

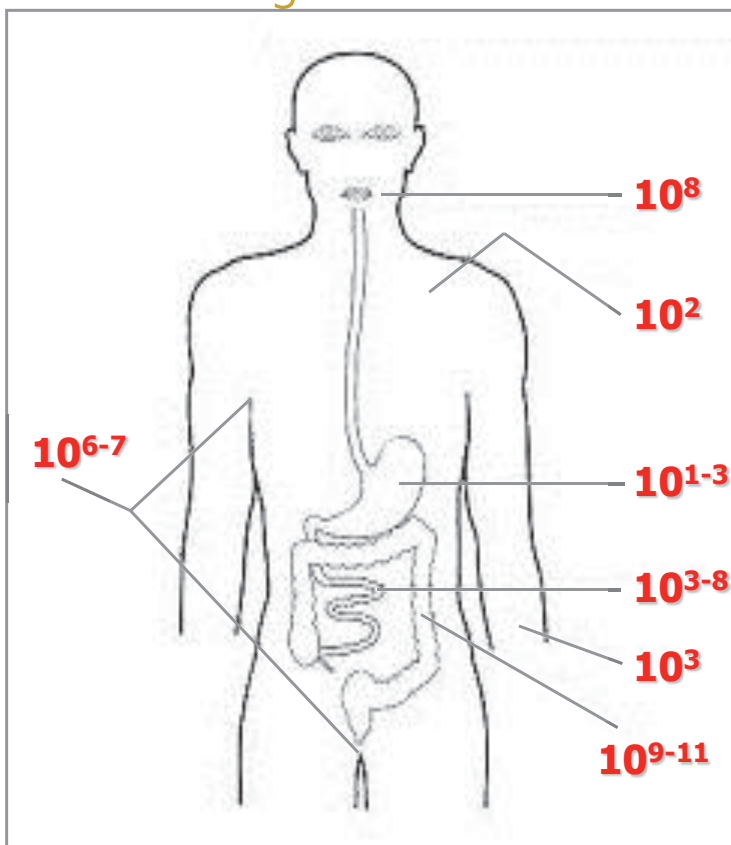
Was sind Antibiotikaresistenzen, wie entstehen sie und wie können wir diese verhindern?

Burkhard Springer

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz

Besiedlung des Menschen

Wir beherbergen mehr Bakterien als körpereigene Zellen



Normalflora

Anzahl Organismen pro
Gramm Gewebe/Flüssigkeit
bzw. cm^2 Hautoberfläche

Der menschliche Körper
besteht aus:

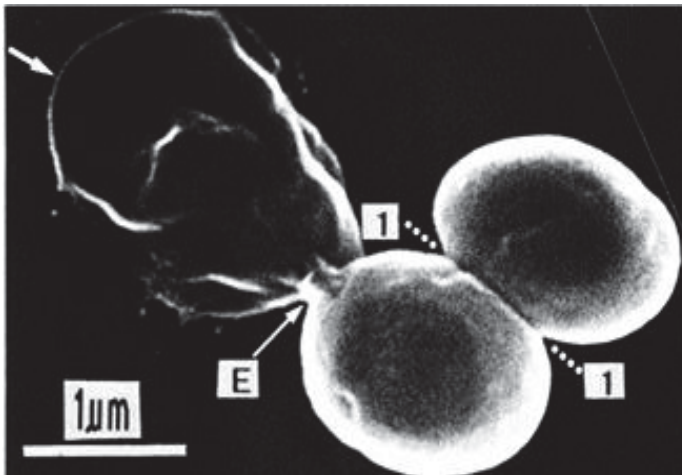
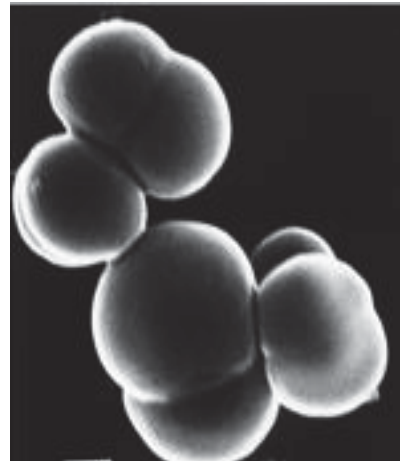
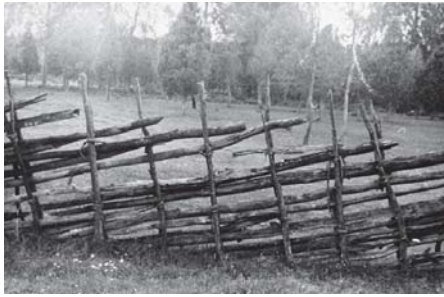
30 Billionen Körperzellen

und beherbergt:

40 Billionen
Bakterienzellen

β -Laktamantibiotika

Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme



Effekt

- Verhinderung der Septum-Bildung bei Teilung
- Verminderte Zellwandvernetzung
- "Auslaufen" der Zelle mit Zelltod

Giesbrecht J Bact 1992,174:2241

Pinho et al. Molec Microbiol 2005, 55:799

Das ideale Antibiotikum gibt es nicht!

- breites Spektrum
 - führt nicht zur Resistenzamplifikation
 - ist selektiv toxisch, hat keine Nebenwirkungen
 - schont die Normalflora
-
- In der Human- und Veterinärmedizin werden identische bzw. strukturell verwandte Antibiotika eingesetzt
 - Selektion von Bakterien mit Ko- oder Kreuzresistenz gegenüber den in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika
 - Jeder Einsatz von Antibiotika kann zu einer Selektion von resistenten Bakterien führen

Nebenwirkungen

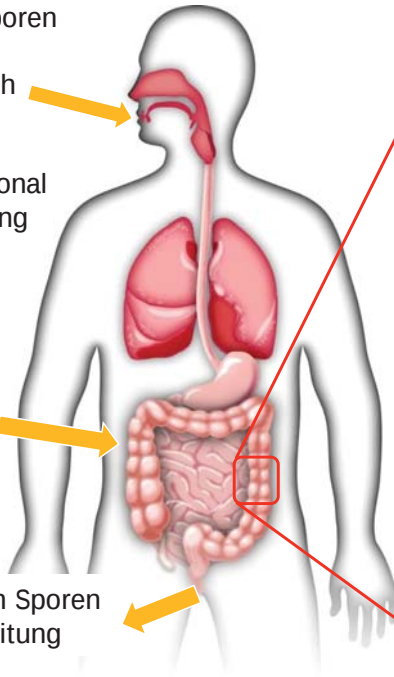
Pseudomembranöse Colitis durch *Clostridium difficile*



1. Aufnahme von Sporen (Dauerformen) – Übertragung durch andere Patienten, Hände von Krankenhauspersonal oder die Umgebung

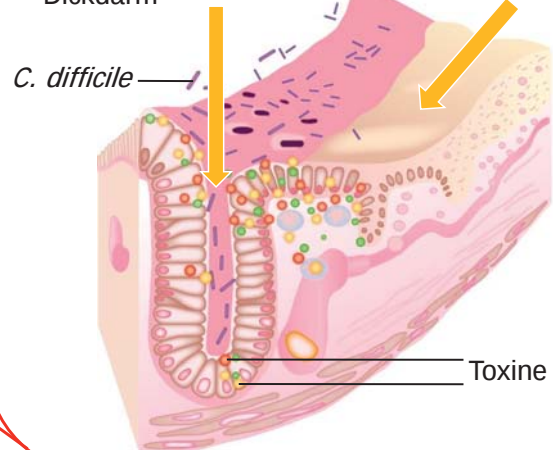
2. Auskeimen der Sporen im Darm

5. Ausscheidung von Sporen und Weiterverbreitung



3. Störung der normalen Darmflora ermöglicht Wachstum von *Clostridium difficile* im Dickdarm

4. Toxinproduktion führt zu Entzündung und Schädigung der Darmschleimhaut



Sunenshine RH, et al. Cleve Clin J Med 2006;73:187–97.

Nebenwirkungen

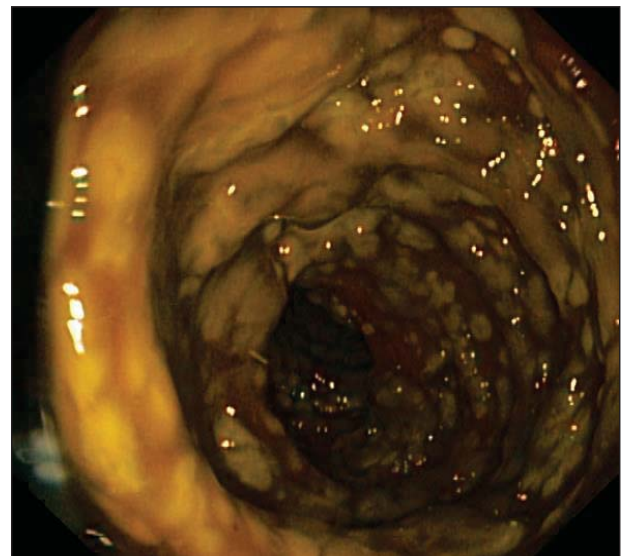
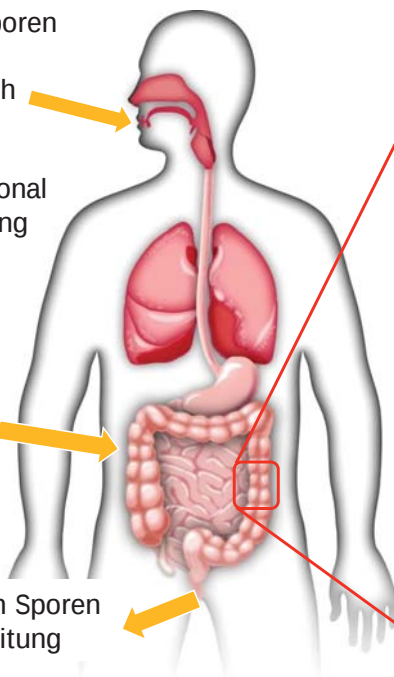
Pseudomembranöse Colitis durch *Clostridium difficile*



1. Aufnahme von Sporen (Dauerformen) – Übertragung durch andere Patienten, Hände von Krankenhauspersonal oder die Umgebung

2. Auskeimen der Sporen im Darm

5. Ausscheidung von Sporen und Weiterverbreitung

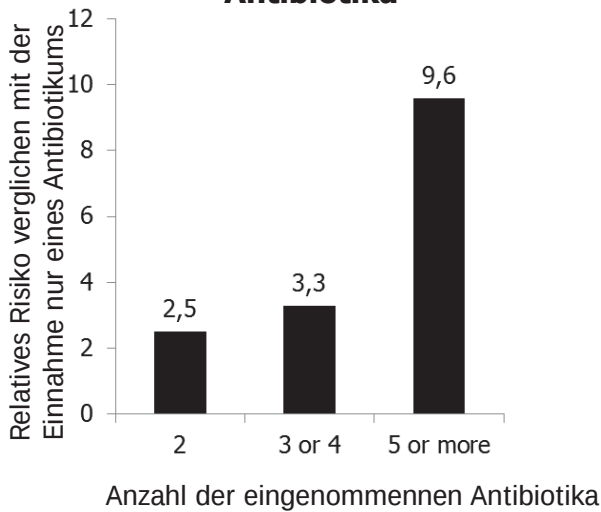


Acknowledgement:
C. Högenauer

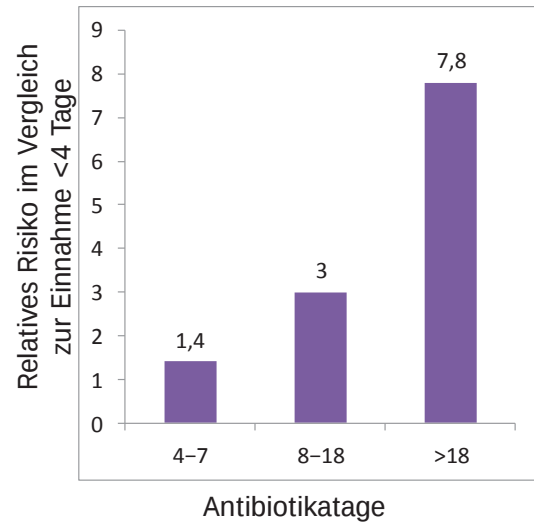
Sunenshine RH, et al. Cleve Clin J Med 2006;73:187–97.

Antibiotika-abhängiges Risiko von *Clostridium difficile* Infektionen

Anzahl der gegebenen Antibiotika



Tage mit Antibiotikaeinnahme

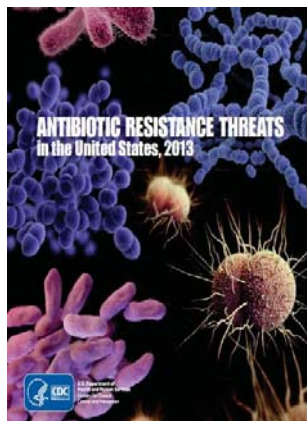


Stevens V, et al. Clin Infect Dis 2011;53:42–8.

Clostridium difficile Infektionen in Europa und USA

USA

- 453 000 Infektionen/Jahr¹
- 29 500 Tote
- urgent threat (CDC)



Europa

- 172 000 Infektionen/Jahr
- 9% Sterblichkeit (direkt oder indirekt)



¹Lessa, NEJM 2015, 372, 825; ²Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

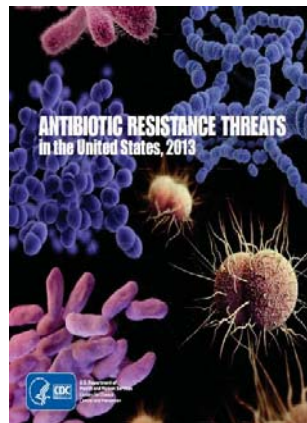
Österreich:
11.360 Fälle
740 +

2.709 Fälle
244 +



USA

- 453 000 Infektionen/Jahr¹
- 29 500 Tote
- urgent threat (CDC)



Europa

- 172 000 Infektionen/Jahr
- 9% Sterblichkeit (direkt oder indirekt)



¹Lessa, NEJM 2015, 372, 825; ²Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

Nebenwirkung Antibiotikaresistenzein natürliches Phänomen



OPEN ACCESS Freely available online



Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome

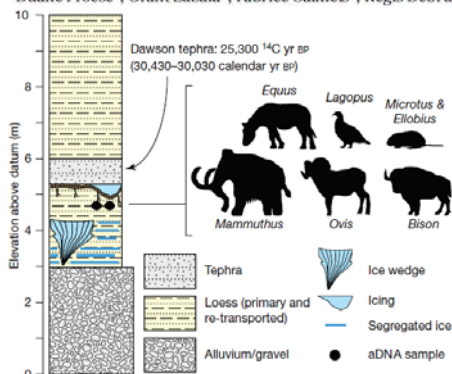
Kirandeep Bhullar¹, Nicholas Waglechner¹, Andrew Pawlowski¹, Kalinka Koteva¹, Eric D. Banks², Michael D. Johnston², Hazel A. Barton², Gerard D. Wright^{1*}

LETTER

doi:10.1038/nature10388

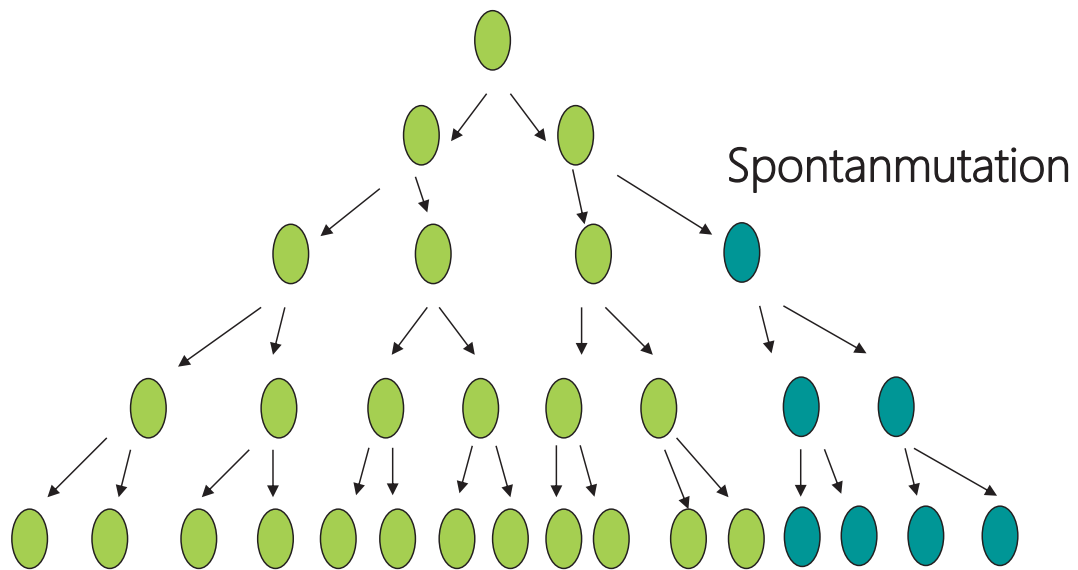
Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}

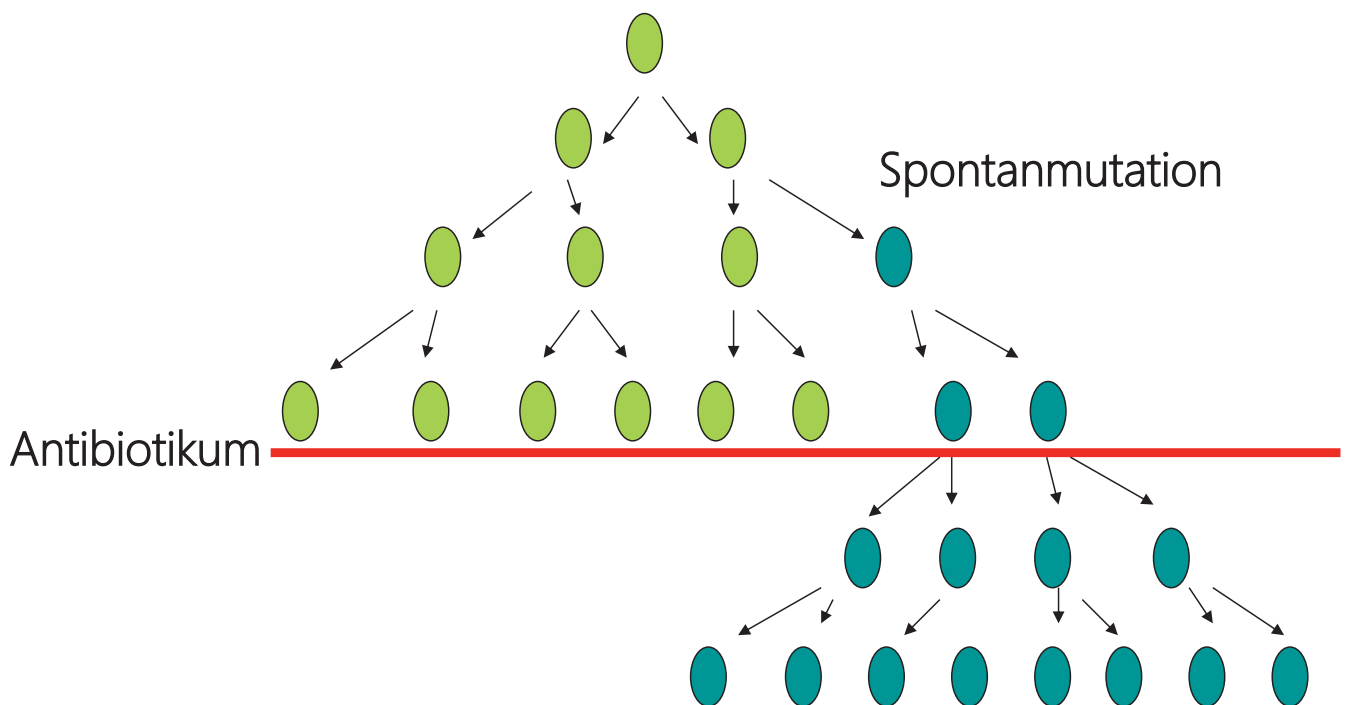


The samples were collected from a part of Lechuguilla Cave in Carlsbad Cavern National Park in New Mexico that has been cut off from any input from the surface for four million to seven million years. (Max Wisshak/speleo-foto.de/McMaster University)

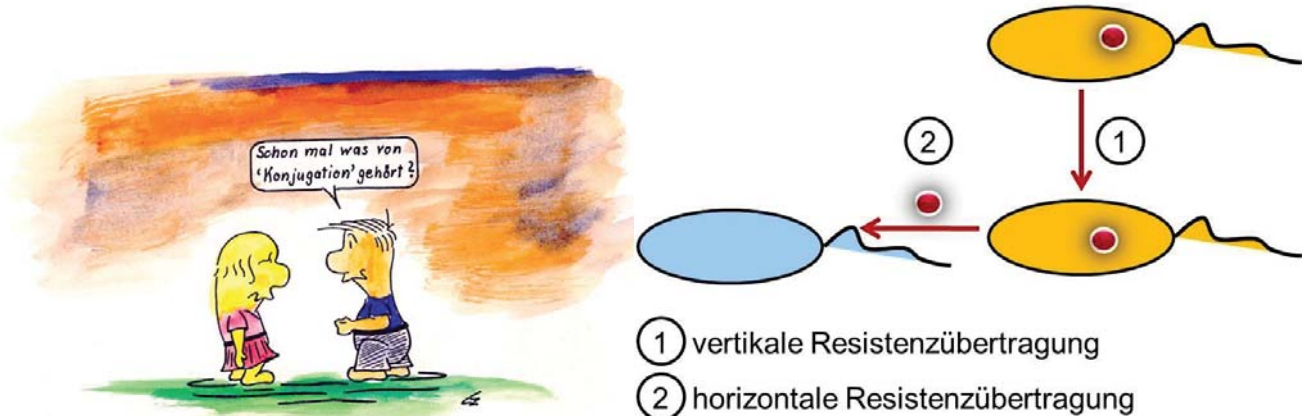
Resistenz durch Mutation



Resistenzvermehrung durch Selektion



- Veränderung der Zielstruktur
- Inaktivierung des Antibiotikums
- Verminderung der Aufnahme (Influx, Efflux)



Quelle: Joachim Czichos: What's so funny about microbiology?

β-Laktamasen: Wirkungsmechanismus Inaktivierung des Antibiotikums

No. 3713, DEC. 28, 1940

NATURE

837

LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. They cannot undertake to return, or to correspond with the writers of, rejected manuscripts intended for this or any other part of NATURE. No notice is taken of anonymous communications.

IN THE PRESENT CIRCUMSTANCES, PROOFS OF "LETTERS" WILL NOT BE SUBMITTED TO CORRESPONDENTS OUTSIDE GREAT BRITAIN.

An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin

FLEMING¹ noted that the growth of *B. coli* and a number of other bacteria belonging to the colityphoid group was not inhibited by penicillin. This observation has been confirmed. Further work has been done to find the cause of the resistance of these organisms to the action of penicillin.

An extract of *B. coli* was made by crushing a suspension of the organisms in the bacterial crushing mill of Booth and Green². This extract was found to contain a substance destroying the growth-inhibiting property of penicillin. The destruction took place on incubating the penicillin preparation with the bacterial extract at 37°, or at room temperature for a longer time. The following is a typical experiment showing the penicillin-destroying effect of *B. coli* extracts. A solution of 1 mgm. penicillin in 0.8 c.c. of water was incubated with 0.2 c.c. of centrifuged and dialysed bacterial extract at 37° for 3 hours, in the presence of ether, and a control solution of penicillin of equal concentration was incubated without enzyme for the same time. (The penicillin used was extracted from cultures of *Penicillium notatum* by a method to be described in detail later. It possessed a degree of purity similar to that of the samples used in the

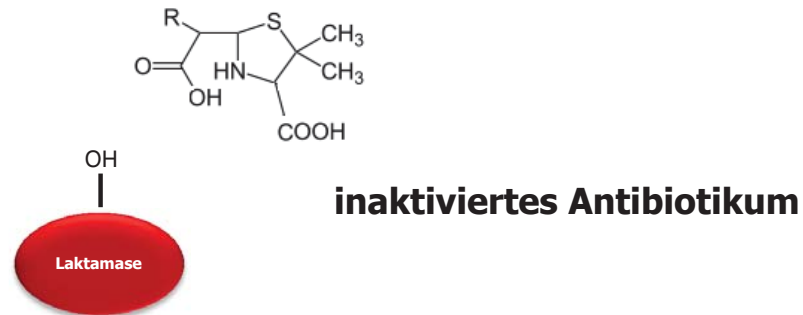
B. coli, it was not necessary to crush the organism in the bacterial mill in order to obtain the enzyme from it; the latter appeared in the culture fluid. The enzyme was also found in *M. lysodeikticus*, an organism sensitive to the action of penicillin, though less so than *Staphylococcus aureus*. Thus, the presence or absence of the enzyme in a bacterium may not be the sole factor determining its insensitivity or sensitivity to penicillin.

The tissue extracts and tissue autolysates that have been tested were found to be without action on the growth-inhibiting power of penicillin. Prof. A. D. Gardner has found staphylococcal pus to be devoid of inhibiting action, but has demonstrated a slight inhibition by the pus from a case of *B. coli* cystitis. The bacteriostatic action of the sulphonamide drugs is known to be inhibited in the presence of tissue constituents and pus.⁴ That the anti-bacterial activity of penicillin is not affected under these conditions gives this substance a definite advantage over the sulphonamide drugs from the chemotherapeutic point of view. The fact that a number of bacteria contain an enzyme acting on penicillin points to the possibility that this substance may have a function in their metabolism.

E. P. ABRAHAM.
E. CHAIN.

β -Laktamasen: Wirkungsmechanismus

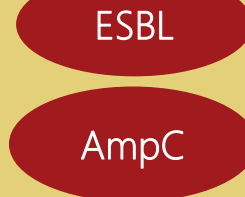
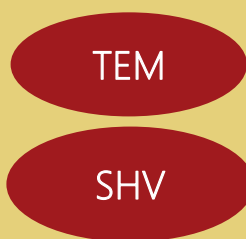
Inaktivierung des Antibiotikums



β – Laktamasen mit immer breiterem Spektrum

Schmalspektrum

Breitspektrum



TEM
SHV
1965 ff

TEM - ESBL
SHV - ESBL
1980 ff

CTX-M ESBL
2000 ff

Carbapenemasen



Erhöhte Sterblichkeit durch Blutvergiftungen mit resistenten Bakterien

(relatives Risiko: 1,85)

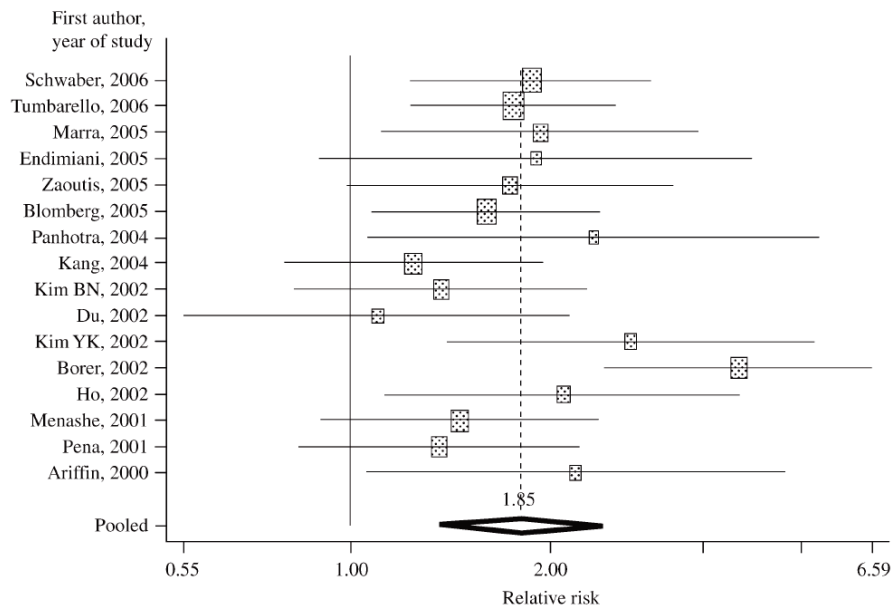
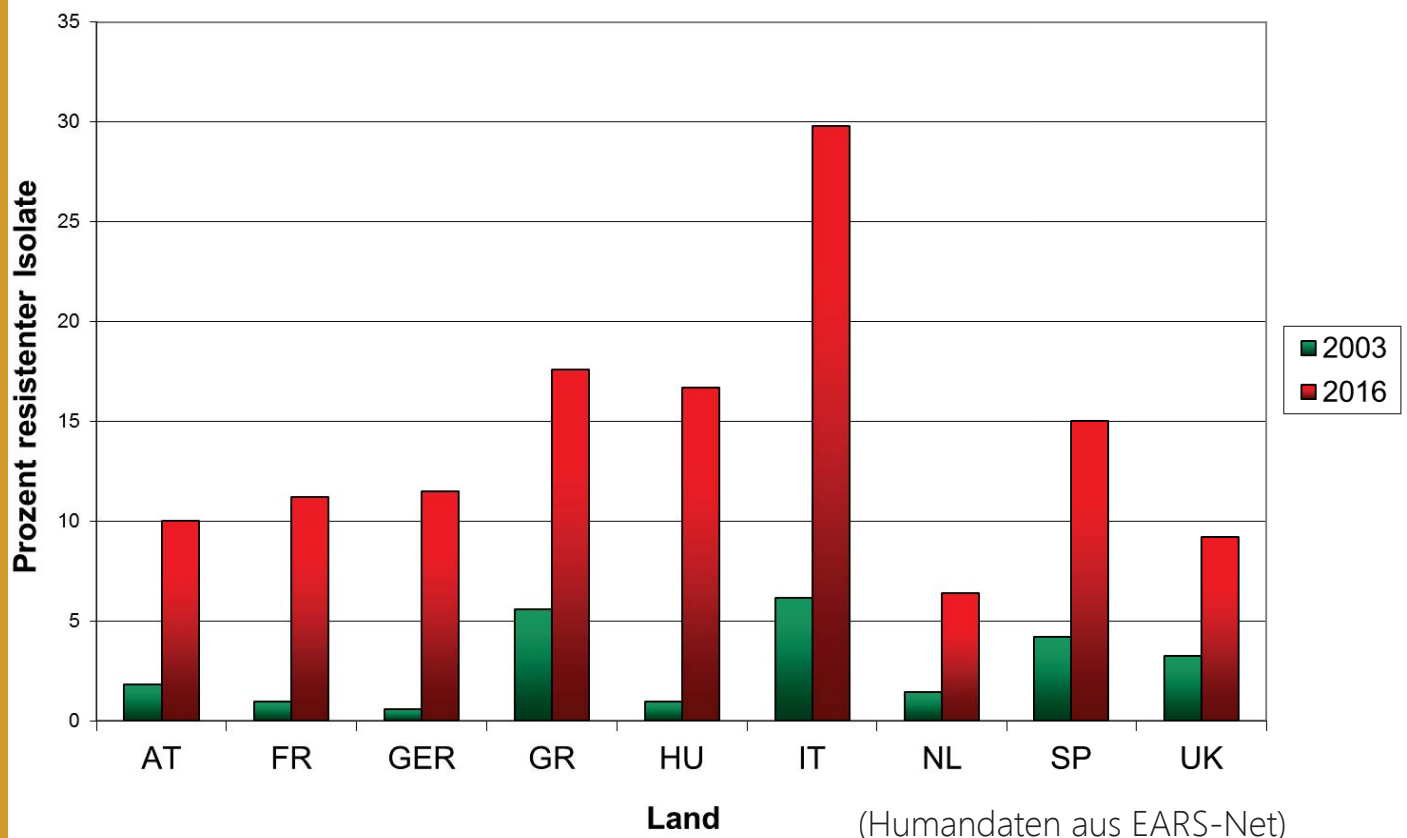


Figure 1. Meta-analysis of mortality in ESBL-producing versus non-ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia. Forest plot summary of the unadjusted results of the 16 studies included in the meta-analysis. The relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CIs) are shown for each study. The pooled RR, represented by the diamond at the bottom of the figure, is 1.85 (95% CI 1.39–2.47, $P < 0.001$). There was significant heterogeneity among the study results ($P = 0.001$).

Mitchell J. Schwaber and Yehuda Carmeli
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 60, 913–920

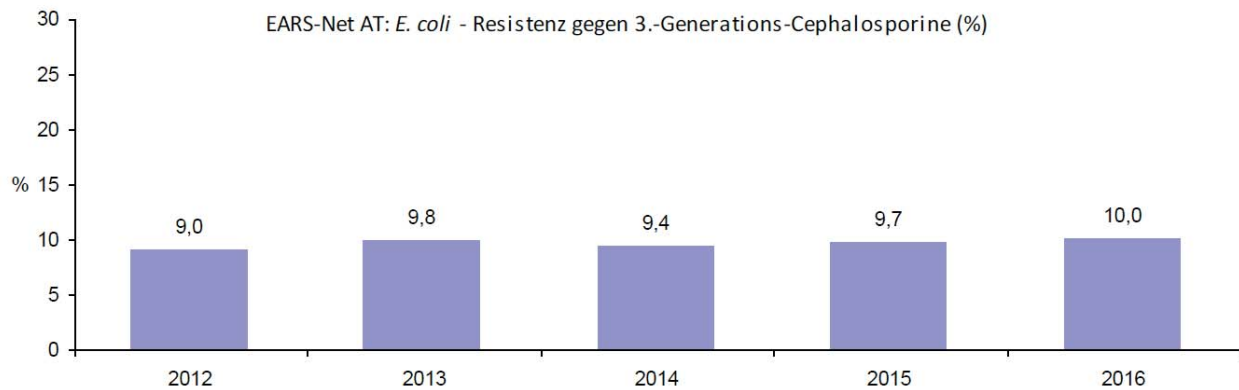
Drittgenerations-Cephalosporine zunehmende Resistenz von invasiven *E. coli*



Resistenz bei Escherichia coli

Resistenzraten in Österreich

Abbildung 28: *Escherichia coli* – 3.-Generations-Cephalosporin-resistent Österreich gesamt seit dem Jahr 2012

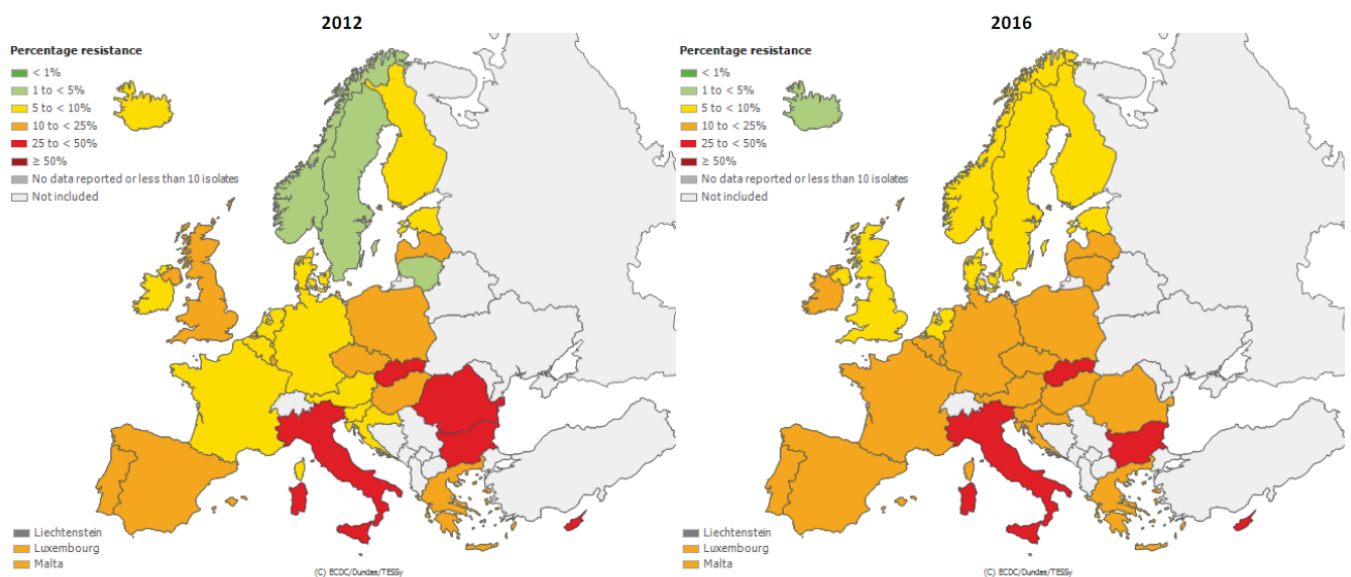


Quelle: AURES 2016

Resistenz bei Escherichia coli

.....im europäischen Vergleich

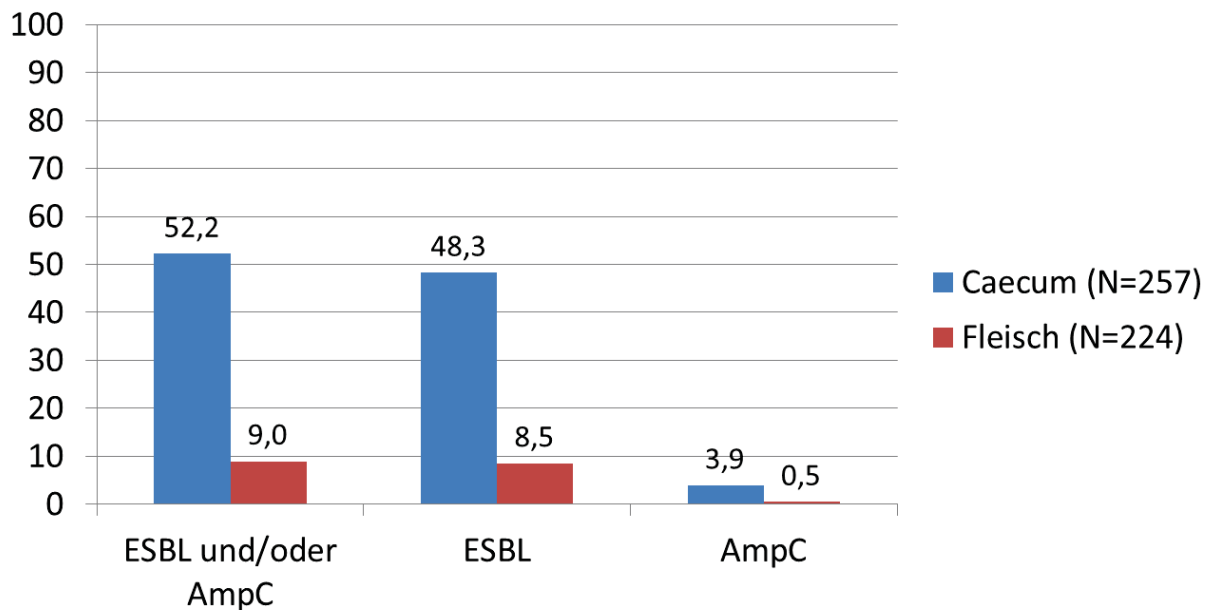
Abbildung 31: *Escherichia coli* – 3.-Generations-Cephalosporin-resistent im Ländervergleich 2012 und 2016



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 14.08.2017

Resistenzmonitoring

Anteil (%) ESBL- bzw. AmpC-bildende *E. coli*,
Schwein, 2015 Österreich



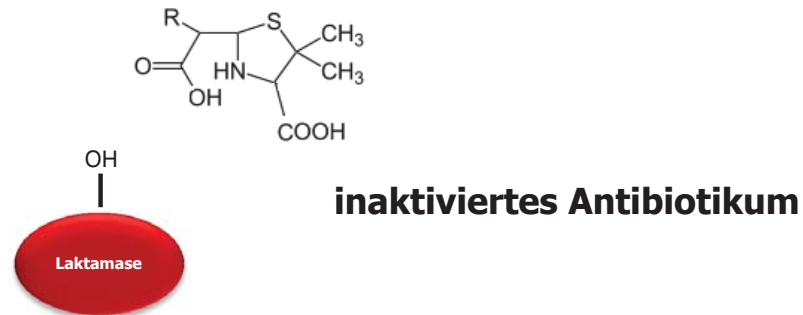
Staphylococcus aureus

DER typische Eitererreger

- der natürliche Standort von *Staphylococcus aureus* ist die Haut und die Schleimhaut von Mensch und Tier
- etwa 1/4 aller Menschen (med. Personal >70%) sind ständig oder vorübergehend mit *Staphylococcus aureus* besiedelt
- häufiger Erreger ambulant erworbener Infektionen
- Staphylococcus aureus* ist einer der wichtigsten Erreger nosokomialer (= im Krankenhaus erworbener) Infektionen
- Erreger einer Vielzahl von Infektionen
 - Lungenentzündungen
 - Blutvergiftungen
 - Wundinfektionen
 - Haut-, Weichteil-, Schleimhaut-, Knocheninfektion

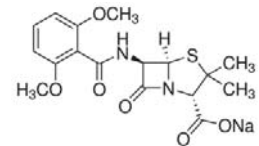
β-Laktamasen: Wirkungsmechanismus

Inaktivierung des Antibiotikums



Methicillin: Wurde als Penicillinase-festes Penicillin 1960 eingeführt

- 1961 traten die ersten resistenten *Staphylococcus aureus* Stämme auf (MRSA)
- MRSA besitzen ein zusätzliches Penicillin-Bindeprotein, an das die Penicilline nicht andocken können

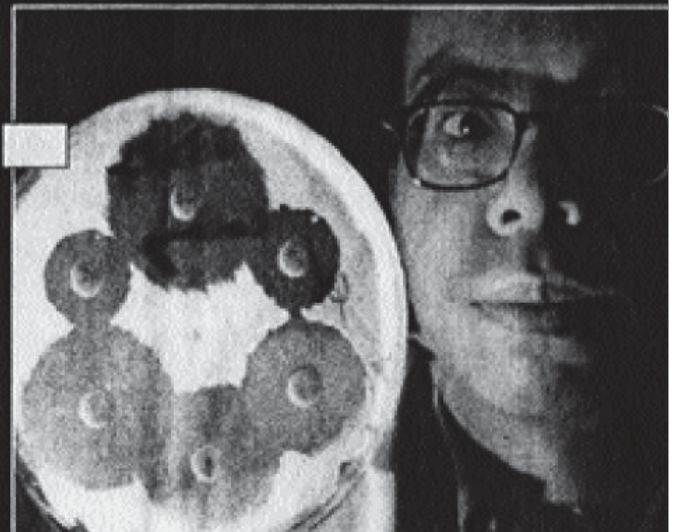


MRSA

Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*

Es ist passiert +++ Erstes Bakterium völlig resistent gegen Antibiotika +++
Es heißt *Staphylococcus aureus* +++ Es hat in Hongkong bereits eine Frau getötet
+++ Ein Mikro-Biologe sagt: Es hat unsere letzte Verteidigung durchbrochen

Medizin- Schock

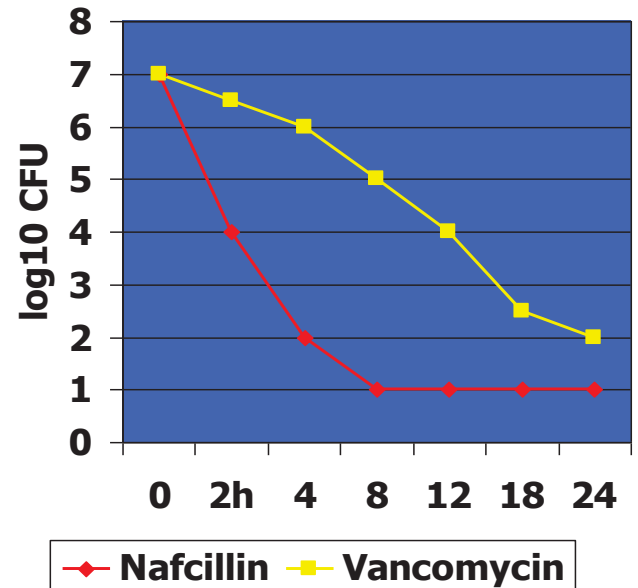


Quelle: BILD Zeitung

Warum sind MRSA ein Problem? ...häufiger Therapieversagen bei Alternativtherapie

Vancomycin vs β -Laktamantibiotika

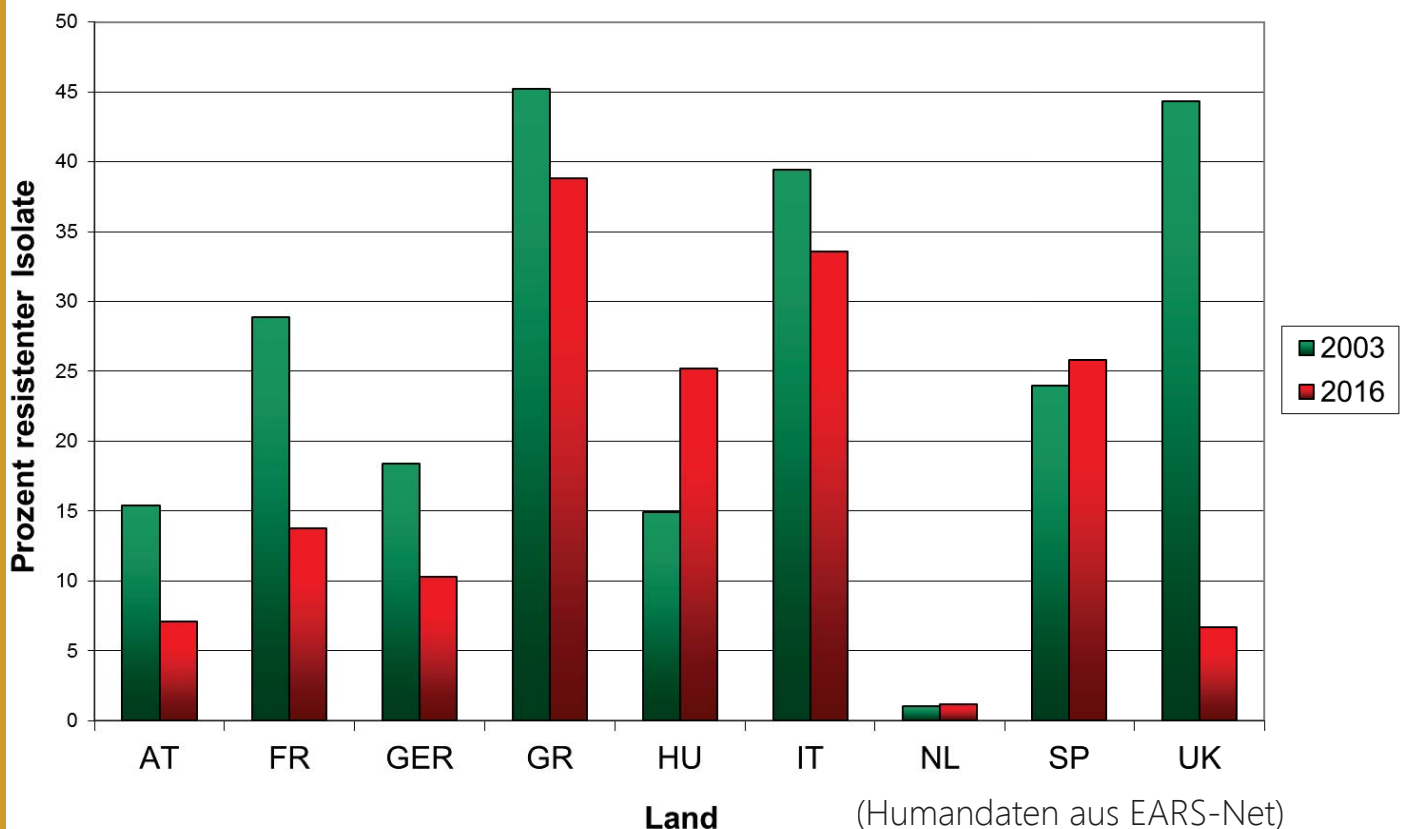
- Vancomycin tötet *S. aureus* langsamer ab als beta-Laktamantibiotika
- Vancomycin-Behandlung einer Endocarditis führt zu einem Versagen in 15% - 33% der Fälle (5% bei Nafcillin).



Small and Chambers, *AAC* 1990
Levine et al., *Ann Intern Med* 1991

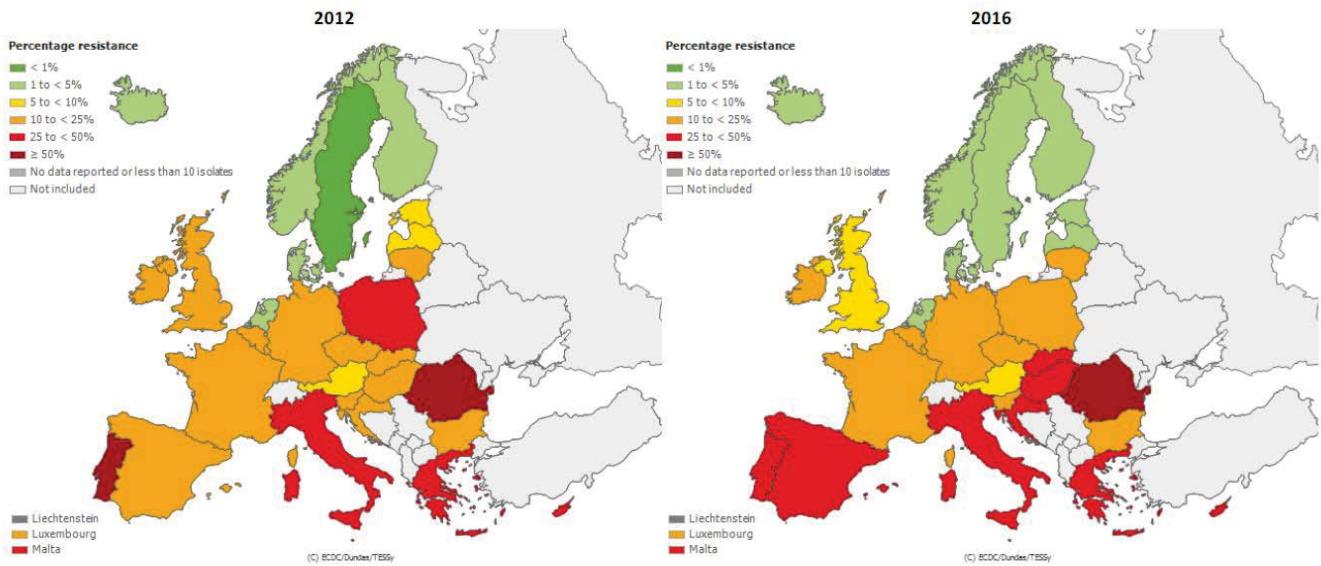
MRSA

Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*



Methicillin-resistenter S. aureus ...im europäischen Vergleich

Abbildung 17: MRSA-Raten im europäischen Vergleich 2012 und 2016



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 14.08.2017

La-MRSA

Livestock associated MRSA

Antibiotikaresistenz

Gefahr aus dem Stall

Ein gegen Antibiotika vielfach resistenter Bakterienstamm verbreitet sich unter Haustieren und befällt auch den Menschen

Von FOCUS-Korrespondentin Kerstin Schweighöfer

Den Verdacht hegte die niederländische Schweinezüchterin Ine van den Heuvel schon lange: Könnte es sein, dass sich ihre Familie im Tierstall immer wieder mit einem gefürchteten Bakterienstamm infizierte? „Wir versuchten alles, um die Keime loszuwerden“, erzählt die dreifache Mutter aus Nistelrode. „Doch wir waren innerhalb kürzester Zeit wieder befallen.“



Landwirte können sich im Stall mit gefährlichen Keimen anstecken

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new zoonotic agent?

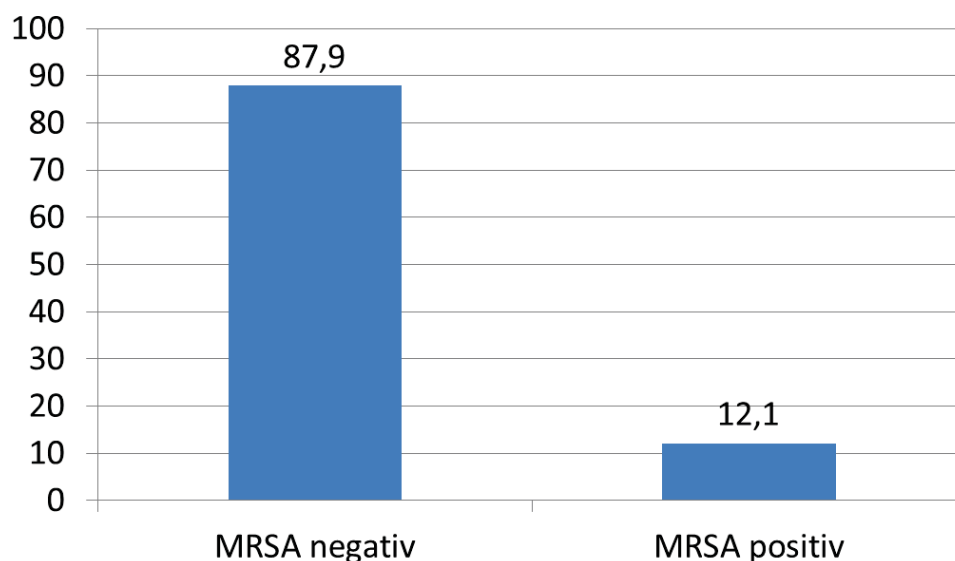
Burkhard Springer¹, Ulrike Orendi¹, Peter Much¹, Gerda Höger¹, Werner Ruppitsch¹, Karina Krziwanek², Sigrid Metz-Gercek², Helmut Mittermayer²

	Anzahl	MRSA(ST398)	Prävalenz MRSA
Staub-Proben (<i>Baselinestudy</i>)	242	25	10,3%
Züchter und Tierärzte	202	12	5,9%
Schweinefachtage	162	13	8,0%
Fachveranstaltung für Tierärzte	59	8	13,6%

- alle MRSA-Isolate waren gegen Tetracyclin resistent und gehörten zum Sequenztyp 398

Resistenzmonitoring

Anteil (%) MRSA in Schweinefleisch (N=264) , ZM 2017 Österreich (vorläufiges Ergebnis)



Antibiotikaresistenz ...als Reiseandenken

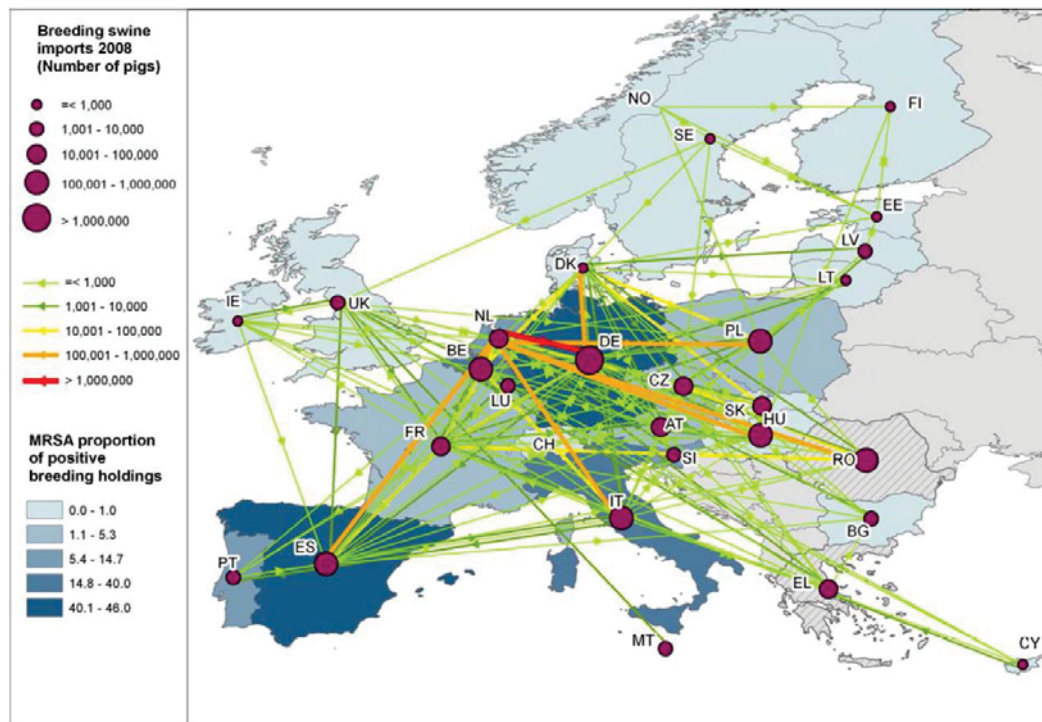


Figure 14: Prevalence of MRSA-positive breeding holdings in 2008 (EFSA, 2009) and within-Community trades of breeding pigs in 2008^(a) 15

EFSA Journal 2010; 8(6):1597

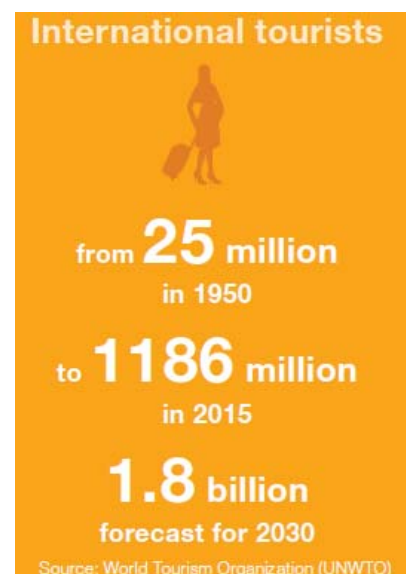
Antibiotikaresistenz als Reiseandenken....

TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return^a

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

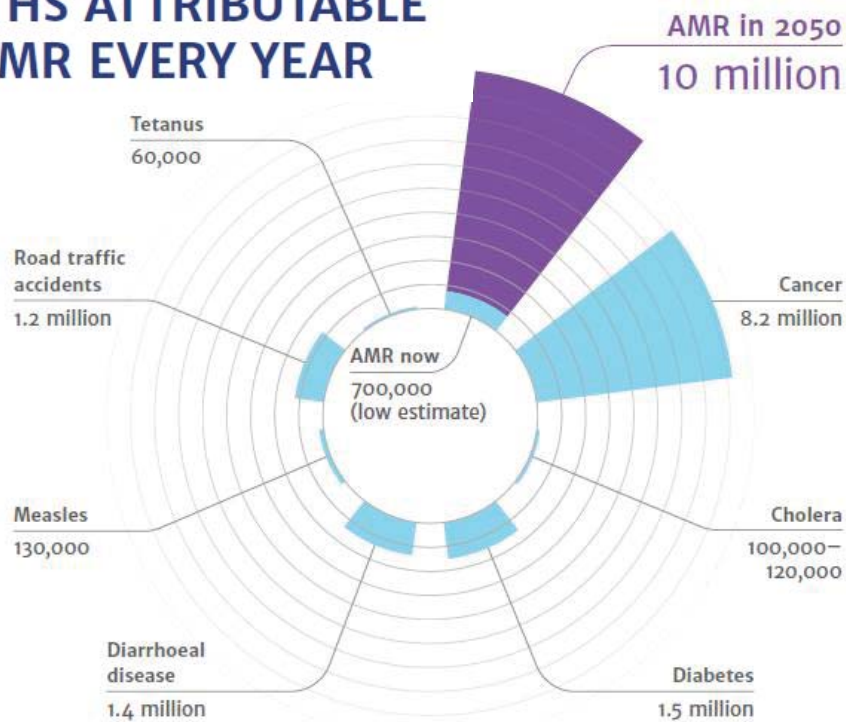
^a The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ($P < 0.001$). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

Tängden et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(9):3564-8



Antibiotikaresistenz ist tödlich....

DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



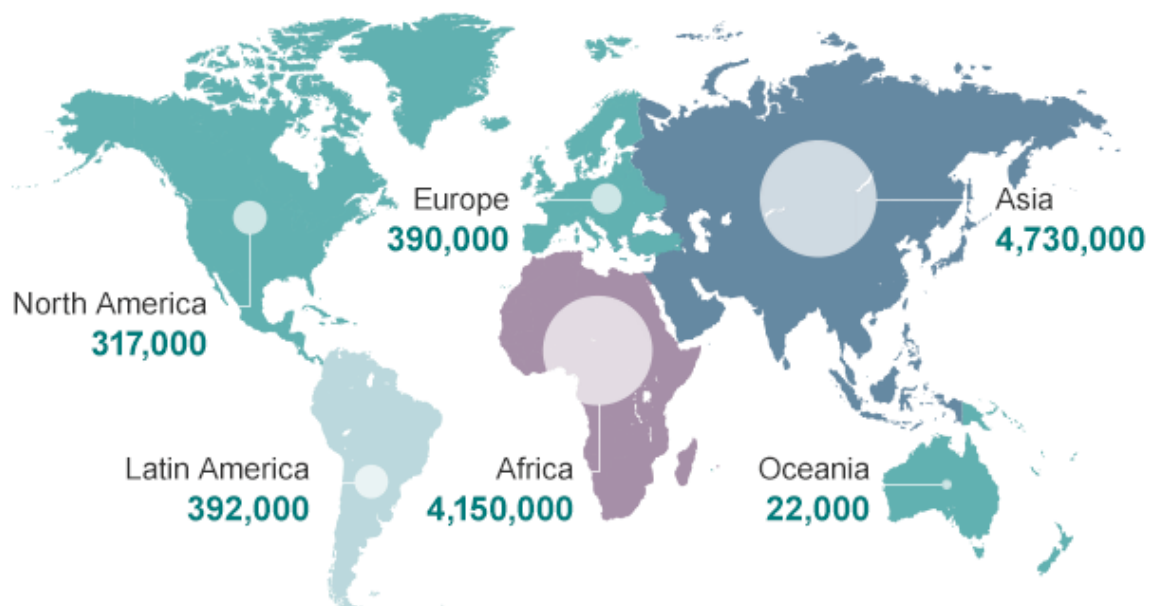
Sources:

Diabetes: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/ Cancer: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/
 Cholera: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/ Diarrhoeal disease: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014673612617280
 Measles: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014673612617280 Road traffic accidents: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs358/en/
 Tetanus: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014673612617280

 Review on Antimicrobial Resistance

Antibiotikaresistenz ist tödlich....

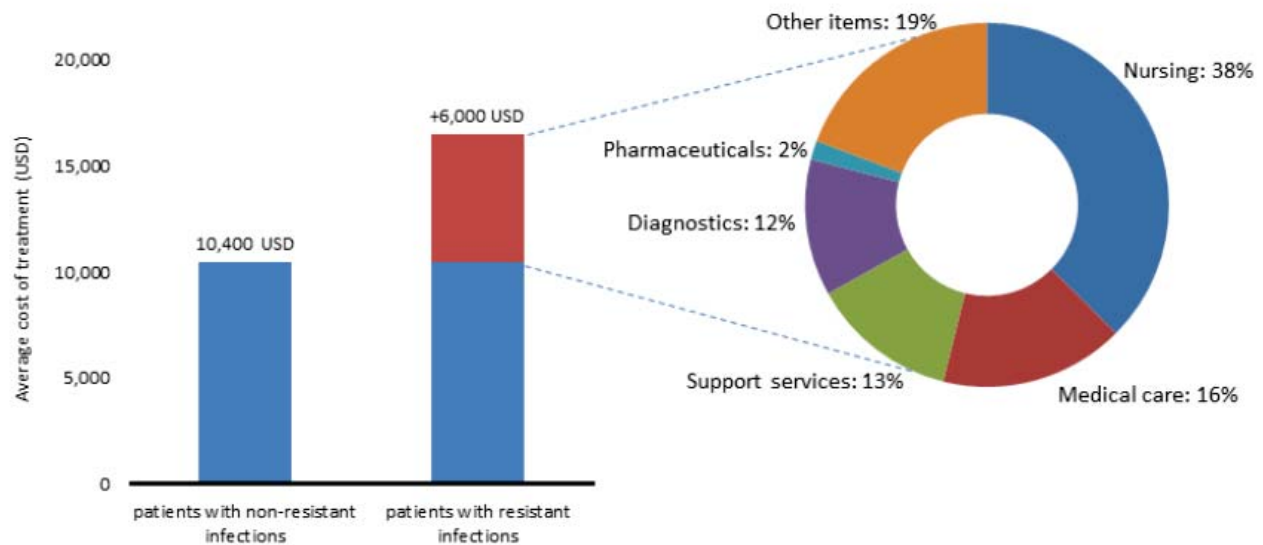
Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

Antibiotikaresistenz ist teuer...

Kosten bei Blutvergiftung durch empfindliche E. coli
bzw. ESBL positive E. coli

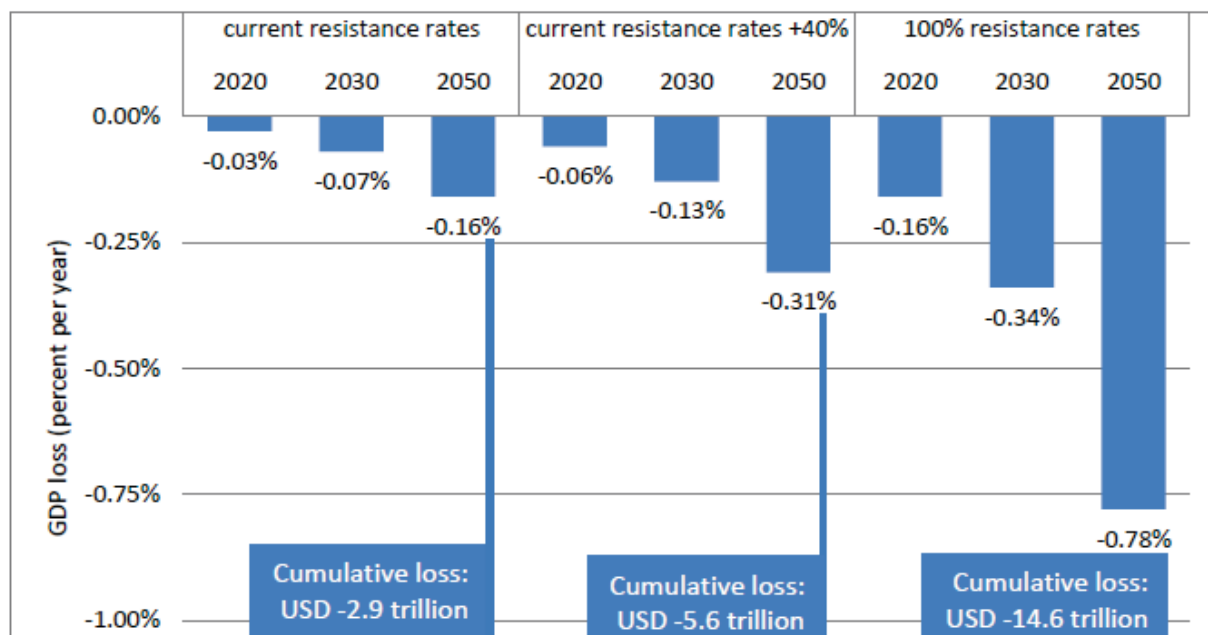


Source: OECD analyses on Tumbarello et al. 2010

Antibiotikaresistenz ist teuer...

Vermindertes Bruttoinlandsprodukt

Figure 8. Percent GDP loss in OECD countries per year relative to no AMR



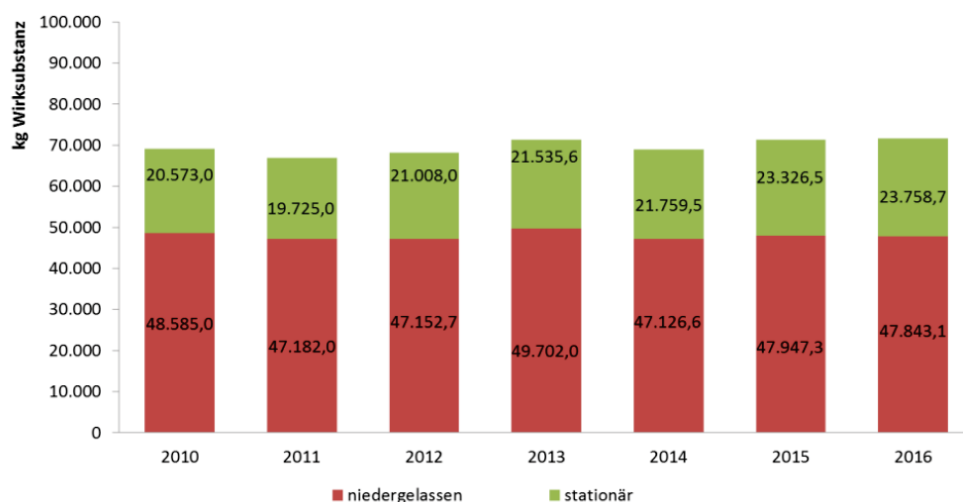
Source: Taylor et al., 2014

Antibiotika Verbrauch Humanmedizin

71,6 Tonnen im Jahr 2016



Abbildung 1: Gesamtverbrauch Antibiotika in Österreich nach niedergelassenem Bereich versus stationärem Bereich in kg Wirksubstanz 2010 – 2016 (Daten IMS Health Marktforschung GmbH - AGES)



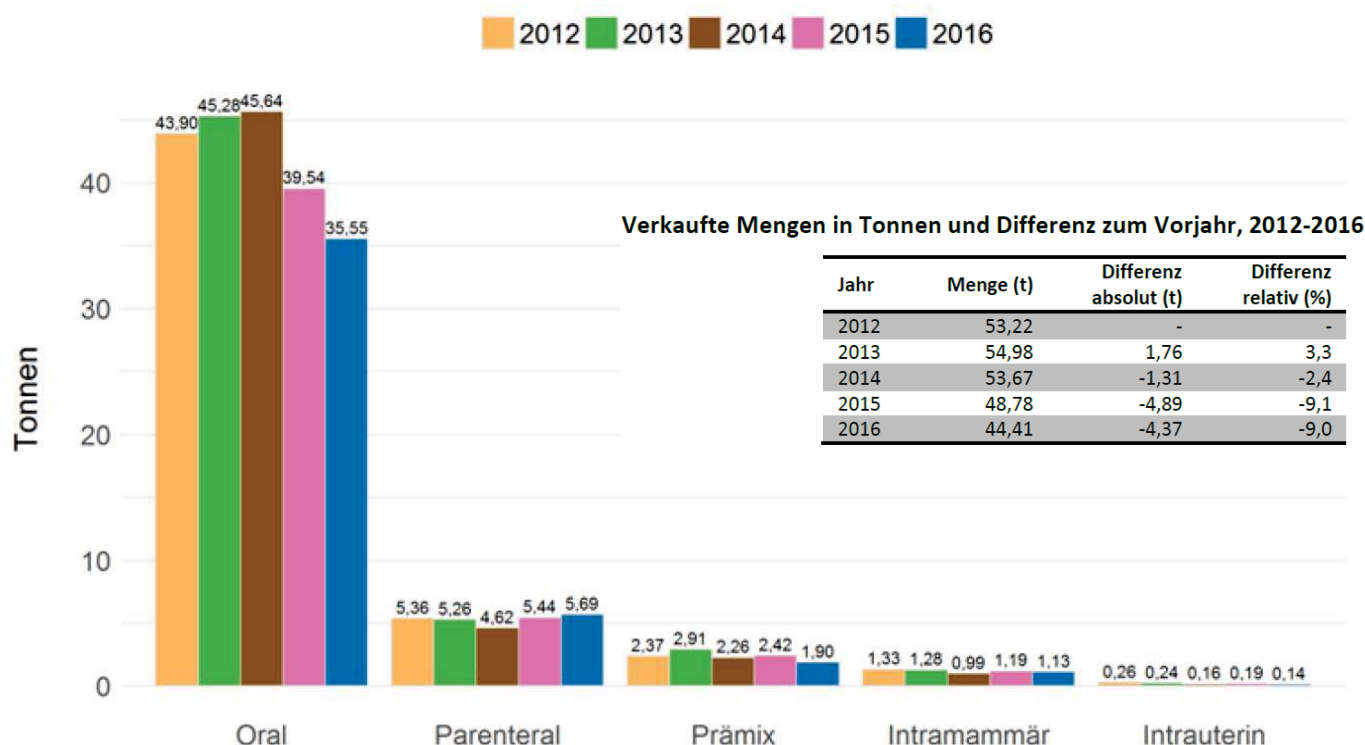
Quelle: AURES 2016

Antibiotika Vertriebsmengen Veterinär

Reduktion in Österreich



Abbildung 2: Art der Anwendung und verkaufte Mengen in Tonnen



Verkaufte Mengen in Tonnen und Differenz zum Vorjahr, 2012-2016

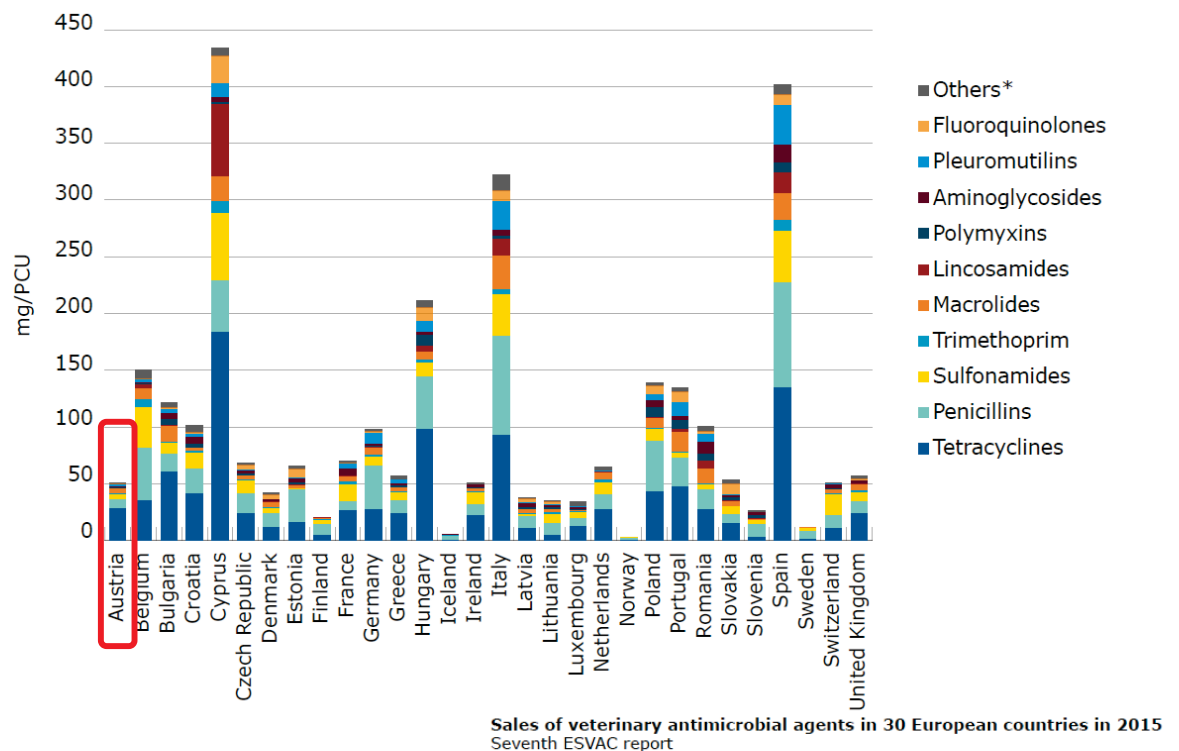
Jahr	Menge (t)	Differenz absolut (t)	Differenz relativ (%)
2012	53,22	-	-
2013	54,98	1,76	3,3
2014	53,67	-1,31	-2,4
2015	48,78	-4,89	-9,1
2016	44,41	-4,37	-9,0

Quelle: AURES 2016

Antibiotika Vertriebsmengen Veterinär

Österreich im EU Vergleich

Figure 3. Sales for food-producing species, in mg/PCU, of the various veterinary antimicrobial classes, for 30 European countries, in 2015¹



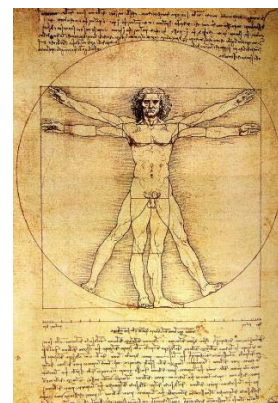
Antibiotikaverbrauch

Vergleich Mensch und Nutztiere Österreich 2016

Gesamtverbrauch Nutztiere: 44 Tonnen
ca. 46 mg/kg Körpergewicht



Schwein: 32 Tonnen
ca. 86mg/kg Körpergewicht



Mensch: 71 Tonnen
ca. 136mg/kg Körpergewicht

Antibiotika-Einsatz bei Nutztieren

Anstieg von 63.151 Tonnen (2010) auf 105.596 Tonnen (2030) weltweit prognostiziert (+67%)

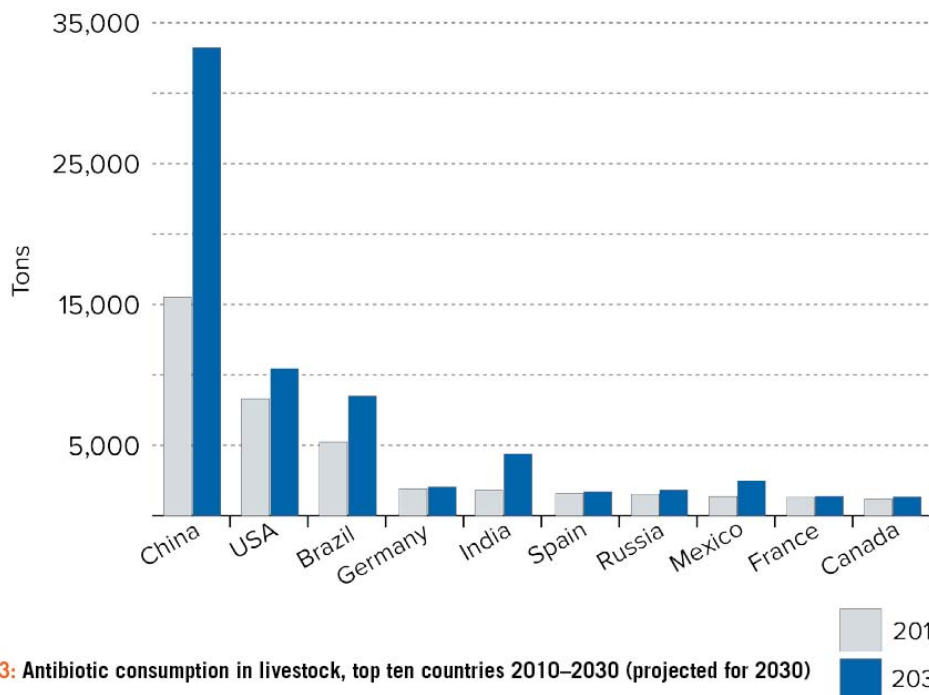


FIGURE ES-3: Antibiotic consumption in livestock, top ten countries 2010–2030 (projected for 2030)

Source: Van Boeckel et al. 2015

PNAS | May 5, 2015 | vol. 112 | no. 18 | 5649–5654

Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. 2015.

State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C.

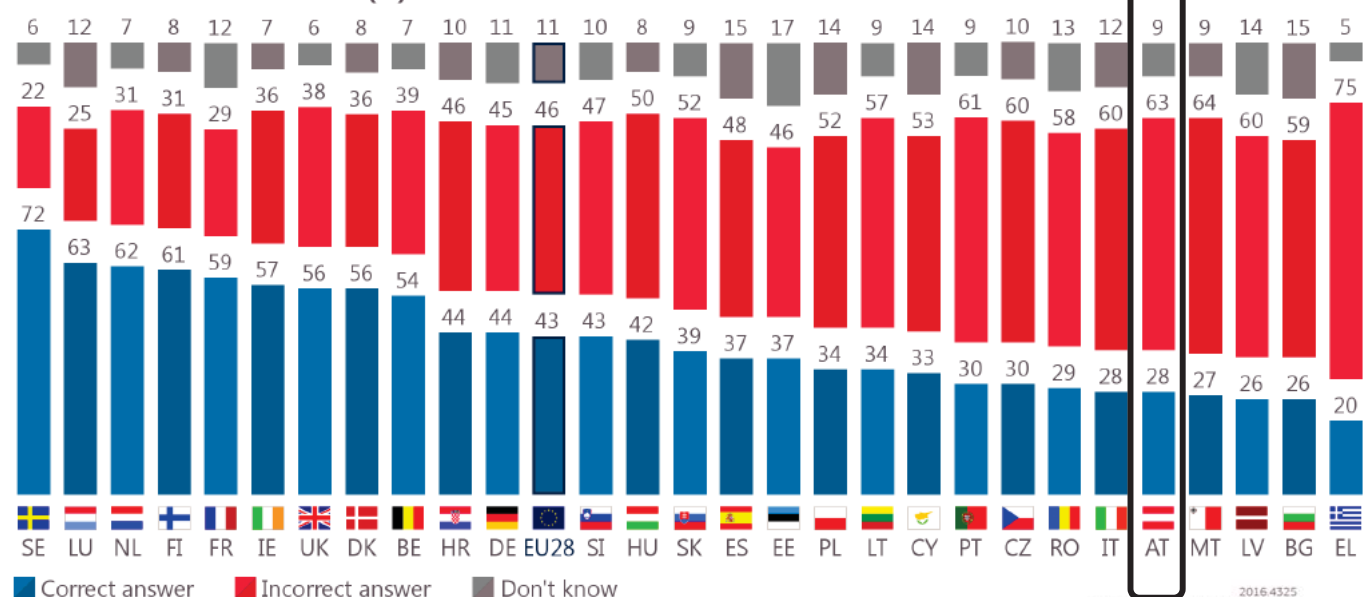
Wissen ist mangelhaft

Special Eurobarometer 445



QB4.1 For each of the following statements, please tell me whether you think it is true or false.

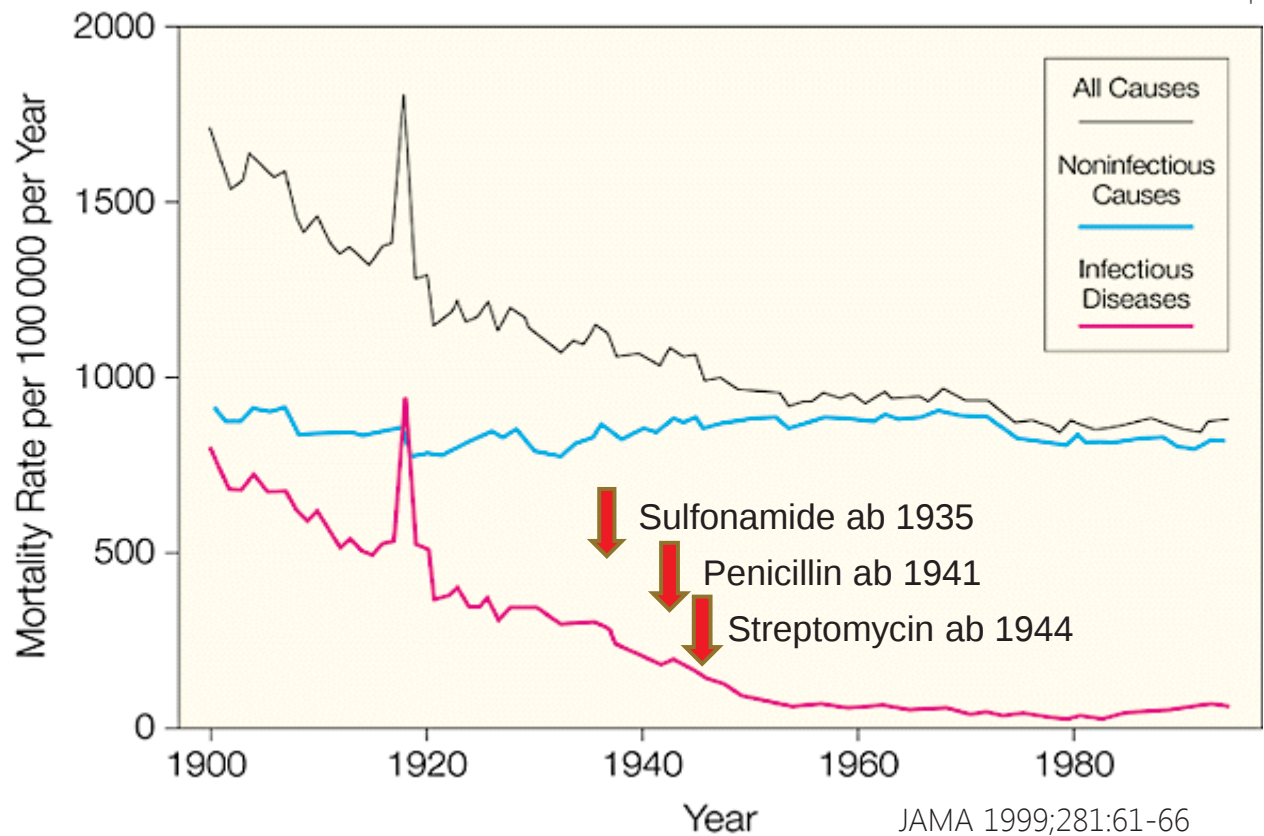
Antibiotics kill viruses (%)



Correct Answer=False

2016-4325
Special Eurobarometer 445 - April 2016
"Antimicrobial Resistance"
Report
EN
EW-04-16-436-EN-N
978-92-79-50810-1
doi:10.2075/760366

Sterberaten in den USA 1900-1996



Maßnahmen zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz

- strenge Indikation
- richtige Anwendung
 - kalkulierte Therapie
 - gezielte Therapie
- Antibiotika nur auf Rezept
- Lebensbedingungen optimieren
- Schutzimpfungen
- Hygienemaßnahmen und Infektionsmanagement (Krankenhaus, Tierstall)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit



„Vorschlag für ein Heilmittel zur
Behandlung einer Erkältung:

Ein guter Schluck Whiskey vor dem
Schlafengehen – es ist nicht besonders
wissenschaftlich, aber es hilft.“

Alexander Fleming