

Resistenzweitergabe – Was wissen wir über die Ausbreitung von Resistenzen?



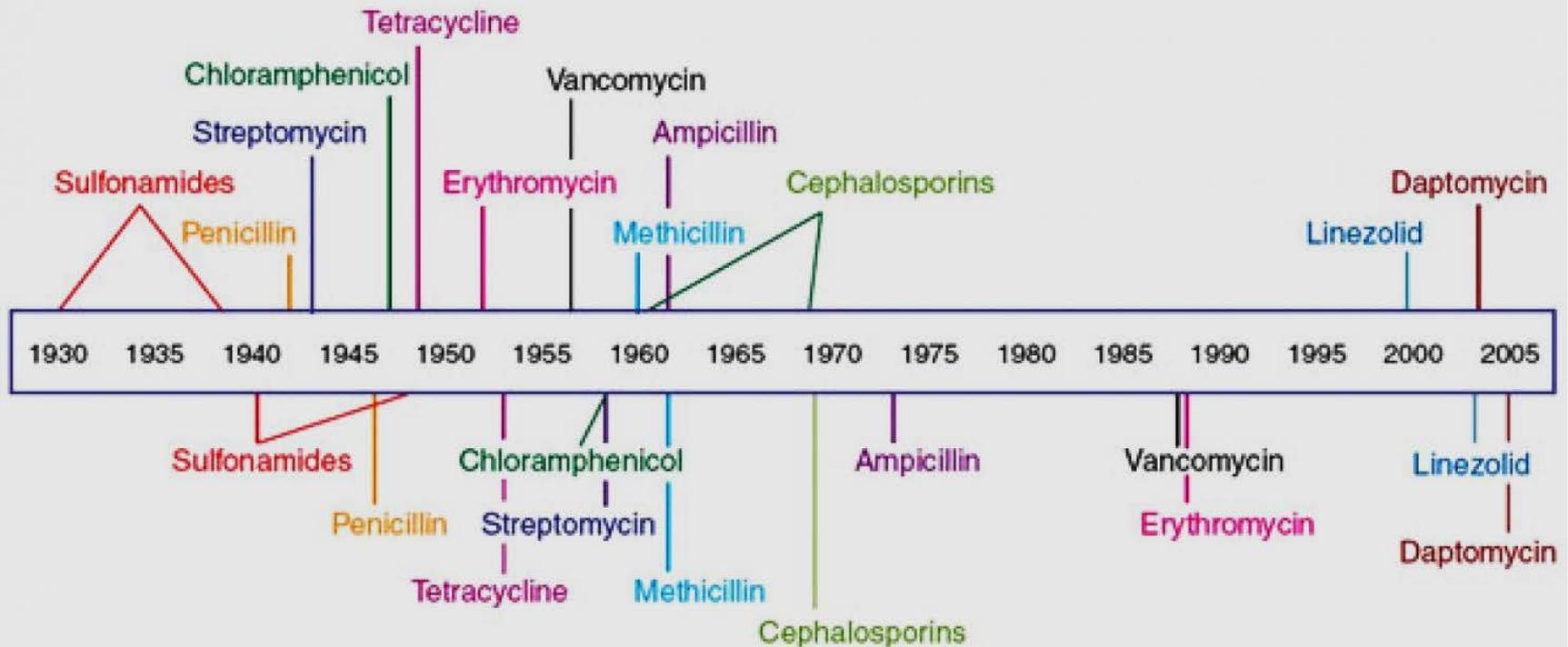
Science Photo Library

— Hortense Slevogt

Host Septomics, Jena, Germany
29. November.2016

80 Jahre antibiotische Therapie:

Einführungszeitpunkt des Antibiotikums



Zeitpunkt von ersten klinisch relevanten, resistenten Isolat

Geschichte der Resistenzentwicklungen

Alexander Fleming warnte vor der Entstehung von Antibiotikaresistenzen anlässlich seiner Rede zu seiner Auszeichnung mit dem Nobelpreis 1945:

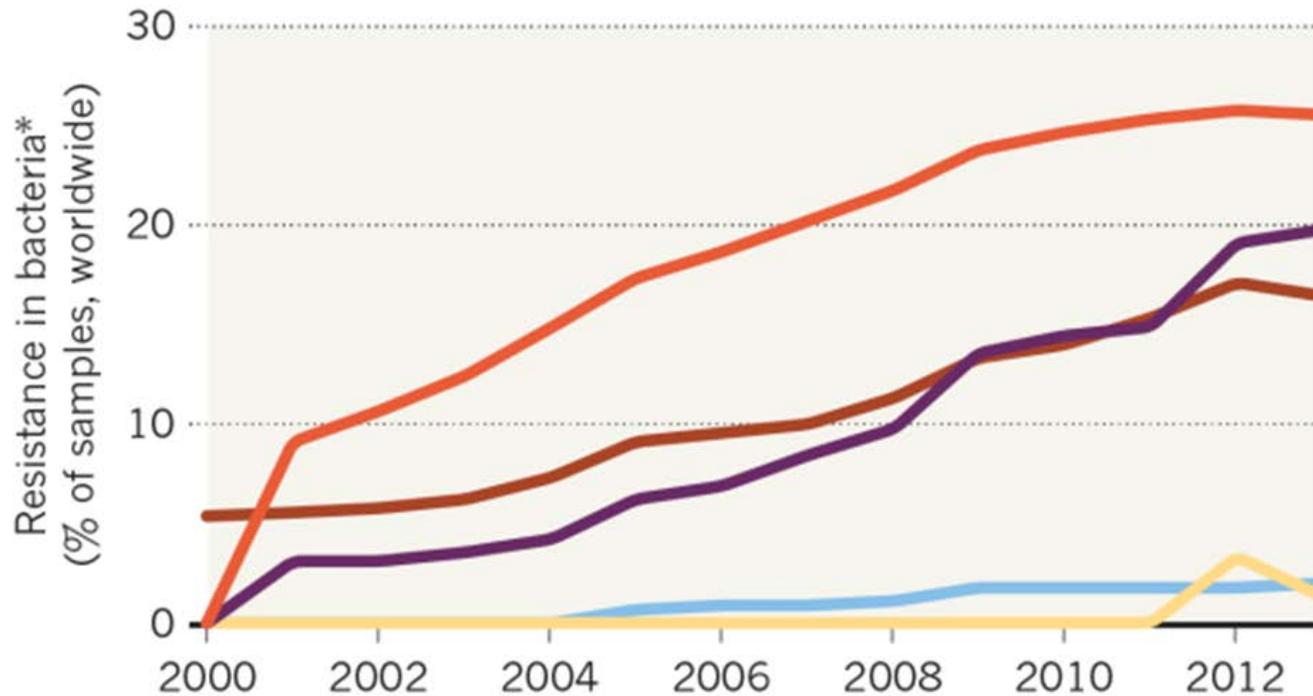


“It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them...”

THE SPREAD OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

An increasing proportion of bacteria display resistance to common antibiotics.

- Fluoroquinolones
- Cephalosporins (3rd gen)
- Aminoglycosides
- Carbapenems
- Polymyxins



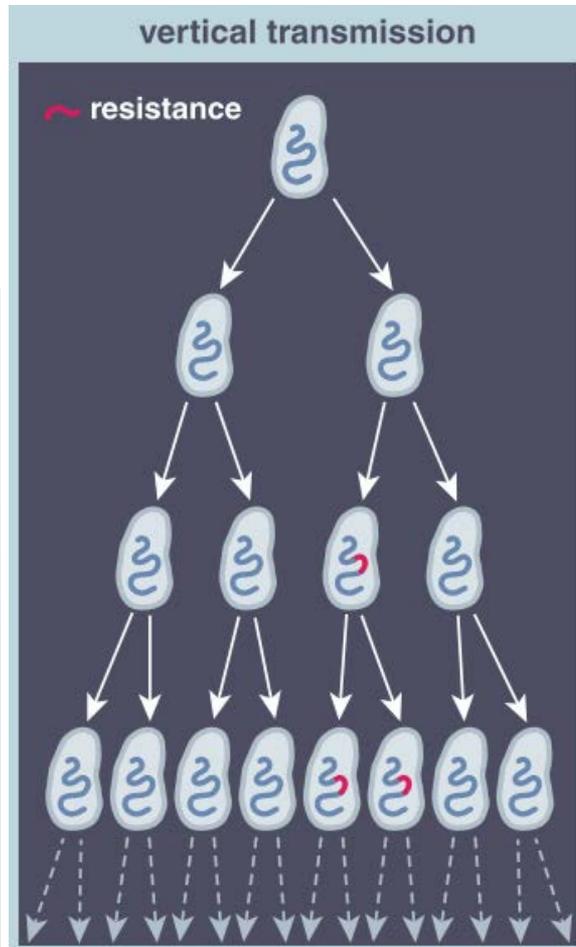
Enterobacteriaceae, including *Escherichia coli*, *Klebsellia pneumonia*, *Enterobacter* and *Salmonella*

©nature

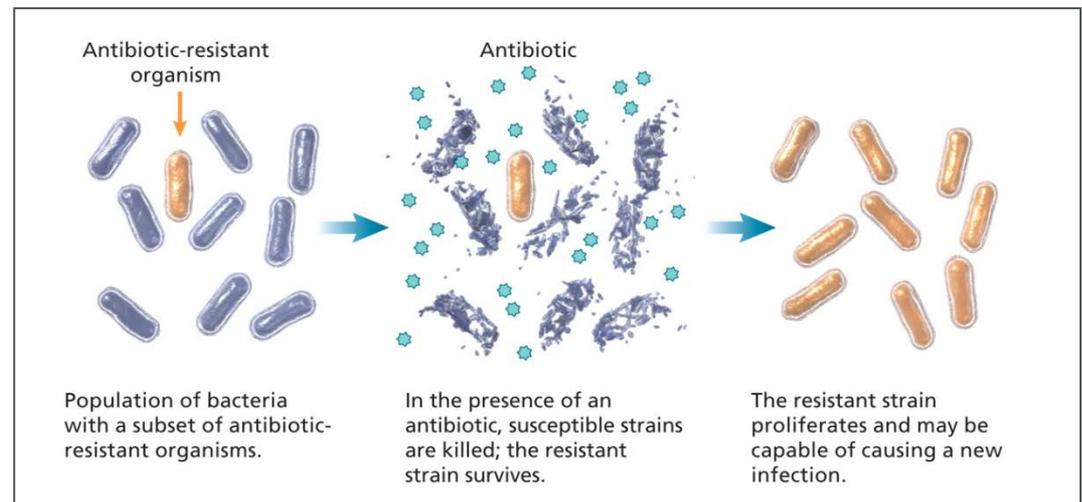
Erworbene vertikale Resistenz

(Veränderung des Genoms):

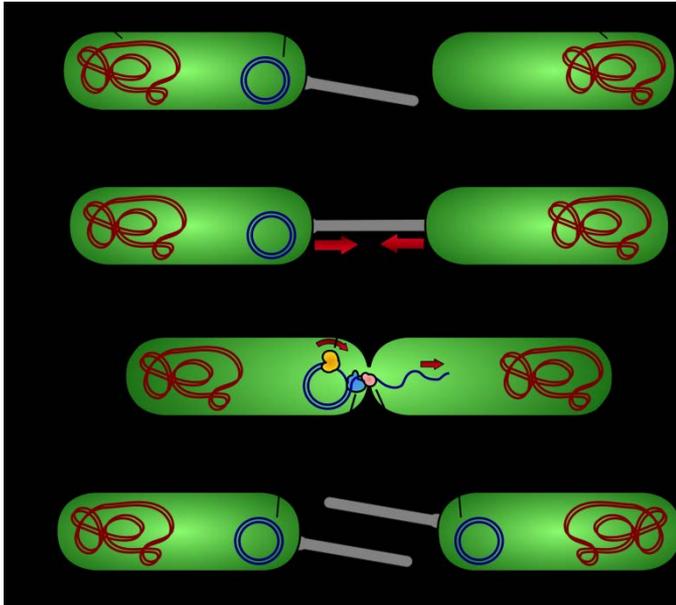
Vertikal: Mutation im eigenen Genom



- Resistenzen, die durch Mutationen im Genom von Bakterien entstehen
- Exposition mit Antibiotikum führt zu einem Selektionsvorteil
- die ganze Population kann dann resistent werden

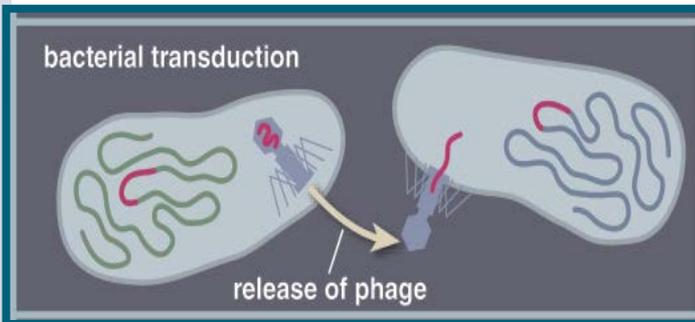


Horizontaler Gentransfer



Konjugation:

- Übertragung von Resistenzplasmiden über Zytoplasma-Brücken
- dieser Vorgang wird von Plasmiden selbst kodiert
- große Effizienz
- vorwiegend bei gramnegativen Bakterien (Enterobacteriaceae)



Transduktion:

- Phagen können durch ihren Vermehrungszyklus Resistenzgene auf nichtresistente Zellen übertragen (z. B. Resistenzgene von Penicillin-resistenten Staphylokokken)

Woher kommen Antibiotikaresistenzgene (ARG) ?

Unkritischer Einsatz von Antibiotika

Zu hoher Verbrauch

Zu häufige Verschreibung

In den Entwicklungsländern:

Oft: Selbstmedikation

Medikamente sind noch in vielen Ländern frei verkäuflich

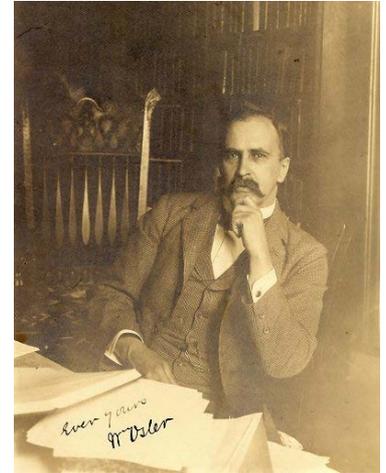
Tabletten werden oft einzeln verkauft

Außerhalb des Gesundheitsbereichs:

Einsatz von Antibiotika als Mastverbesserer und als

Infektionsprophylaxe in der Tierzucht

In Aqua-Kulturen (Fischzucht)



William Osler (1849 - 1919)

"The first duties of the physician is to educate the masses not to take medicine."

Woher kommen Antibiotikaresistenzgene (ARG) ??

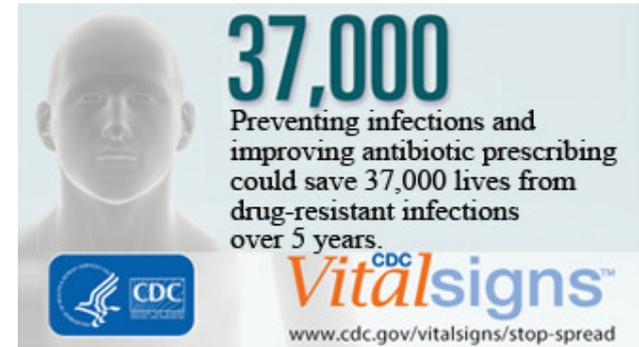
Healthcare-related resistance

Vorkommen:

- in Krankenhäusern
- in der *Community*

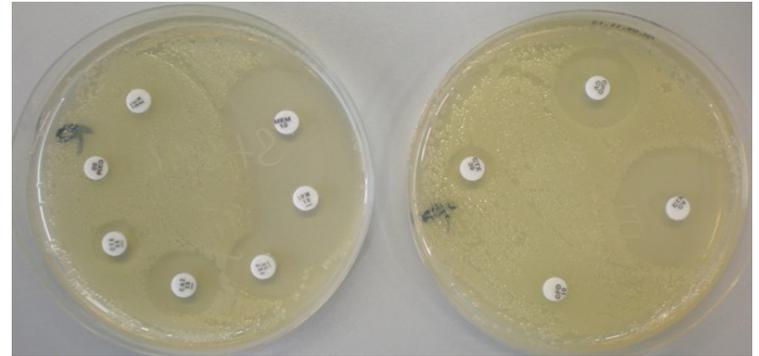
Fokus: Pathogen, welches Resistenzen aufweist

- *ESBL (E. coli / Klebsiella)*
- *Staphylococcus aureus (MRSA)*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterococcus faecium*
- ...
- **ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland**
- kontinuierliche Erhebung von Resistenzdaten aus der Routine für das gesamte Spektrum klinisch relevanter bakterieller Erreger
- Proben aus medizinischen Versorgungseinrichtungen und Arztpraxen
- <https://ars.rki.de>: Resistenzsituation/Resistenzentwicklung für die häufigsten bakteriellen Erreger



Nachweis von Antibiotikaresistenzen I

Kultur-basierter Nachweis



- Voraussetzung: Bakterien müssen kultivierbar sein
- nur bestimmte Bakterien können untersucht werden
- Isolation erfolgt auf Agarplatten mit Zusätzen von Selektionsmedien
- die Resistenz wird als MIK bestimmt
- Analyse der Resistenzmechanismen

Nachweis von Antibiotikaresistenzen II

Gen-basierte Analyse



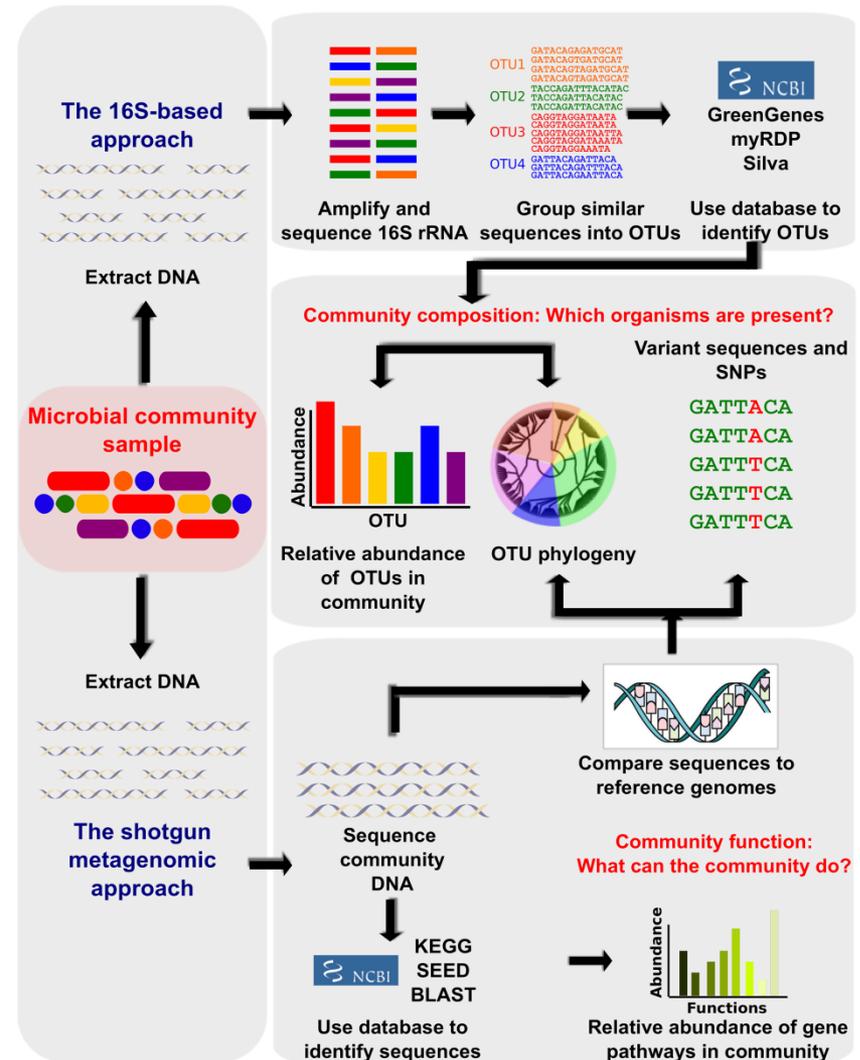
MiSeq



PGM Ion Torrent

- Nachweis von nicht-kultivierbaren Bakterien
- Keine Identifikation der Bakterien Populations-abhängig als Resistom

DNA Extraktion aus Proben
 Detektion der Gene mittels PCR
 Vorherige Informationen über ARG
 Sequenzen notwendig
 Vergleich anhand von Datenbanken



Woher kommen Antibiotikaresistenzgene (ARG) ??

Die Umgebung als Reservoir für ARG

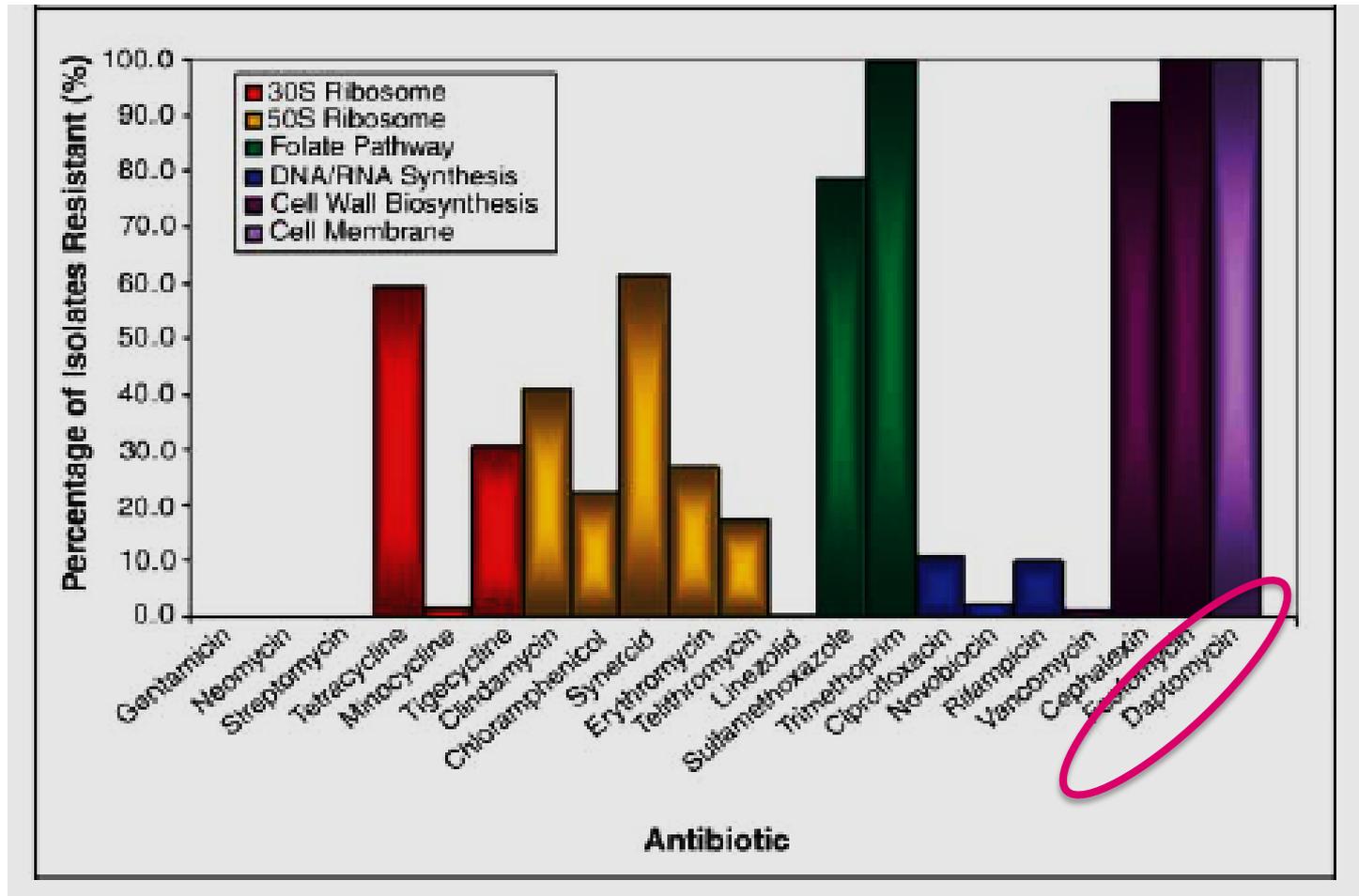


- Weltweit: 5×10^{30} Bakterien
- die große Mehrheit ist nicht human-pathogen
- ARG sind in jeder Bakterienpopulation vorhanden
- Mikroorganismen können Antibiotika synthetisieren, die für andere Bakterien toxisch sind
- parallel: Entwicklung von Strategien, diesen Antibiotika zu entgehen
- Bakterien der Umgebung, deren Ursprung sich auf Milliarden von Jahren zurückdatieren lassen, tragen Antibiotikaresistenzgene gegen Substanzen, die heute in der Medizin eingesetzt werden

Competition - Communication

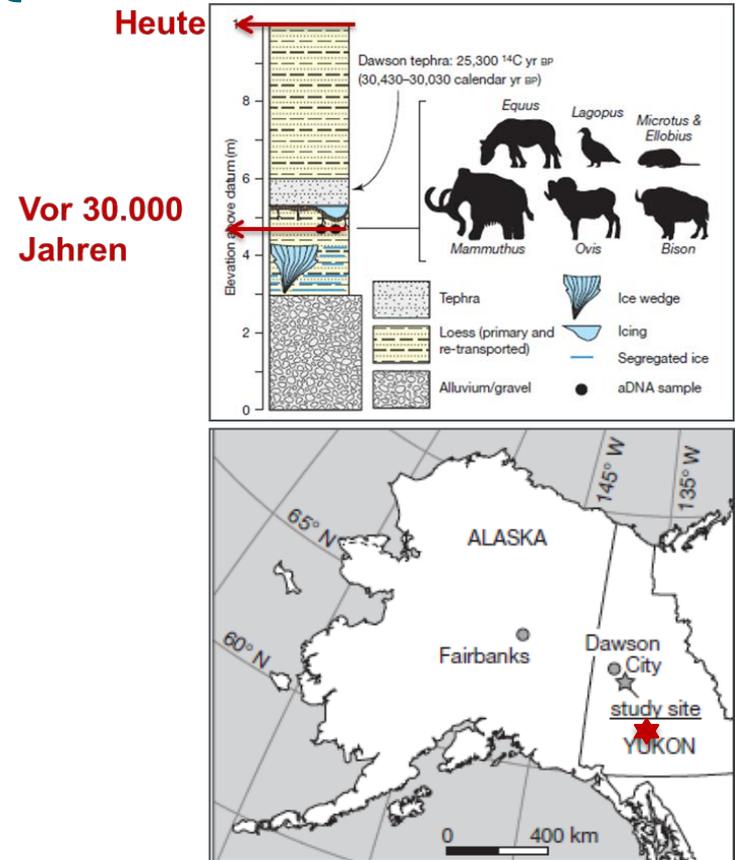
„Sampling the Antibiotic Resistome“

Antibiotikaresistente Umweltbakterien

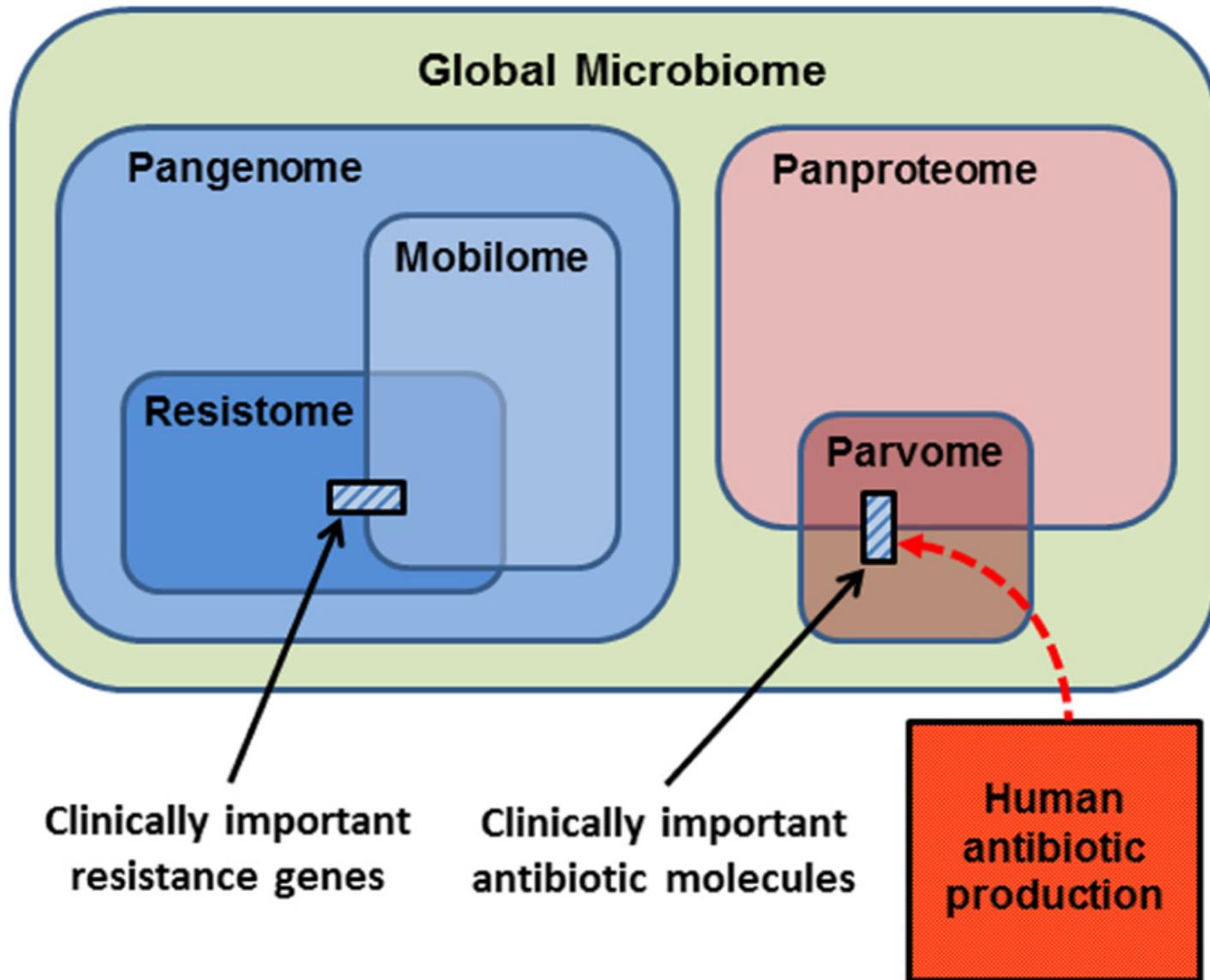


„Antibiotic resistance is ancient“

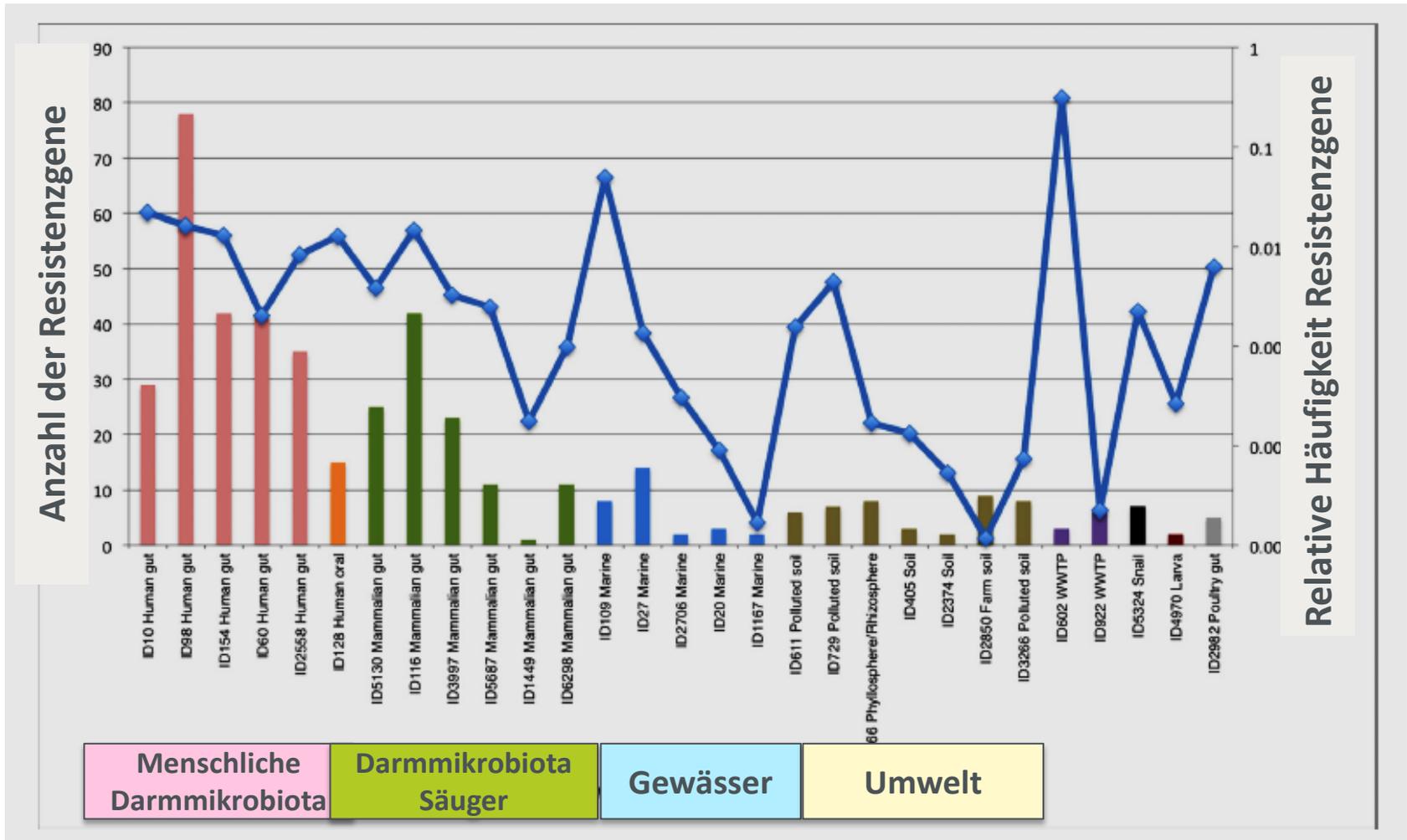
- Metagenomische Analyse
- DNA aus 30.000 Jahre alten Permafrost Sedimenten
- Nachweis von Resistenzgenen
 - Betalaktam Antibiotika
 - Tetrazykline
 - Glykopeptid Antibiotika
- Nachweis eines Vancomycin Resistenz Elementes **VanA**, welches den heutigen ARG der Klinik ähnelt



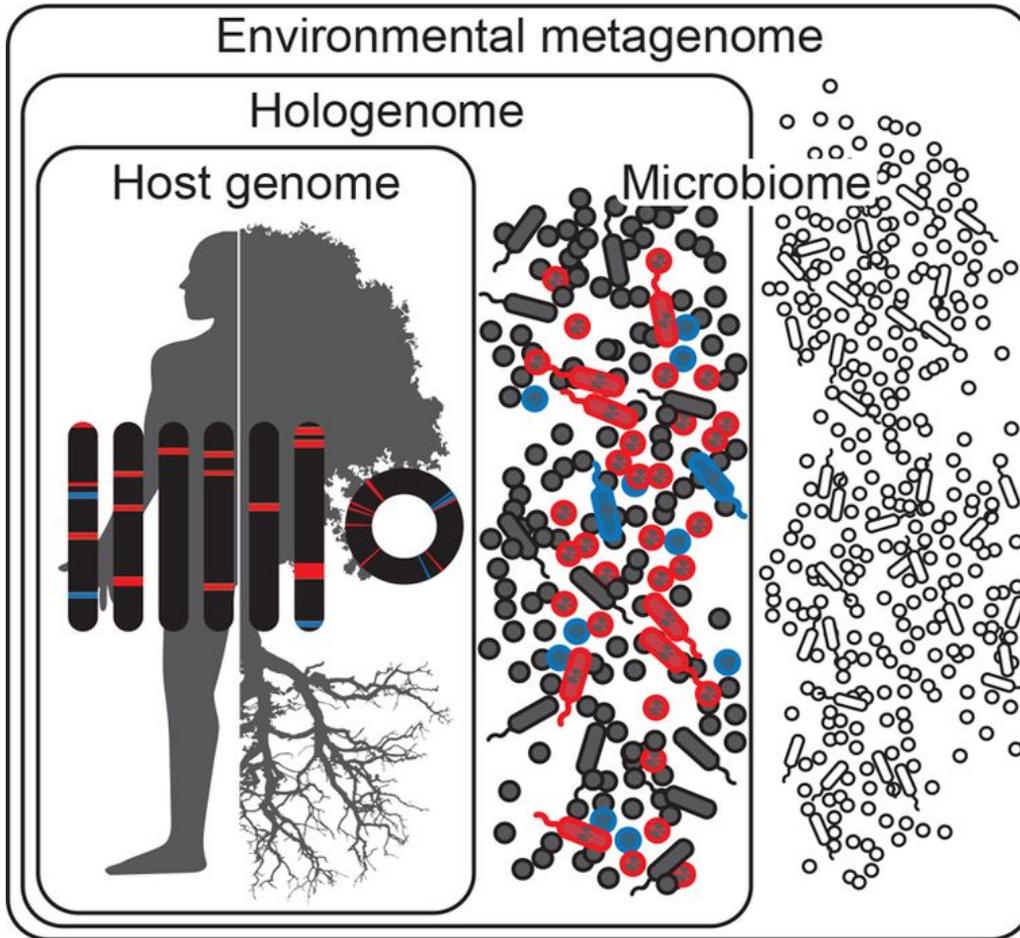
“These results show conclusively that antibiotic resistance is a natural phenomenon that predates the modern selective pressure of clinical antibiotic use.”



Antibiotic resistance genes across a wide variety of metagenomes



Der Holobiont Mensch besteht auch aus allen ihn besiedelnden Bakterien



 Host and symbiont genes that alone and/or together affect a holobiont phenotype

 Coevolved host and symbiont genes that affect a holobiont phenotype

 Host genes and symbionts that do not affect a holobiont phenotype

 Environmental microbes that are not part of the holobiont

Ein isolierter Amazonasstamm der Yanomami Indianer in Venezuela besitzt bereits Antibiotikaresistenzen im oralen und Darmmikrobiom



Funktionell wirksame ARG gegen:

- Piperacillin
- Piperacillin-tazobactam
- Aztreonam
- Chloramphenicol
- Tetracycline

Conclusion: “These results suggest that (...) functional AR genes appear to be a feature of the human microbiome even in the absence of exposure to commercial antibiotics.”

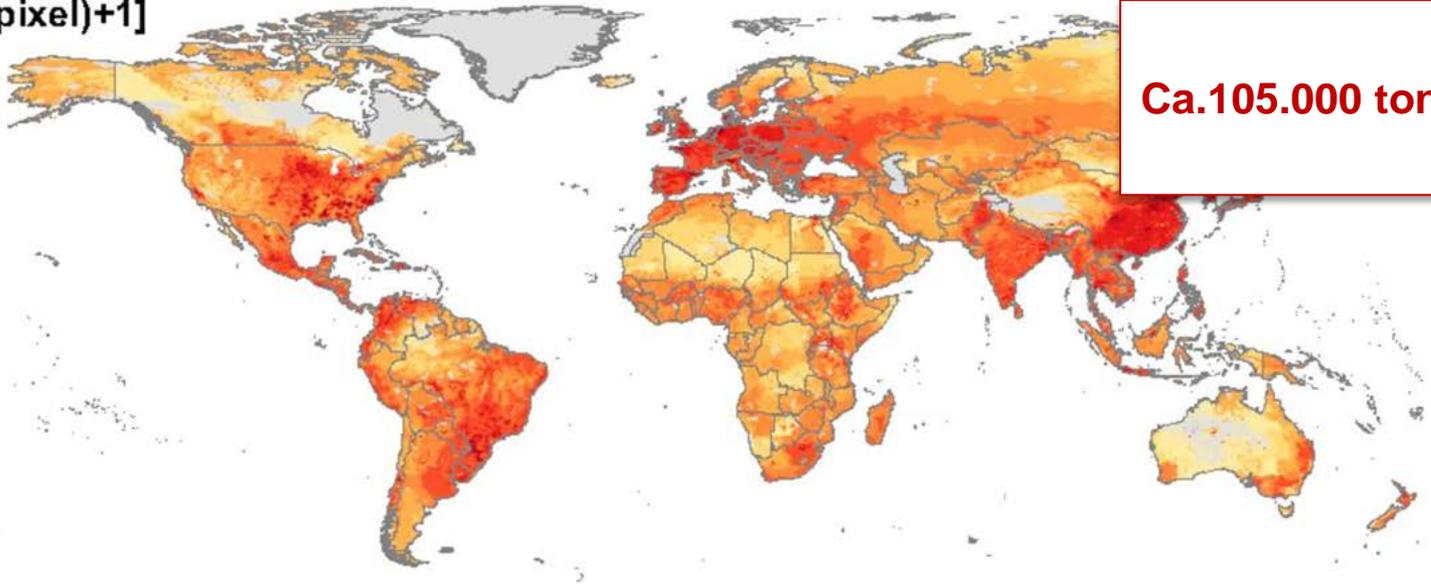
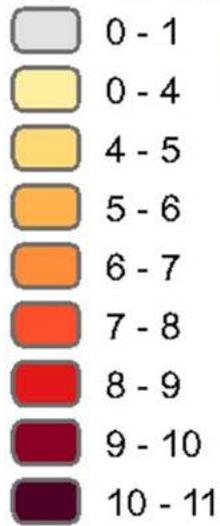
Europäischer Durchschnittsverbrauch Antibiotika pro kg Biomasse

- Mensch 116 mg
- Tier 144 mg

Global trends in antimicrobial use in food animals

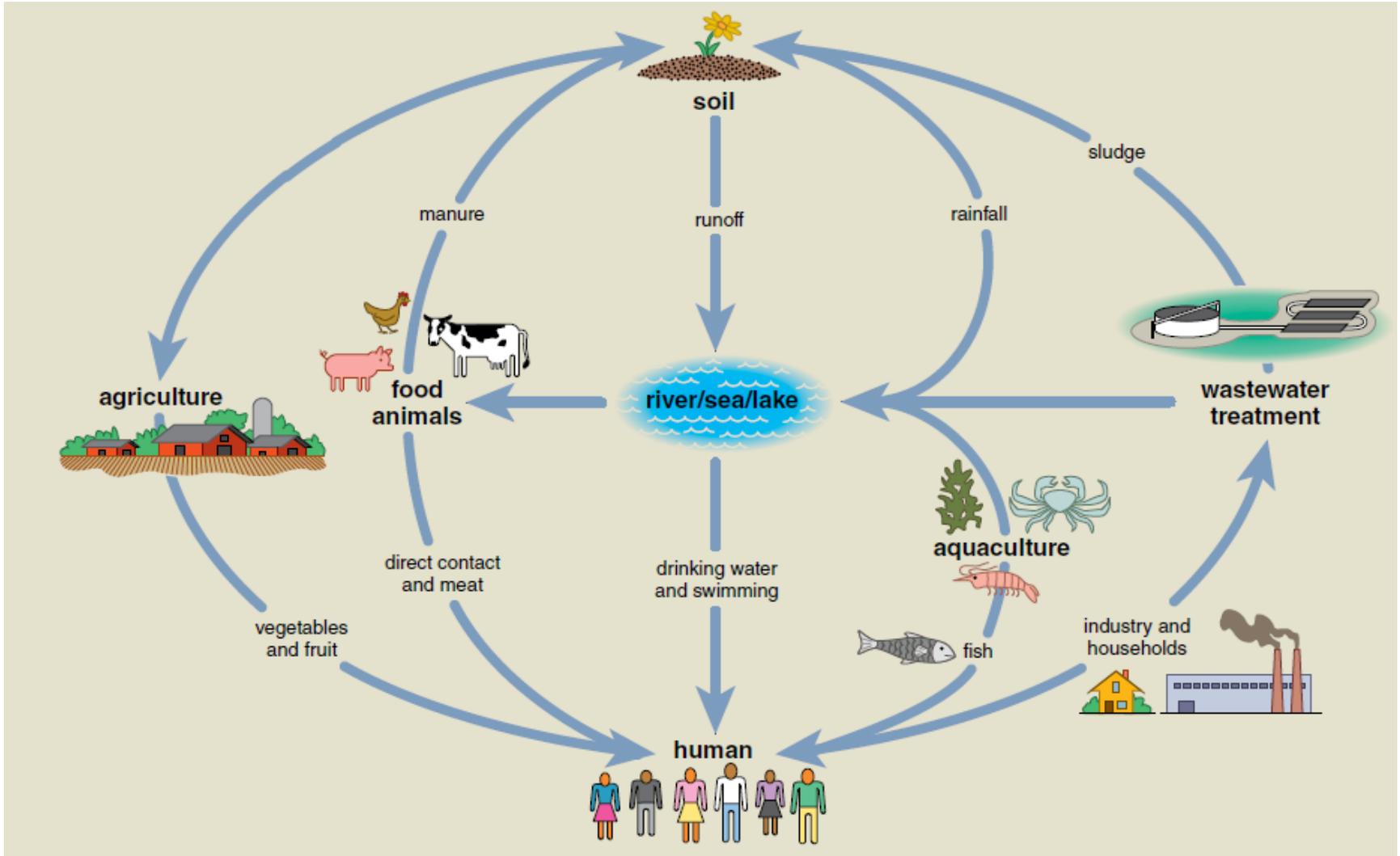
- First global map (228 countries) of antibiotic consumption in livestock
- **Total antimicrobial substance consumption in 2010 at 63,151 tons**
- Projection: Worldwide antimicrobial consumption will rise by **67%** by 2030

Log10 [(mg/pixel)+1]



Ca.105.000 tons

Der Kreislauf der Antibiotikaresistenzgene



Auswirkungen von Antibiotika in der Umwelt

Einbringung von Antibiotika-bzw. resistenten Keimen mit humanen Fäkalien, Tierkot, Gülle, etc.

Mobilisierung von ARG in Bodenbakterien

Entstehung neuer ARG durch Mutationen

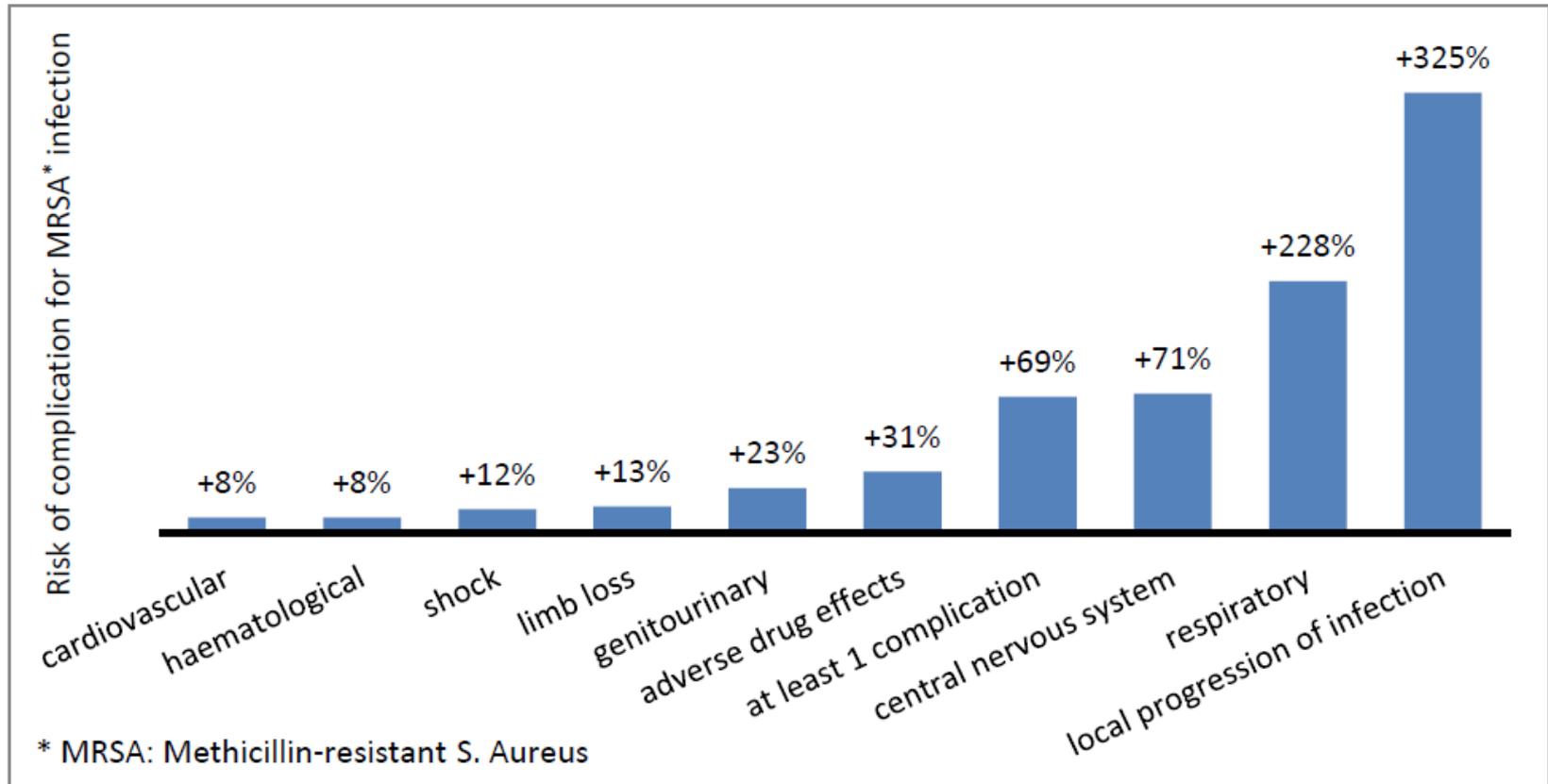
Selektion von ARG-tragenden Bakterien

Gentransfer von ARG auf Umweltbakterien

Überleben

Anreicherung von ARG in Umweltkeimen
Veränderungen des Mikrobioms/ Resistoms

Risikovergleich des Auftretens von Komplikationen Zwischen sensiblen und resistenten *S. aureus* Stämmen



Source: OECD calculations on Filicie et al. 2010

WHO: ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance 2014

Estimates of Burden of Antibacterial Resistance

European Union population 500m

25,000 deaths per year

2.5m extra hospital days

Overall societal costs
(€ 900 million, hosp. days)
Approx. €1.5 billion per year



Source: ECDC 2007

Thailand population 70m

>38,000 deaths

>3.2m hospital days

Overall societal costs
US\$ 84.6–202.8 mill. direct
>US\$1.3 billion indirect



Source: Pumart et al 2012

United States population 300m

>23,000 deaths

>2.0m illnesses

Overall societal costs
Up to \$20 billion direct
Up to \$35 billion indirect

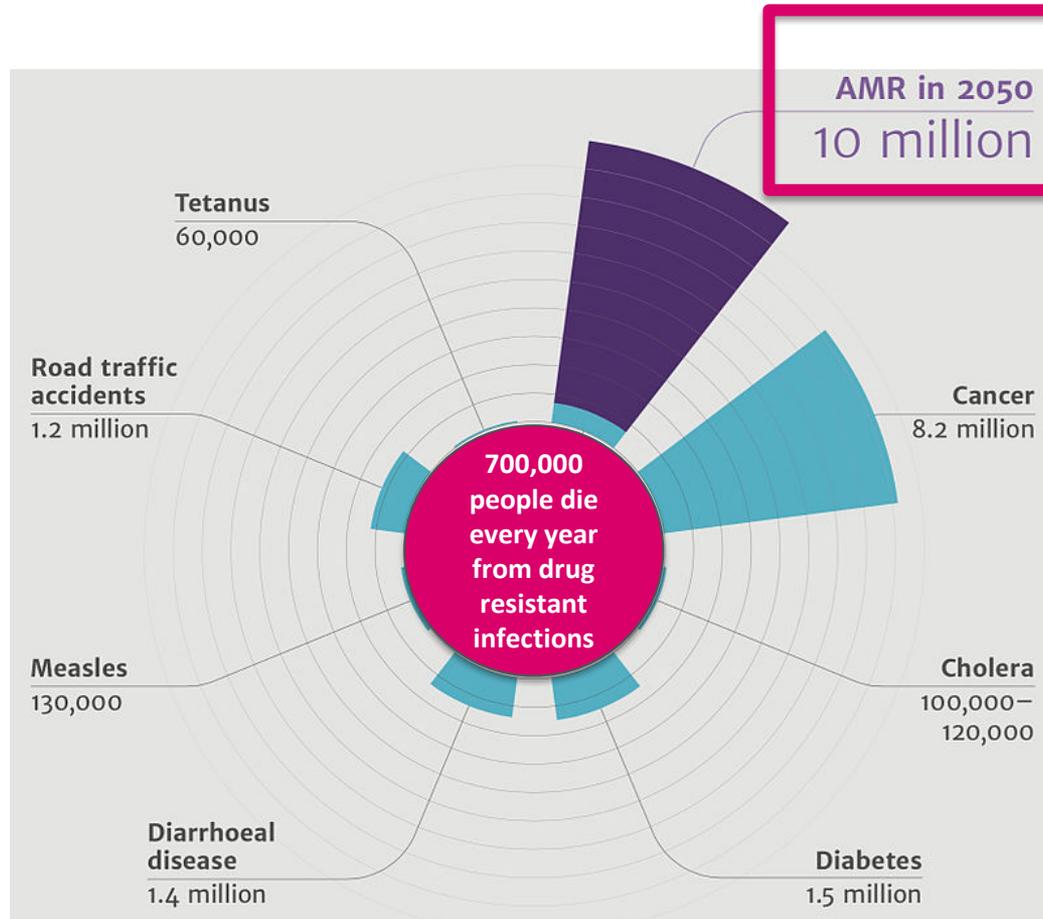


Source: US CDC 2013

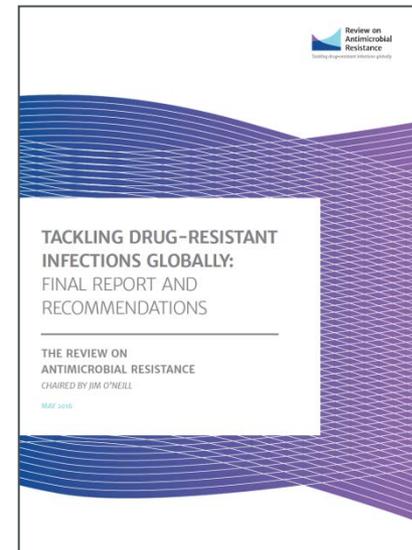
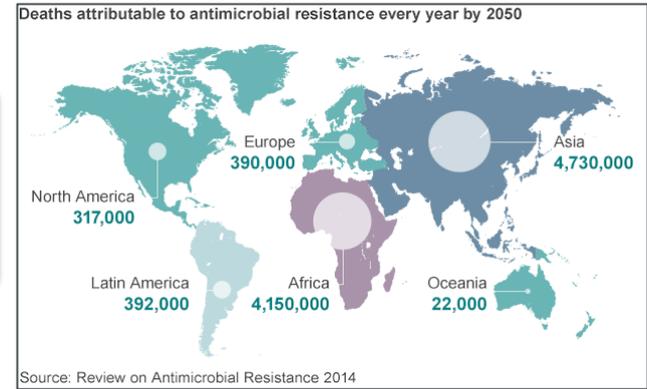
Global information is insufficient to show complete disease burden impact and costs



Sponsored by UK Government and Wellcome trust:
 'Tackling Drug-Resistant Infections Globally:
 Final Report' chaired by Economist Jim O'Neill



AMR in 2050
 10 million





„Die Zunahme antimikrobieller Resistenzen ist eine Katastrophe in Zeitlupe“



Interventionsstrategien:

- Sensibilisierung der Öffentlichkeit durch weltweite Kampagnen
- Entwicklung neuer Antibiotika durch die Einführung von Pauschalbeträgen (Honorierung der Entwicklung erfolgreicher neuer Arzneimittel bei Markteinführung honorieren)
- Gewährleistung des weltweiten Zugangs
- Effizienterer Einsatz von Antibiotika durch Förderung von Diagnosetechnologien und Verbesserung ihrer Nutzung
- Vermeidung des unnötigen Einsatzes von Antibiotika in der Landwirtschaft und beim Menschen durch Einführung länderspezifischer Zielvorgaben
- Surveillance!

Nationale Strategien gegen Antibiotika-Resistenzen

Seit 2008: DART (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie)



- Ein Projekt zur Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland, beteiligt sind:
 - Bundesministerium für Gesundheit
 - Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
 - Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Ziel ist die Bekämpfung der Hauptursachen für die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen in der **Human- und Veterinärmedizin**, um die Wirksamkeit der Antibiotika auch zukünftig zu sichern



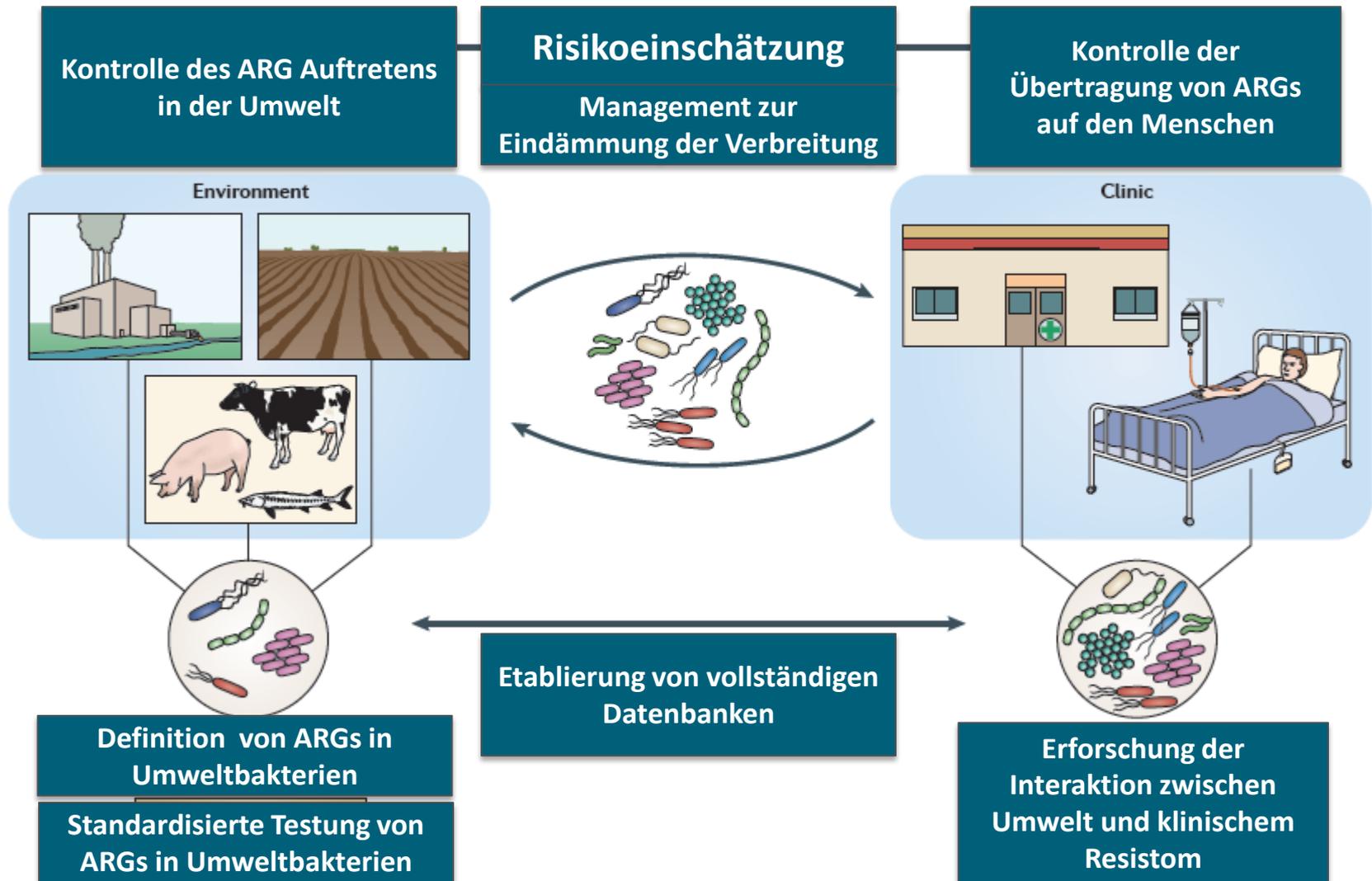
März 2015:

Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe hat einen 10-Punkte-Vermeidung behandlungsassoziierter Infektionen und Antibiotika-Resistenzen vorgelegt.



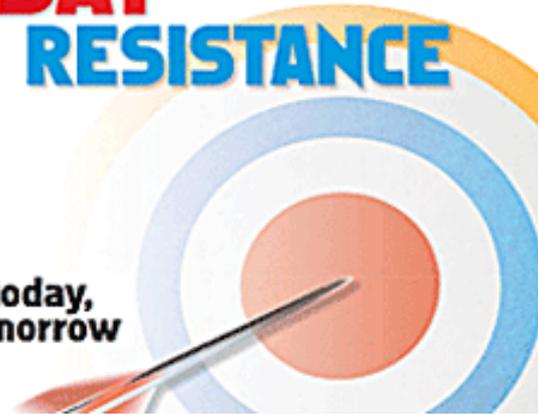
1. Ausbreitung multiresistenter Erreger verhindern
2. Hygienestandards in allen Einrichtungen weiter ausbauen
3. Bessere Informationen zur Hygienequalität in Krankenhäusern
4. Meldepflichten zur Früherkennung resistenter Erreger verschärfen
5. Verpflichtende Fortbildung des medizinischen Personals
6. Versorgungsforschung zur Vermeidung nosokomialer Infektionen verbessern
7. "One-Health"-Gedanken stärken:
Aktualisierung der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie
8. Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika ermöglichen (Pharmadialog)
9. Deutsche globale Gesundheitspolitik zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen nutzen
10. Antibiotika-Resistenzen durch Kooperation der G7 bekämpfen

Verminderung der Ausbreitung von ARGs: Komponenten



COMBAT DRUG RESISTANCE

**No action today,
no cure tomorrow**



http://www.who.int/features/factfiles/antimicrobial_resistance/facts/en/index9.html

Danke für die Aufmerksamkeit