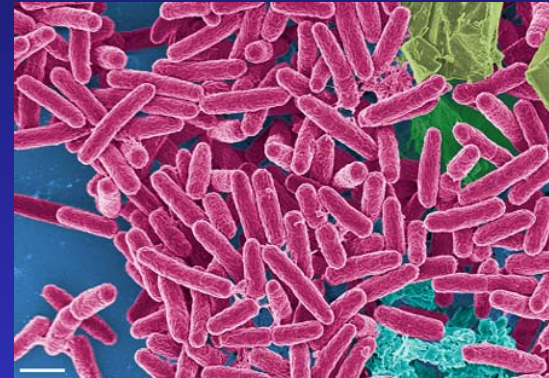
Verhaegen & Verbist, Acta Clin. Belg. 2001, 56: 351

Verdeling van de MIC van *S. pneumoniae* tegenover fluorochinolonen



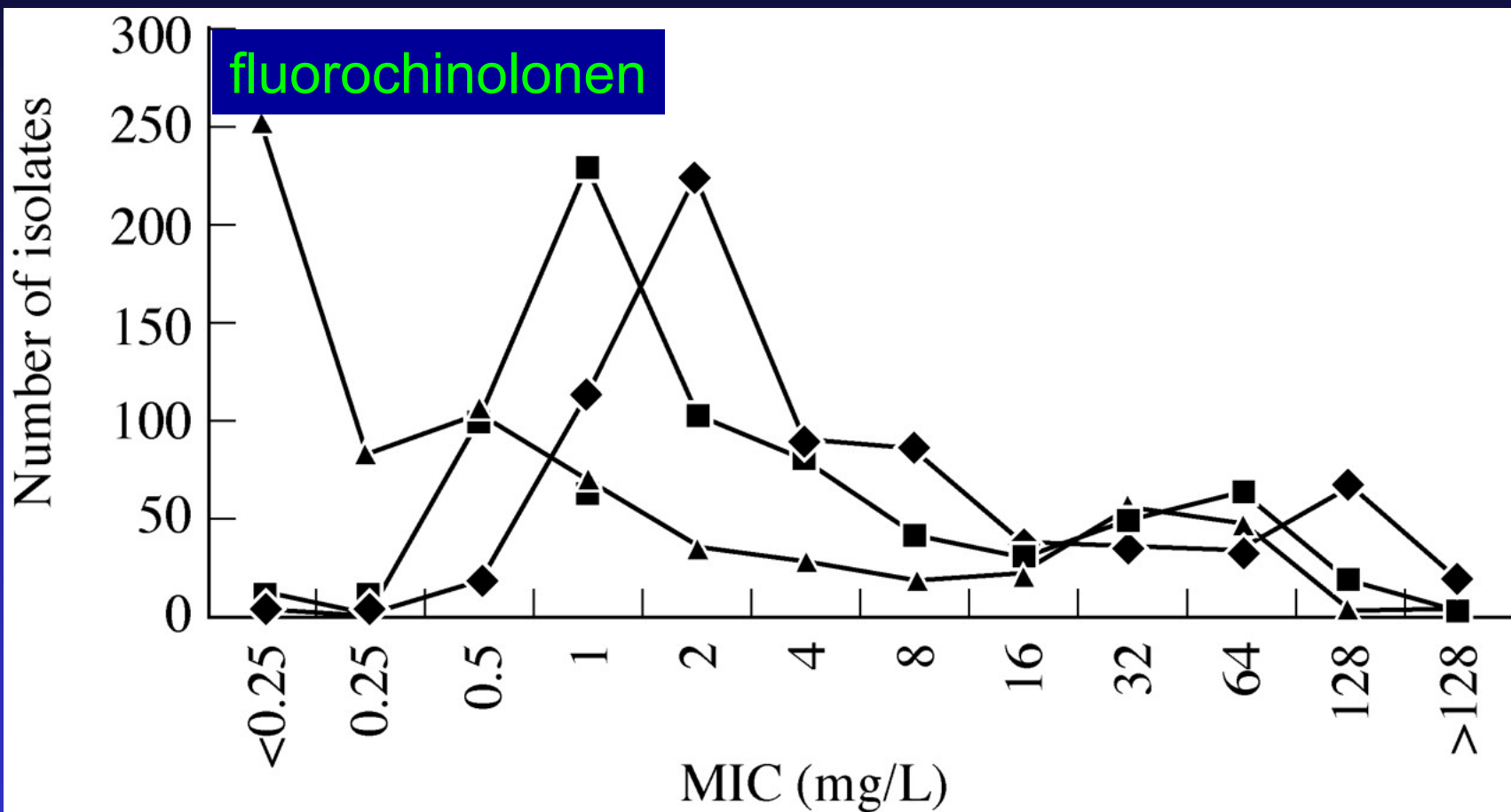
MIC data: J. Verhaegen et al., 2001

Nog enkele andere nuttige lokale gegevens ...



Focus op de *Pseudomonas aeruginosa*

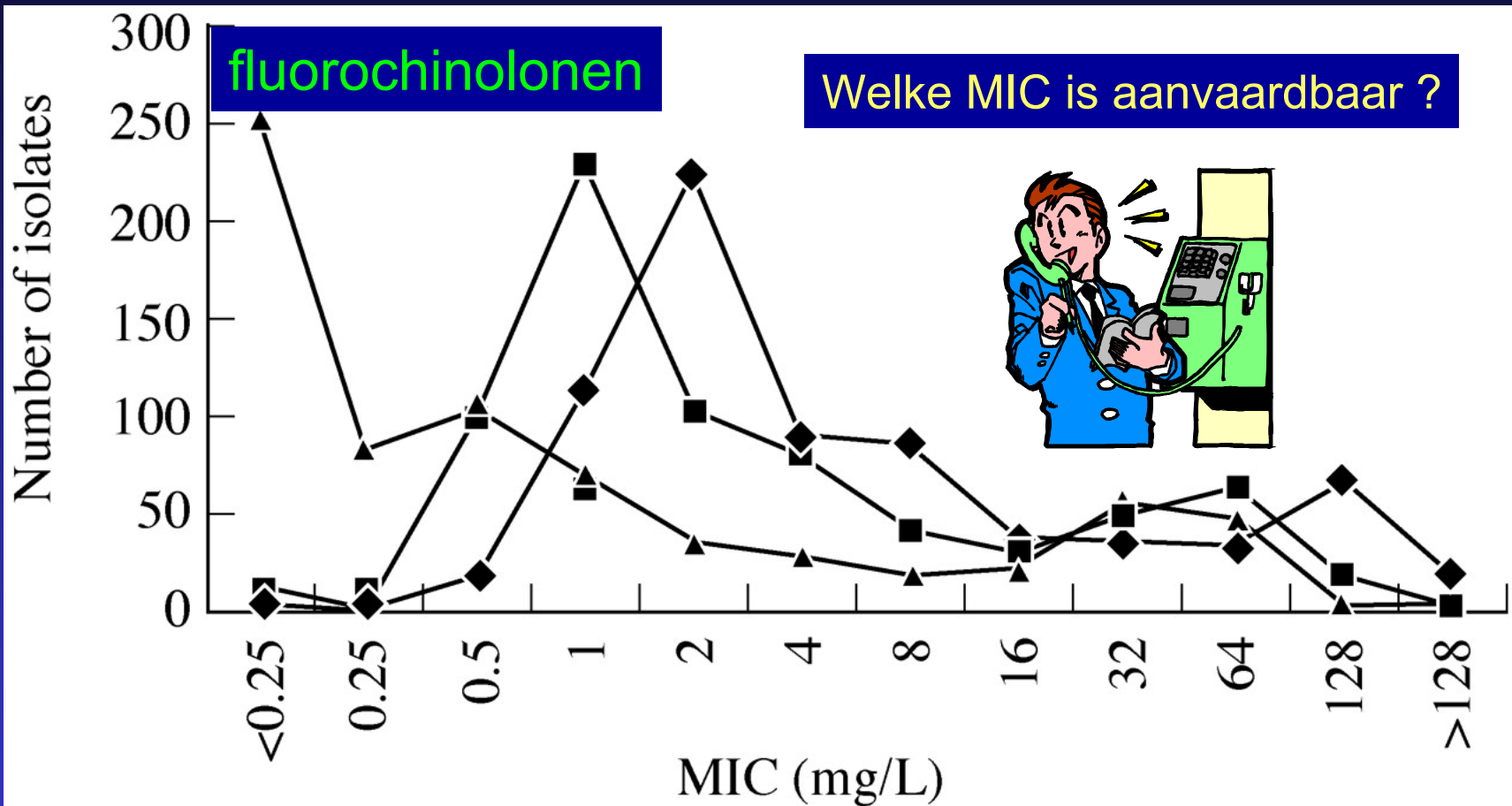
Verdeling van de MIC voor *P. aeruginosa*



MIC distribution curves for ciprofloxacin (triangles), levofloxacin (squares) and ofloxacin (diamonds).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

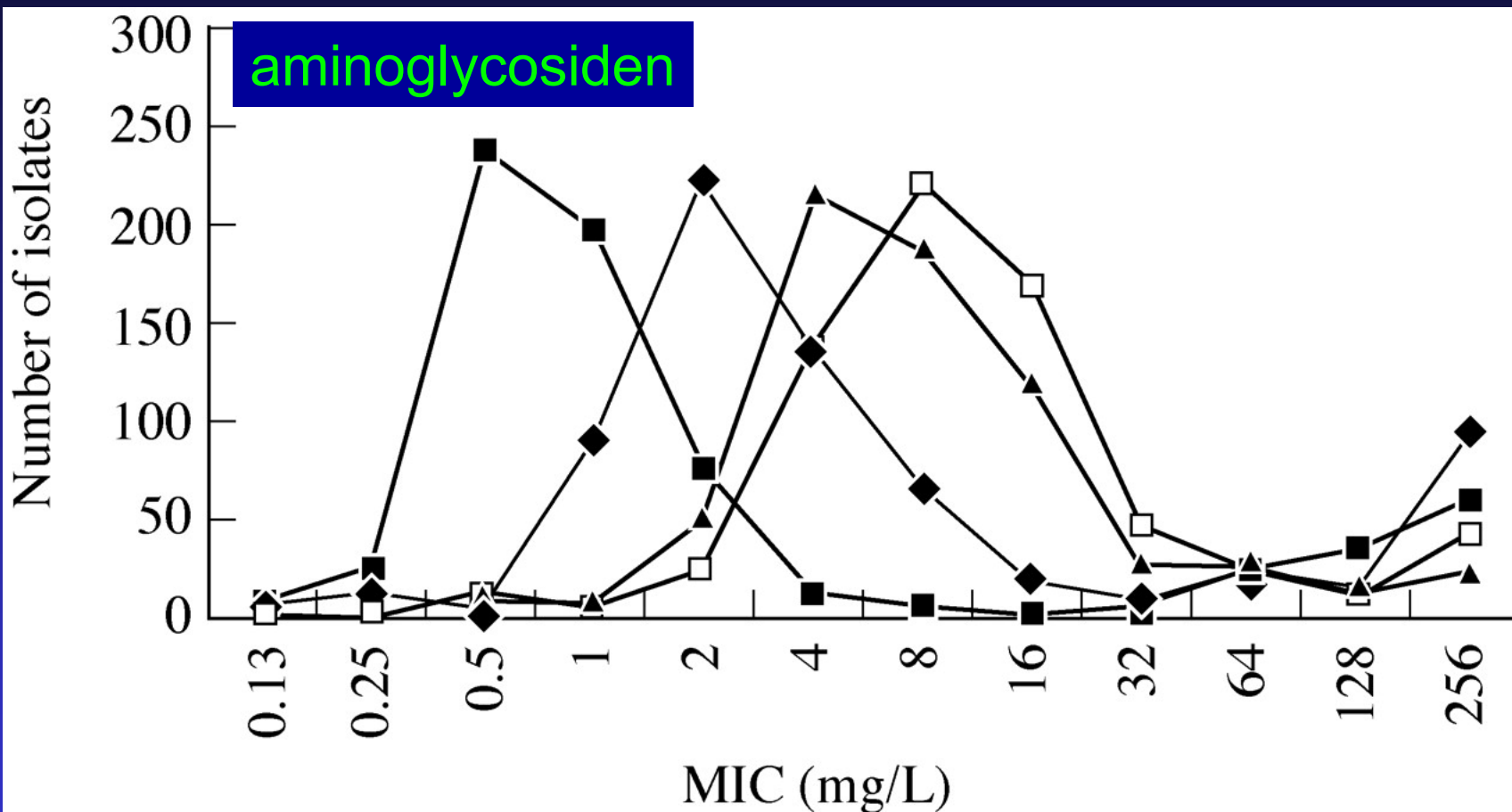
Verdeling van de MIC voor *P. aeruginosa*



MIC distribution curves for ciprofloxacin (triangles), levofloxacin (squares) and ofloxacin (diamonds).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

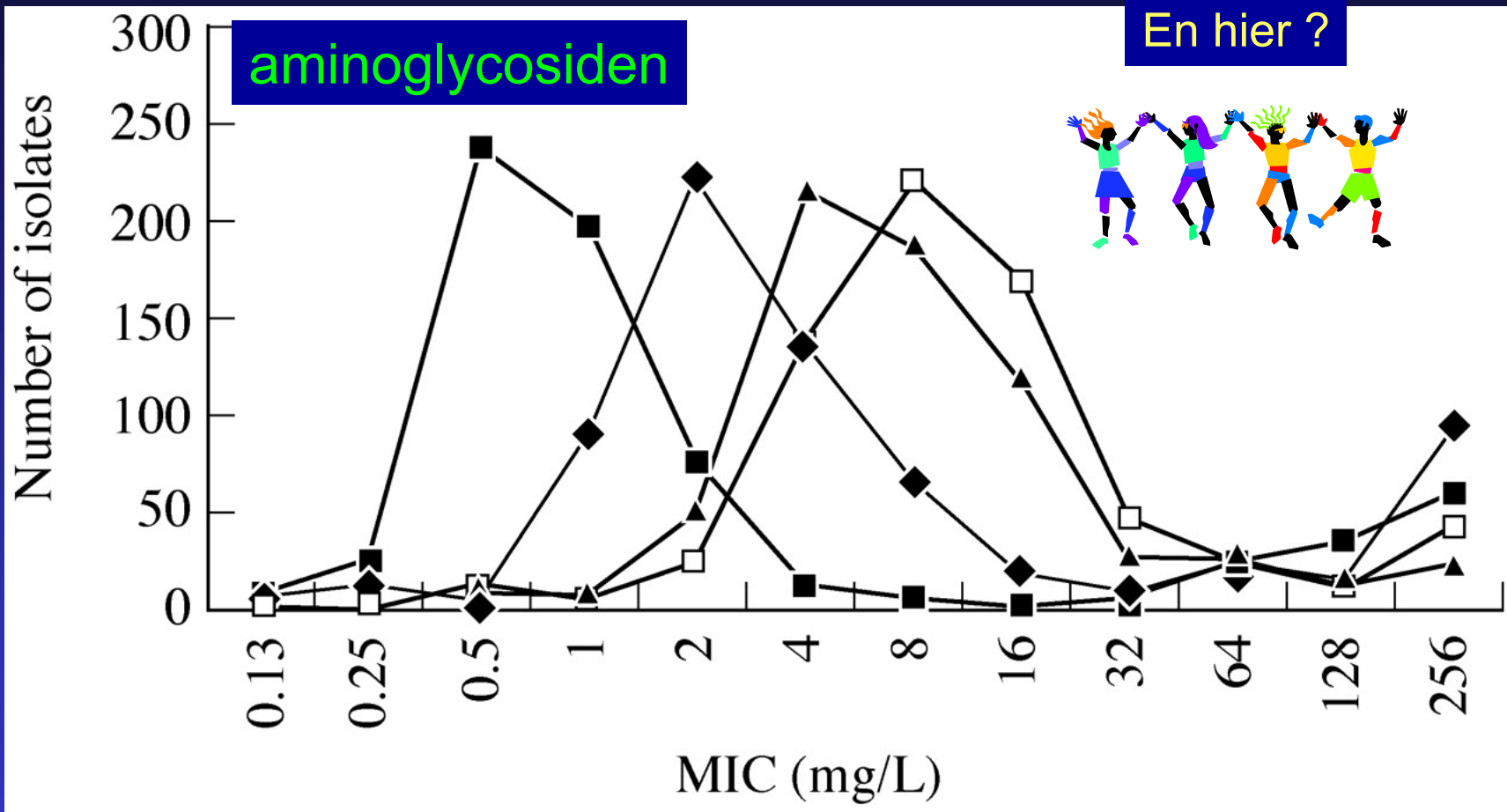
Verdeling van de MIC voor *P. aeruginosa*



MIC distribution curves for tobramycin (black squares), gentamicin (diamonds), amikacin (triangles) and isepamicin (white squares).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

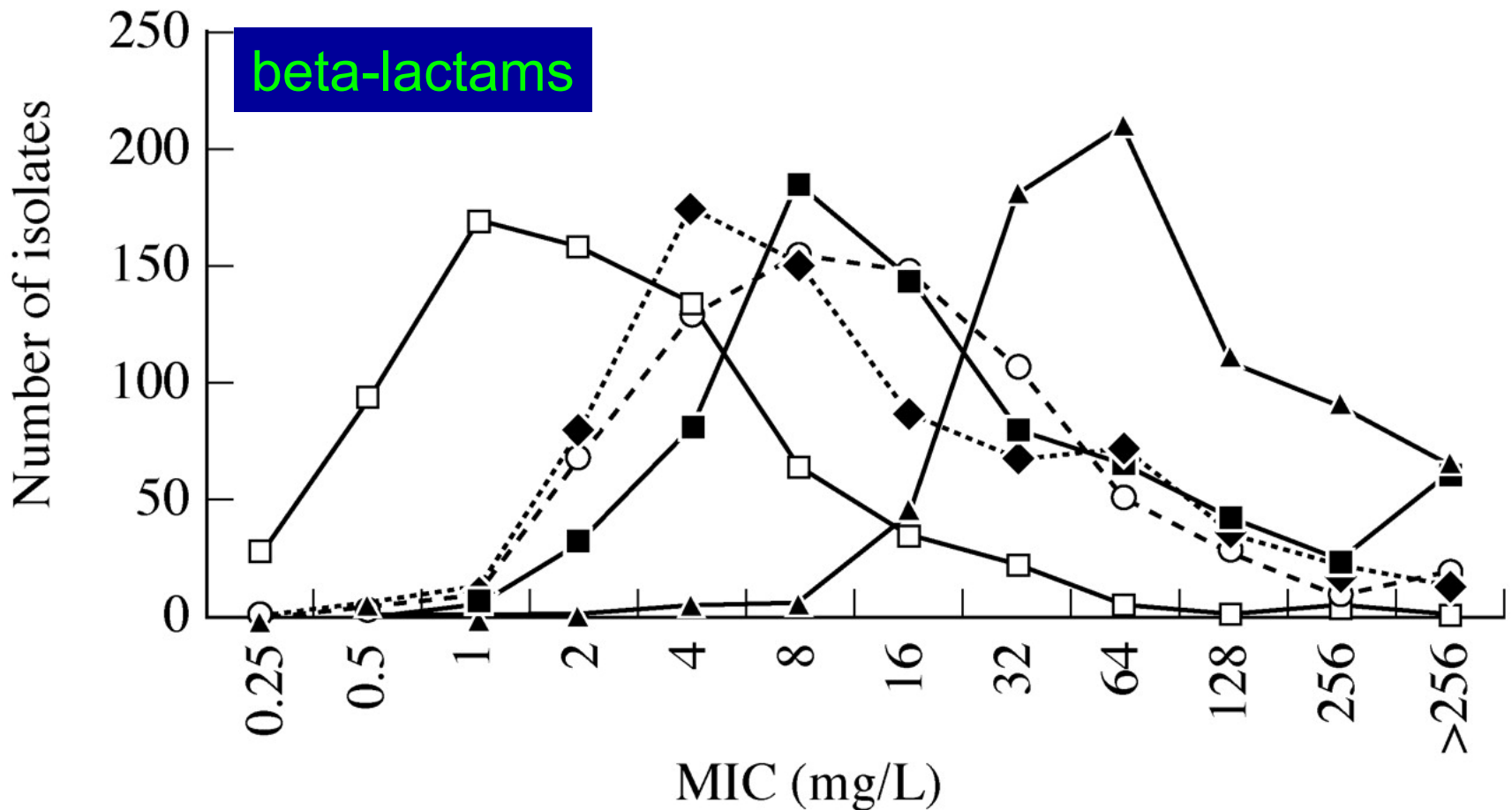
Verdeling van de MIC voor *P. aeruginosa*



MIC distribution curves for tobramycin (black squares), gentamicin (diamonds), amikacin (triangles) and isepamicin (white squares).

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

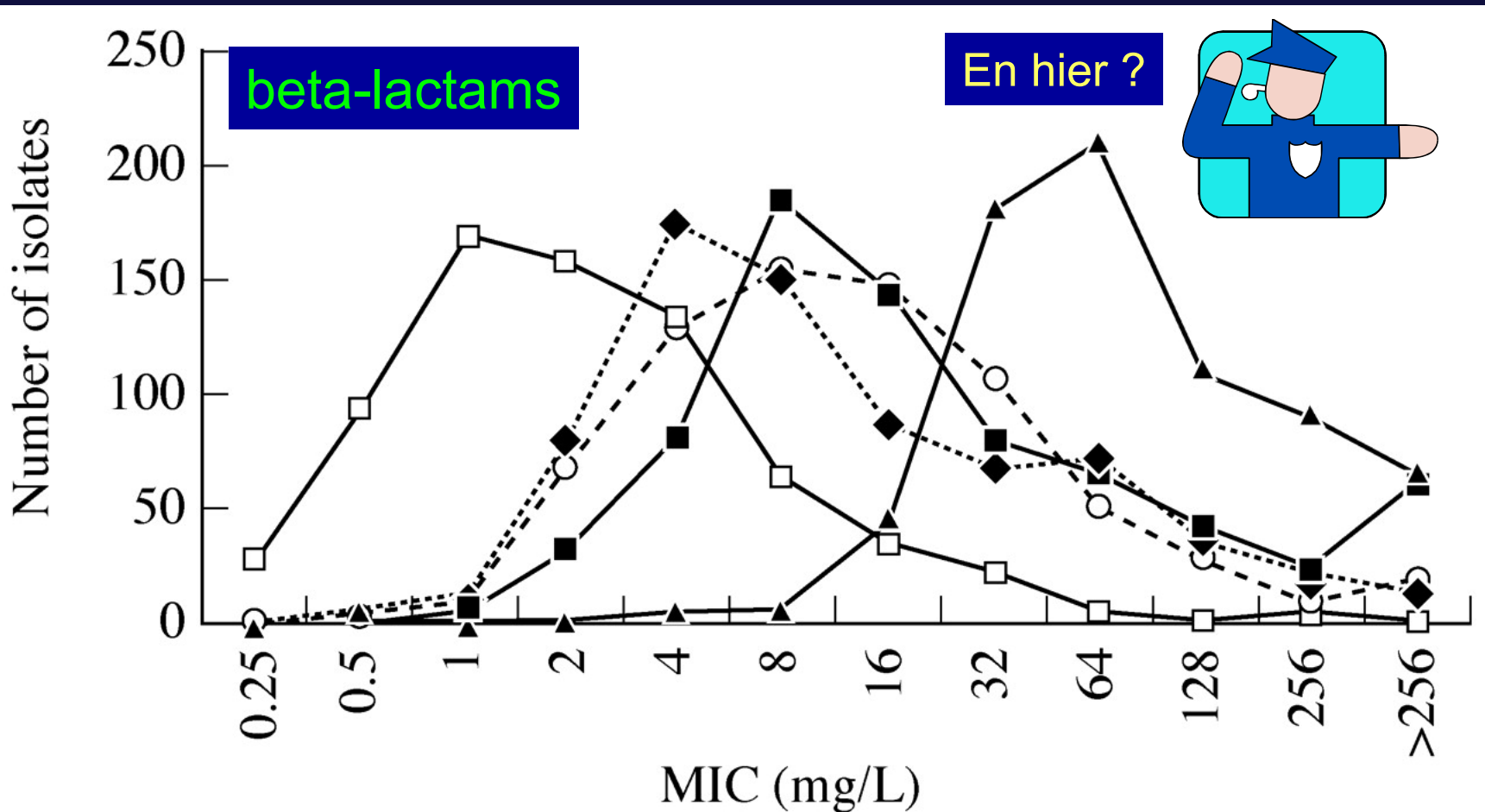
Verdeling van de MIC voor *P. aeruginosa*



MIC distribution curves for meropenem (white squares), ceftazidime (diamonds), cefepime (circles), piperacillin/tazobactam (black squares) and ticarcillin/clavulanate (triangles)

Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

Verdeling van de MIC voor *P. aeruginosa*



MIC distribution curves for meropenem (white squares), ceftazidime (diamonds), cefepime (circles), piperacillin/tazobactam (black squares) and ticarcillin/clavulanate (triangles)

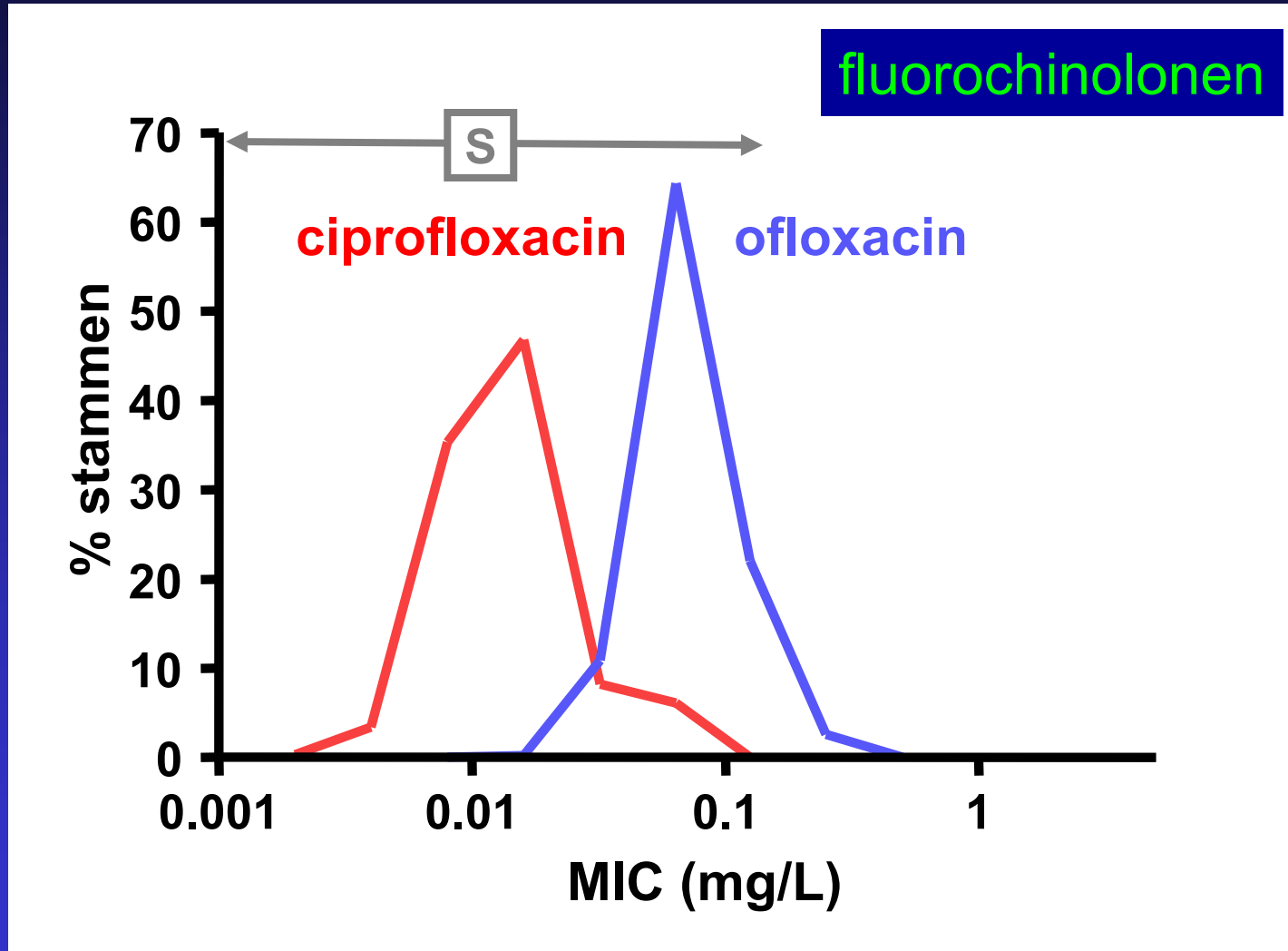
Van Eldere, JAC (2003) 51:347-352

En nog deze ...



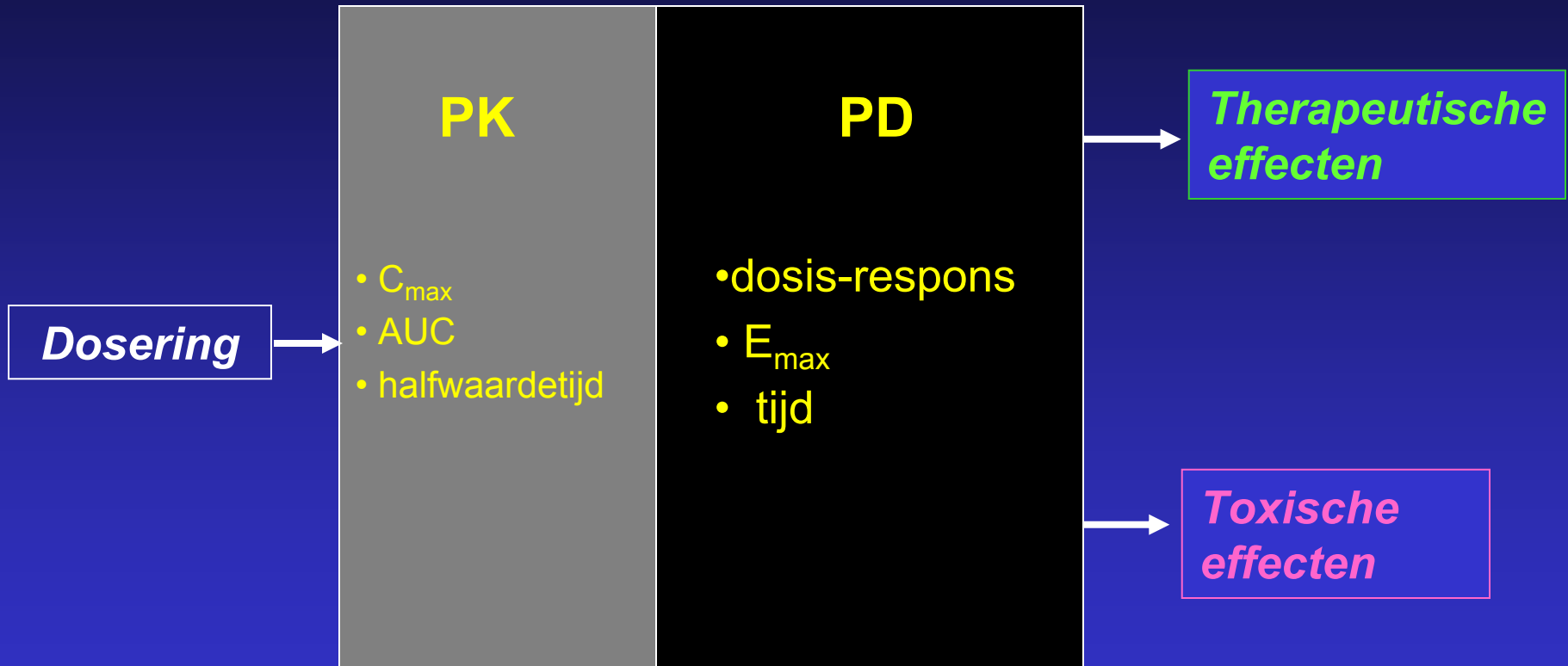
Focus op *Escherichia coli*

Verdeling van de MIC voor *E. coli*

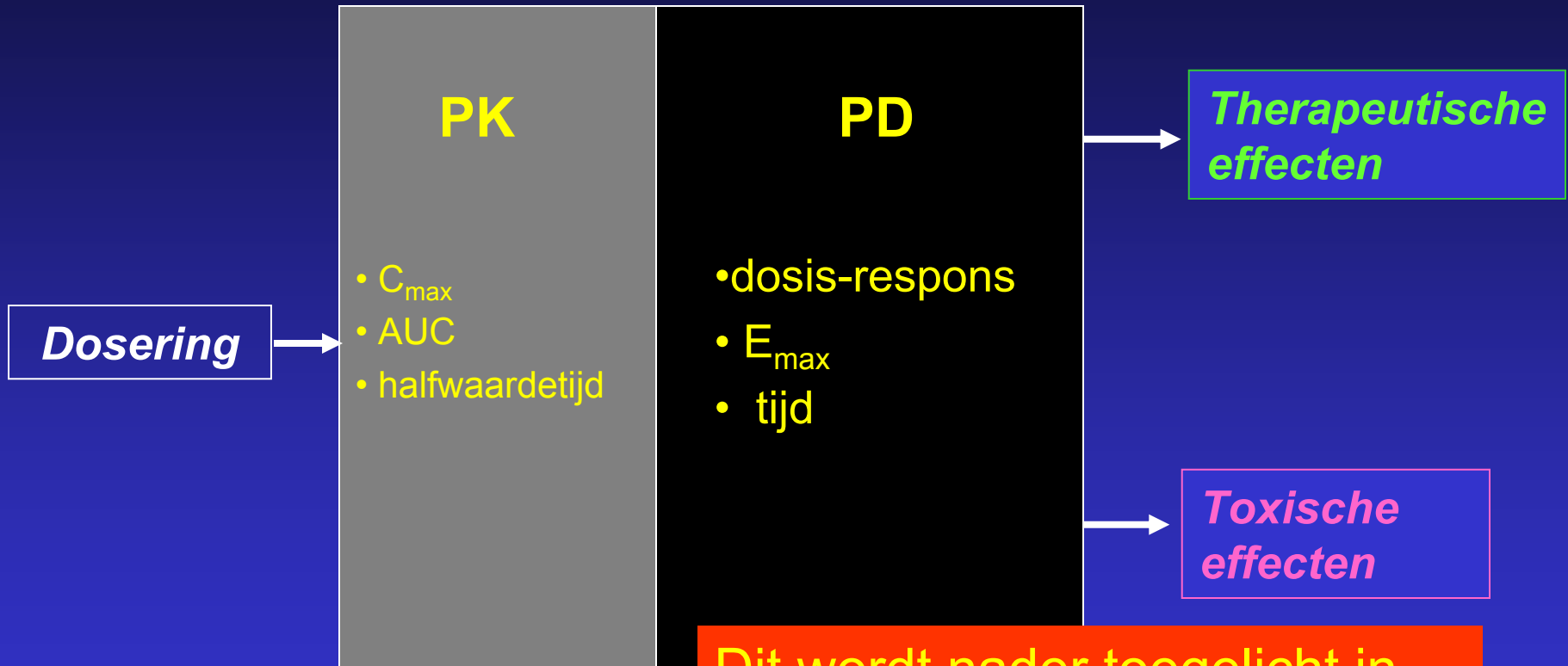


EUCAST data; gevoelig stammen

Maar wat is de link met PK/PD ?



Maar wat is de link met PK/PD ?



Dit wordt nader toegelicht in de volgende sectie : ' PK/PD om resistentie tegen te gaan '.



Sectie 4 B