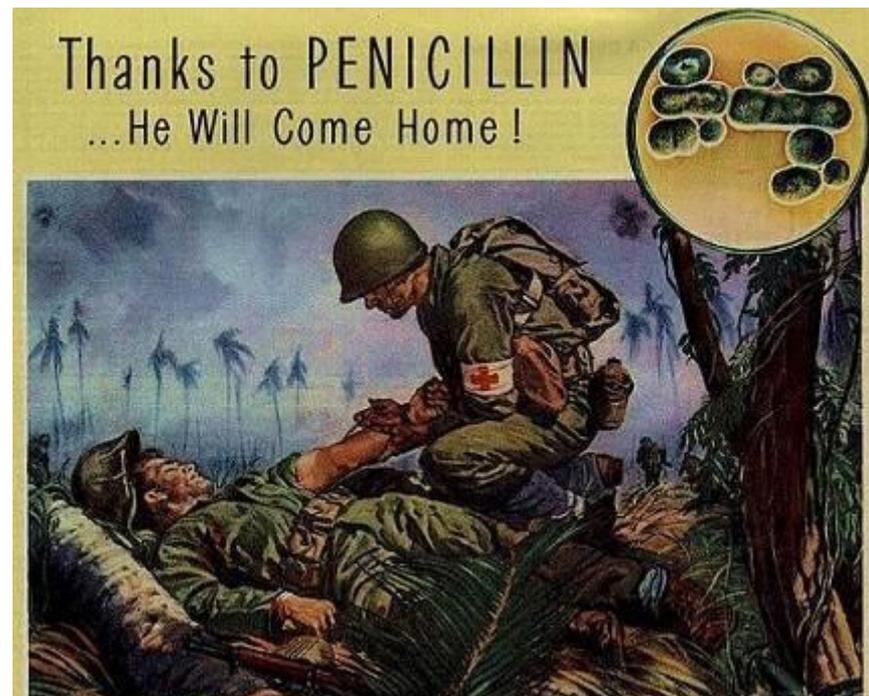


Antibiotikaresistenz: Sachstand, Problemaufriss, derzeitige Lösungsansätze

Prof. Dr. Lothar H. Wieler
Berlin, 23. November 2016

Antibiotika in der Medizin: eine Erfolgsgeschichte

- 1897: Ernest Duchesne beobachtet antimikrobielle Effekte von *Penicillium glaucum* gegenüber bakteriellen Kulturen in infizierten Tieren
- 1928: Alexander Fleming kann belegen dass eine von *Penicillium notatum* gebildete Substanz für die antibakterielle Aktivität verantwortlich ist (Penicillin)



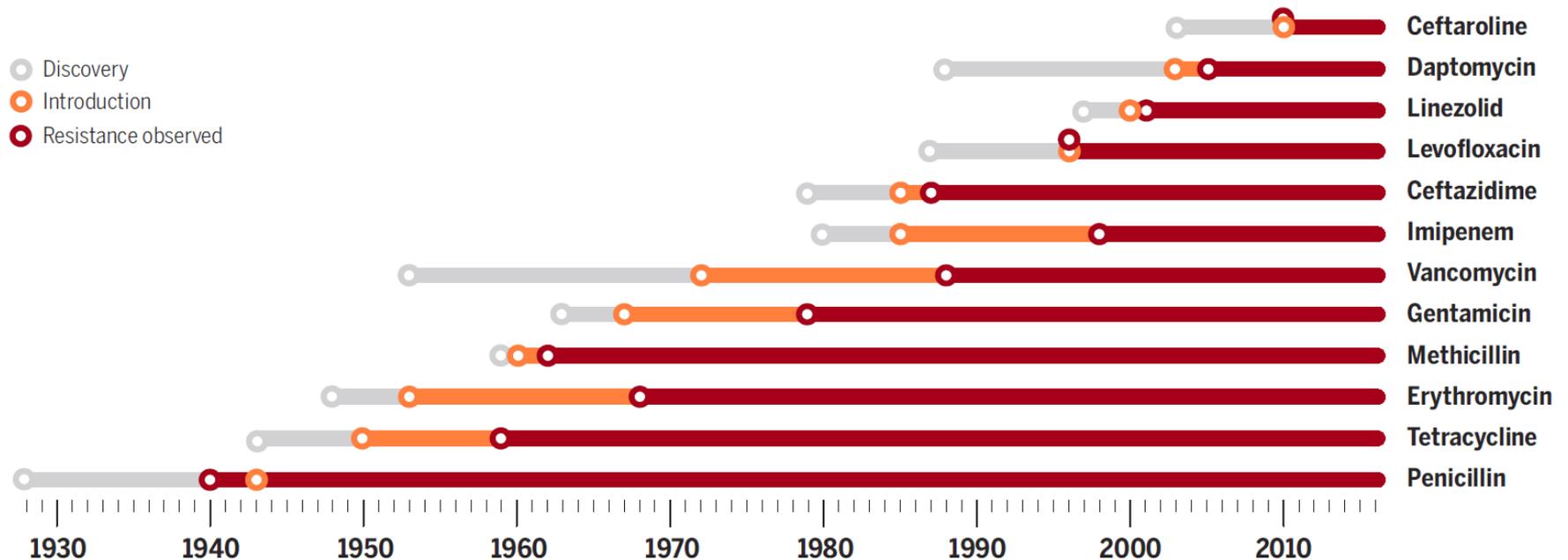
Quelle: Wikipedia



Einsatz von Antibiotika = Resistenz

The rise of resistance

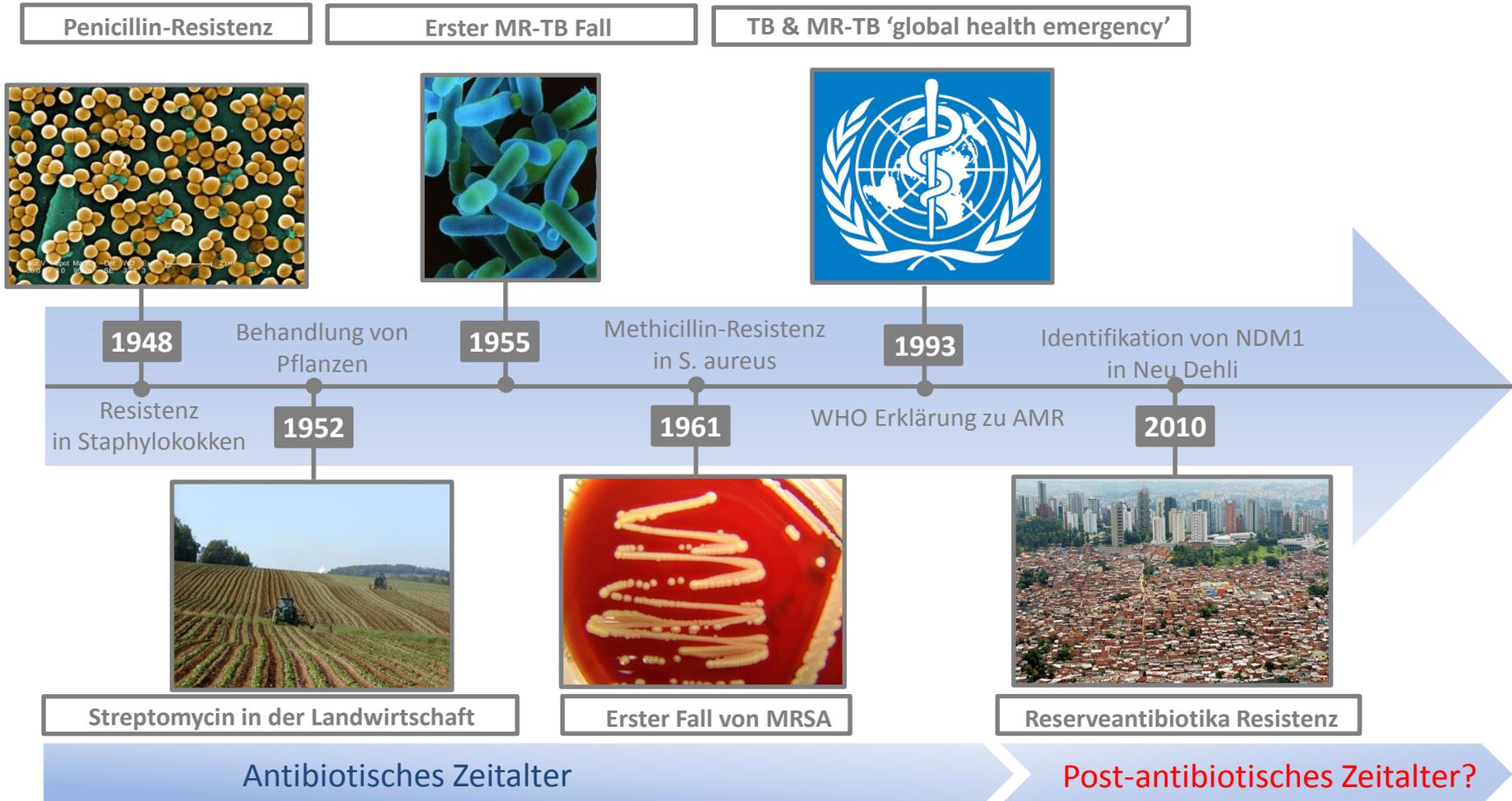
Bacteria have developed resistance to every antibiotic discovered so far, sometimes even before the drug reached the market. The appearance of resistance does not mean that a drug has become completely useless.



Science, 13.05.2016; Kai Kupferschmidt

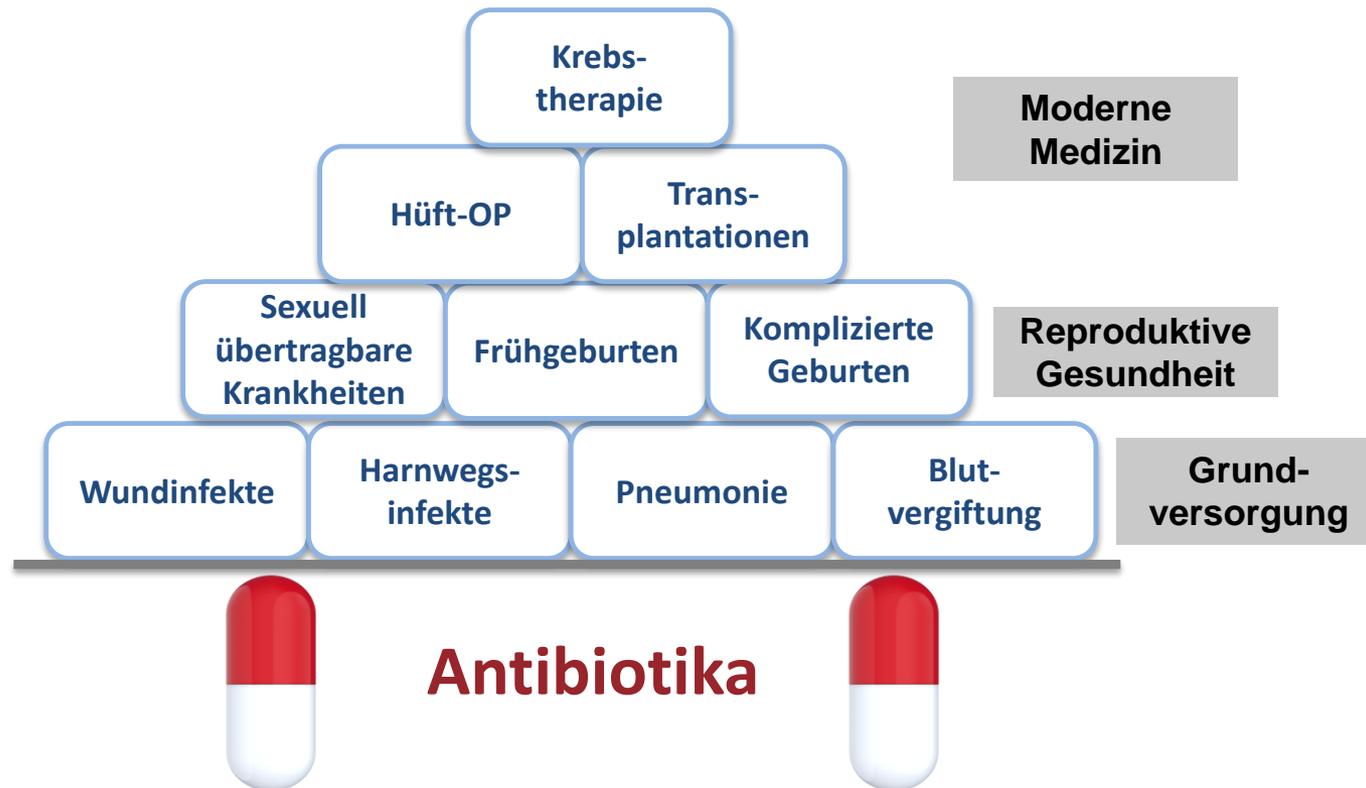


Massiver Einsatz von Antibiotika beschleunigt die Anreicherung und Ausbreitung von resistenten Erregern





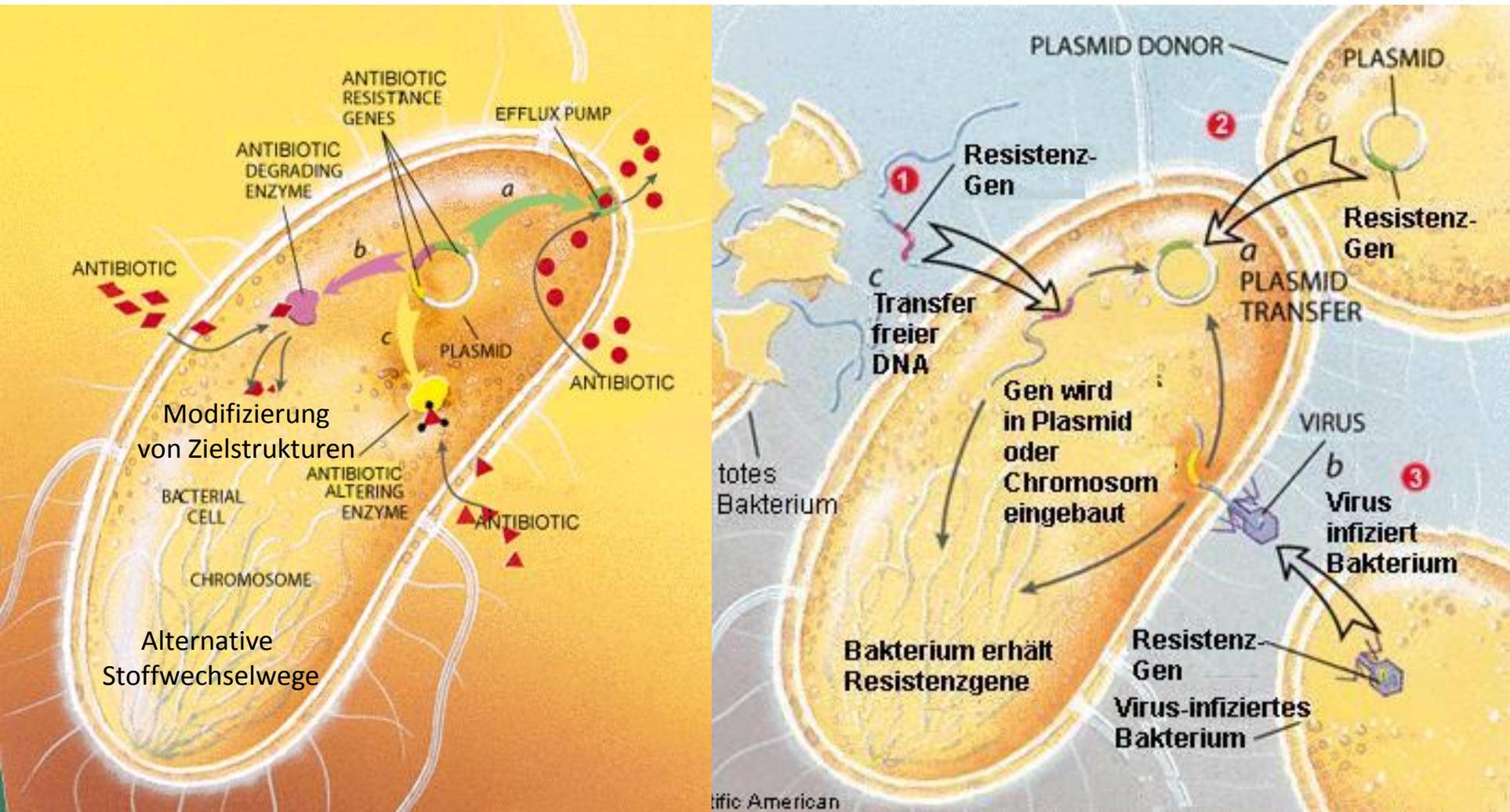
Die Bedeutung von Antibiotika für die Gesundheitsversorgung



Grafik übernommen von Prof. O. Cars

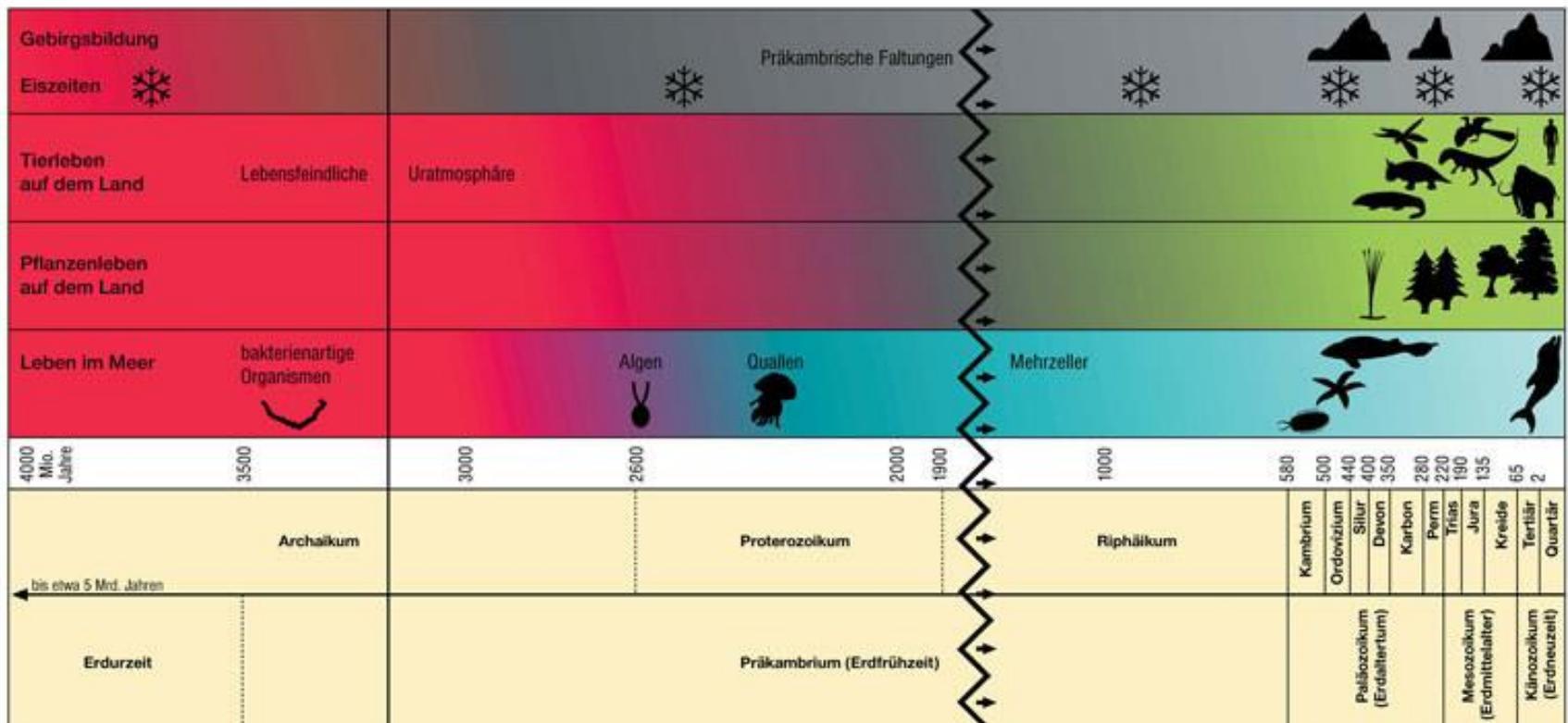


Bakterielle Antibiotika-Resistenz: Mechanismen und Transfer



Quelle: Spencer, *Sci American* (2006; modifiziert)

Erdgeschichte: Der juvenile Homo sapiens, die steinalten Bakterien





Der Ursprung der Antibiotikaresistenz

- Manche Resistenzmechanismen sind mehrere Milliarden Jahre alt
- Resistenzen gegen viele noch unentdeckte Antibiotika existieren möglicherweise bereits seit vielen Tausend Jahren



Neue Medikamente gewähren uns einen Aufschub, aber sie lösen nicht das Problem der Antibiotikaresistenz!



Der „Superorganismus“ Mensch: 4×10^{13} eigene Zellen und 8×10^{14} bakterielle Zellen



ELSEVIER

Editorial

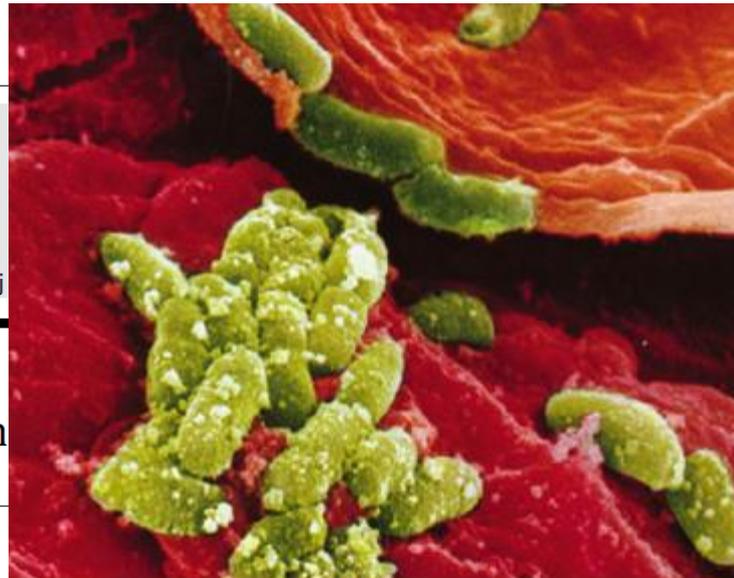
The human superorganism

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 August 2009

Accepted 14 August 2009

**Bakterien auf der Haut**

Bakterien sind nützlich, indem sie den Körper vor gefährlichen Eindringlingen schützen. Sogar nach dem Waschen können bestimmte Bereiche noch bis zu drei Millionen Bakterien pro Quadratzentimeter beherbergen.

www.FORUMGesundheit.at

our resident microbial communities. These prokaryote cells outnumber our own cells by a factor of ten and contain at least ten times more DNA than our own genome. In exchange for food and shelter, this symbiont provides us, the host, with metabolic functions far beyond the scope of our own physiological capabilities. In this respect the human body can be considered a superorganism; a communal group of human and microbial cells all working for the benefit of the collective – a view which most certainly attains liberation from self.

be found in the degree to which he has
 self was restricted to our own bodies;
 the era of omics technologies and sys-
 tions of our own core being to include

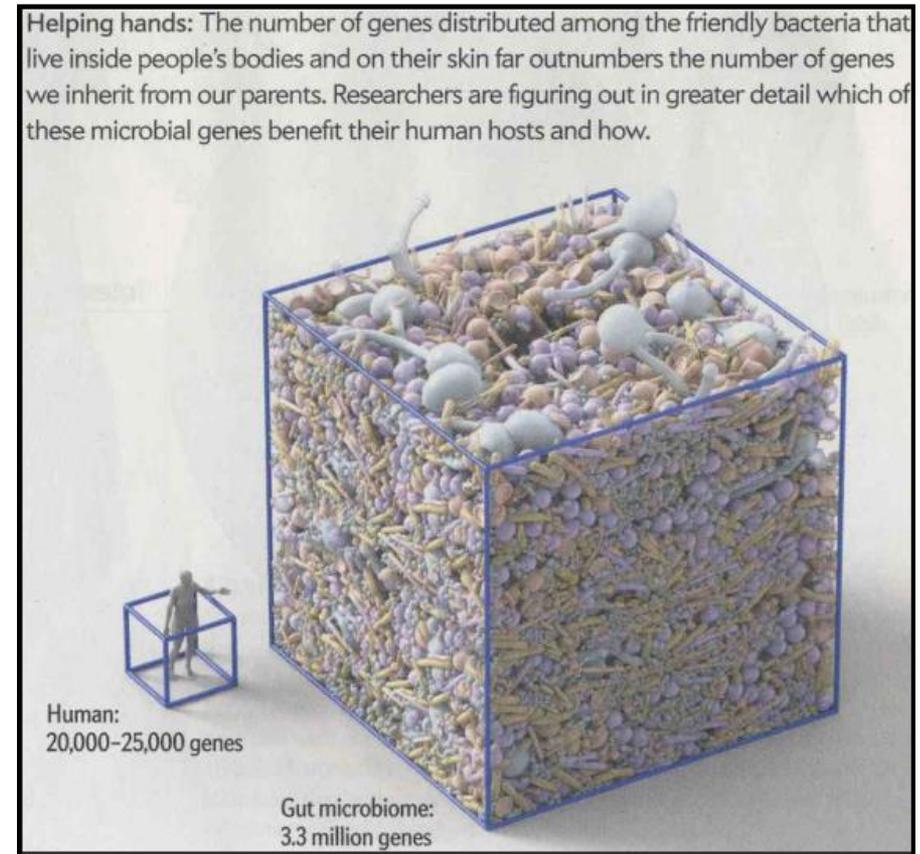
© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Sleator, Med Hypoth (2010)



Der Effekt von Antibiotika auf den Patienten

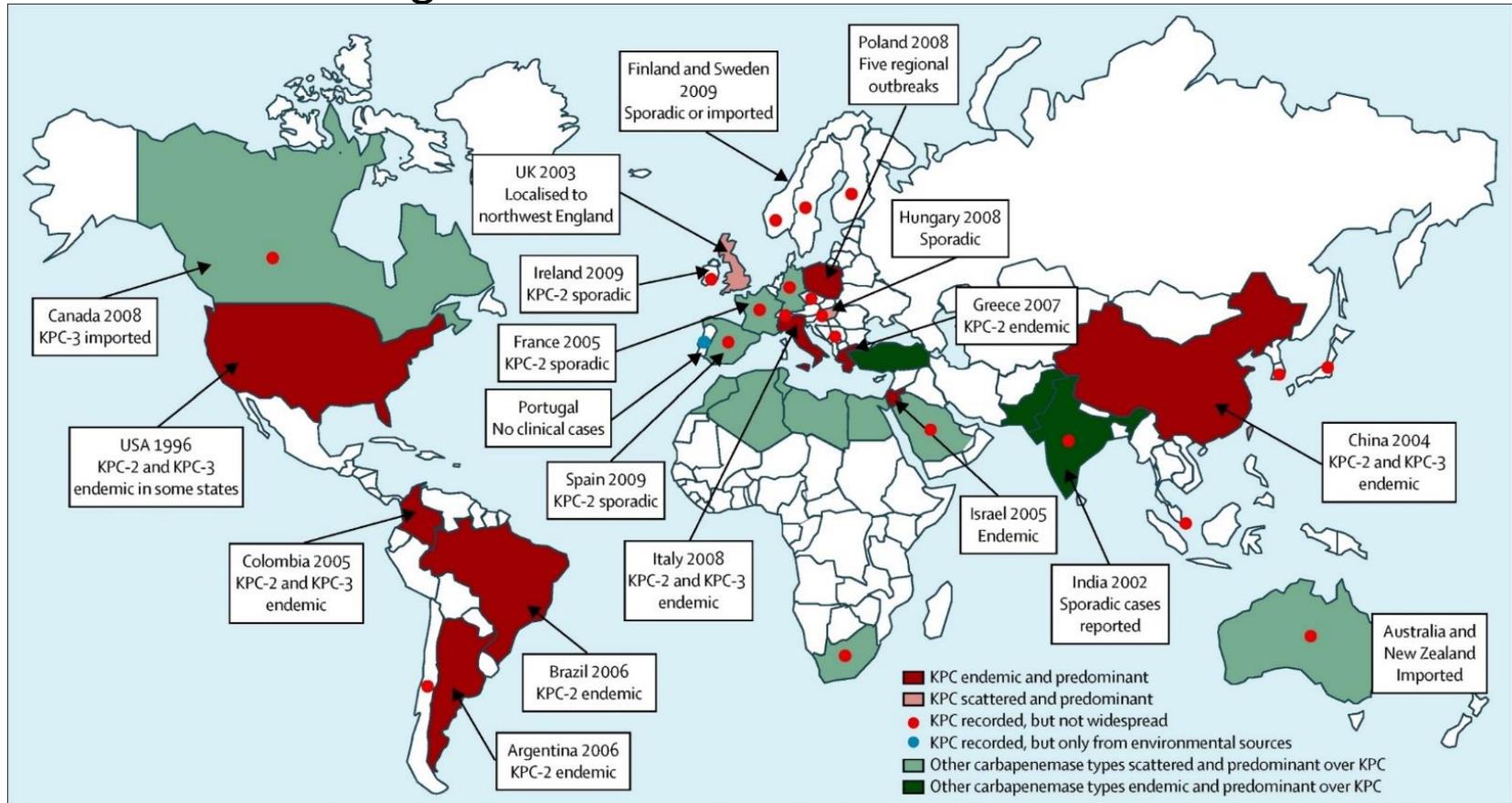
- Langfristiger Effekt von Antibiotika auf das Mikrobiom ist nach wie vor unklar
- Der menschliche Körper ist von 20 mal so vielen Bakterien besiedelt wie er Körperzellen hat
- Antibiotika haben offensichtlich Auswirkungen auf die Komposition des Mikrobioms



Time Magazine (2012)

Antibiotikaresistenz als globale Herausforderung

- Antibiotikaresistenz verteilt sich in einer zunehmend globalisierten Welt über Landesgrenzen und Kontinente hinaus



Resistenz von *Klebsiella pneumoniae* gegen Carbapeneme

Quelle: *Lancet Infect Dis*, Volume 13 (9) 2013, 785–796

Resistenztransfer durch internationale Reisen

- Tourismus und Handel machen Reisende zu Reservoirs (Trägern) für resistente Erreger, die im Mikrobiom mitgeführt werden und oft monatelang nachgewiesen werden können

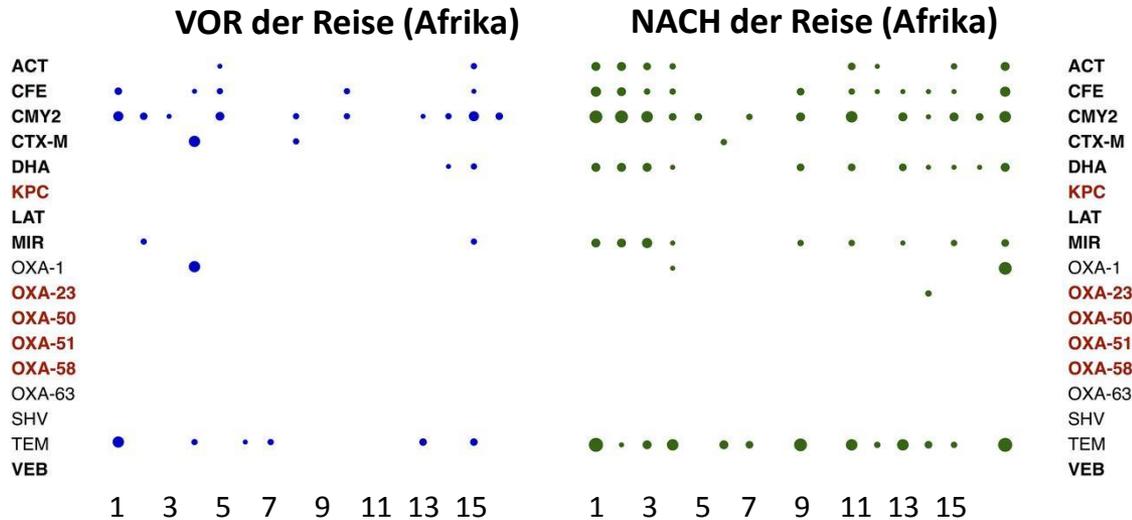


Übersicht über Flugrouten zwischen mehr als 6000 Flughäfen weltweit (2012)*

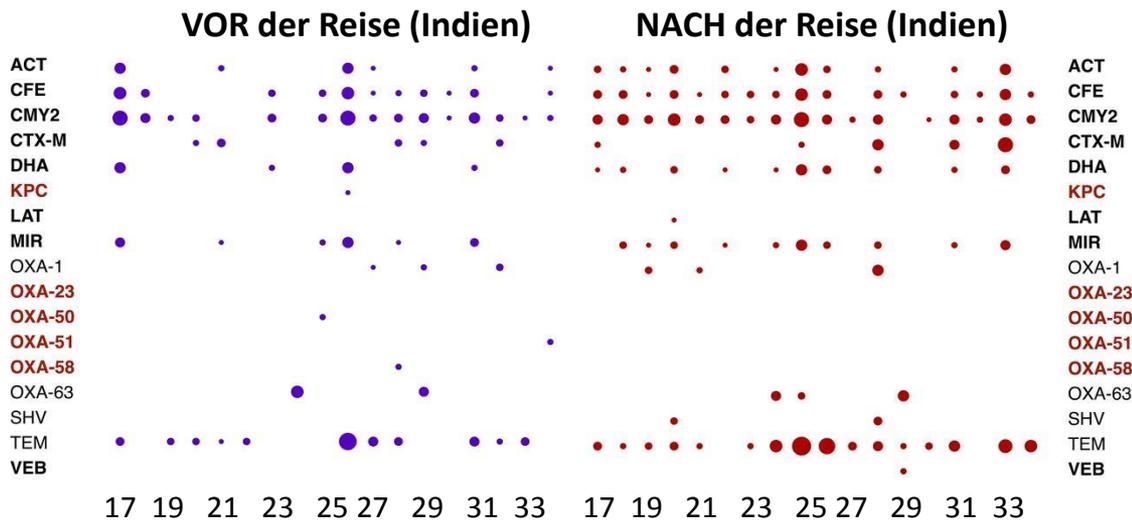
*Karte erstellt durch openflights.org



Globalisierung: Darm-Mikrobiom Vehikel für bakterielle Resistenzgene (Besiedlung)



34 Austauschschüler



Schwarz: β -Laktamase-Gene
Rot: Carbapenemasen

Bengtsson-Palme et al., *Antimicrob Ag Chemother* (2015)



Antibiotikaresistenz: die Folgen in Europa (ECDC)

Mind. 25.000 Todesfälle/Jahr durch AB-resistente Bakterien!



- ➔ Unterschätzt realen Effekt: Schätzung für jährliche Kosten in den USA belaufen sich auf \$21 – \$34 Mrd (aber: andere Finanzierung des Gesundheitssystems)
- ➔ ECDC-Berechnung berücksichtigt nur eine kleine Anzahl an Erregern, für die valide Daten vorliegen, und ist deswegen sehr konservativ berechnet

Quelle: ECDC, EMA, *Joint Technical Report The bacterial challenge: time to react* (2009), Stockholm



Schätzungen wichtiger jährlicher Infektionskennzahlen im int. Vergleich

	Deutschland	Frankreich	Niederlande	EU	USA
Einwohnerzahl 2013	81 Mio	66 Mio	17 Mio	506 Mio	316 Mio
Teilnehmende Krankenhäuser an nationaler Prävalenzstudie	Repräsentative Stichprobe: 46 [3]	Repräsentative Stichprobe: 54 [3]	Repräsentative Stichprobe: 33 [3]	905 [3]	183 [4]
Prävalenzrate nosokomialer Infektionen*	5,0% [3]	4,9% [3]	7,4% [3]	5,7% [3]	4,0% [3]
Patienten mit nosokomialer Infektion (A)	400 000–600 000 [7], repräsentative ECDC-Stichprobe: 600 000 [3]	324 000 [3]	75 000 [3]	3,2 Mio [3]	648 000 [4]
Anzahl der infolge einer nosokomialen Infektion verstorbenen Patienten (A)	ca. 10 000–15 000 [6] bzw. < 6000 (Abschätzung nach [14])	ca. 3500 [14]	keine Angabe	ca. 37 000 #	keine Angabe
Anzahl der infolge einer Infektion mit MRE verstorbenen Patienten (D, E, F)	1000–4000 §	keine Angabe	keine Angabe	ca. 25 000 ##	ca. 23 000 ###

* Patienten mit nosokomialer Infektion aus vorangegangener Behandlung sind eingerechnet.

§ Hier handelt es sich um eine Schätzung analog zu denen der CDC und der ECDC (siehe oben).

Das ECDC hatte auf der Basis einer Pilotstudie für die EU-weite Prävalenzstudie bereits eine Hochrechnung zur Gesamtzahl nosokomialer Infektionen durchgeführt [26]. Diese etwas höhere Zahl für Europa (4,1 Mio. vs. 3,2 Mio.) und die auf dieser Basis hochgerechte Anzahl der infolge einer nosokomialen Infektion Verstorbenen (37 000) findet sich auf der ECDC-Webseite [27].

Das ECDC hat in seinem Technischen Report 2009 die Anzahl der infolge einer Infektion mit MRE in Europa Verstorbenen mit 25 000 jährlich kalkuliert [28].

Das CDC hat 2013 einen analogen Bericht vorgelegt, der von ca. 23 000 infolge einer Infektion mit MRE Verstorbenen in den USA pro Jahr ausgeht [29].

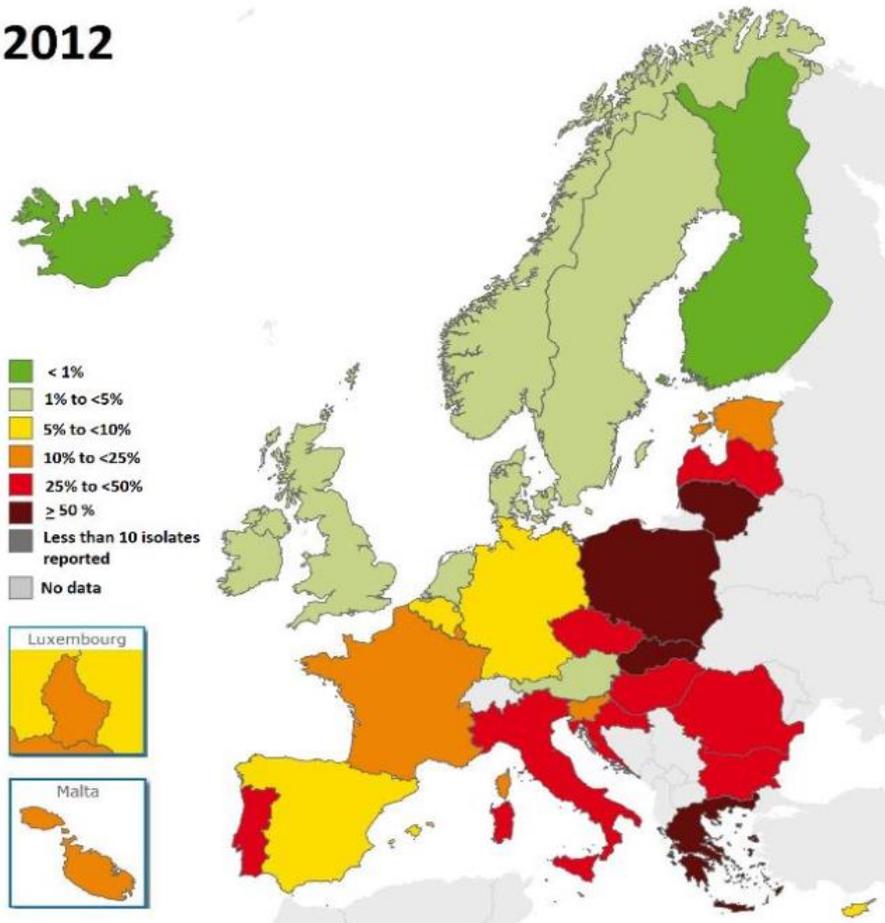
Quelle: Gastmeier et al., *Dt Medz Wochenschr* (2016)



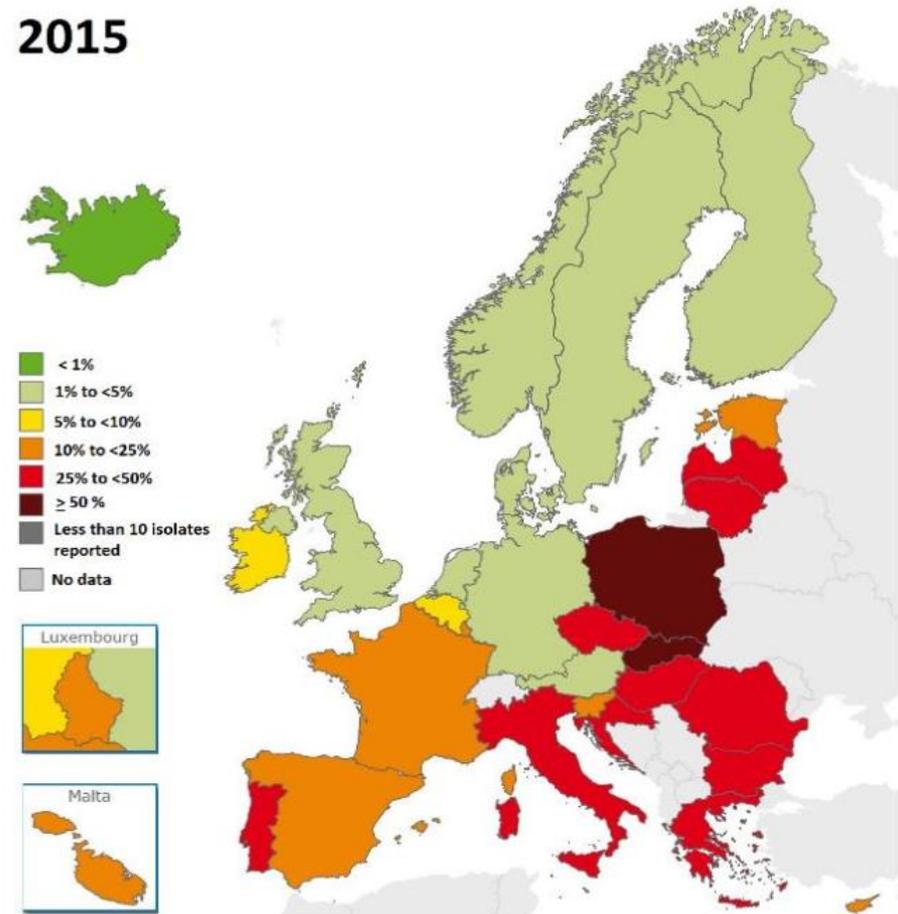
Klebsiella pneumoniae in Europa:

Anteil invasiver Isolate mit kombinierter Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluoroquinolone und Aminoglycoside

2012



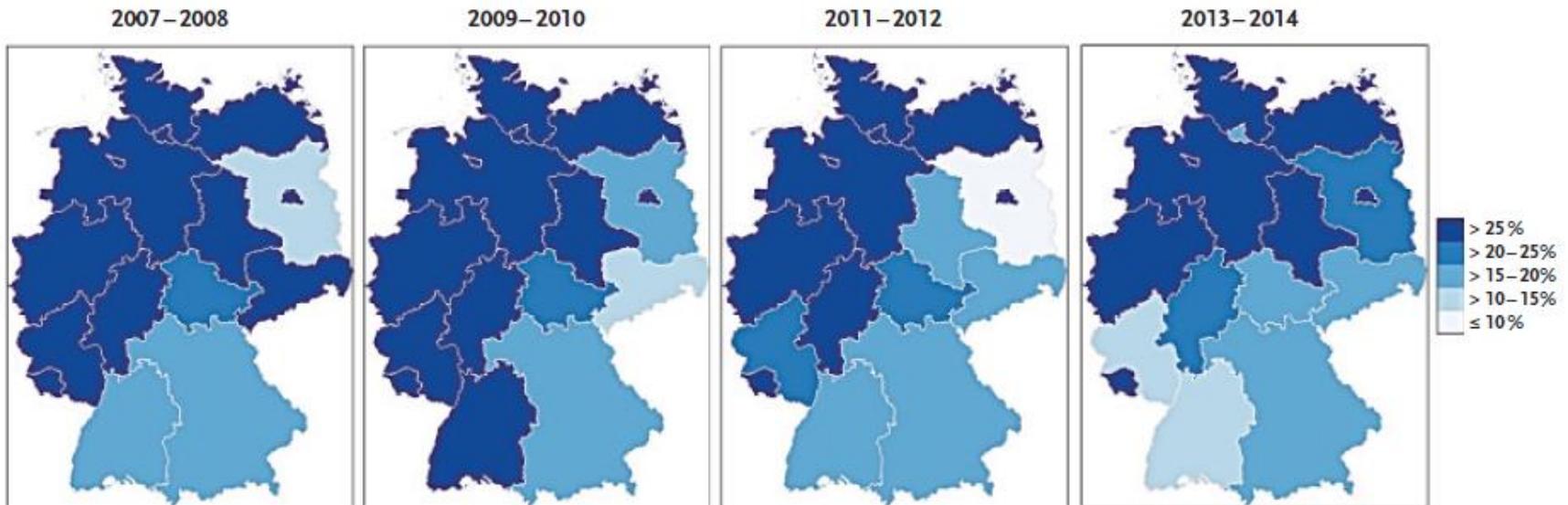
2015



Quelle: ECDC EARS-Net Summary 2016



Multi-resistente Erreger (MRE): Regionales Vorkommen bei nosokomialen Infektionen (ITS-KISS; OP-KISS)

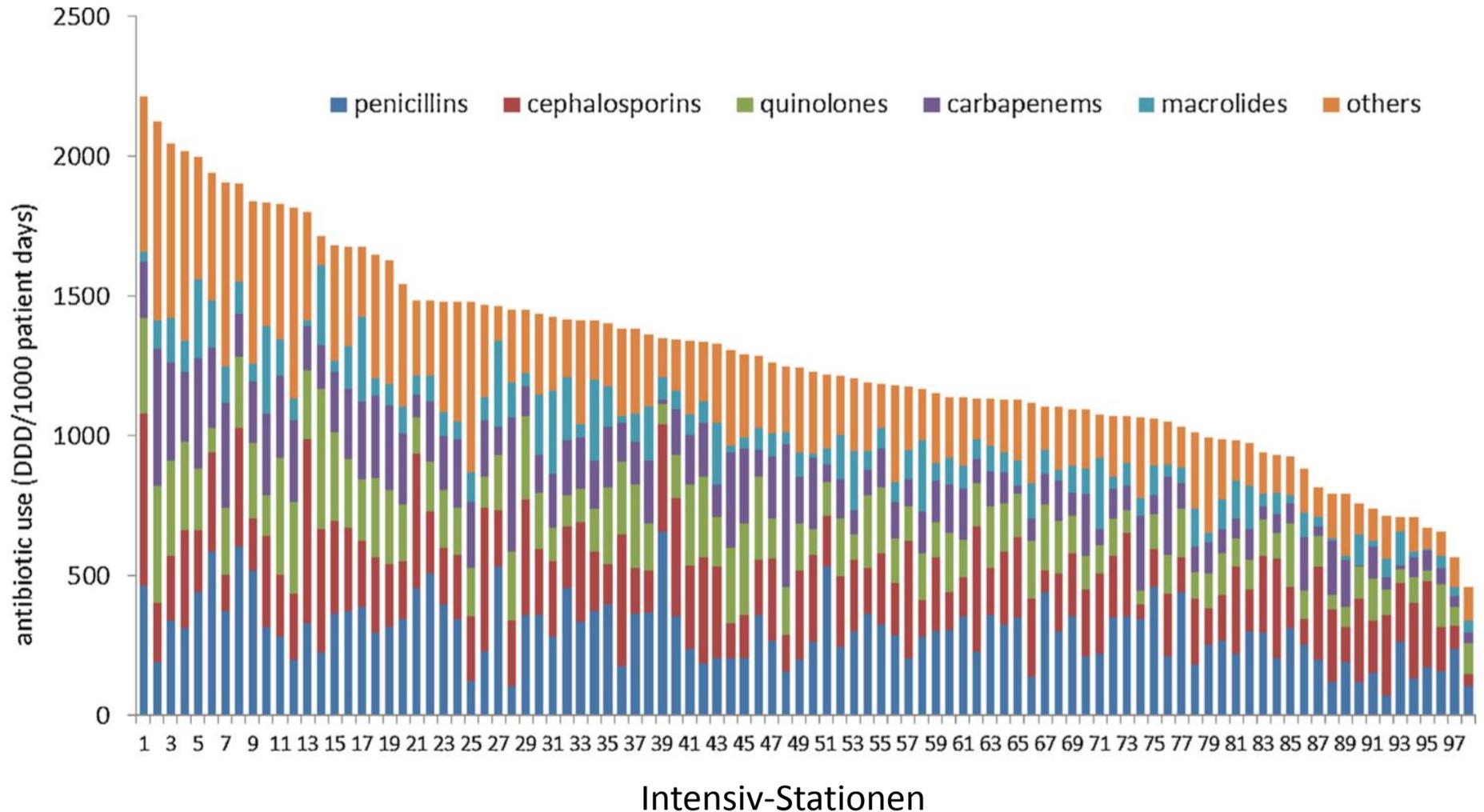


Methicillin-Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Quelle: *Epidem Bull* 06.06.2016



Antibiotikaverbrauch auf Intensiv-Stationen (KISS)



Quelle: Meyer et al., *Int J Med Microbiol* (2013)



Maßnahmen und Lösungsansätze: der globale Aktionsplan

- Der globale Aktionsplan der WHO benennt 5 zentrale Handlungsfelder:

GLOBAL ACTION PLAN
ON ANTIMICROBIAL
RESISTANCE



- 1 Awareness:** Allen Beteiligten vermitteln, wie sie zur Reduktion und Bekämpfung von AMR beitragen können
- 2 Surveillance:** Verbesserung der Datenlage, um das Ausmaß der Problematik besser einschätzen zu können
- 3 Hygiene & Prävention:** Reduktion der Anzahl von Infektionen (nicht nur solchen mit AMR)
- 4 Stewardship:** bessere Evidenz für den zielgenauen und effektiven Einsatz von Antibiotika generieren
- 5 Neue Antibiotika & Diagnostik:** Neue Geschäftsmodelle, um Investition in Forschung zu fördern



Die Internationale Perspektive: was wir gemeinsam leisten müssen

Zugang

zu effektiven
Antibiotika sichern

Schutz

der Effektivität
neuer und bereits
existierender
Medikamente



Innovation

Für neue Antibiotika,
Diagnostik, Impfstoffe,
Probiotika, Kommunika-
tionsmodelle etc.

Hoffman et al. (2015); Folie von JA Røttingen (modifiziert)



Global denken – lokal handeln

- Antibiotikaresistenz ist ein globales Problem, aber Daten zeigen, dass lokale Maßnahmen wirken können
- Ziel einer Antibiotikastrategie für die Zukunft: die Abhängigkeit von Antibiotika und ihren Gebrauch reduzieren
- DART 2020 als maßgebliche Strategie in Deutschland



**Wir können das Problem der Antibiotikaresistenz nicht lösen,
aber wir können dessen Auswirkung mindern!**



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

- Jeder Einsatz von Antibiotika reichert Resistenzen an
- Antibiotika sind ein essentieller Eckpfeiler der modernen Medizin
- Mikrobiom („Bakterien“) ist Teil von uns

= die GUTEN unterstützen („Probiotika“)
ist oft sinnvoller als die BÖSEN töten



- **Wir ALLE tragen Verantwortung für den Einsatz von Antibiotika**