

Projekt «MIC – Verbünden wir uns gegen die Antibiotikaresistenz!»



Alexander Tavella

Labor für serologische Diagnostik und technische Beratung

Institut für Tierseuchenbekämpfung – IZSVe - Bozen

Worum geht es in diesem Referat?

1. Die Bedeutung der Diagnose im therapeutischen Prozess
2. Ein (neues) Konzept bei der Wahl des ABs: prudent use
3. Antibiotogramm, Ade: AB-Resistenztest mittels MIC
4. Die minimale Hemm-Konzentration (MHK, MIC)
5. MIC: Vorteile gegenüber konventionellen Antibiotogrammen
6. MIC – Verbünden wir uns gegen die AB-Resistenz?

Worum geht es?

1. Die Bedeutung der Diagnose im therapeutischen Prozess
2. Ein (neues) Konzept bei der Wahl des ABs: prudent use
3. Antibiotogramm, Ade: AB-Resistenztest mittels MIC
4. Die minimale Hemm-Konzentration (MHK, MIC)
5. MIC: Vorteile gegenüber konventionellen Antibiotogrammen
6. MIC – Verbünden wir uns gegen die AB-Resistenz?

Warum ist eine korrekte Diagnose notwendig?

1. Reduktion der wirtschaftlichen Schäden, die durch die KH verursacht werden
2. Gezielte Therapie – Vermeidung von «unnötigen bzw. nicht gezielten» Behandlungen
3. Reduktion der Selektion von resistenten Mikroorganismen durch «falsche oder nicht gezielte» Therapien

Wie kommen wir zu einer korrekten Diagnose?

Gesundheitliches Problem (z.B. Mastitis)

Anamnese

Klinische Untersuchung

Probenentnahme

Laboruntersuchungen



Diagnose

Die Probenentnahme

Eine gute Probenahme ist die Grundlage für eine korrekte Diagnose

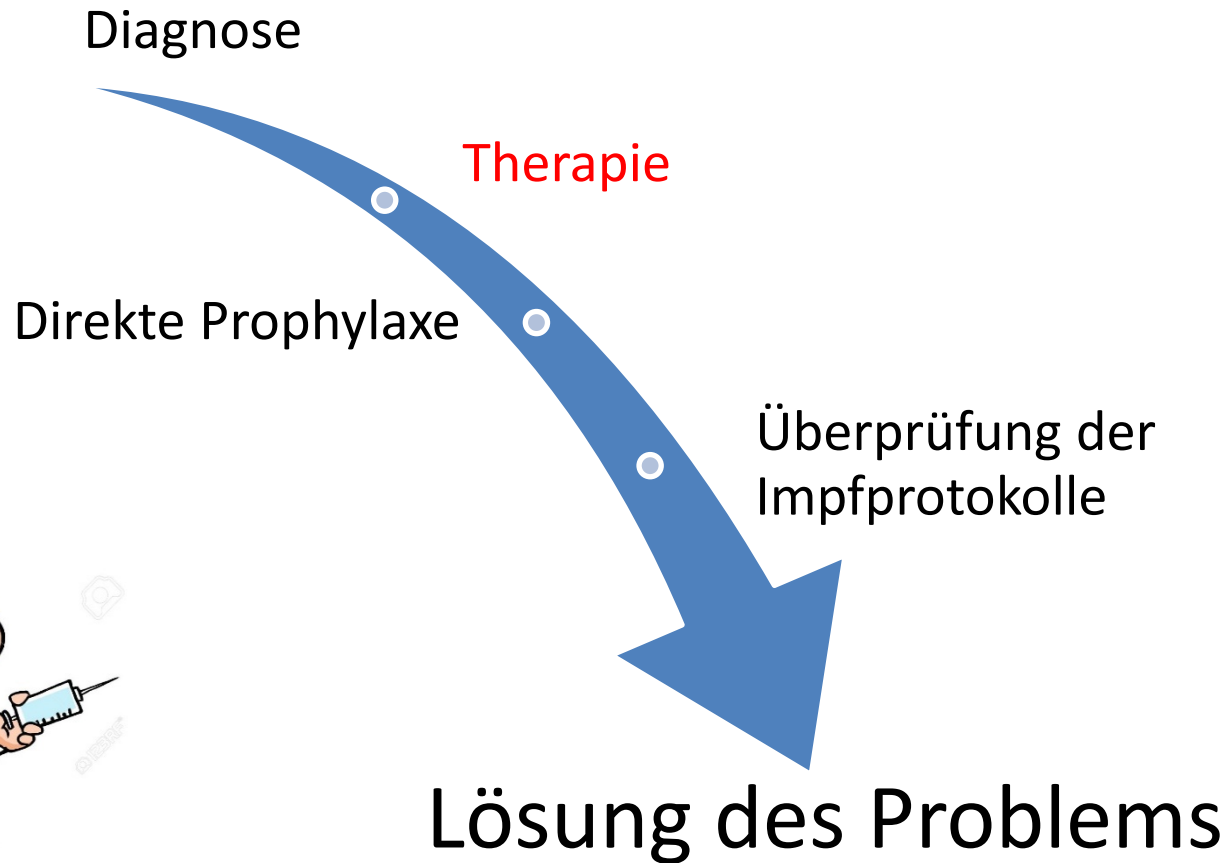
www.izsvenezie.it > Servizi offerti > Campionamento

Zu berücksichtigen sind:

- Zeitpunkt der Entnahme
- Art: Einzel- vs Poolprobe
- Anzahl der Proben: individuelles Ergebnis vs Bestandsergebnis
- Therapeutische Behandlungen in Gang
- Art der Aufbewahrung und des Transports der Proben



Post-diagnostische Vorgehensweise



Worum geht es?

1. Die Bedeutung der Diagnose im therapeutischen Prozess
2. Ein (neues) Konzept bei der Wahl des ABs: prudent use
3. Antibiotogramm, Ade: AB-Resistenztest mittels MIC
4. Die minimale Hemm-Konzentration (MHK, MIC)
5. MIC: Vorteile gegenüber konventionellen Antibiotogrammen
6. MIC – Verbünden wir uns gegen die AB-Resistenz?

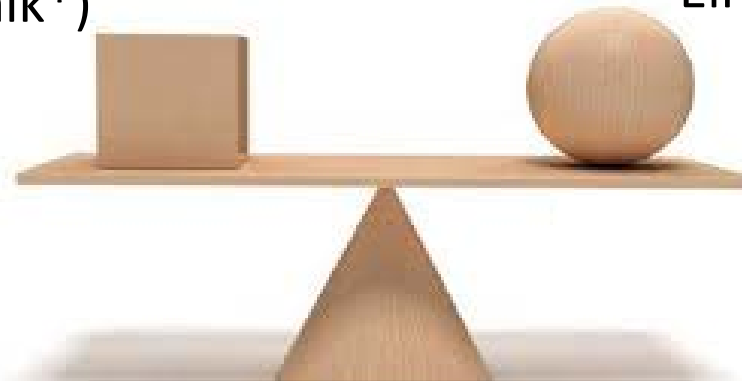
Faktoren, die die therapeutische Wahl beeinflussen

Technische Aspekte

- Diagnose
- AB-Empfindlichkeitstest
- PK/PD
(Pharmakokinetik/
Pharmakodynamik*)

Ökonomische Aspekte

- Therapiekosten
- Wartezeiten
- Art der Verabreichung
- Einfluss des Züchters(?)



PRUDENT USE/umsichtig:
Wirksamkeit der CIAs für
den Menschen erhalten

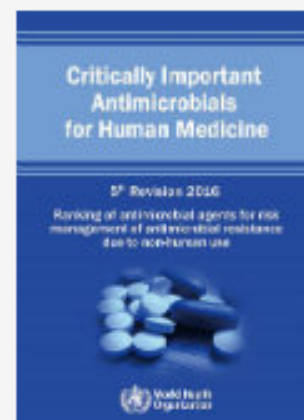
*Verhältnis zw. Dosierung, Konzentration und Wirksamkeit eines Medikaments

WHO list of critically important antimicrobials (WHO CIA list)

WHO CIA list 5th revision newly released in 2017

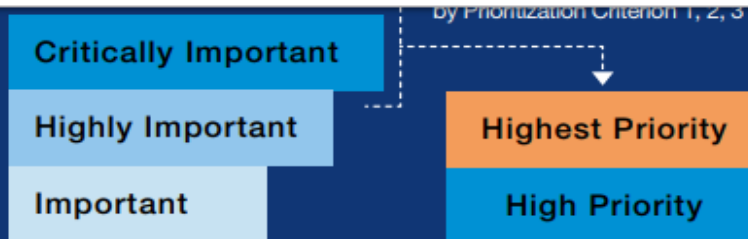
Members of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) met at the seventh meeting of the AGISAR in Raleigh, USA in 2016, and updated the WHO list of critically important antimicrobials for human medicine for its 5th time.

- [WHO CIA list 5th revision](#)
- [↓ Infographic \(English\)](#)
 pdf, 316kb
- [↓ Infographic \(French\)](#)
 pdf, 335kb
- [↓ Infographic \(Spanish\)](#)
 pdf, 339kb



Use of antimicrobials in food animals can create an important source of antimicrobial resistant bacteria that can spread to humans through the food supply. Improved management of the use of antimicrobials in food animals, particularly reducing those critically important for human medicine, is an important step towards preserving the benefits of antimicrobials for people. WHO has developed and applied criteria to rank antimicrobials according to their relative importance in human medicine. Clinicians, regulatory agencies, policy-makers and other stakeholders can use this ranking when developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. The use of the list will help preserve the effectiveness of currently available antimicrobials.

Since 2005, WHO has produced a regularly updated list of all antimicrobials currently used for human medicine (mostly also used in veterinary medicine), grouped into 3 categories based on their importance to human medicine. The list is intended to assist in managing antimicrobial resistance, ensuring that all antimicrobials, especially critically important antimicrobials, are used prudently both in human and veterinary medicine.



Quelle: www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/

Hierbei handelt es sich um Klassen von antimikrobiellen Wirkstoffen, die beide folgende Anforderungen erfüllen:

Kriterium 1 (K1): **einzige** oder **begrenzte** antimikrobielle Klasse, die zur Behandlung **schwerer bakterieller Infektionen beim Menschen** bestimmt ist

Kriterium 2 (K2): Klasse von AB-Wirkstoffen, die für die Behandlung von Infektionen bestimmt ist, die verursacht werden:

- (1) von Bakterien, die von nicht humanen „Quellen“ auf den Menschen übertragen werden
- (2) Von Bakterien, die **Resistenzgene von nicht-humanen „Quellen“ erwerben können**

Antimicrobial class		Criterion (Yes = ●)				
CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS		C1	C2	P1	P2	P3
HIGHEST PRIORITY						
Highest Priority	<i>Cephalosporins (3rd, 4th and 5th generation)</i>	●	●	●	●	●
	<i>Glycopeptides</i>	●	●	●	●	●
	<i>Macrolides and ketolides</i>	●	●	●	●	●
	<i>Polymyxins</i>	●	●	●	●	●
	<i>Quinolones</i>	●	●	●	●	●
HIGH PRIORITY						
	<i>Aminoglycosides</i>	●	●		●	●
	<i>Ansamycins</i>	●	●	●	●	
	<i>Carbapenems and other penems</i>	●	●	●	●	
	<i>Glycylcyclines</i>	●	●	●		
	<i>Lipopeptides</i>	●	●	●		
	<i>Monobactams</i>	●	●	●		
	<i>Oxazolidinones</i>	●	●	●		
	<i>Penicillins (natural, aminopenicillins, and antipseudomonal)</i>	●	●		●	●
	<i>Phosphonic acid derivatives</i>	●	●	●	●	
	<i>Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases</i>	●	●	●	●	

C1	Criterion 1
	The antimicrobial class is the sole, or one of limited available therapies, to treat serious bacterial infections in people.
C2	Criterion 2
	The antimicrobial class is used to treat infections in people caused by either: (1) bacteria that may be transmitted to humans from nonhuman sources, or (2) bacteria that may acquire resistance genes from nonhuman sources.
P1	Prioritization criterion 1
	High absolute number of people, or high proportion of use in patients with serious infections in health care settings affected by bacterial diseases for which the antimicrobial class is the sole or one of few alternatives to treat serious infections in humans.
P2	Prioritization criterion 2
	High frequency of use of the antimicrobial class for any indication in human medicine, or else high proportion of use in patients with serious infections in health care settings, since use may favour selection of resistance in both settings.
P3	Prioritization criterion 3
	The antimicrobial class is used to treat infections in people for which there is evidence of transmission of resistant bacteria or resistance genes from non-human sources.

Highly Important	HIGHLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS	C1	C2	P1	P2	P3
	<i>Amidinopenicillins</i>		●	NA		
	<i>Amphenicols</i>		●			
	<i>Cephalosporins (1st and 2nd generation) and cephamycins</i>		●			
	<i>Lincosamides</i>		●			
	<i>Penicillins (anti-staphylococcal)</i>		●			
	<i>Pseudomonic acids</i>		●			
	<i>Riminoferazines</i>	●				
	<i>Steroid antibacterials</i>		●			
	<i>Streptogramins</i>		●			
	<i>Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations</i>		●			
	<i>Sulfones</i>	●				
	<i>Tetracyclines</i>	●				
Important	IMPORTANT ANTIMICROBIALS	C1	C2	P1	P2	P3
	<i>Aminocyclitols</i>			NA		
	<i>Cyclic polypeptides</i>					
	<i>Nitrofurantoin</i>					
	<i>Nitroimidazoles</i>					
	<i>Pleuromutilins</i>					

C1 Criterion 1

The antimicrobial class is the sole, or one of limited available therapies, to treat serious bacterial infections in people.

C2 Criterion 2

The antimicrobial class is used to treat infections in people caused by either: (1) bacteria that may be transmitted to humans from nonhuman sources, or (2) bacteria that may acquire resistance genes from nonhuman sources.

P1 Prioritization criterion 1

High absolute number of people, or high proportion of use in patients with serious infections in health care settings affected by bacterial diseases for which the antimicrobial class is the sole or one of few alternatives to treat serious infections in humans.

P2 Prioritization criterion 2

High frequency of use of the antimicrobial class for any indication in human medicine, or else high proportion of use in patients with serious infections in health care settings, since use may favour selection of resistance in both settings.

P3 Prioritization criterion 3

The antimicrobial class is used to treat infections in people for which there is evidence of transmission of resistant bacteria or resistance genes from non-human sources.

11/09/2015

COMMISSION NOTICE

Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine
(2015/C 299/04)



Bekanntmachung

3 Grundsätze für den umsichtigen Einsatz von ABs

3.1 Aspekte, die vor der Verwendung von ABs berücksichtigt werden müssen

- **Einsatz der CIAs beschränken**! Sie erst dann einsetzen, wenn die Labortests die Wirkungslosigkeit der anderen ABs festgestellt haben
- Gleiches gilt für die Verwendung *off-label*
- Nur kranke Tiere behandeln bzw. Tiere anhand fundierter epidemiologischen Gründe
- Haltungs- und Fütterungsbedingungen verbessern und den Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen umsetzen: **stallspezifische Vakzine**



6.4 Rinder und kleine Wiederkäuer

Art und «kritische» Phasen in der Produktion bzgl. Einsatz von ABs:

- a) Kälber – Verfütterung von Milch behandelter Tiere
- **b) Kühe in der Trockenstehphase**

Folgende Maßnahmen müssen ergriffen werden:

- Vermeidung des prophylaktischen Einsatzes von Abs bei Kälbern durch Milch – keine Milch behandelter Tiere an Kälber verabreichen
- Umsetzung von alternativen Maßnahmen, wie artgerechte Kolostrumgabe und Impfung
- «pauschales» Trockenstellen vermeiden!!
- **Verbesserung des Herdenmanagements** → um Verbreitung von Eutererkrankungen möglichst effektiv zu vermeiden

Worum geht es?

1. Die Bedeutung der Diagnose im therapeutischen Prozess
2. Ein (neues) Konzept bei der Wahl des ABs: prudent use
3. Antibiotogramm, Adieu: AB-Resistenztest mittels MIC
4. Die minimale Hemm-Konzentration (MHK, MIC)
5. MIC: Vorteile gegenüber konventionellen Antibiotogrammen
6. MIC – Verbünden wir uns gegen die AB-Resistenz?

Bei welchen Bakterien soll eine AB-Resistenzbestimmung erstellt werden?

1. Bakterien, die als «**pathogene Keime**» eingestuft werden
2. Bakterien, die nicht als «pathogene Keime» eingestuft werden, aber (in Reinkultur) aus **physiologisch sterilen Matrices** isoliert worden sind
3. Bakterien, die physiologisch vorkommen können, aber unter besonderen Bedingungen oder in Anwesenheit bestimmter **Virulenzfaktoren** eine pathogene Rolle spielen könnten

Und im Fall einer Mastitis?

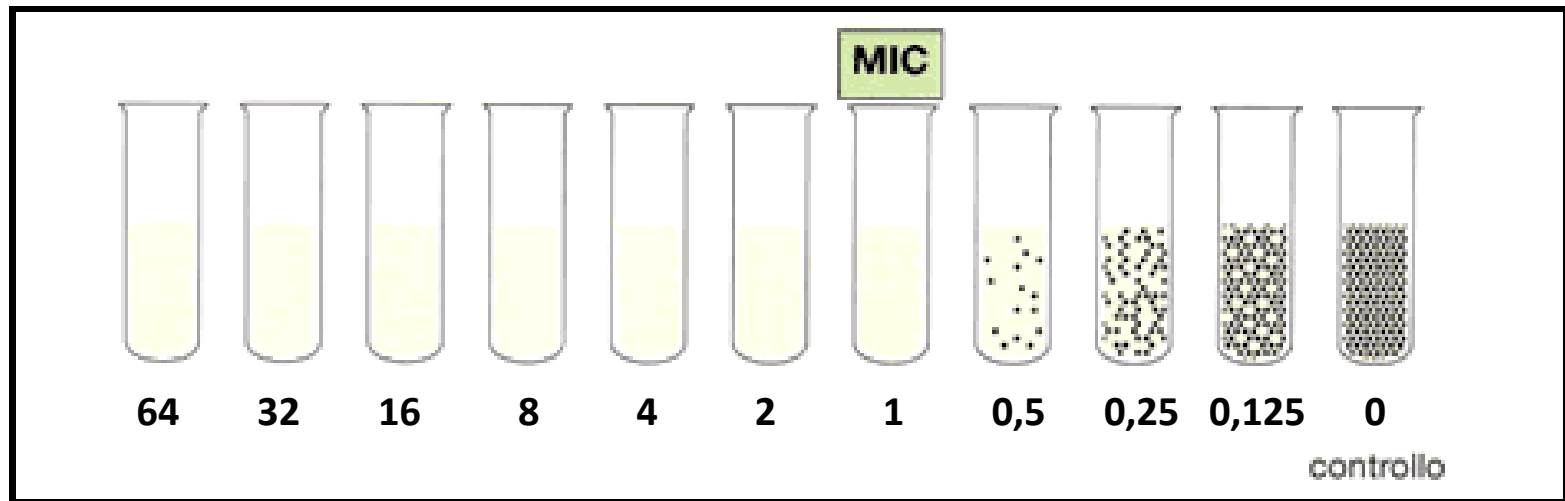
Art/Charakteristik	Bakterium	AB-Resistenztest
Kontagiös	<i>Str. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium bovis</i> <i>Mycoplasma bovis</i>	Immer Immer Beurteilen ob in Reinkultur Nach Möglichkeit
Umweltassoziiert/ kontagiös	<i>Str. dysgalactiae</i> <i>Str. uberis</i> <i>KNS</i> <i>Trueperella pyogenes</i>	Beurteilen nach: Anzahl der Kolonien, ob in Reinkultur, Vorkommen im Bestand/Prävalenz
Umweltassoziiert	<i>Enterococcus</i> spp. <i>E. coli</i> <i>Altre enterobacteriaceae</i>	Nie* Beurteilen nach: Anzahl der Kolonien un ob in Reinkultur
Sporadisch	<i>Pasteurella multocida</i> <i>Andere</i>	Immer Immer

* Beurteilen nach: Anzahl der Kolonien, ob in Reinkultur, Vorkommen im Bestand/Prävalenz

Was ist die MHK/MIC?

- **MHK/MIC** (minimale Hemm-Konzentration/*minimal inhibitory concentration*): **niedrigste** Konzentration einer AB-Substanz bei der eine **sichtbare Inhibition des bakteriellen Wachstums** (unter standardisierten Laborbedingungen) erkennbar ist.

Valutazione della MIC: verifica dei controlli

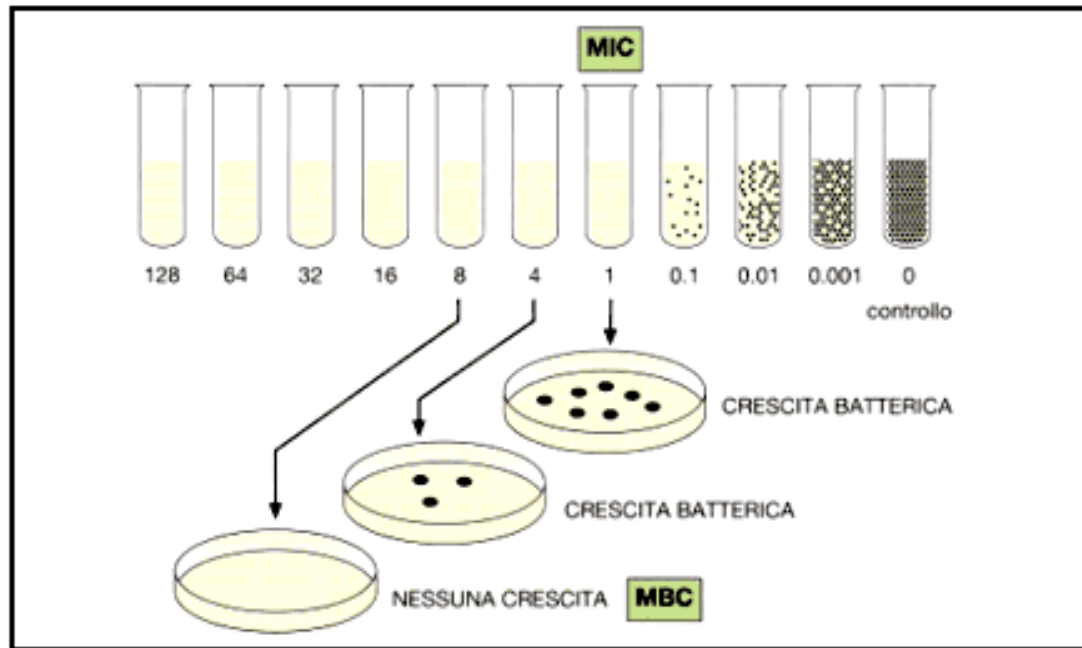


Quelle: Luca Bano, IZS_{Ve} Treviso

Was ist die MBC?

- **MBC** (***minimal bactericidal concentration***): minimale Konzentration eines antibakteriellen Wirkstoffes, die in der Lage ist, eine mikrobielle Reinkultur zu töten

Valutazione della MBC



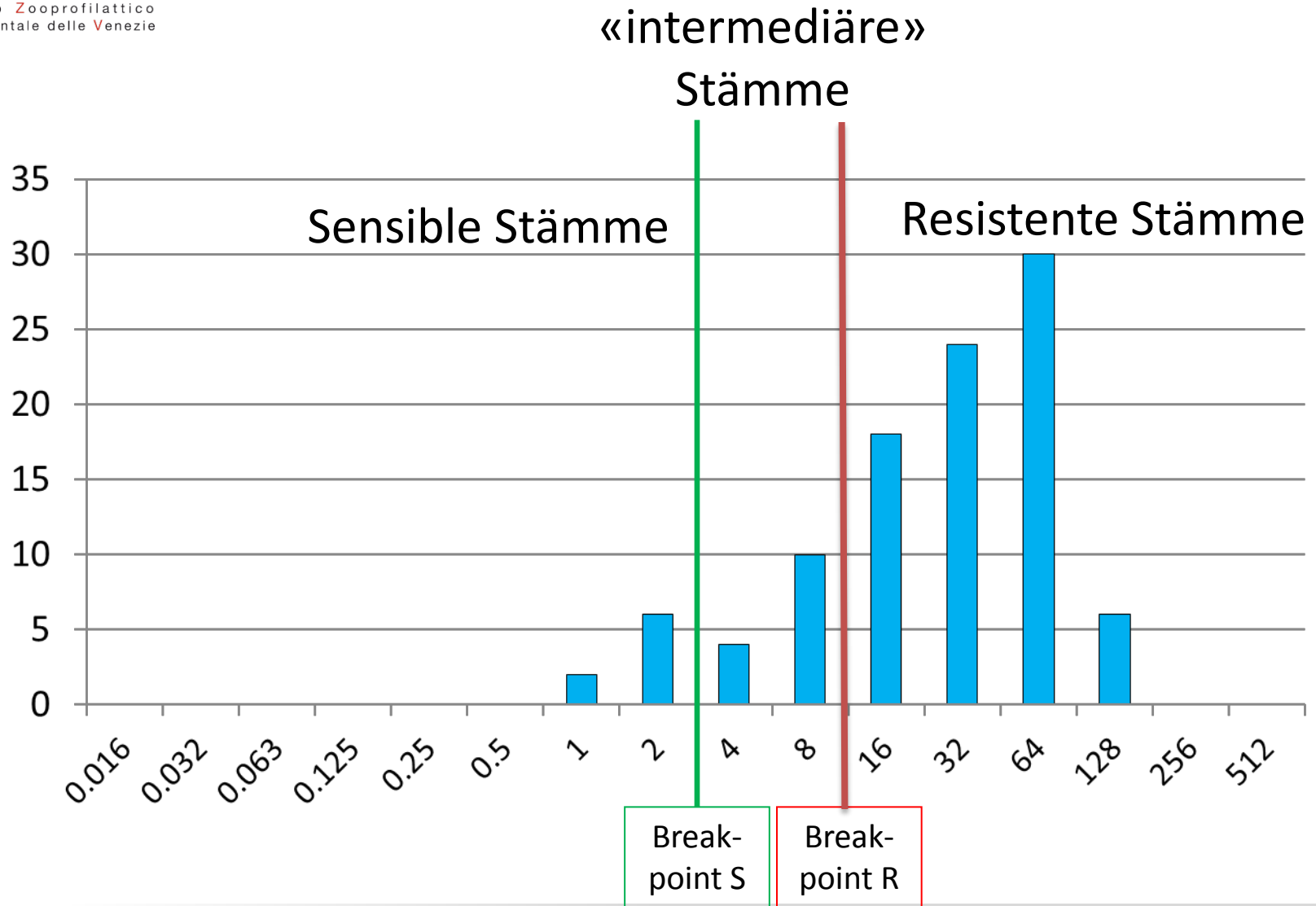
Quelle: Luca Bano, IZS_{Ve} Treviso

- MIC und MBC werden in **QUANTITATIVER** Form ausgedrückt in µg/mL (oder mg/L)
- Kann in Flüssignährmedien oder auf festen Kulturmedien durchgeführt werden

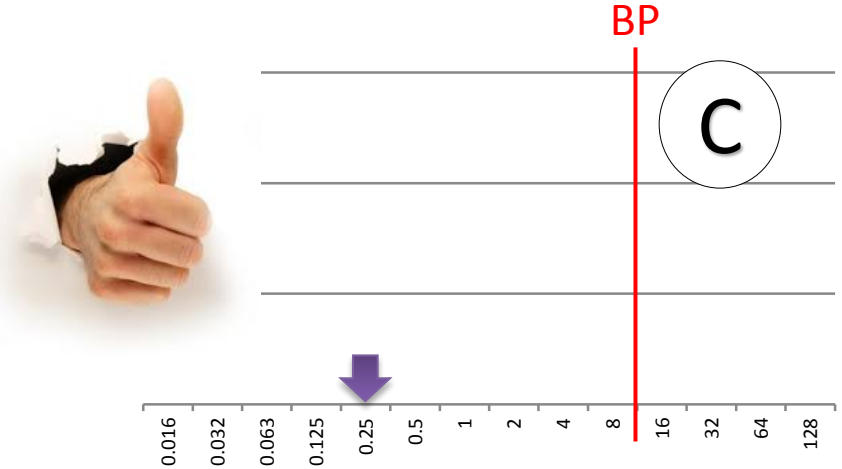
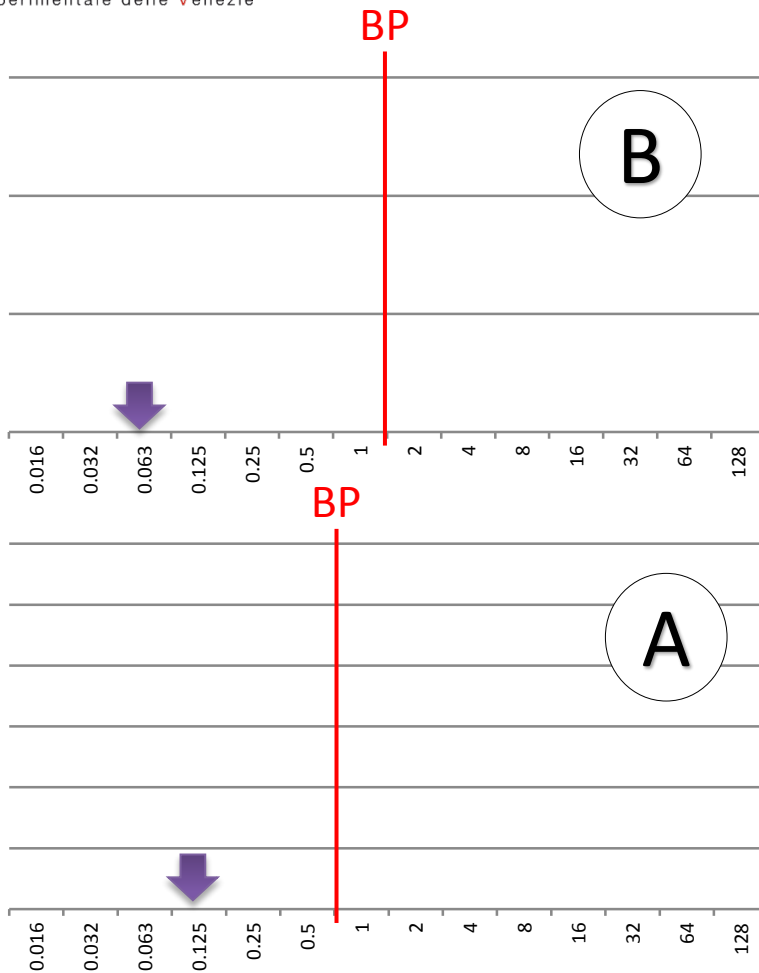
Worum geht es?

1. Die Bedeutung der Diagnose im therapeutischen Prozess
2. Ein (neues) Konzept bei der Wahl des ABs: prudent use
3. Antibiotogramm, Ade: AB-Resistenztest mittels MIC
4. Die minimale Hemm-Konzentration (MHK, MIC)
5. MIC: Vorteile gegenüber konventionellen Antibiotogrammen
6. MIC – Verbünden wir uns gegen die AB-Resistenz?

1. Anhand des BP kann der quantitative Wert in einen «qualitativen» Wert konvertiert werden: sensibel/intermediär/resistent



2. Verhältnis BP/MIC (Quotient) als Orientierungshilfe bei der AB-Wahl



	A	B	C
MIC	0,125	0,064	0,25
BP	≤ 0,5	≤ 1	≤ 8
BP/MIC	4	16	32

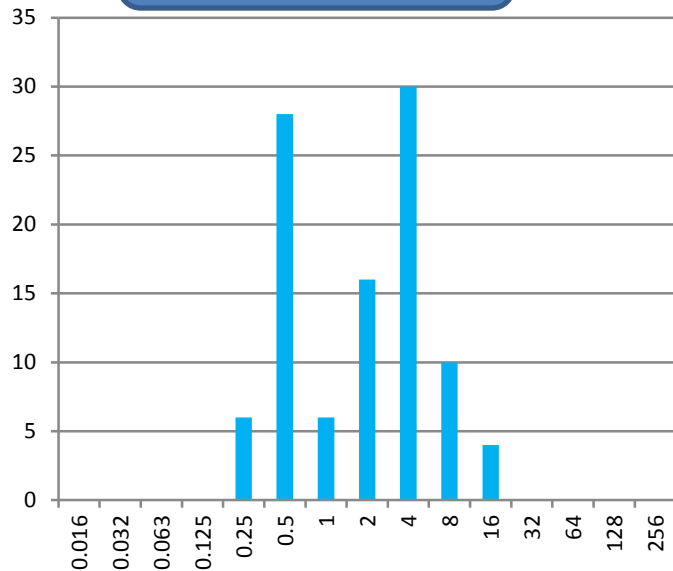
Cave: nicht die absoluten MIC-Werte, sondern Verhältnis BP/MIC als Auswahlkriterium

3. Die MIC kann auch einen Hinweis bzgl. Dosierung des ABs geben

Bsp. Amoxicillin inject.: 0,2-1 ml/10 kg, 1 oder 2 Mal täglich

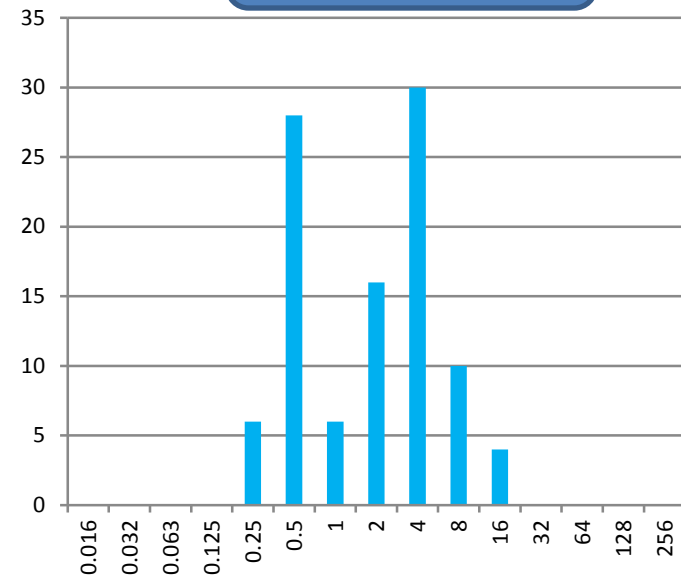
BP/MIC = 16

0,2 ml/10 kg
1 Mal täglich

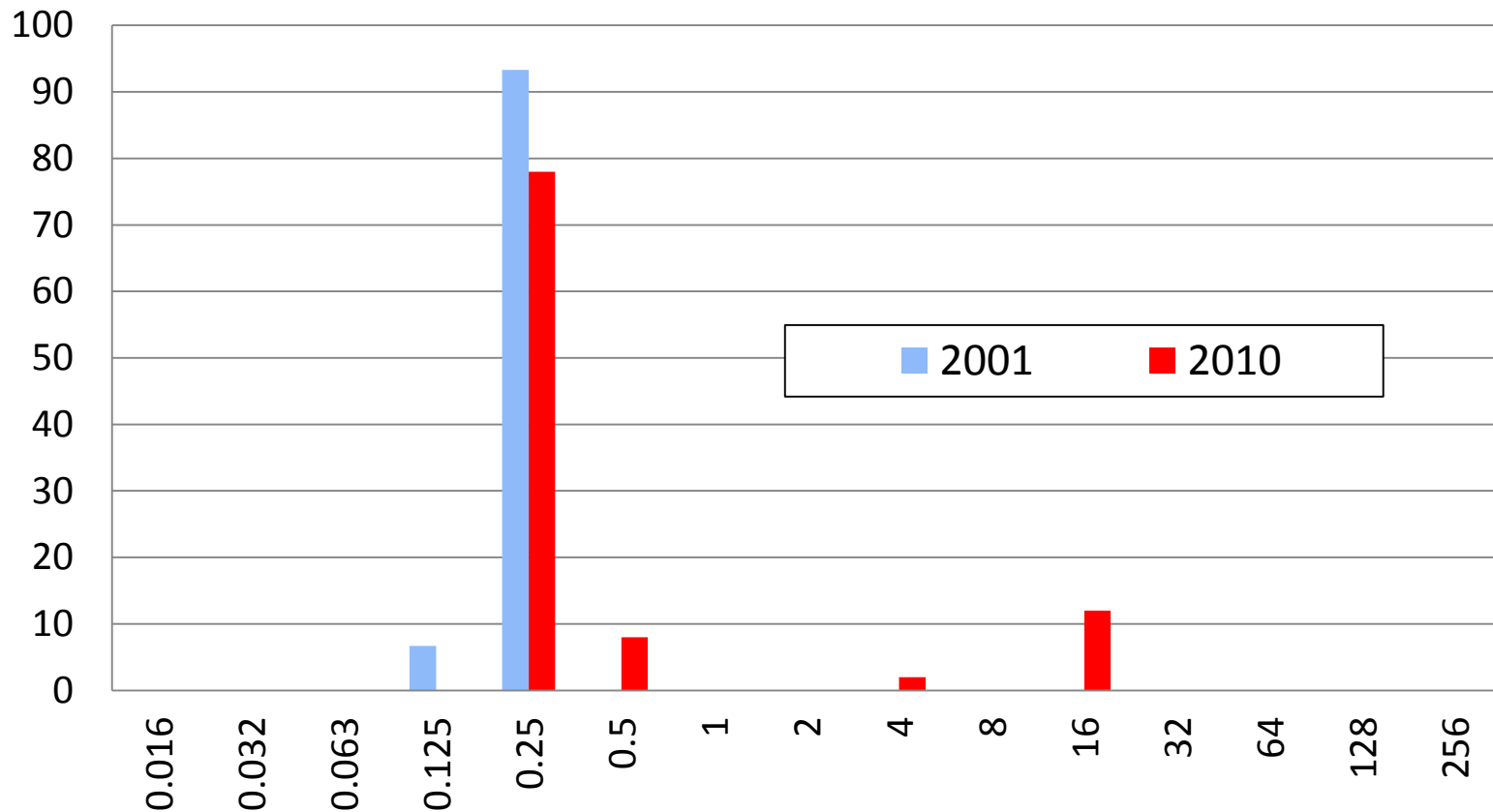


BP/MIC = 2

1 ml/10 kg
2 Mal täglich



4. Die MIC ermöglicht, den Trend der Entstehung von AB-Resistenzen in der Zeit zu beobachten (z.B. in einem Betrieb/Provinz/Region)



Worum geht es?

6. MIC – Verbünden wir uns gegen die AB-Resistenz?



Selezioni effettuate

Accettazioni dal 02/01/2017 al 31/12/2018

— Cancella selezioni

Specie: Tutte

Tipo di analisi: Tutte

Specie batterica: Tutte

Provincia: Tutte

Regione: Tutte



Apimondia 2019, dal 13 al 15
febbraio a Roma

[Tutte le news >](#)

IZSVe Mailing List



Grazie alla mailing list puoi rimanere
aggiornato sulle attività dell'Istituto,
i corsi e gli eventi organizzati,
i servizi offerti.

[Iscriviti >](#)

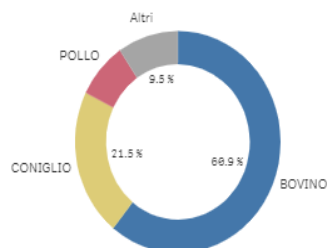
N° allevamenti testati

2.846^{7.170}
N° accettazioni

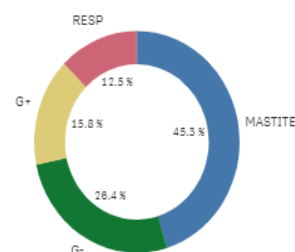
N° MIC eseguite

10.914³⁶
N° specie batteriche

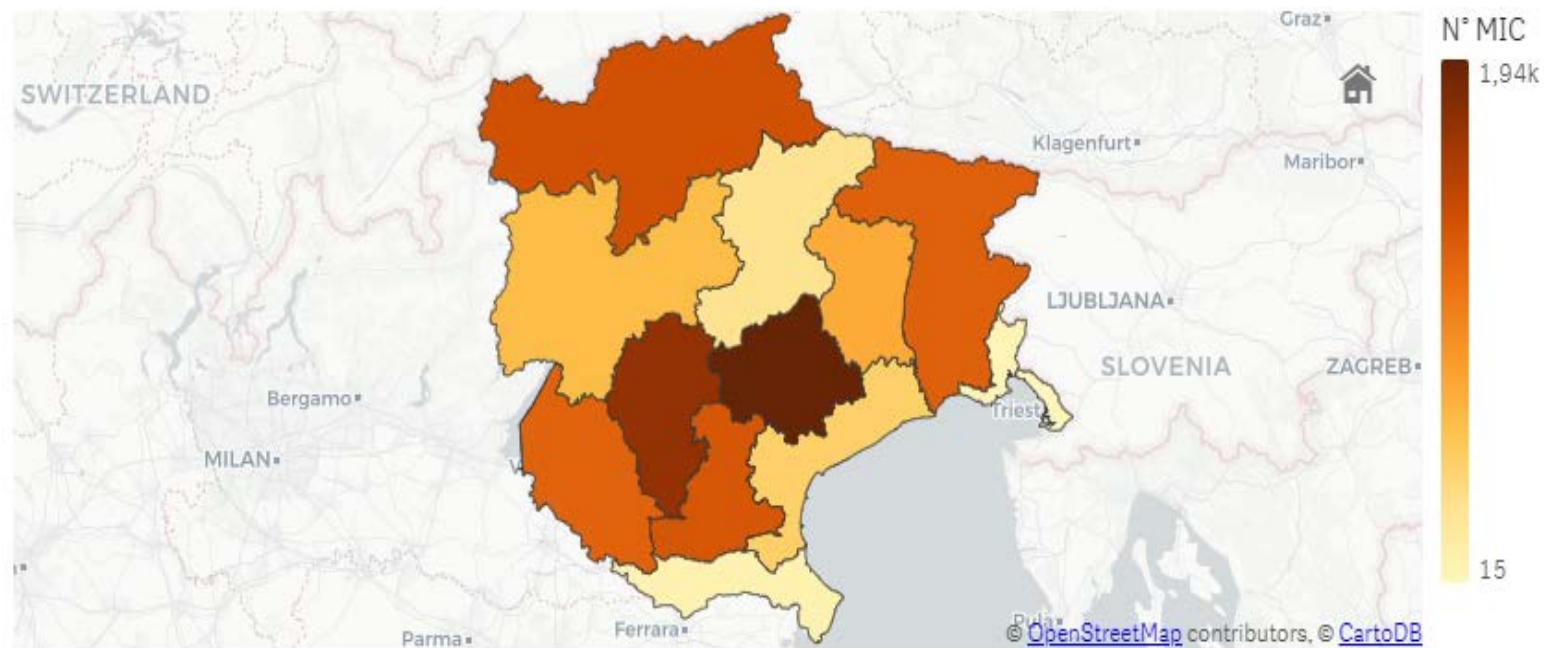
Distribuzione per specie delle MIC eseguite



Distribuzione di MIC eseguite per pannello di anti...

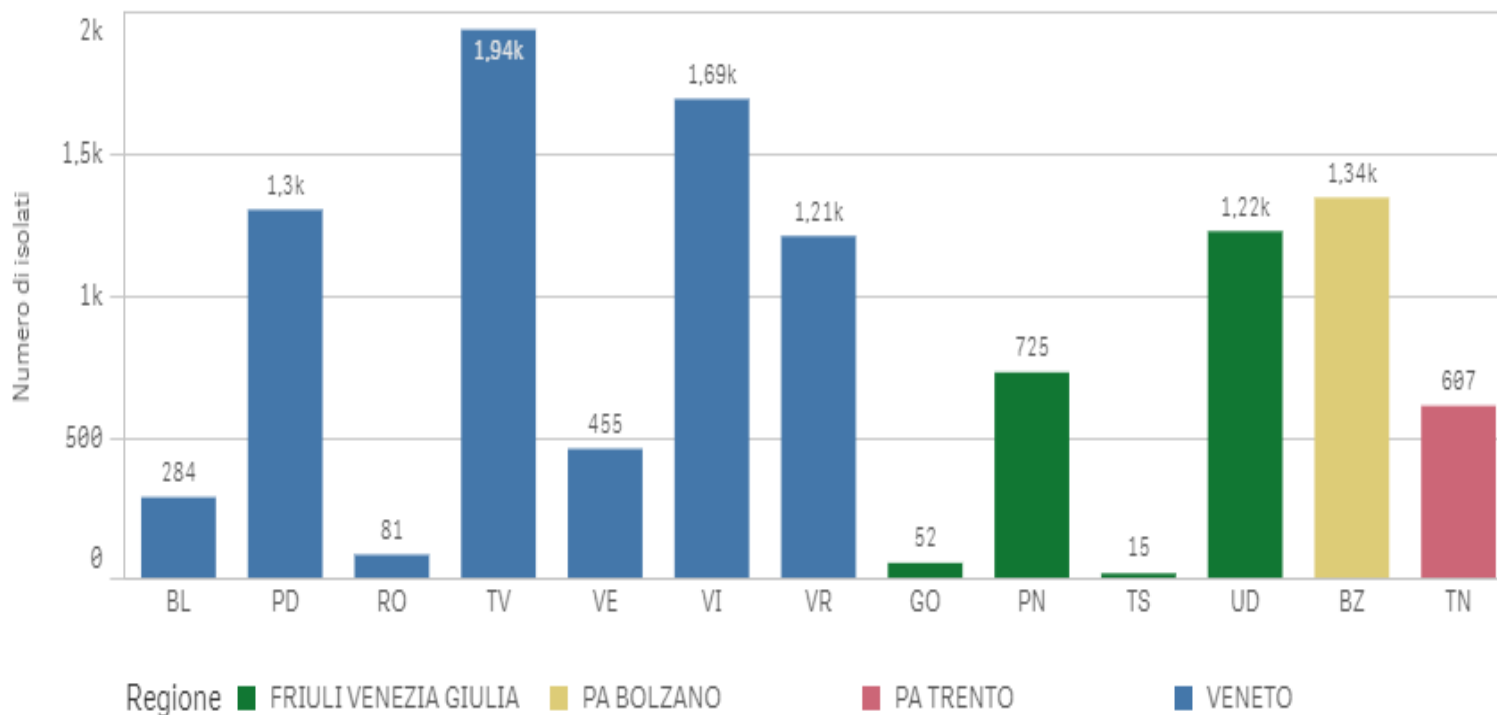


Distribuzione territoriale delle MIC eseguite



Anzahl der MHKs nach Provinz

Numero di MIC eseguite per provincia



MHKs bezogen auf die Tierart «Rind»

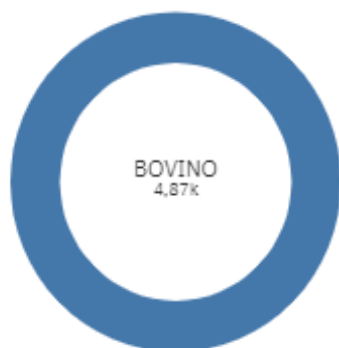
N° allevamenti testati

1.747^{3.337}
N° accettazioni

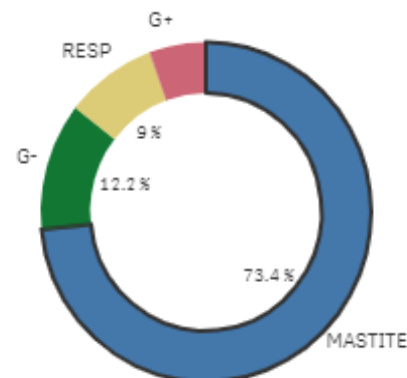
N° MIC eseguite

4.872²³
N° specie batteriche

Distribuzione per specie delle MIC eseguite



Distribuzione di MIC eseguite per pannello di anti...



MHKs bezogen auf die Krankheit «Mastitis»

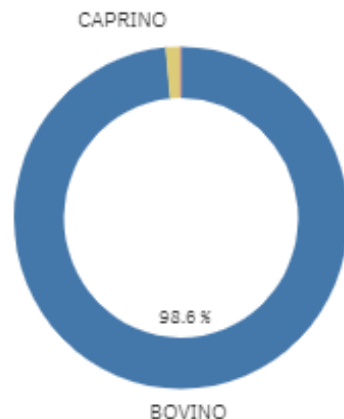
N° allevamenti testati

1.778^{3.404}
N° accettazioni

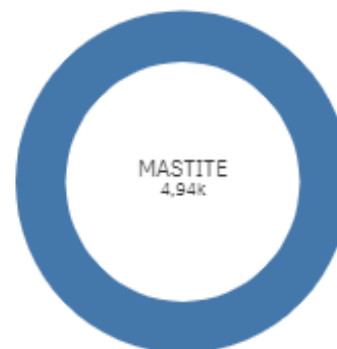
N° MIC eseguite

4.943²⁴
N° specie batteriche

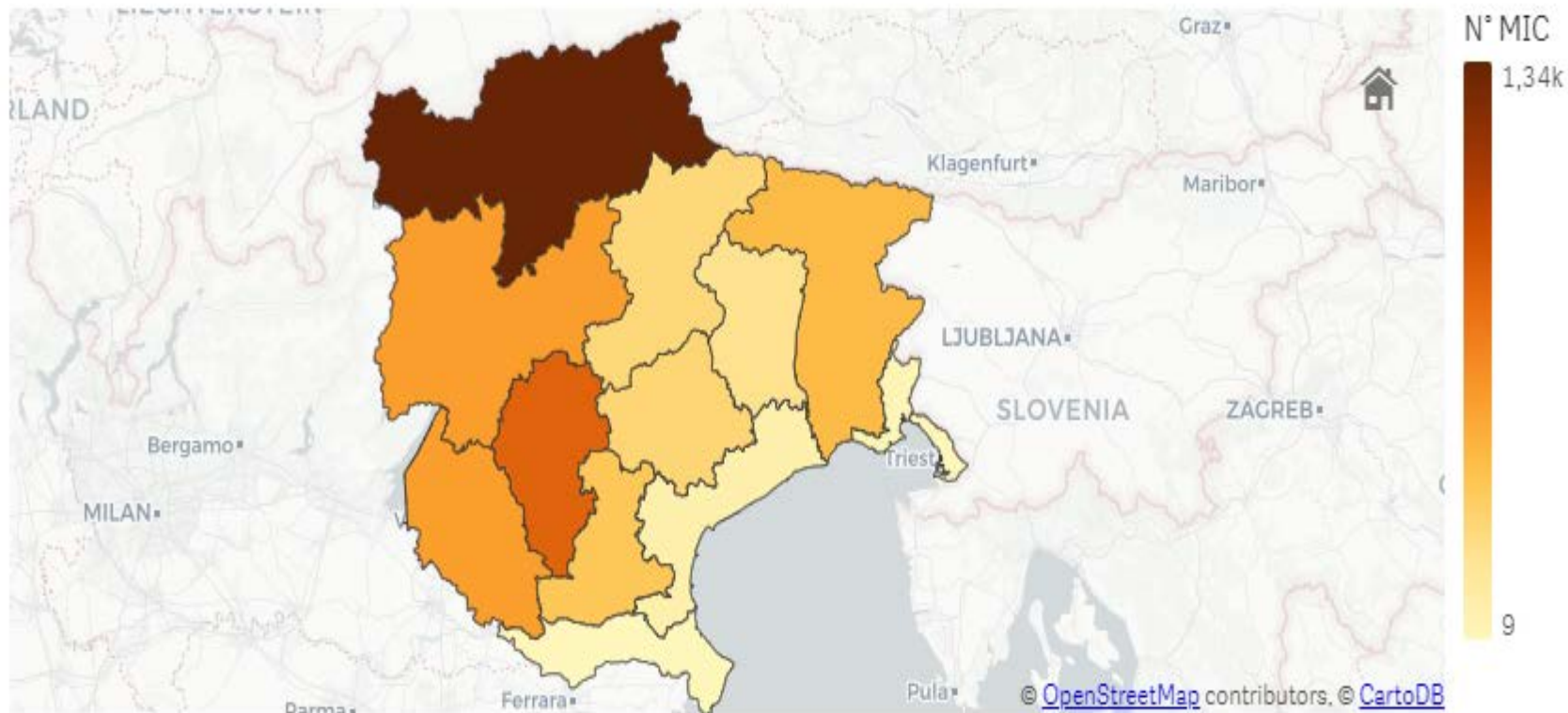
Distribuzione per specie delle MIC eseguite



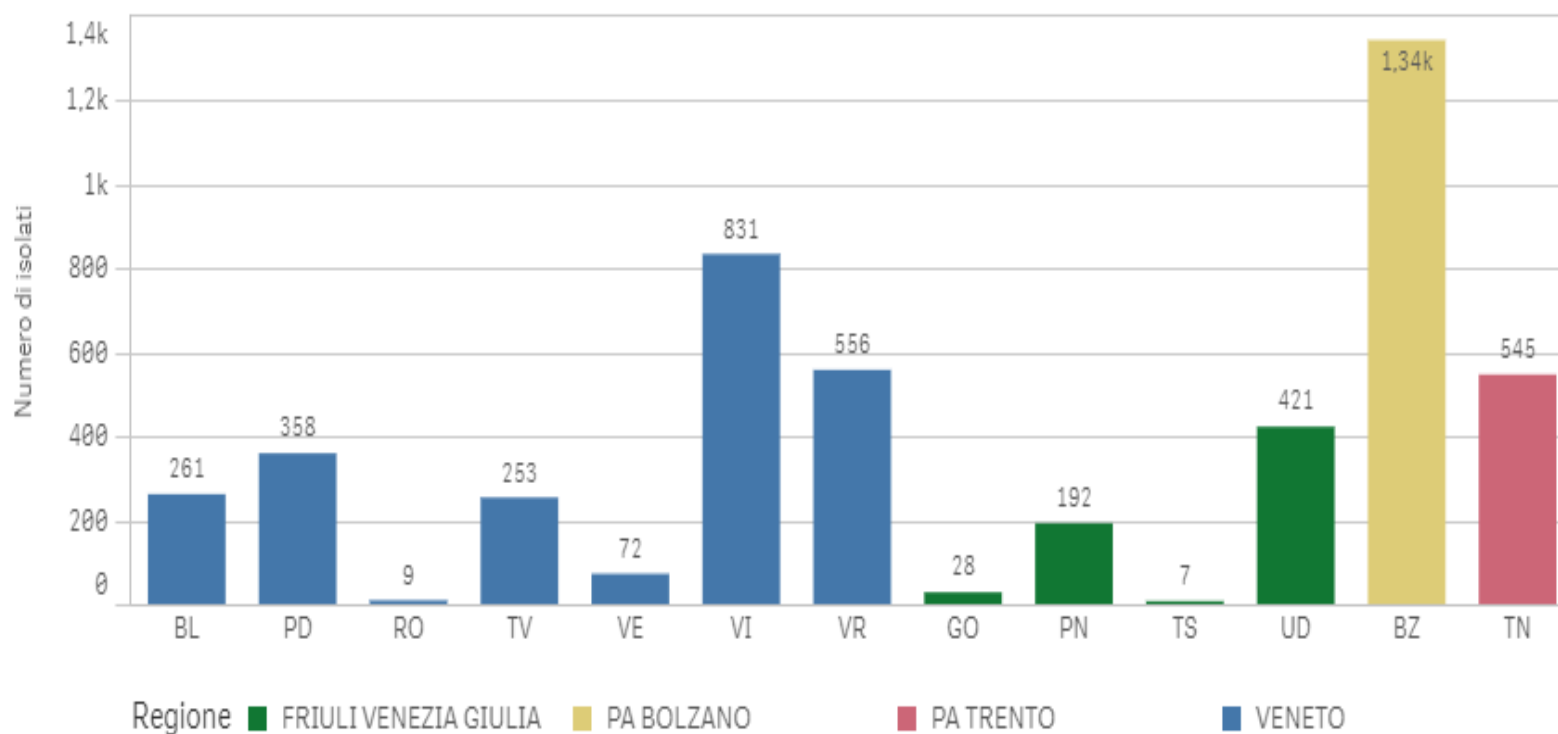
Distribuzione di MIC eseguite per pannello di anti...



Distribuzione territoriale delle MIC eseguite

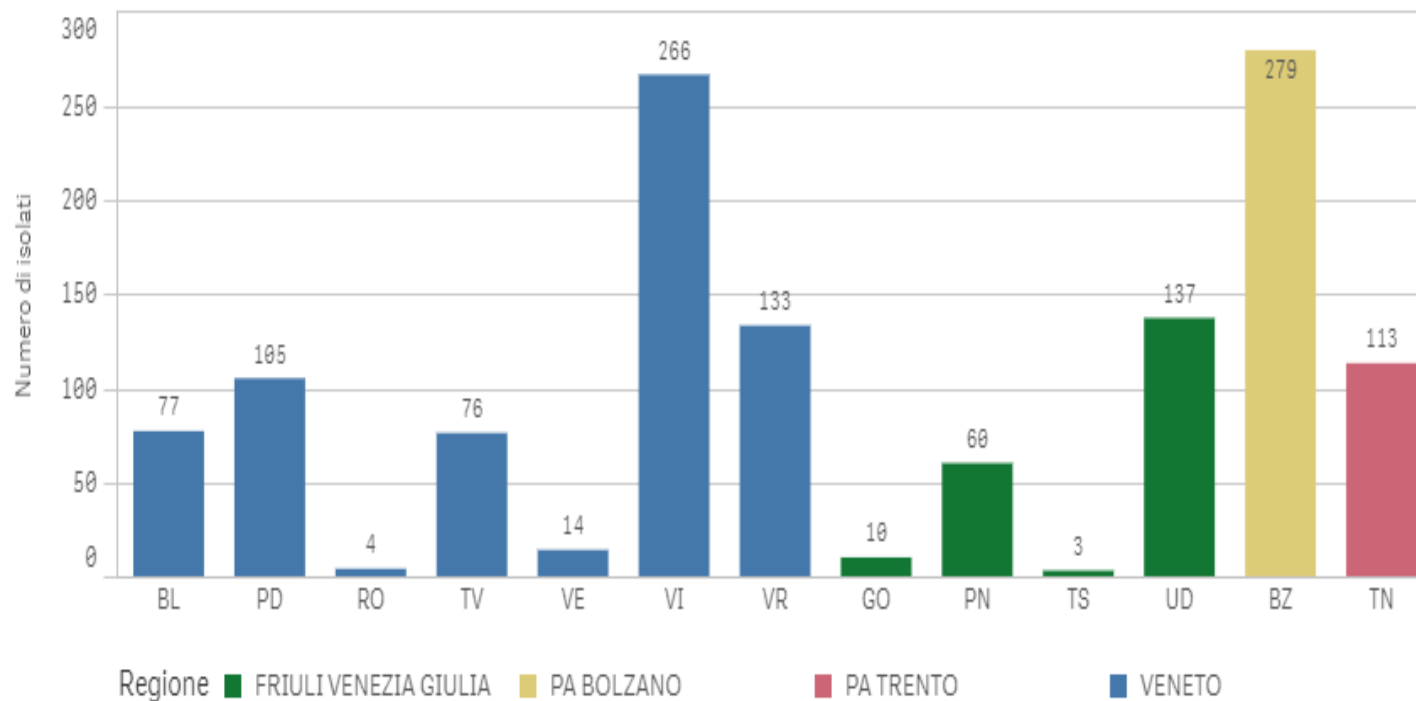


Numero di MIC eseguite per provincia



Bsp. – *Streptococcus uberis* – im «Triveneto»

Numero di MIC di *STREPTOCOCCUS UBERIS* eseguite per provincia

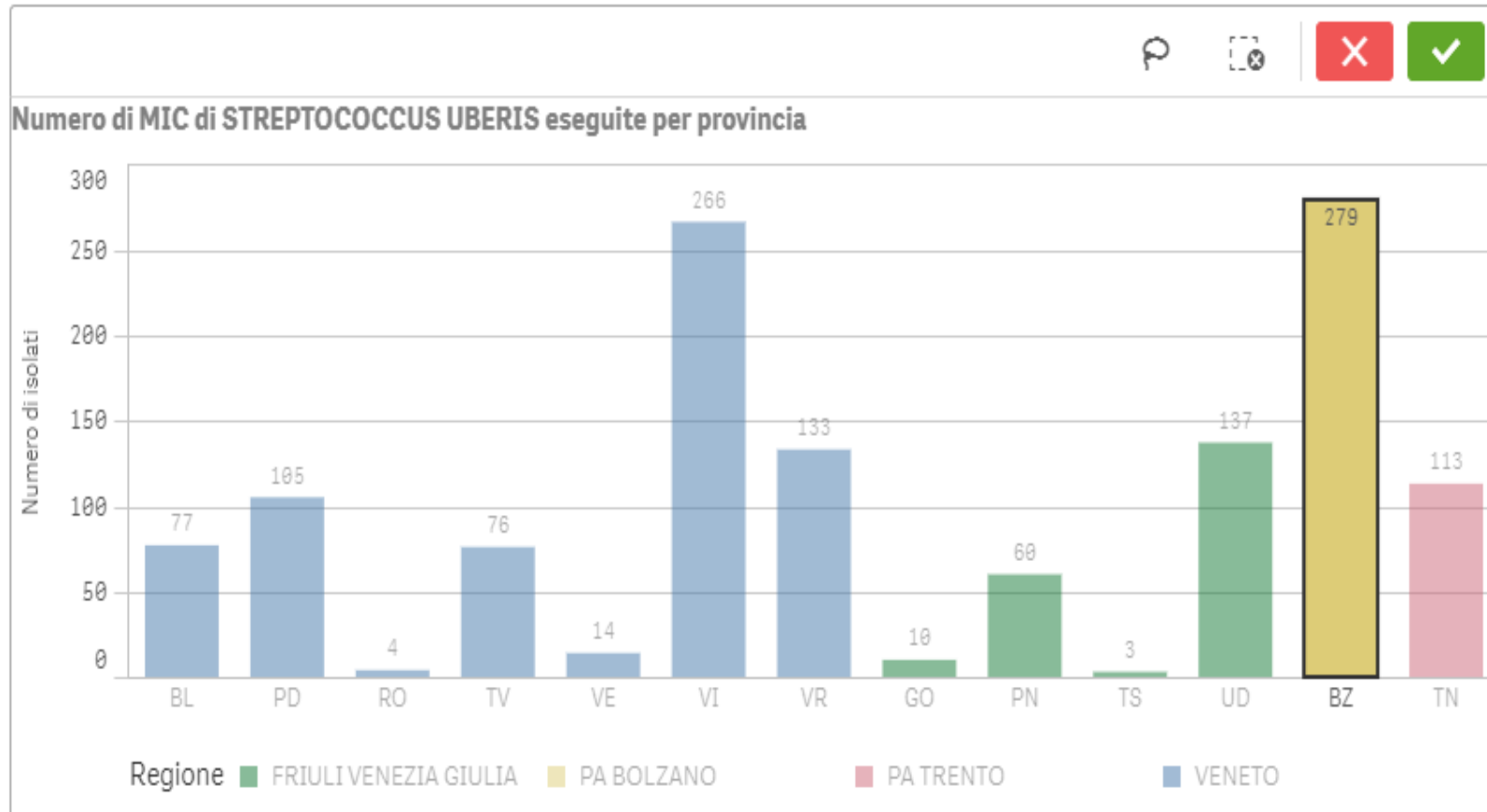


Tot.: 1.275 Isolate

...	✓
Q Specie batterica	
ENTEROCOCCI	
ESCHERICHIA COLI	
KLEBSIELLA	
PASTEURELLA SPP.	
PSEUDOMONAS SPP.	
SERRATIA SPP.	
STAPHYLOCOCCUS (C...	
STAPHYLOCOCCUS (C...	
STREPTOCOCCI AM...	
STREPTOCOCCUS B	
STREPTOCOCCUS UB... ✓	
ACTINOBACILLUS PL...	
BORDETELLA BRONC...	
CLOSTRIDIUM PERFR...	
CLOSTRIDIUM SORDE...	
CLOSTRIDIUM SPIRO...	
ENTEROCOCCUS CEC...	

Numero e proporzione di STREPTOCOCCUS UBERIS isolati resistenti (R) per an...

Antibiotico ▼	Misure			
	#MIC	R	%R	#ALLEVAM
Amoxicillina/Ac clavulanico	1273	11	0,86%	841
Ampicillina	1275	18	1,41%	843
Cefazolina	1268	45	3,55%	839
Cefoperazone	1276	33	2,59%	842
Cefquinome	1277	15	1,17%	843
Enrofloxacin	686	16	2,33%	493
Eritromicina	1270	323	25,43%	841
Gentamicina	1158	159	13,73%	787
Kanamicina	686	0	0,00%	493
Kanamicina/Cefalessina	111	0	0,00%	96
Lincomicina	685	335	48,91%	493
Marbofloxacin	589	0	0,00%	468
Oxacillina	1275	423	33,18%	843
Penicillina	1275	27	2,12%	842
Pirlimicina	584	216	36,99%	463
Rifampicina	685	72	10,51%	493
Spiramicina	688	156	22,67%	494
Tilosina	682	317	46,48%	490
Trimethoprim/Sulfamethoxazolo	687	54	7,86%	493



Anzahl der MHKs auf *Strep. uberis* und %ueller Anteil an resistenten Isolaten von *Strep. uberis* in Südtirol

Q Specie batterica

STREPTOCOCCUS UB... ✓

ENTEROCOCCI

ESCHERICHIA COLI

KLEBSIELLA

PSEUDOMONAS SPP.

SERRATIA SPP.

STAPHYLOCOCCUS (C...

STAPHYLOCOCCUS (C...

STREPTOCOCCI AM...

STREPTOCOCCUS B

ACTINOBACILLUS PL...

BORDETELLA BRONC...

CLOSTRIDIUM PERFR...

CLOSTRIDIUM SORDE...

CLOSTRIDIUM SPIRO...

ENTEROCOCCUS CEC...

GALLIBACTERIUM AN...

Numero e proporzione di STREPTOCOCCUS UBERIS isolati resistenti (R) per an...

Antibiotico ▼	Misure			
	#MIC	R	%R	#ALLEVAM
Amoxicillina/Ac clavulanico	278	0	0,00%	231
Ampicillina	279	4	1,43%	231
Cefazolina	273	18	6,59%	228
Cefoperazone	279	11	3,94%	231
Cefquinome	279	4	1,43%	231
Enrofloxacin	137	8	5,84%	125
Eritromicina	279	77	27,60%	231
Gentamicina	270	46	17,04%	226
Kanamicina	137	0	0,00%	125
Kanamicina/Cefalessina	9	0	0,00%	9
Lincomicina	137	60	43,80%	125
Marbofloxacin	142	0	0,00%	125
Oxacillina	279	91	32,62%	231
Penicillina	279	8	2,87%	231
Pirlimicina	142	54	38,03%	125
Rifampicina	137	25	18,25%	125
Spiramicina	137	37	27,01%	125
Tilosina	137	77	56,20%	125
Trimethoprim/Sulfamethoxazolo	137	24	17,52%	125



username

password

LOGIN

Ein großer Dank geht an:

- Die MIC-Arbeitsgruppe um unseren Departmentleiter Gaddo Vicenzoni:
 - Luca Bano – Treviso
 - Antonio Barberio – Vicenza/Legnaro (PD)
 - Salvatore Catania – Verona/Legnaro (PD)
 - Monia Cocchi – Udine
 - Eliana Schiavon – Legnaro (PD)
 - Denis Vio – Pordenone

Und natürlich an alle Zuhörer, die an dieser Tagung teilnehmen