

IST WENIGER MEHR: Grenzen der modernen Medizin

PD Dr. med. Andreas Kronenberg

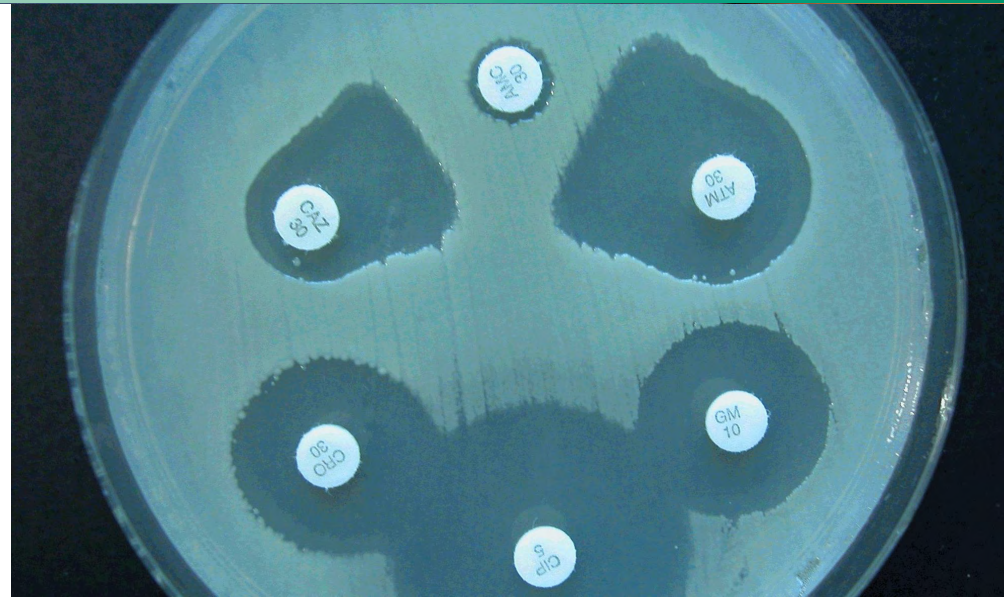
 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Das Ende der Antibiotika-Ära?

u^b

^b
**UNIVERSITÄT
BERN**



Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern und
Departement Infektiologie, Inselspital Bern

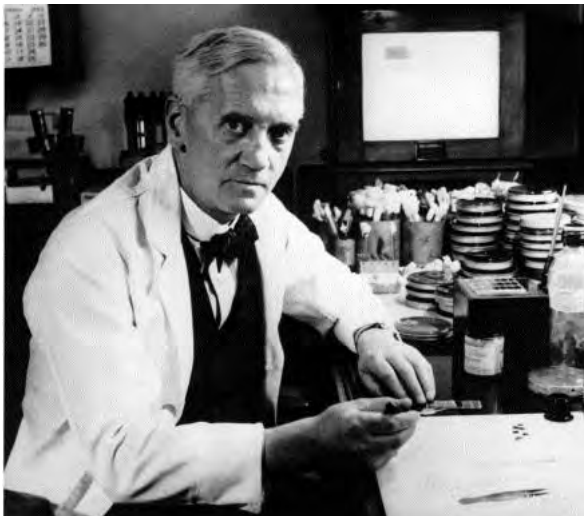
Präantibiotische Ära



Spanische Grippe 1918/19

- 500 Mio. erkrankte (1/3)
- 25 – 50 Mio Todesfälle
- > 90% durch bakt. Superinfektion

Morens et al. JID 2008



Alexander Fleming (1881-1955)

- Entdeckt Penicillin 1928
- Produktion ab 1940-44
- Nobelpreis 1945

Antibiotische Ära

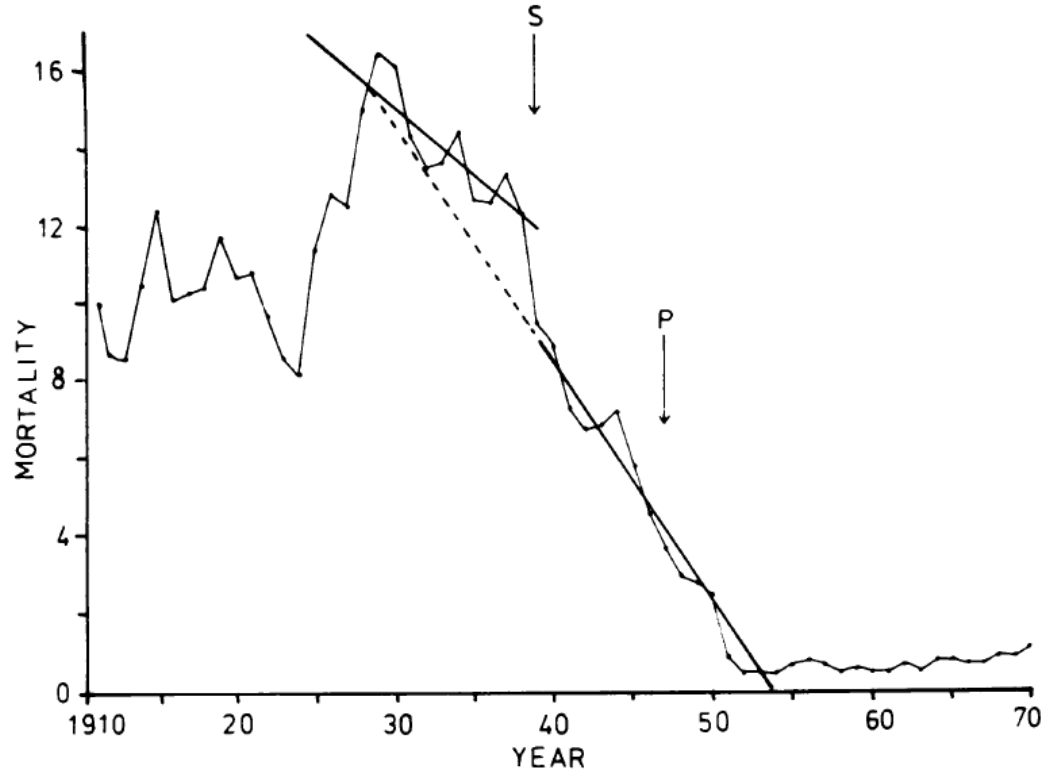
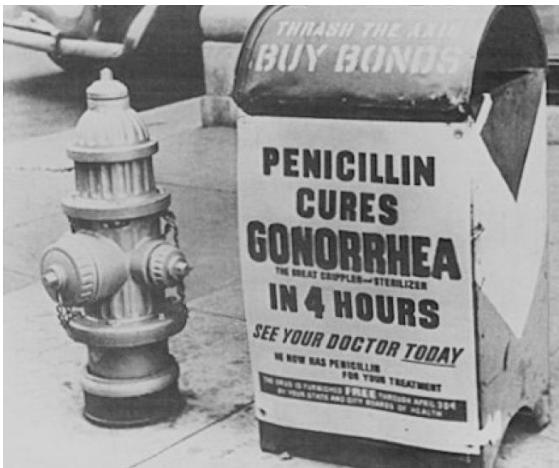
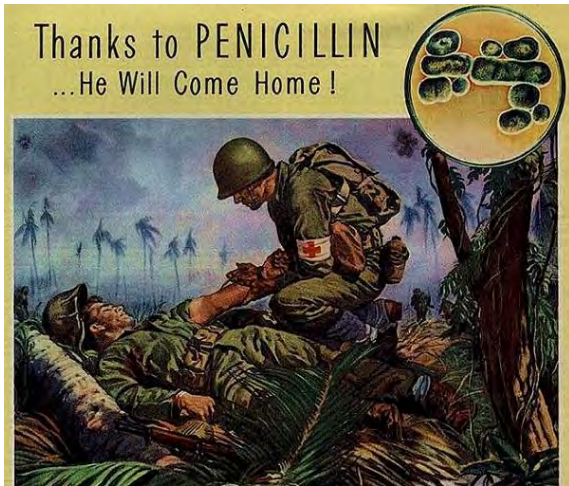


FIGURE 1—Septicemia Mortality Rates per 10⁵ Population in Sweden, 1911–70. The Regression Curves are Calculated for the Years 1930–38 and 1939–55

Hemminki et al, AJPH 1976

Postantibiotische Ära?

Klebsiella pneumoniae, Blutkultur

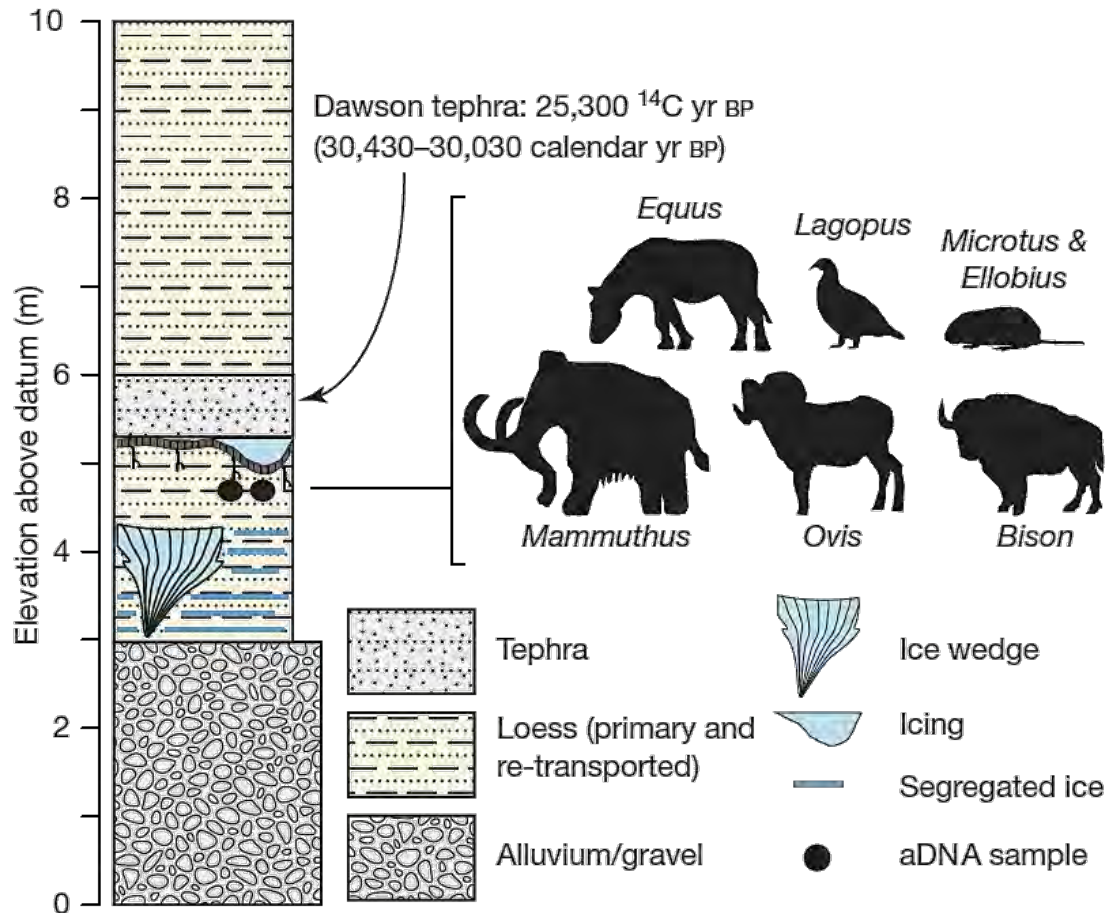
Antibiotikum	s/i/r
Amikacin	i
Amoxicillin-clavulanic acid	r
Ampicillin	r
Cefalothin	r
Cefepime	r
Cefotaxime	r
Cefoxitin	r
Cefpodoxime	r
Ceftazidime	r
Ceftriaxone	r
Cefuroxime	r
Ciprofloxacin	r
Ertapenem	r
Gentamicin	i
Imipenem	r
Meropenem	r
Netilmicin	r
Nitrofurantoin	r
Norfloxacin	r
Piperacillin	r
Tobramycin	r
Trimethoprim-sulfamethoxazole	s

- 25'000 Todesfälle / Jahr in Europa durch antibiotikaresistente Erreger
- Kosten EU 1.5 Milliarden € / Jahr
- Alle 5 Minuten stirbt in Südostasien ein Kind an einer Infektion mit resistenten Erregern
- “A post-antibiotic era — in which common infections and minor injuries can kill — far from being an apocalyptic fantasy, is instead a very real possibility for the twenty-first century”

Keiji Fukuda, WHO report 2014

Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR), Entwurf vom 8.12.2014

Antibiotikumresistenz ist kein neues Phänomen



Permafrost-Proben 30'000 J v. Ch.

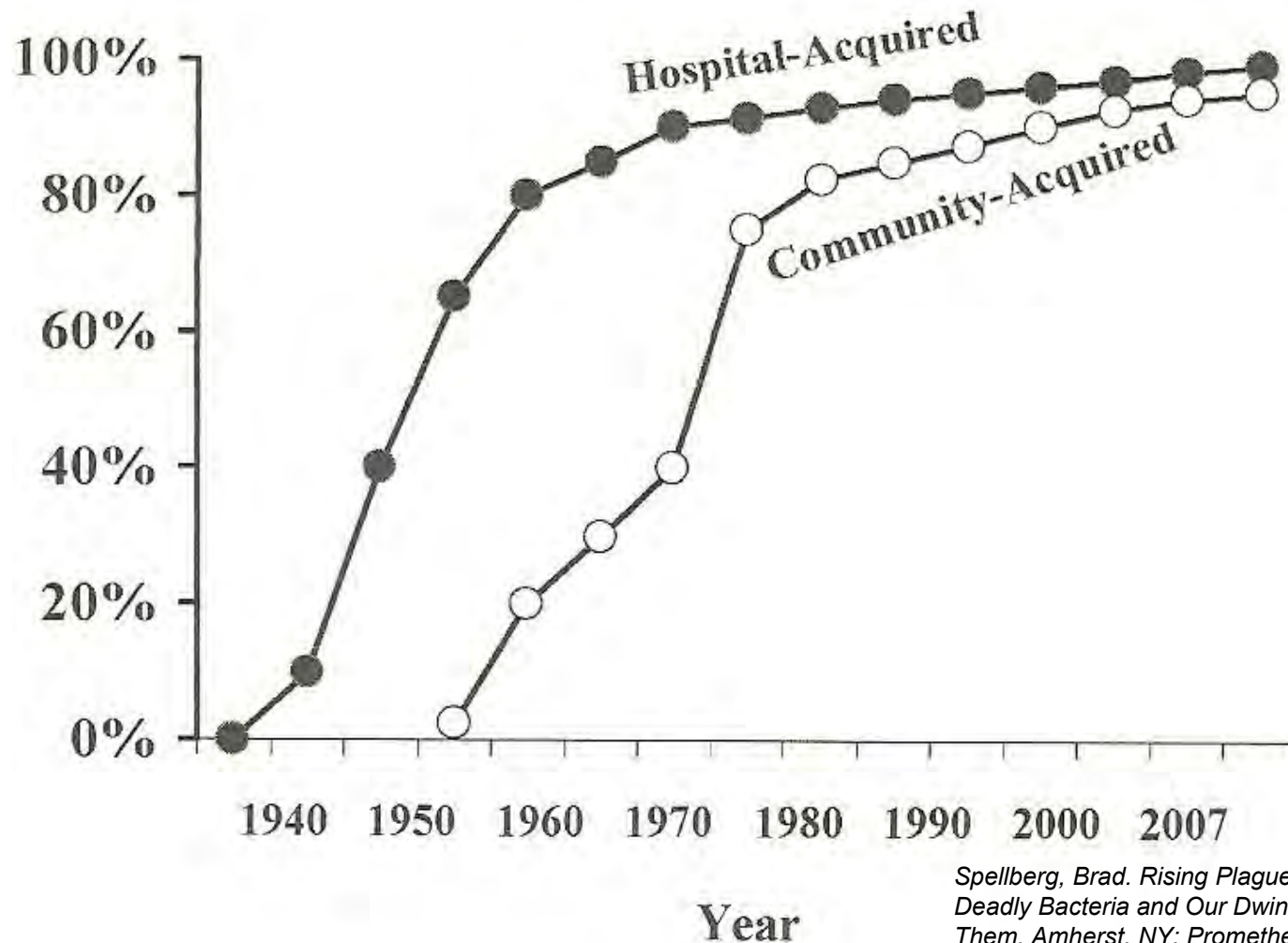
Resistenzgene gegen

- Beta-Laktame
- Tetrazykline
- Vancomycin

D'Costa, Nature 2011

Resistenzentwicklung

Penicillin-Resistenz in *Staph. aureus*



Spellberg, Brad. *Rising Plague: the Global Threat from Deadly Bacteria and Our Dwindling Arsenal to Fight Them*. Amherst, NY: Prometheus, 2009. Print.

Mechanismen der Resistenzverbreitung

Direkt



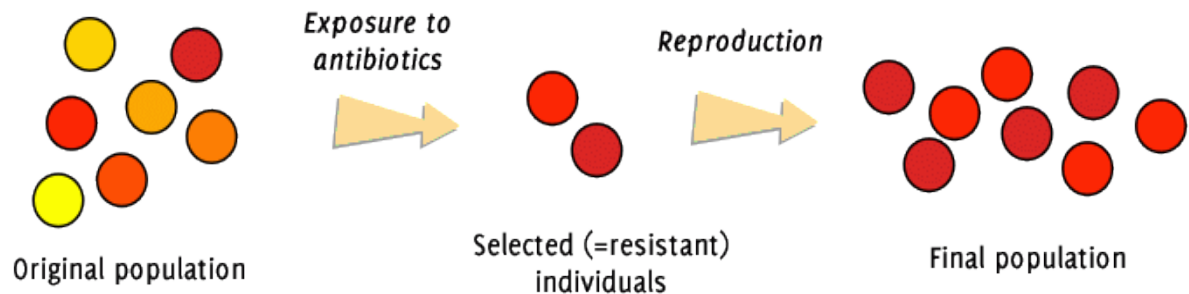
Gentransfer

(Transformation, Transduktion, Konjugation)

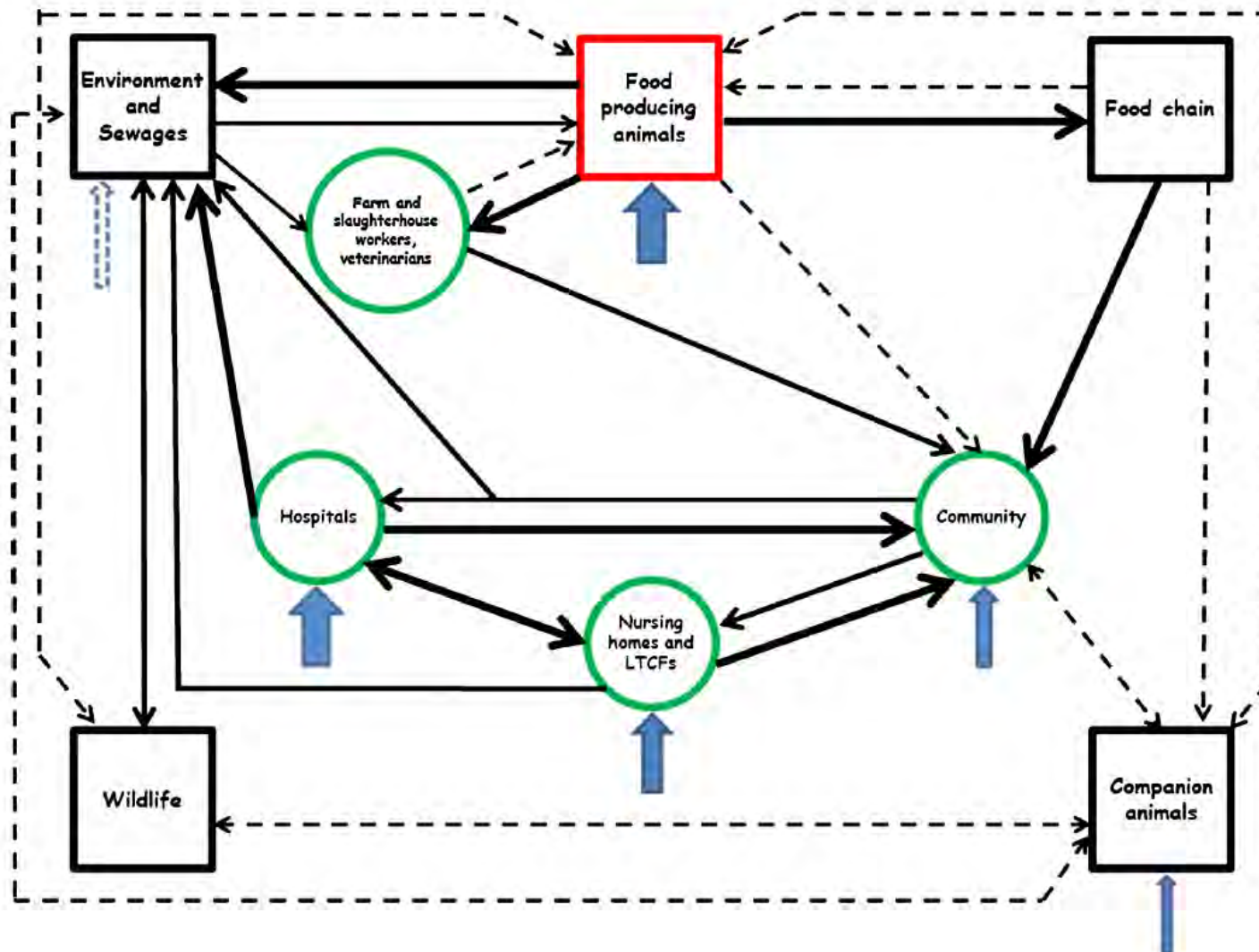


«Hey, steck dir einen von diesen in dein Genom, dann kann dir selbst Penicillin nichts mehr anhaben!»

Selektion



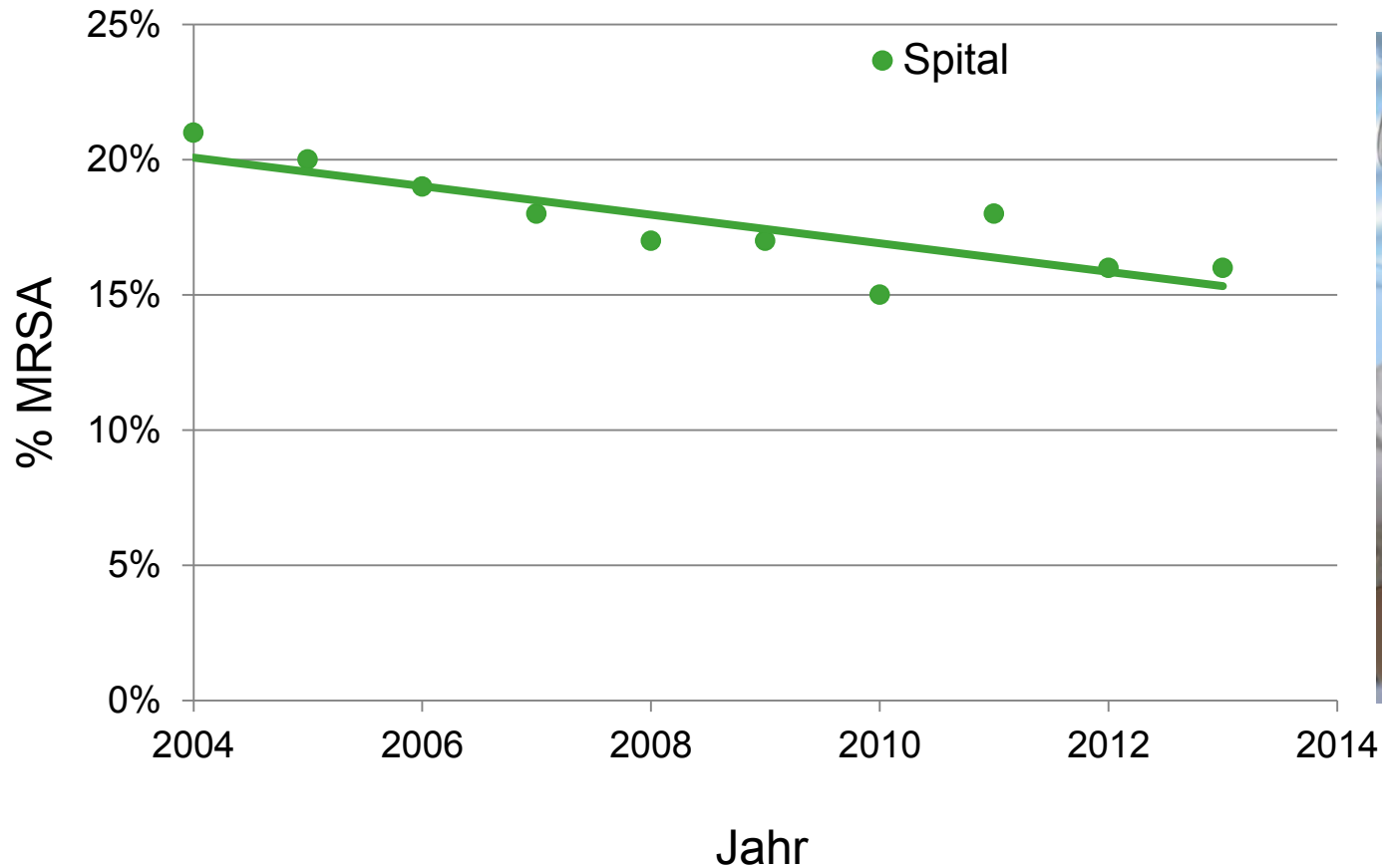
Ein komplexes System mit vielen Angriffspunkten



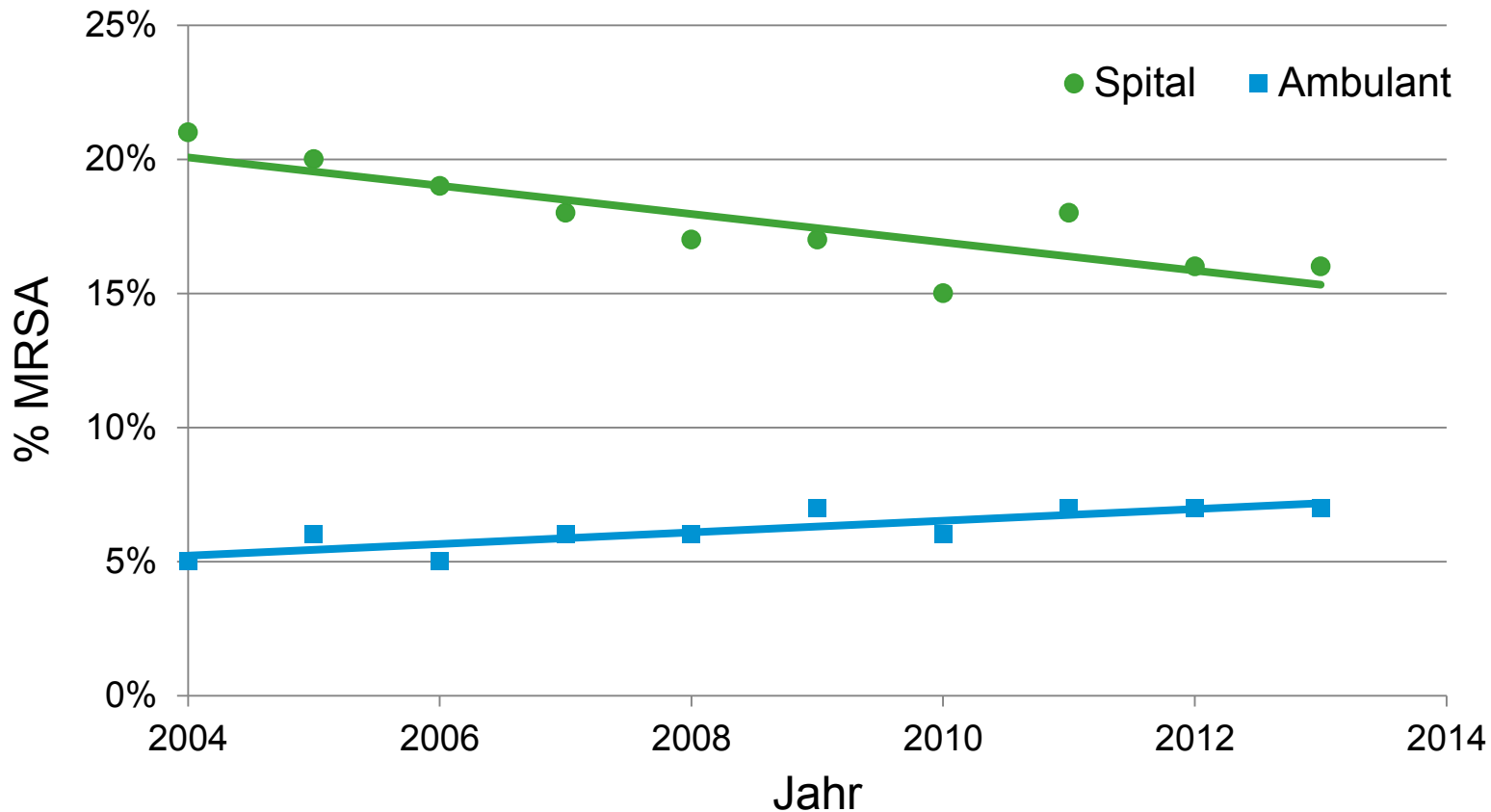
Seiffert. Drug Res Updates 2013

Direkte Übertragung im Spital

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) in CH



Im ambulanten Bereich nimmt MRSA zu



Gründe für Zunahme im ambulanten Bereich

- **Teilstationäre Pat.**
- **Kurz-Hosp. (DRG)**
- **«True cMRSA»**
- **Rolle Pflegeheime**
- **Rolle Tierwelt**



Zusammenhang mit Tierwelt (“one health”)

MRSA Prävalenz in Holland

- Schweinezüchter 20-40%
- Im gleichen Haushalt 4-16%
- Generelle Bevölkerung 0.1%

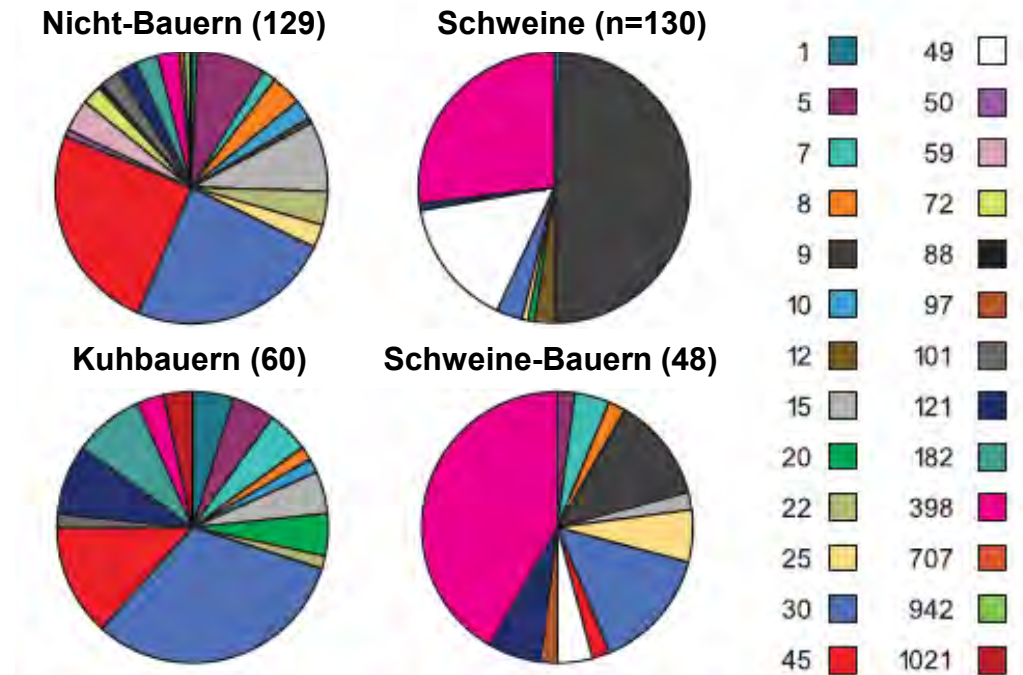
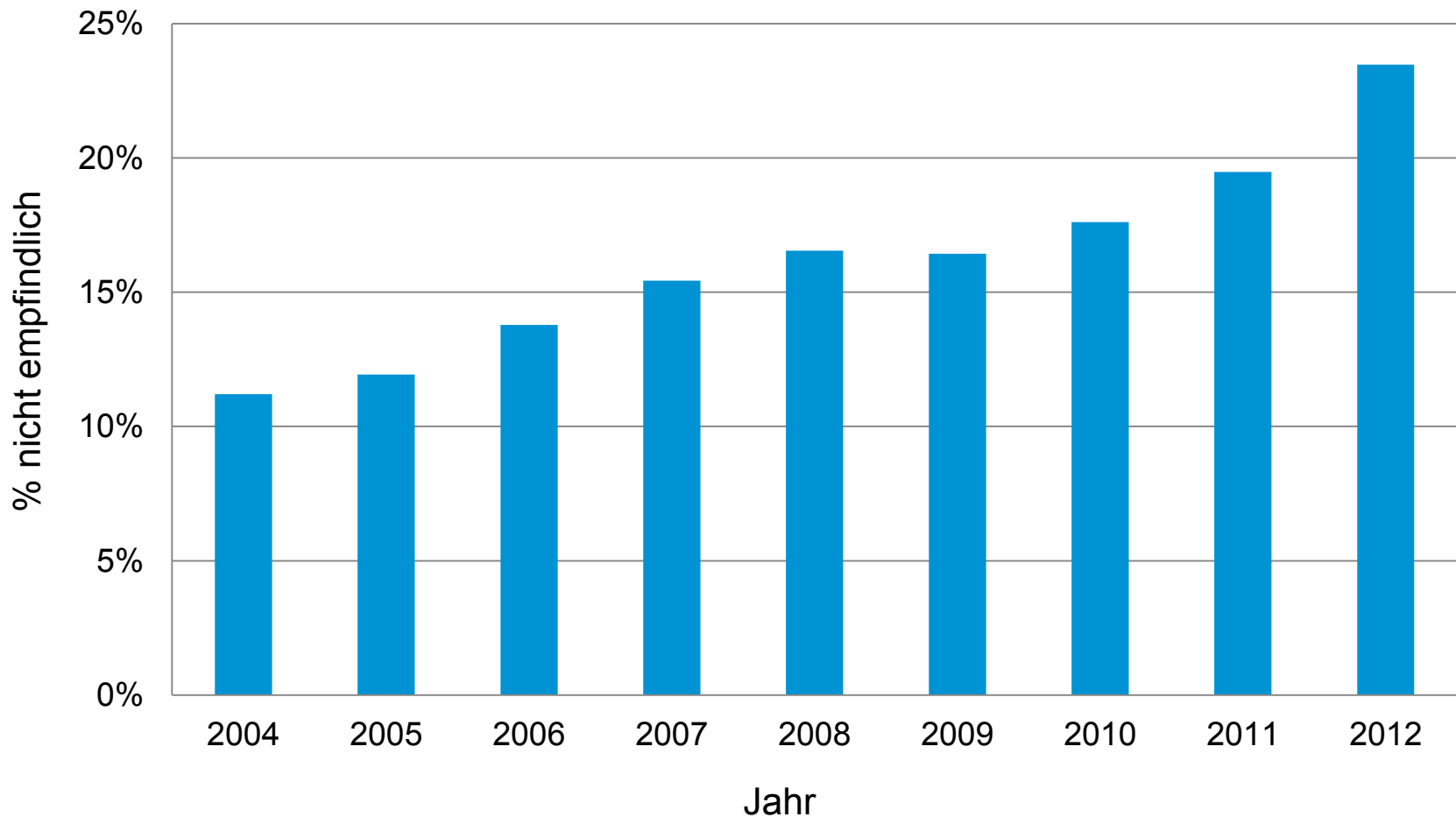


FIG 1 Genotype compositions of *S. aureus* isolates from nasal carriage. The colors represent clusters defined by AFLP analysis.

Selektion durch Antibiotikakonsum

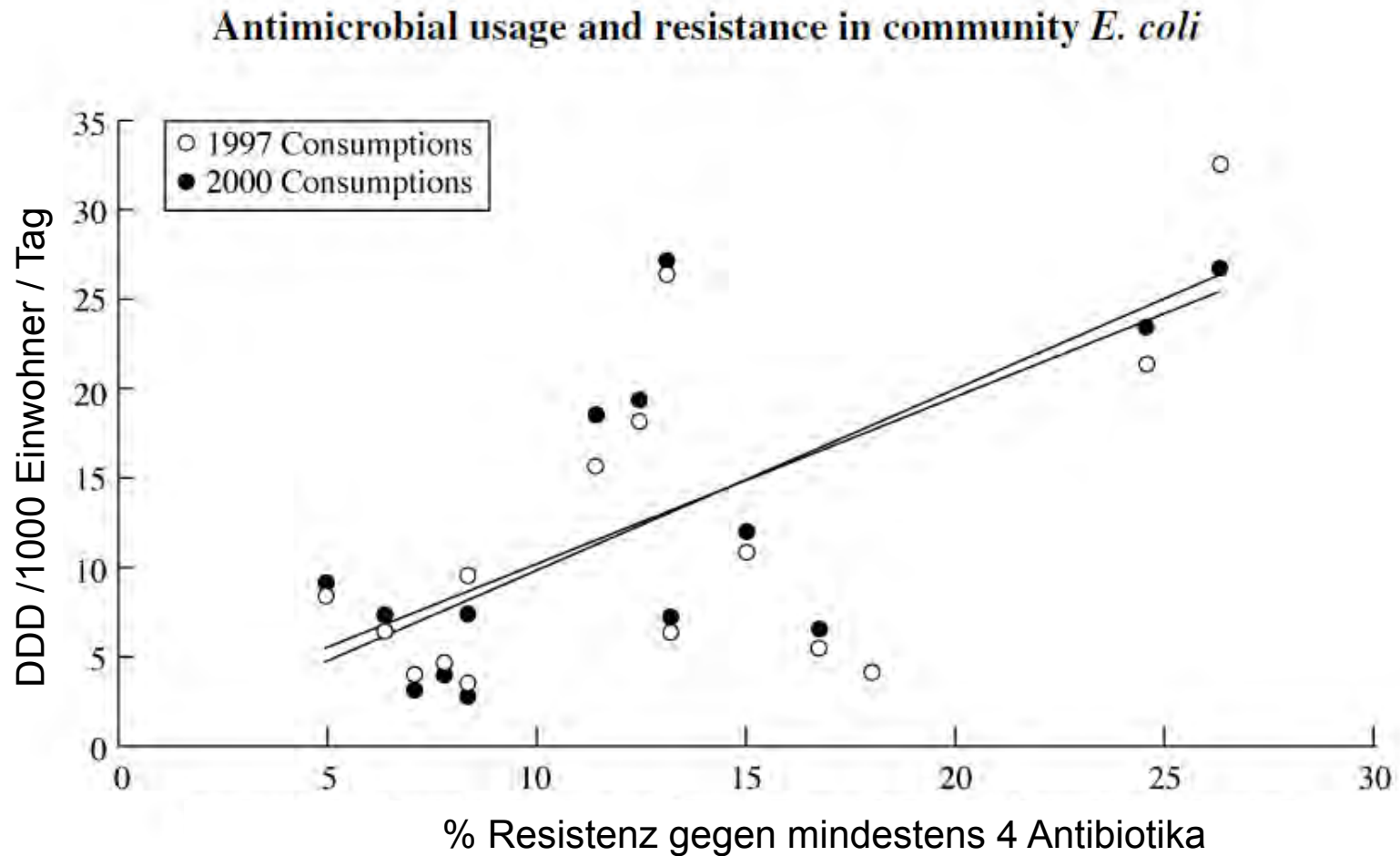
Quinolon-Resistenz in *E. coli* in CH

Norfloxacin-Resistenz in *E. coli*



Kronenberg et al. Swiss Med Forum 2007, updated

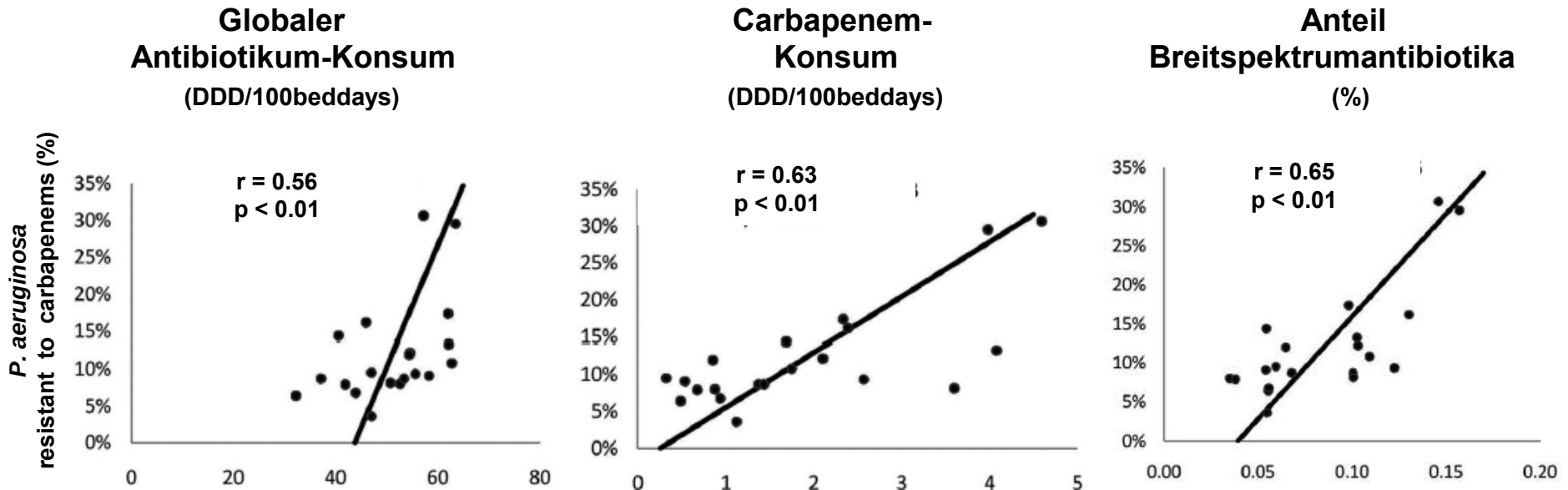
Resistenz korreliert mit Antibiotikakonsum



Kahlmeter, JAC 2003

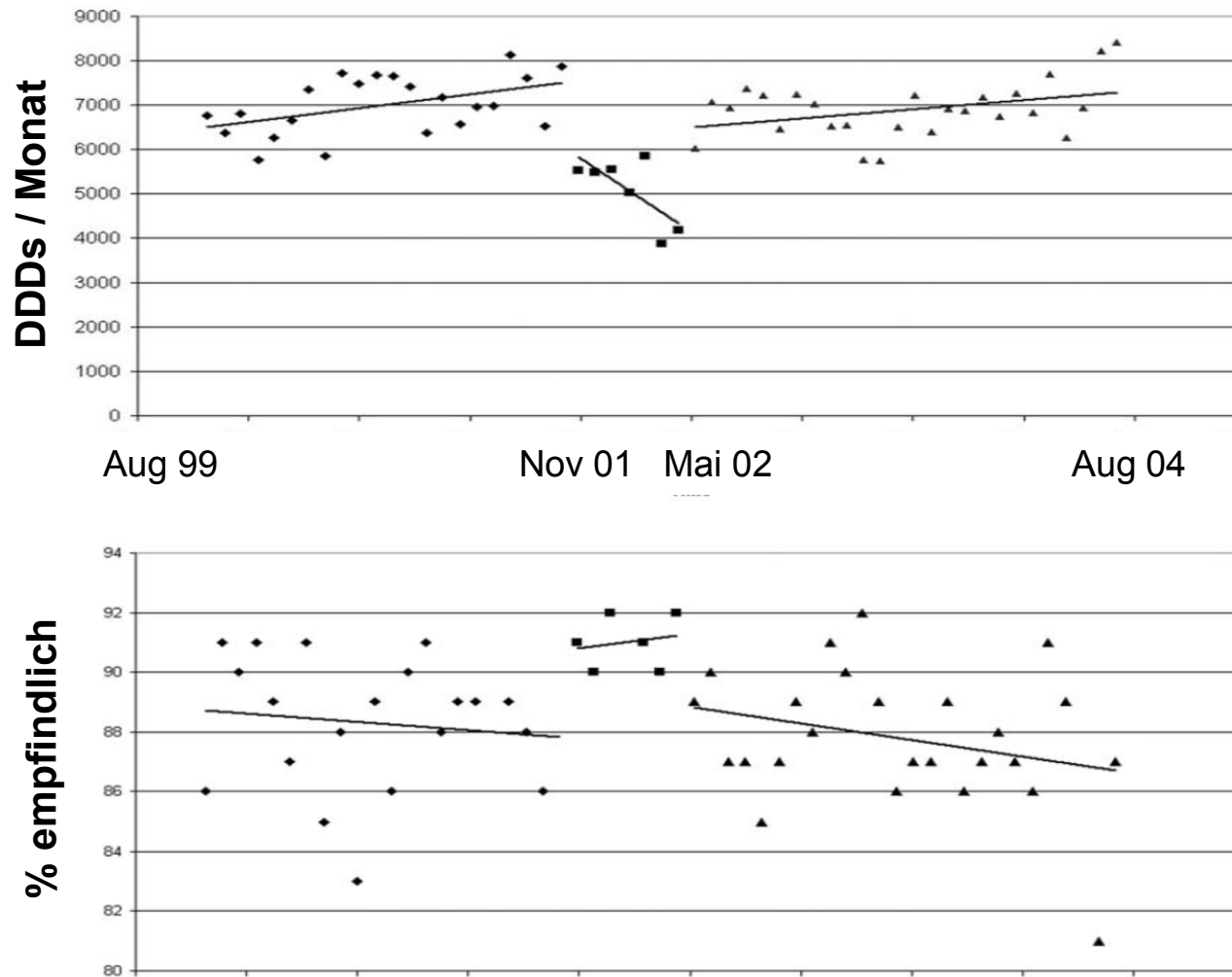
Korrelation Antibiotikumkonsum und Resistenz in 20 Schweizer - Spitälern

Carbapenem-Resistenz in *P. aeruginosa*



Plüss-Suard, Kronenberg, Zanetti et. al AAC 2013

Quinolon-Restriktion im amb. Setting verbessert Quinolon-Empfindlichkeit in *E. coli* (Urine, Israel)

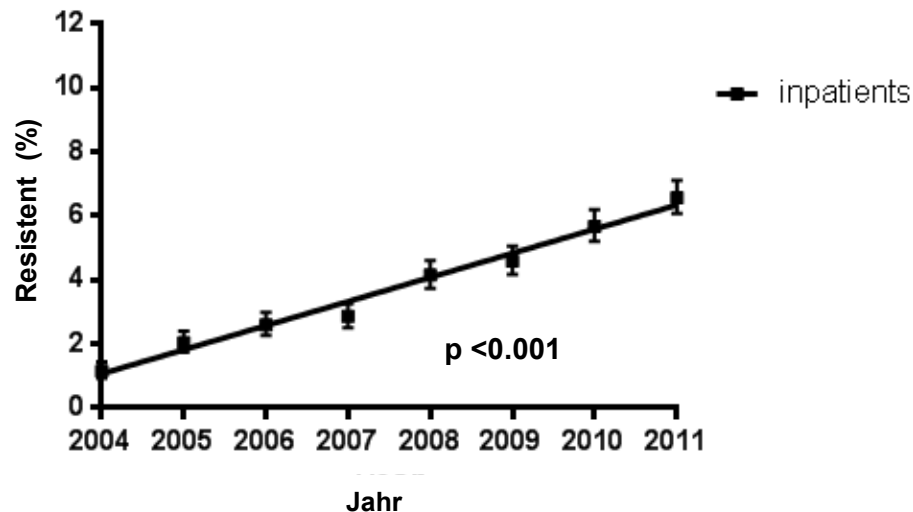


Gottesmann, CID 2009

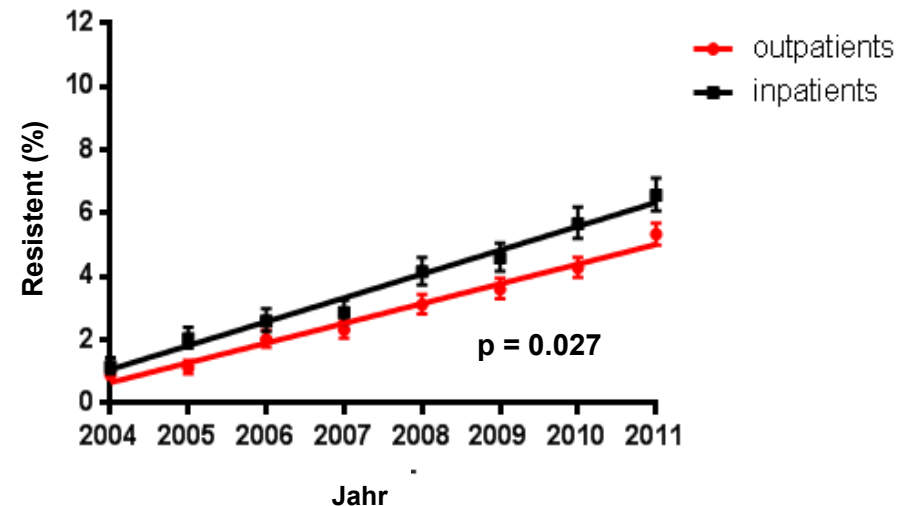
Rolle der Umwelt

ESBL in *Escherichia coli* in CH

Spital



Spital ambulant



Kronenberg et al, Eurosurveillance 2013

Rolle der Nahrungsmittel

ESBL-Prävalenz in Schlachttieren in der Schweiz (nach Anreicherung)

Stuhlproben

Kühe	13.7%
Schweine	15.3%
Hühner	63.4%
Schafe	8.6%

Nahrungsmittel

Fleisch (pork/beef)	0%
Milch	0%
Mastitis-Milch	1.5%
Poulet (n=20)	70%

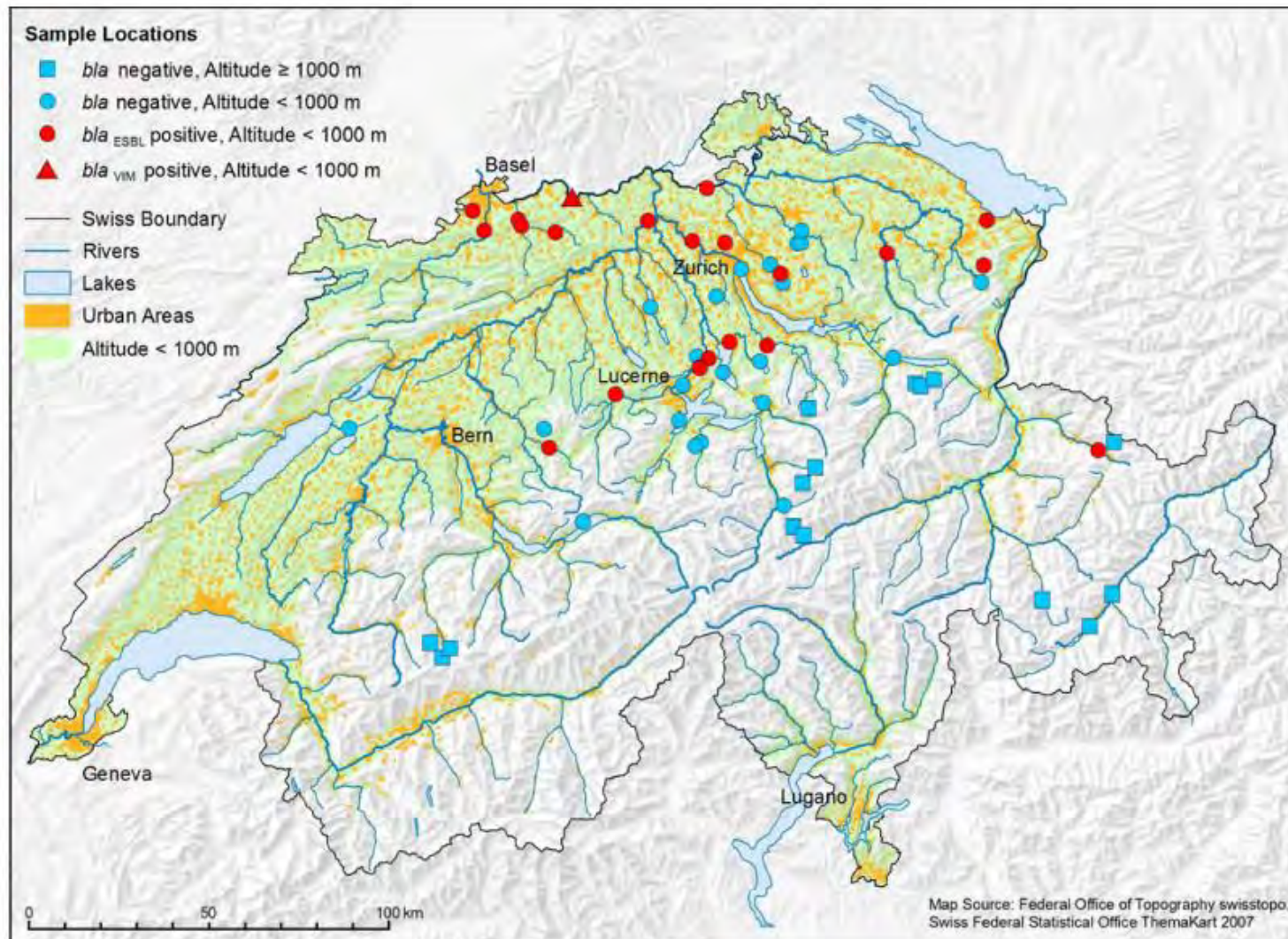
*Geser N et al. BMC Vet Res 2012
Seiffert, Endimiani et al. AAC 2013*

ESBL für Vegetarier

S. No.	Type of food	No. of samples	Incidence of ESBL Producers- <i>E. coli</i> (%), 95%CI
	Vegetables salad	30	6.7%
	Raw egg – surface	30	3.3%
	Raw chicken	30	6.7%
	Unpasteurized milk	30	0%
	Raw meat	30	3.3%
	Total No. Of samples	150	4%

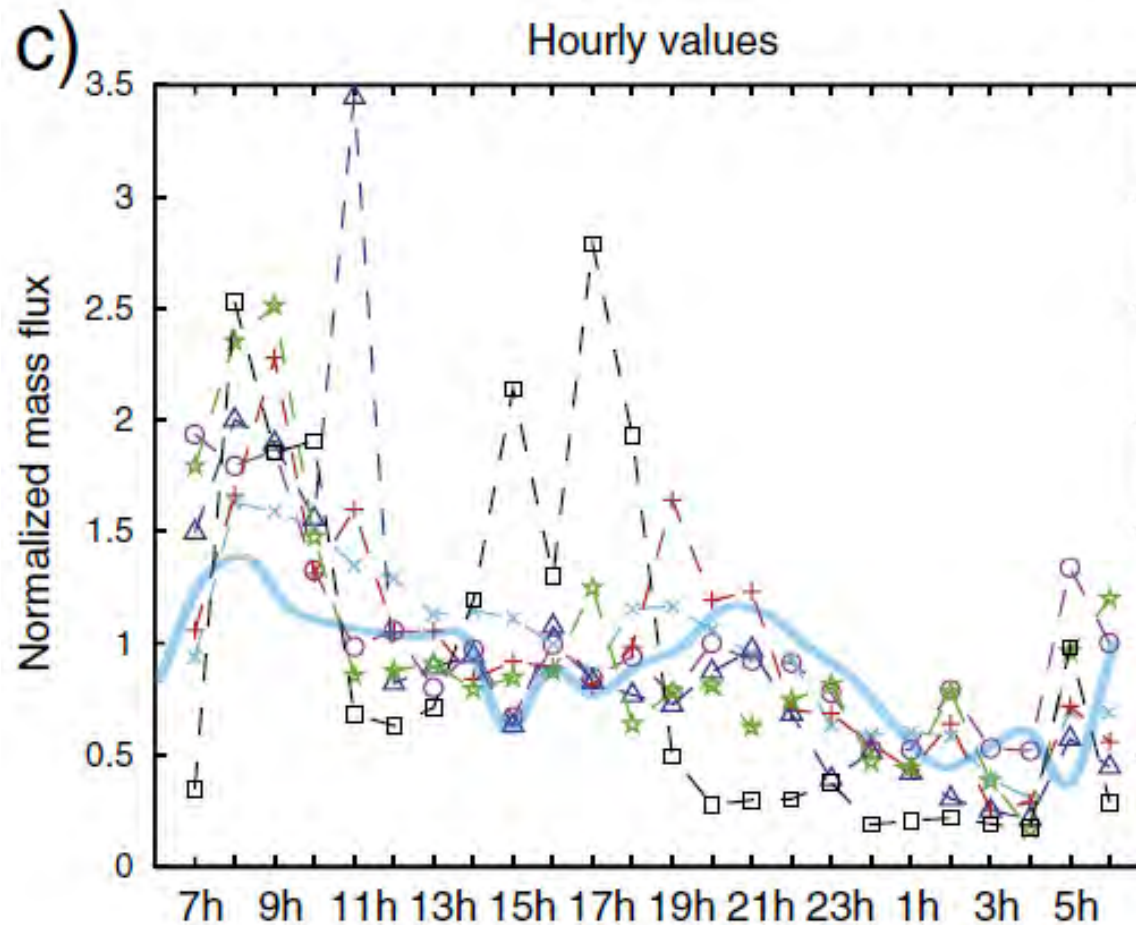
Rasheed, Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 2014

36% der Wasserproben in CH positiv für ESBL



Zurfluh, Appl. and Enviroment Microbiology 2013

Antibiotika im Abwasser (Lausanne)



Coutu S. et al. *Sci Total Environ* 2013 Aug 1;458-460:20-6.

Hexenkessel zur Resistenzverbreitung

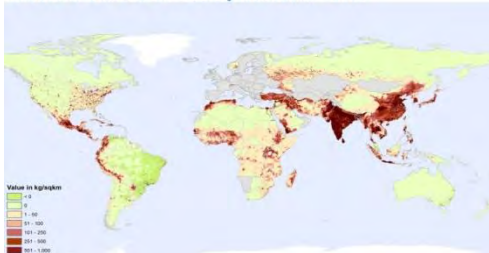
Hohe Populationsdichte



www.odt.org/pop.htm

Viele Hühner

Growth in Demand for Poultry Meat 2000 - 2030

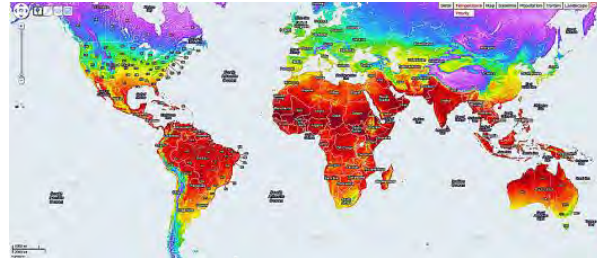


www.fao.org/ag/againfo/resources

Abwasser

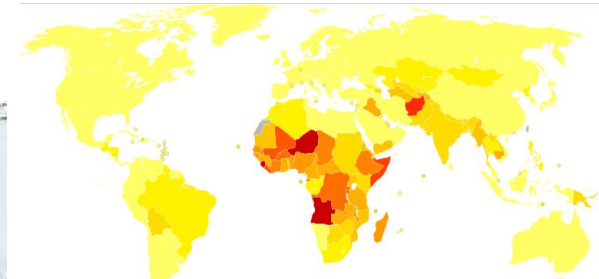


Warmes Klima



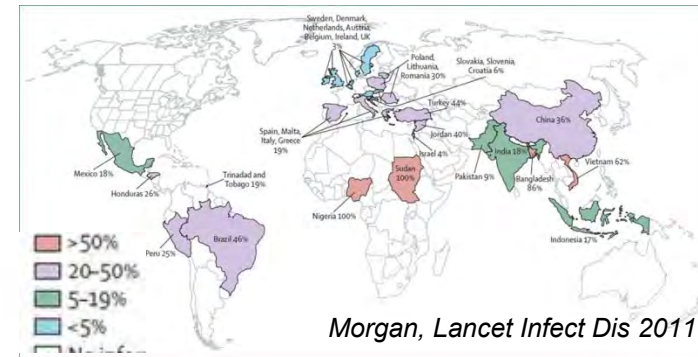
www.solargis.info

Viel Durchfall



Disability-adjusted life year for diarrhea, WHO 2004

«Over counter» Antibiotika



Morgan, Lancet Infect Dis 2011



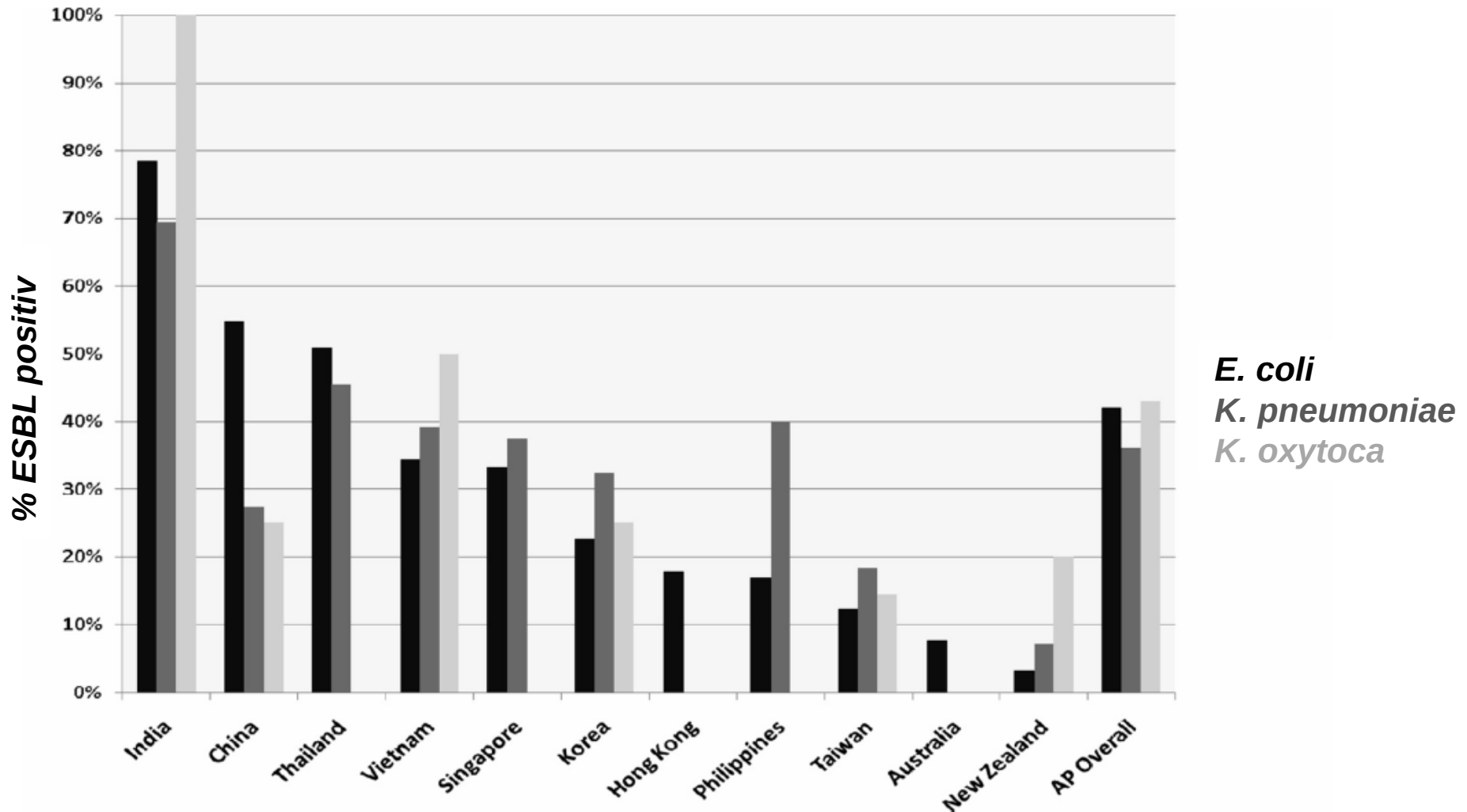
Enger Tier-Mensch-Kontakt



© www.f1online.de Bildnr./image no: 5569930

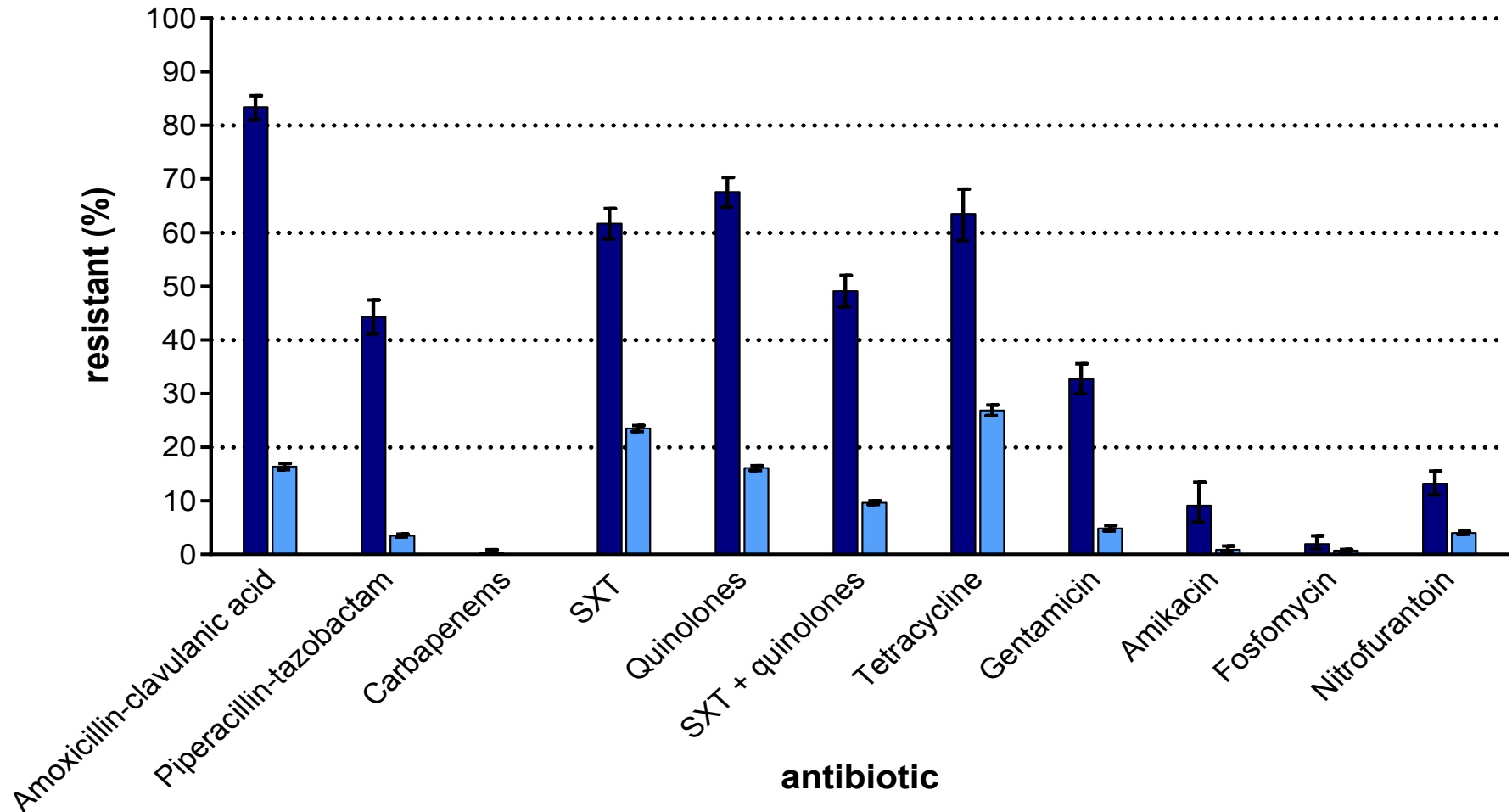
Internationale Verbreitung (“one world”)

ESBL – Prävalenz weltweit



Hawser SP et al. AAC 2009. SMART trial

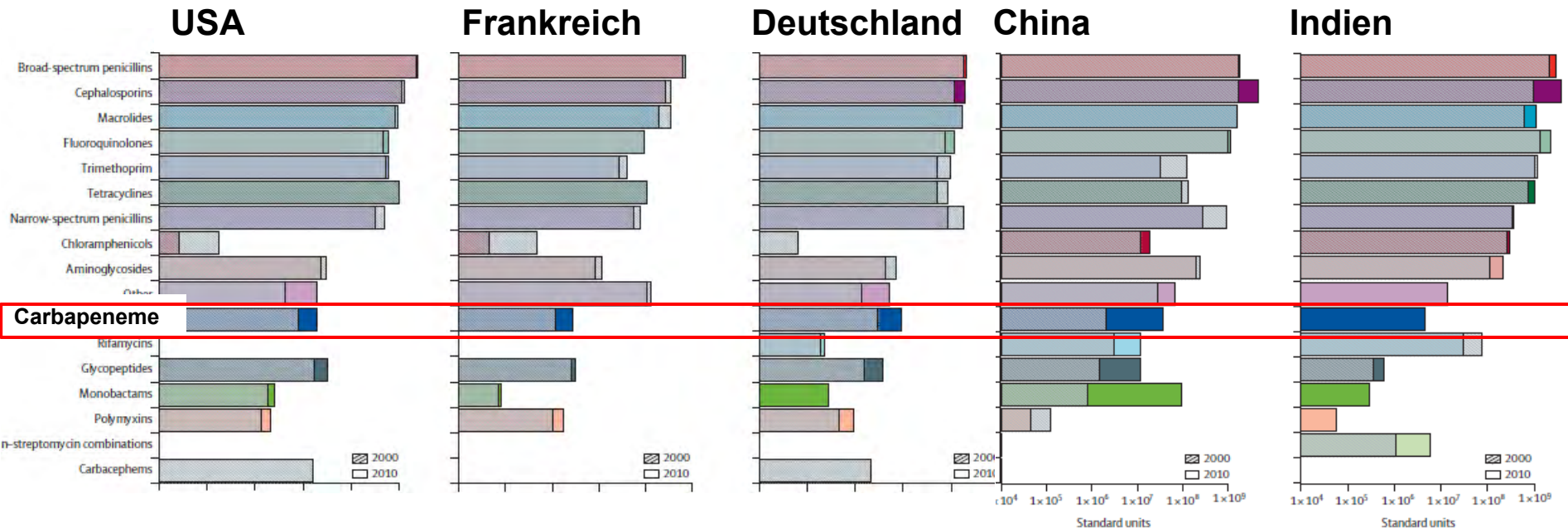
Co-Resistenz in ESBL *E. coli*



■ ESC-R *E. coli* ■ non-ESC-R *E. coli*

Kronenberg et al. Eurosurveillance 2013

Zunehmender Konsum von Carbapenemen 2000 - 2010



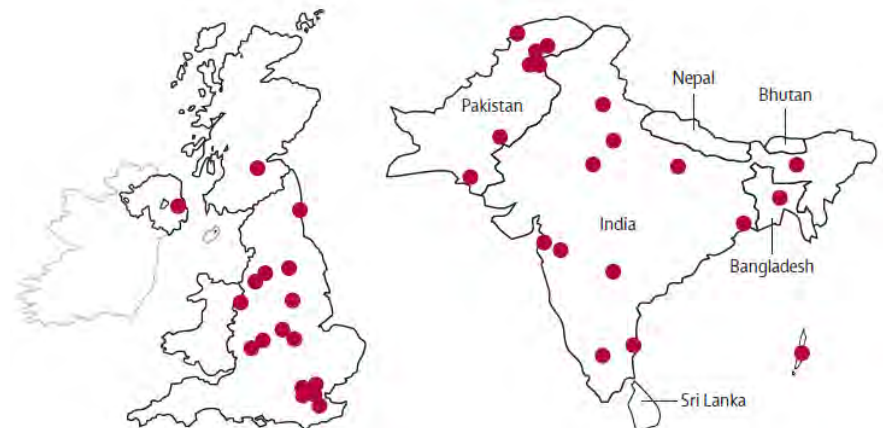
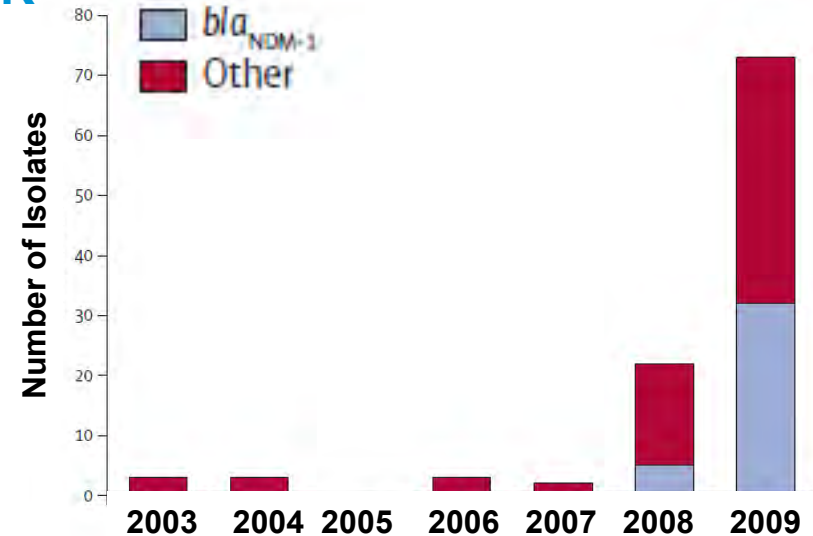
Boeckel, Lancet Infect Dis 2014 Aug;14(8):742-50.

Plüss-Suard, Kronenberg, Zanetti, Poster Annual Meeting SSM 2014, Aarau.

Internationaler Personenverkehr

Verbreitung NDM-1 Carbapenemasen in UK =New-Delhi Metallo-Betalactamase

- **Erstbeschreibung 2008**
- **2009 bereits 44% aller Carbapenemasen in UK**
- **Total 29 Patienten**
 - 17 im letzten Jahr in Pakistan oder Indien
 - 14 davon hospitalisiert
 - Verkehrsunfall
 - Verbrennung
 - COPD / CVI
 - Kosmetische Chirurgie
 - Nieren- / KM-Transplantation
 - Dialyse



Kumarasamy, Lancet Infect Dis 2010.

Medizintourismus – ein Milliardengeschäft

ca. 11 Mio Patienten / y
38.5 – 55 Milliarden \$ / y

Nelson, Lancet Infect Dis 2014.



Frost and Sullivan from
<http://www.businesscircle.com.my/medical-tourism-in-malaysia/>



HOME ABOUT CONTACT

Patients Beyond Borders®
the most trusted resource in medical travel™

DESTINATION

HOSPITAL

PROCEDURE

PATIENT EXPERIENCES



Treatment and Country Finder

We can help you find the best care. Search by destination, specialty, or procedure, then [contact us](#).

Select Specialty

Select Region

Select Treatment

Select Country

Find

<http://www.patientsbeyondborders.com/>

Kolonisation nach Touristenreisen mit ESBL *E. coli*

Europe	0-13%
Middle East	13-29%
Northern Africa	19-40%
Central / Southern Africa	22-30%
North America	0%
South America	0-7%
Asia (excluding India)	32-38%
Indian Subcontinent / India	15-88%

CH-Studie an 170 Rückkehrern
aus Indien 2012-2013

70% / 87%

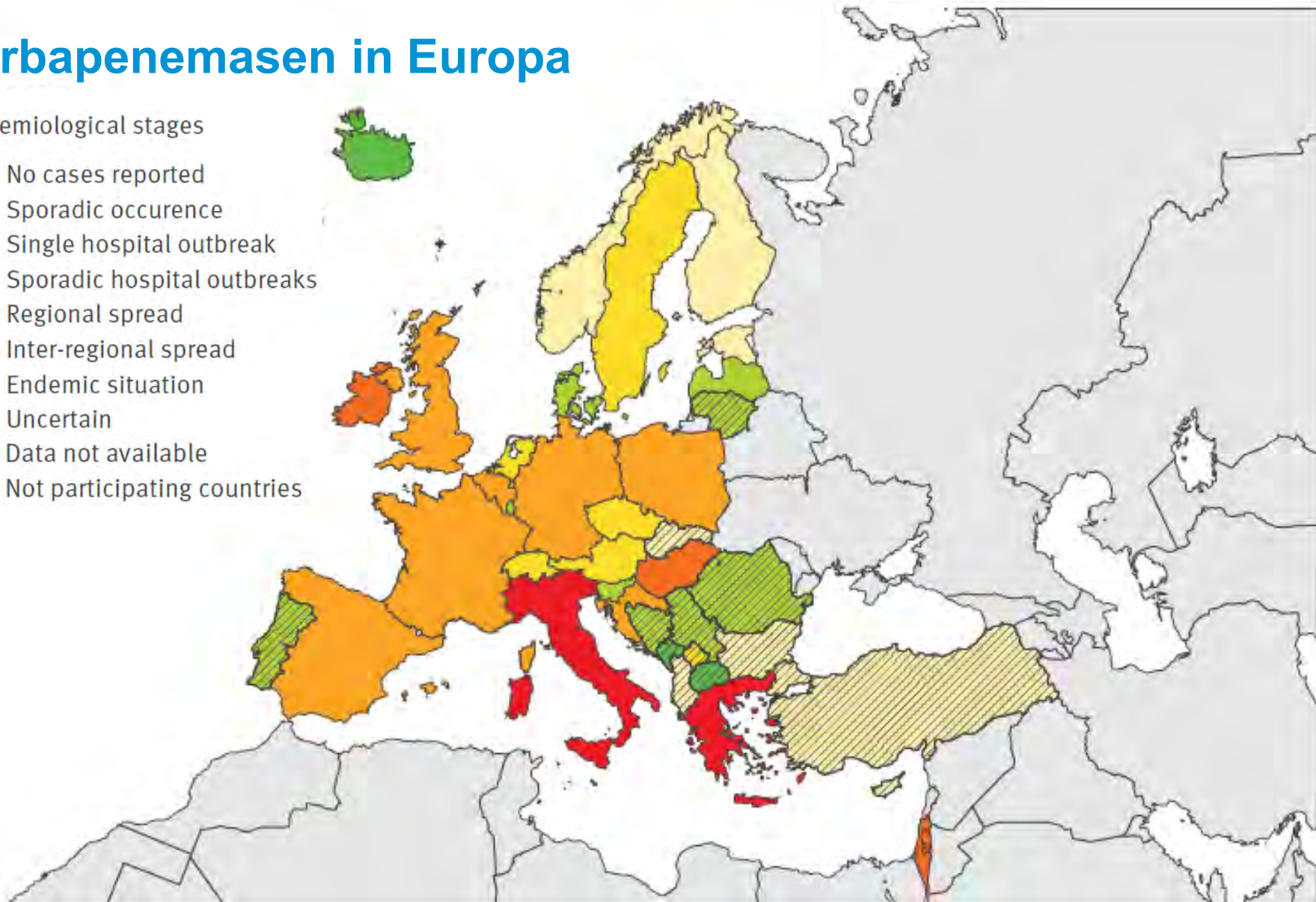
Tängden T et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010;54:3564
Paltansing S et al. Emerging Infectious Diseases 2013; 19:1206
Östholm-Balkhed A et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2012;68:2144
Rausch, Travel Medicine and Infectious Diseases 2013
Kuenzli et al, BMJ Infect Dis 2014

Zusammenstellung Esther Künzli, Basel

Carbapenemasen in Europa

Epidemiological stages

- No cases reported
- Sporadic occurrence
- Single hospital outbreak
- Sporadic hospital outbreaks
- Regional spread
- Inter-regional spread
- Endemic situation
- Uncertain
- Data not available
- Not participating countries



Glasner C et al, Eurosurveillance 2013

Neue Antibiotika?



Neue Finanzierungsansätze

Neue diagnostische Methoden

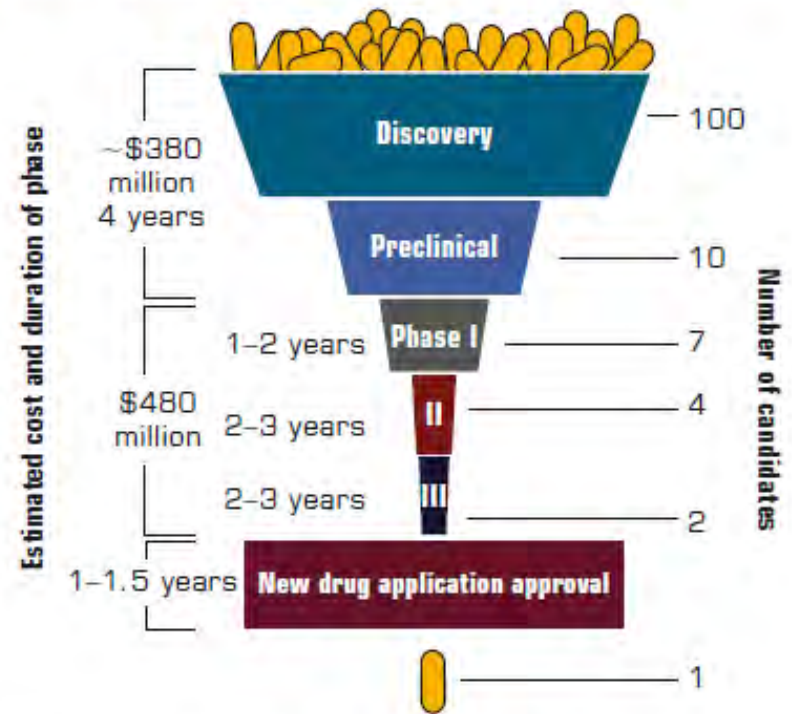
Neue Therapieansätze

z.B. Liposomen gegen bakterielle Toxine

Draeger et. al, Nat. biotech 2014

Figure 3.1

Probabilities of success in the drug development pipeline



Note: II and III refer to Phase II and Phase III stages of product development.

Source: Adams and Brantner (2006); DiMasi, Hansen, and Grabowski (2003); Lowell and Earl (2009).

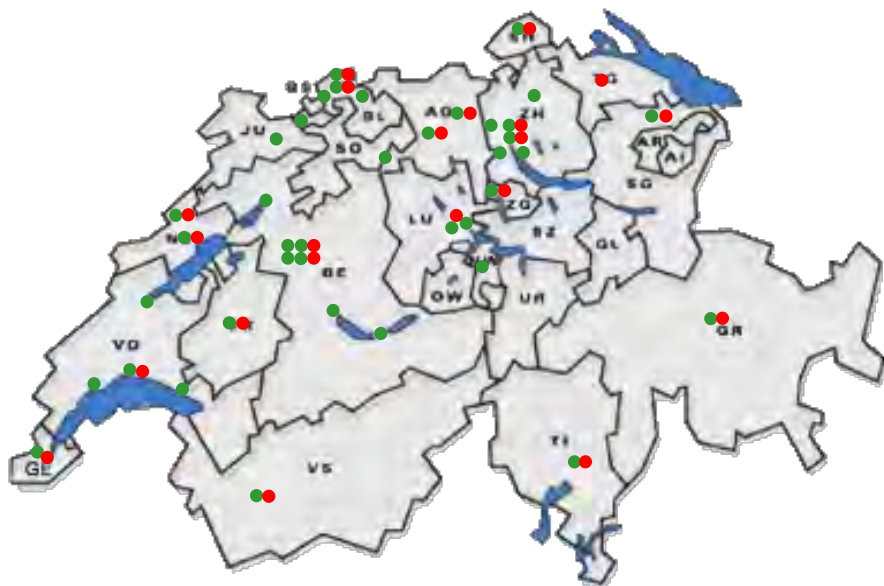
Nugent et al. Center of Global Development, 2010

Das Ende der Antibiotika-Ära ist in Sicht, aber...

- Hygienemassnahmen / Isolation
- Kontrolle Antibiotikakonsum (Selektion)
 - «prudent use»
 - Human- und Veterinärbereich
- Verhinderung von Infektionen (z.B. Impfungen)
- Sensibilisierung Bevölkerung
 - Einschränkung Medizintourismus / Tourismus generell?
- Entwicklung neuer Antibiotika (-strategien)
- Export von Knowhow in andere Länder?
- Rolle der Nahrungsmittel (inkl. Herstellungsprozess / Zubereitung)?
- Rolle des direkten Tierkontaktes?
- Rolle der Umwelt?
 - Kontamination durch resistente Erreger und Antibiotika

Danke

- **ANRESIS Laboratorien (www.anresis.ch)**
- **ANRESIS Spitalapotheken (www.anresis.ch)**



Finanzielle Unterstützung:

Nationalfond (NRP 49)
Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG)
Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK)
Universität Bern



ANRESIS Projekt-Team

Kathrin Mühlemann
John Evison
Matthias Schlegel
Markus Hilty
Chantal Studer, Datenmanagerin
Stephan Gartenmann, IT support
Daniel Wartmann, IT support
akm software GmbH, Deutschland

Antibiotikakonsum-Team

G. Zanetti
C. Pluess

ANRESIS Steering Committee

R. Auckenthaler, M. Dolina, O. Dubuis, P. Nordmann, R. Frei, D. Koch (BAG), S. Luyet (GDK), V. Perreten, J.-C. Piffaretti, G. Prod'hom, J. Schrenzel, M. Täuber, A. Widmer, G. Zanetti, R. Zbinden