



Antibiotikaresistenzen – Wo stehen wir?

Prof. Christoph Dehio, Präsident NFP 72



Eine Antwort in 10 Statements

Gliederung:

- Aktuelle Situation Antibiotikaresistenzen
- Strategien und Initiativen zur Problemlösung
- Welchen Beitrag kann die Forschung leisten?
- Ausblick

Statement 1:

Bereits heute sterben Menschen in der Schweiz durch multiresistente Keime, die nicht mehr therapierbar sind



Quelle: Babouee et al. (2011) Euro. Surveill. 16:pil:19817

2010:

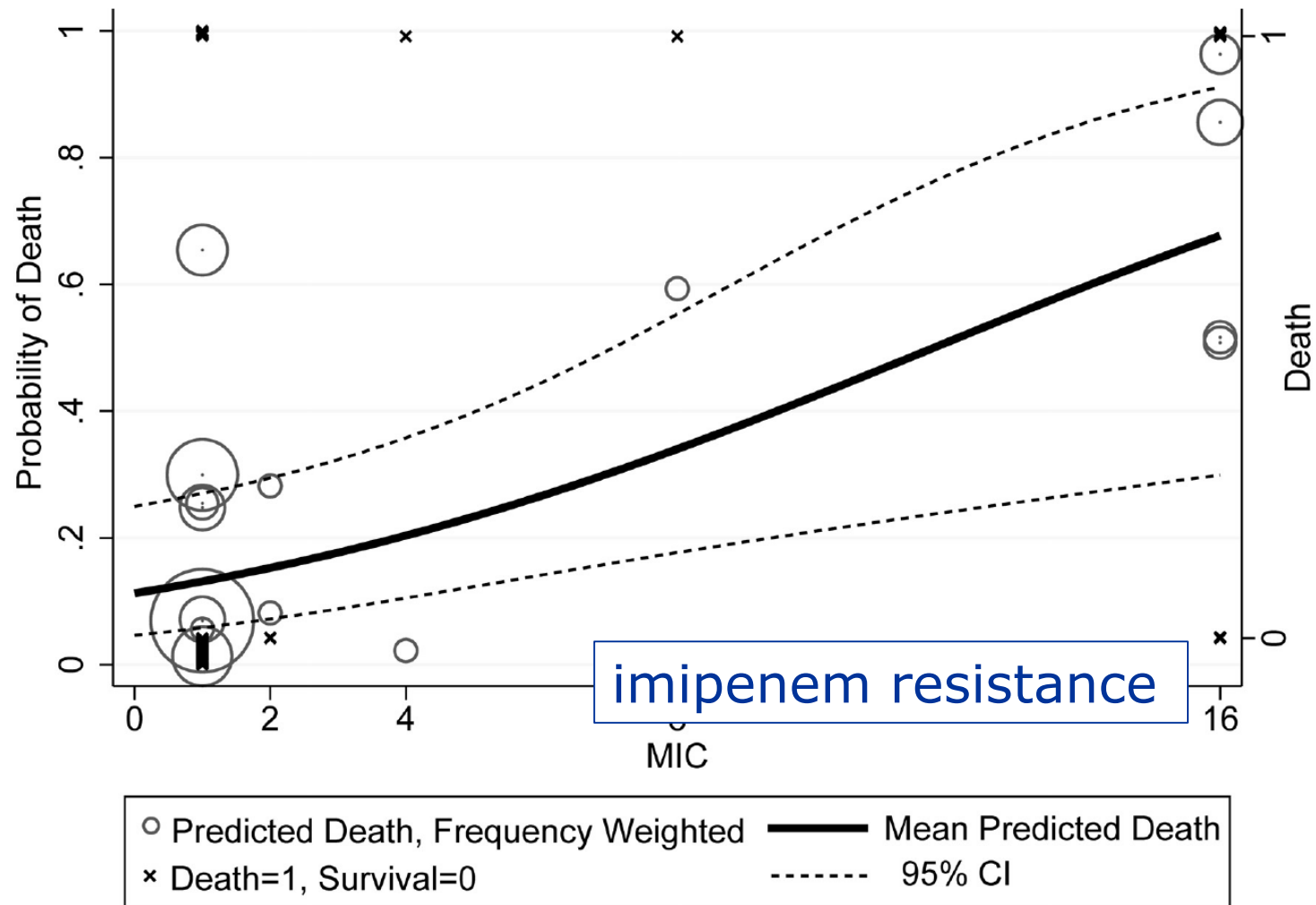
Im Ausland hospitalisierter Patient, über 60 Jahre alt, mit intestinalen Problemen wird an das Universitätsspital Basel verlegt

- Fieber (post-operativ)
 - Empirische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, dann Meropenem erfolglos
- Blutkultur: Bakteriämie durch **multiresistente *Klebsiella pneumoniae***
 - **Resistenz gegen Carbapeneme** (KPC-3) und andere Antibiotika-Klassen
 - **Sensitivität nur noch für Colistin, Gentamicin, Doxycyclin und Fosfomycin**
- Therapie mit Colistin/Gentamicin
 - Blutkultur: **Resistenz nun auch gegen Colistin**
- Therapie mit Doxycyclin/Gentamicin/Fosfomycin
 - Patient stirbt an multiplem Organversagen (aufgrund unkontrollierbarer Infektion)
 - Kultur (post-mortem): **Resistenz nun auch gegen Doxycyclin/Fosfomycin**



Quelle: Babouee et al. (2011) Euro. Surveill. 16:pii:19817

Carbapenem-Resistenz und Mortalität



Esterly et al. (2012) Antimicrob Agents Chemother 56:4885-4890

Statement 2:

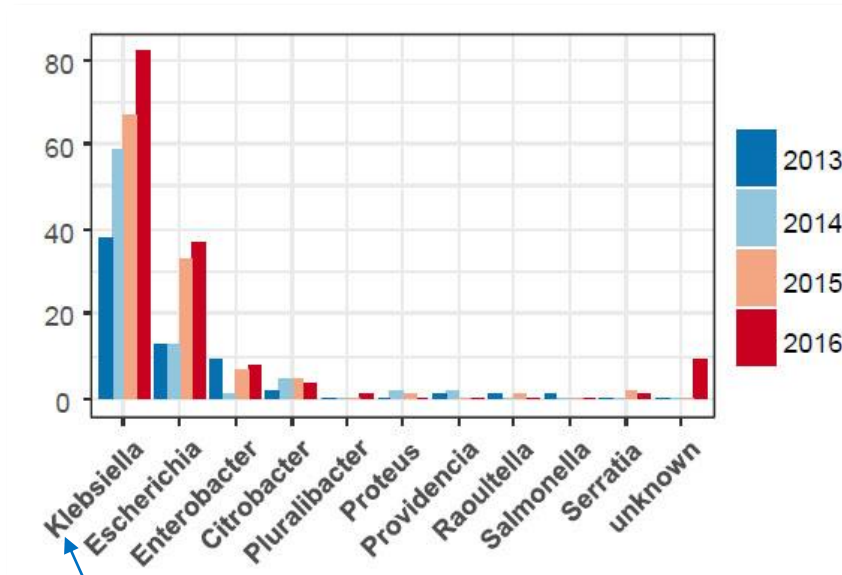
Bestimmte multiresistente Keime sind nur noch erschwert oder gar nicht mehr therapierbar

The WHO priority list («of 12 superbugs»)

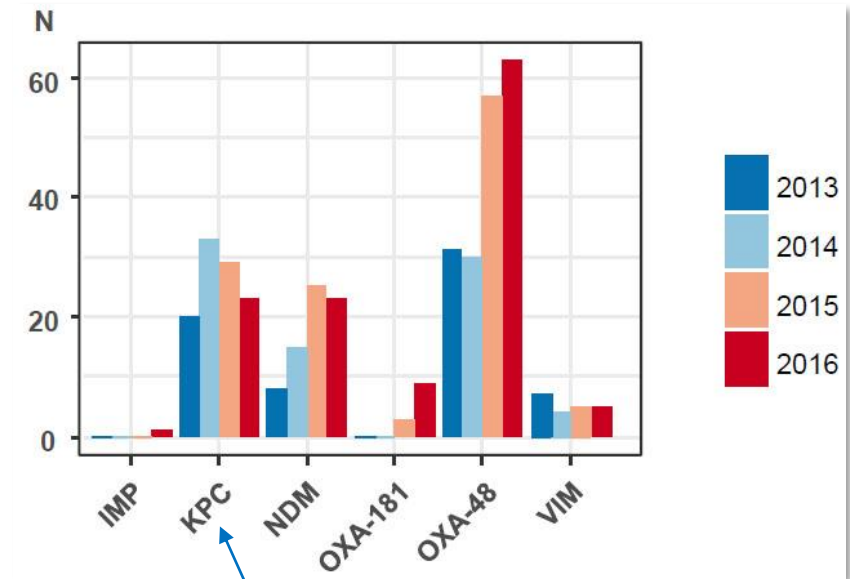
PRIORITY: CRITICAL	PRIORITY 2: HIGH	PRIORITY 3: MEDIUM
♦ Acinetobacter baumannii carbapenem-resistant ♦ Pseudomonas aeruginosa carbapenem-resistant ♦ Enterobacteriaceae carbapenem-resistant, ESBL-producing ↳ z.B. Carbapenem-resistente <i>Klebsiella pneumoniae</i> des «Basel case»	♦ Enterococcus faecium vancomycin-resistant ♦ Staphylococcus aureus methicillin-resistant vancomycin-intermediate and resistant ♦ Helicobacter pylori clarithromycin-resistant ♦ Campylobacter spp. fluoroquinolone-resistant ♦ Salmonellae fluoroquinolone-resistant ♦ Neisseria gonorrhoeae cephalosporin-resistant fluoroquinolone-resistant	♦ Streptococcus pneumoniae penicillin-non-susceptible ♦ Haemophilus influenzae ampicillin-resistant ♦ Shigella spp. fluoroquinolone-resistant

Quelle: WHO

Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae* Isolate («Superbugs») in der Schweiz



≡ «Basel case»

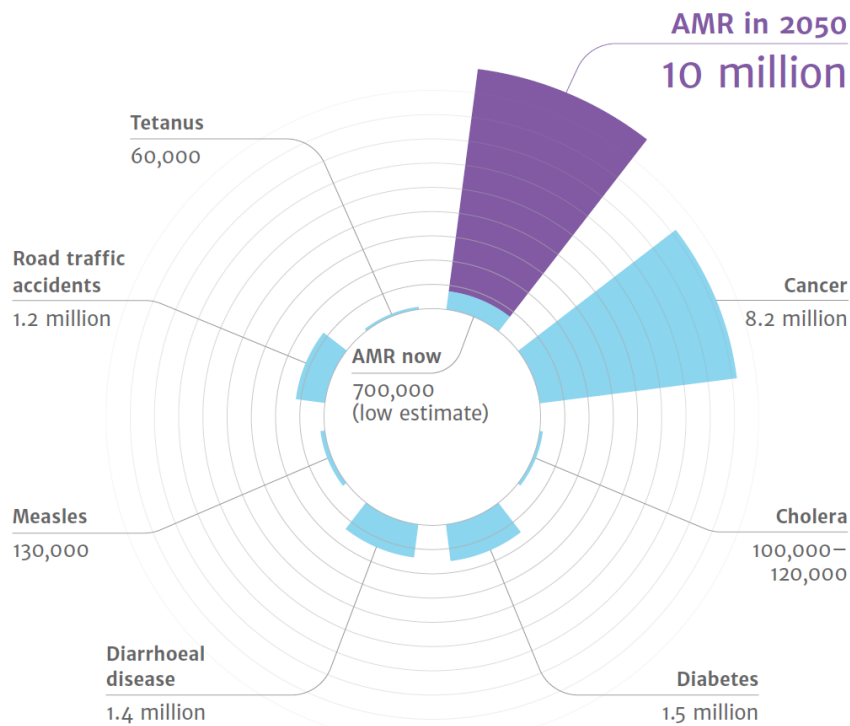


≡ «Basel case»

Quelle: Ramette A, Zbinden R, Schrenzel J, Nordmann P, Kronenberg A and the Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS), Poster at the 2017 Joint Annual Meeting SSM/SSI/SSHH/SSTMP/SSTTM

Statement 3: Es besteht dringender Handlungsbedarf

DEATHS ATTRIBUTABLE TO ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR) EVERY YEAR



Abschätzung der jährlichen Kosten (weltweit):
US\$ 100 Billionen

Quelle:



O'Neill J. (2016) Rev. Antimicrob. Resist. 2016
<http://amr-review.org/Publications>

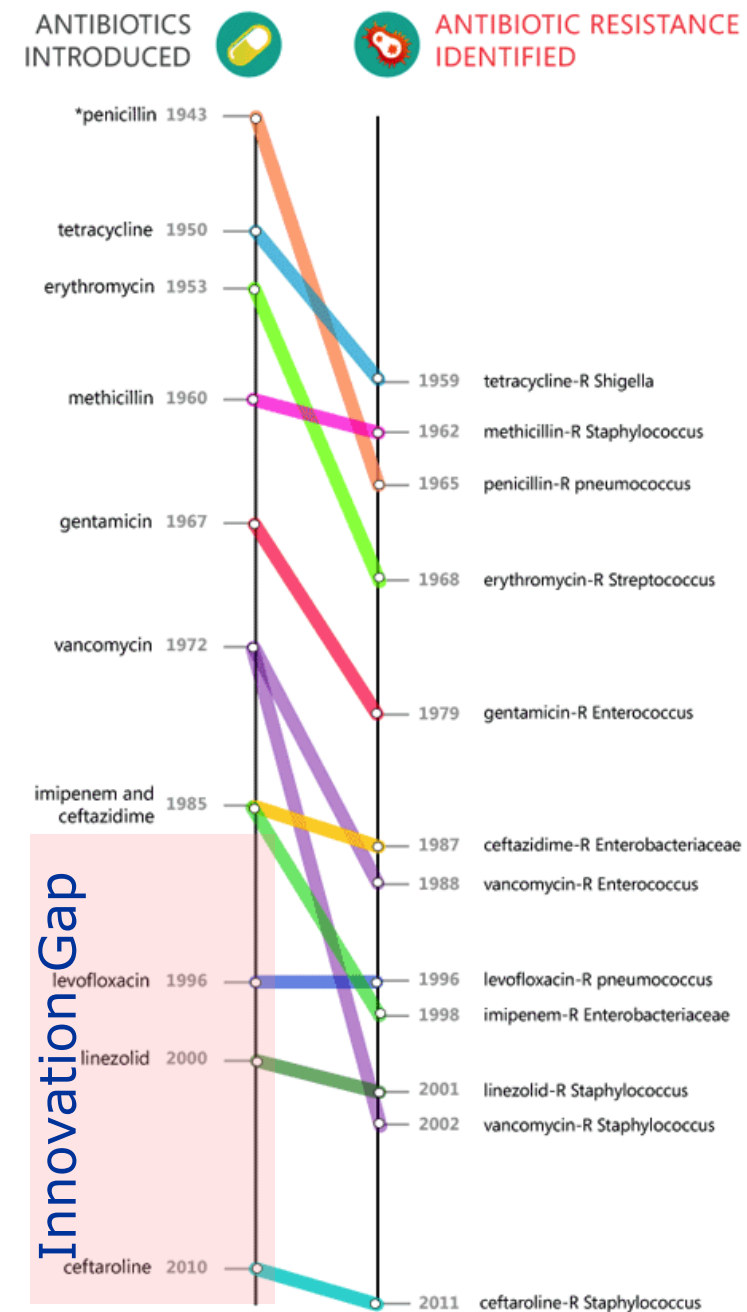
Statement 4:

Wirkungsverlust mit Ansage:
Alle Antibiotika verlieren durch
Resistenzbildung irgendwann
ihre Wirksamkeit

Statement 5:

Schlanke Wirkstoff-Pipeline:
Zu wenige neue Antibiotika
wurden in den letzten
Jahr(zehnt)en entwickelt

Quelle: Centers for Disease Control and Prevention



Zulassung neuer Antibiotika durch die FDA in den Jahren 2010-2015

Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacter species

Drug	IND Filed	NDA Filed	Approval Date	Current Manufacturer	Drug Class (Year of Discovery)	Method of Administration	Novel Mechanism of Action	Indications	In Vitro Activity Against ESKAPE Pathogens?
Ceftaroline	December 2004	December 2009	29 October 2010	Actavis	Cephalosporin (1928)	Intravenous	No	ABSSSI; CABP	Yes
Fidaxomicin	August 2003	November 2010	27 May 2011	Cubist Pharmaceuticals (subsidiary of Merck)	Macrolide (1948)	Oral	No	CDAD and prevention of recurrences	No*
Bedaquiline	November 2006	June 2012	28 December 2012	Janssen Research and Development (Johnson & Johnson)	Diarylquinoline (1997)	Oral	Yes	Pulmonary tuberculosis caused by multidrug-resistant tuberculosis	No†
Dalbavancin	July 2000	September 2013	23 May 2014	Actavis	Lipoglycopeptide (1953)	Intravenous	No	ABSSSI	No
Tedizolid	November 2007; August 2009	October 2013	20 June 2014	Cubist Pharmaceuticals (subsidiary of Merck)	Oxazolidinone (1955)	Oral; intravenous	No	ABSSSI	No
Oritavancin	August 1996	December 2013	6 August 2014	The Medicines Company	Glycopeptide (1953)	Intravenous	No	ABSSSI	No
Ceftolozane-tazobactam	July 2009	April 2014	19 December 2014	Cubist Pharmaceuticals (subsidiary of Merck)	Cephalosporin (1928) + β -lactamase inhibitor	Intravenous	No	CIAI; CUTI	Yes
Ceftazidime-avibactam	January 2008	June 2014	25 February 2015	AstraZeneca/ Actavis	Cephalosporin (1928) + β -lactamase inhibitor	Intravenous	No	CIAI; CUTI	Yes

Quelle: Deak et al. (2016) Ann. Intern. Med. 165:363-372

Statement 6:

Surveillance ist unverzichtbarer

Weltweit (WHO): GLASS – Global Antimicrobial Resistance Surveillance System

- 8 Humanpathogene: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*

Europa (ECDC): EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

- 7 Humanpathogene: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*

Schweiz: anresis.ch - Überwachung der Antibiotikaresistenzlage und des Antibiotikakonsums in der Humanmedizin

- Resistenzdaten zu fast 20 Bakteriengattungen
- Antibiotikakonsum einer repräsentativen Auswahl von Apotheken und Spitälern

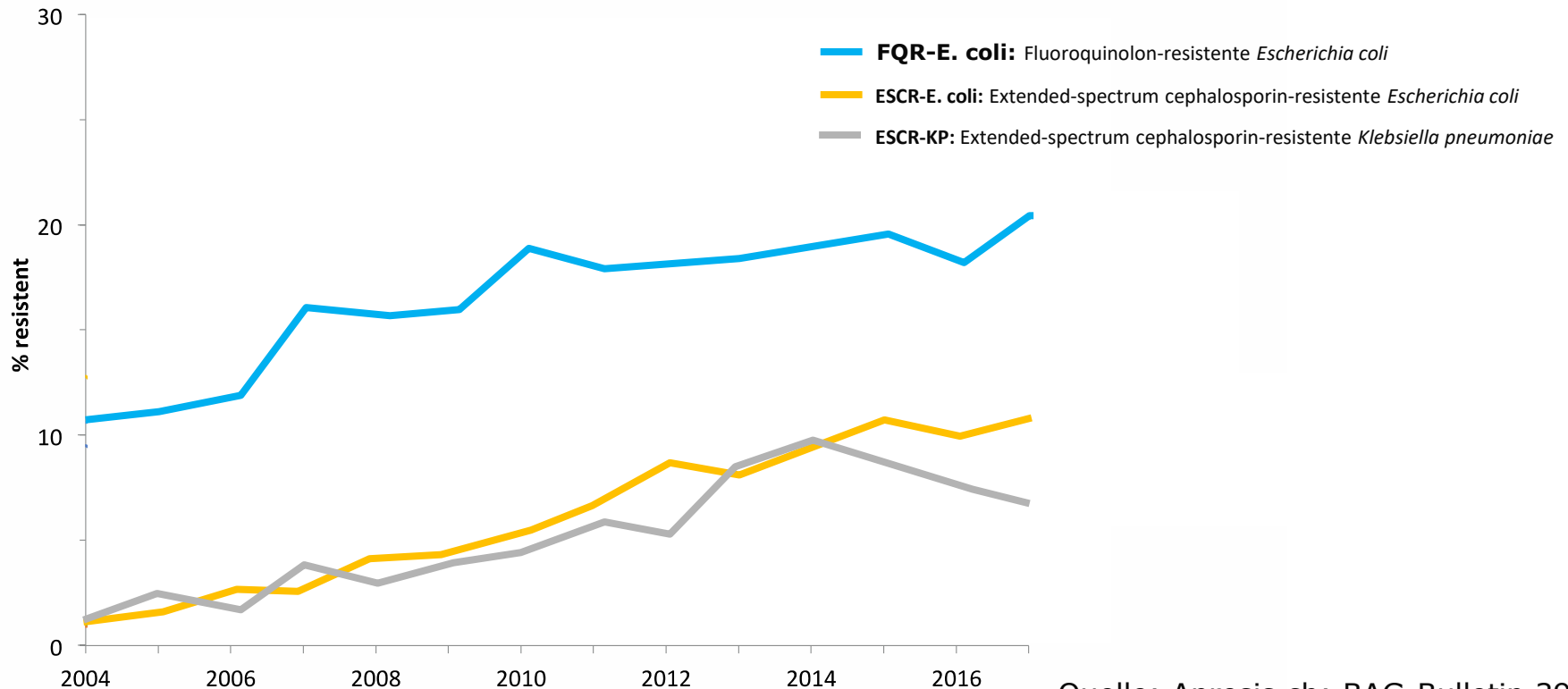
Beispiele Surveillance Schweiz

Multiresistente Gram-negative Erreger – Situation besorgniserregend

Anresis:

Stand Abfrage von www.anresis.ch vom 15.09.2017

Anteil multiresistenter Mikroorganismen (%) in invasiven Isolaten (n) 2004–2017



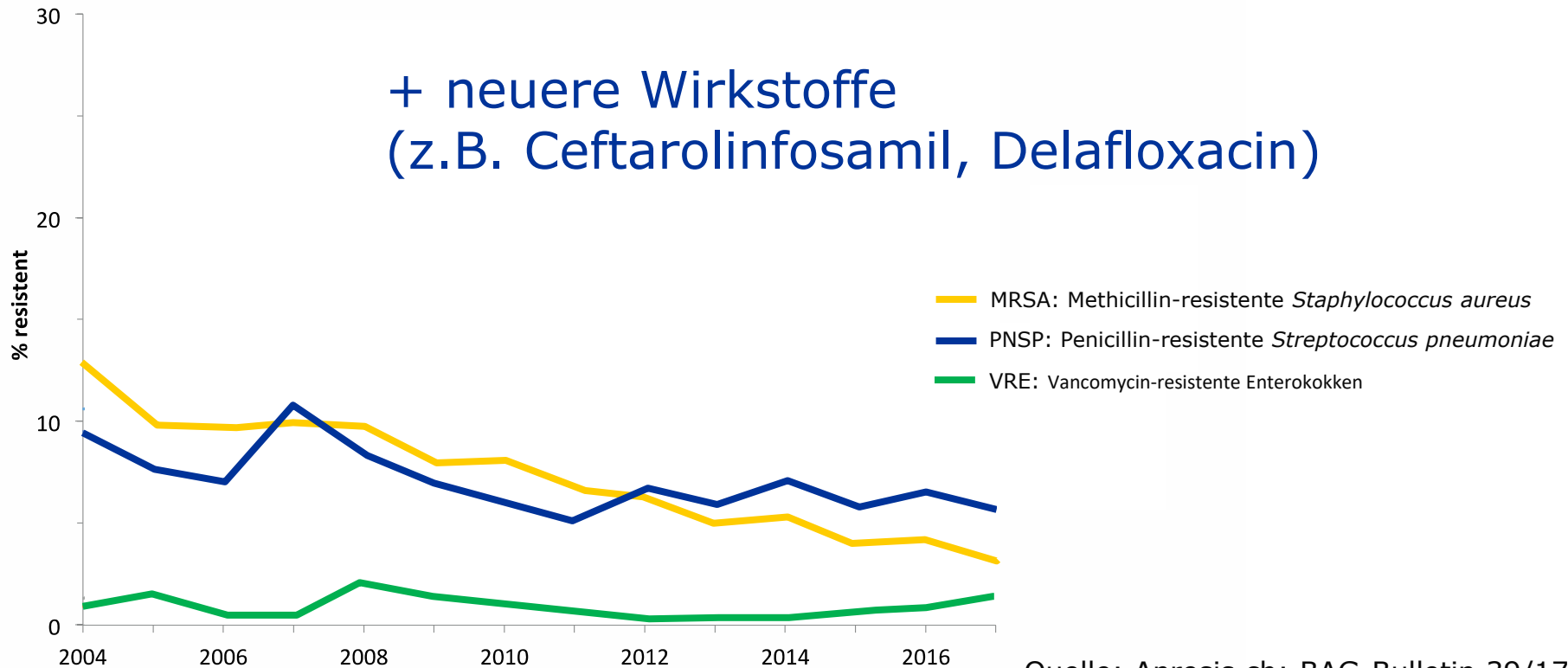
Quelle: Anresis.ch: BAG-Bulletin 39/17

Beispiele Surveillance Schweiz: Multiresistente Gram-positive Erreger – Situation (wieder) unter Kontrolle

Anresis:

Stand Abfrage von www.anresis.ch vom 15.09.2017

Anteil multiresistenter Mikroorganismen (%) in invasiven Isolaten (n) 2004–2017





Statement 7:

Der Verbrauch von Antibiotika muss und kann reduziert werden

Schweiz: ARCH-VET

Überwachung der Antibiotikaresistenzlage und der Menge verkaufter Antibiotika im Nutztier-Bereich

Resistenzlage:

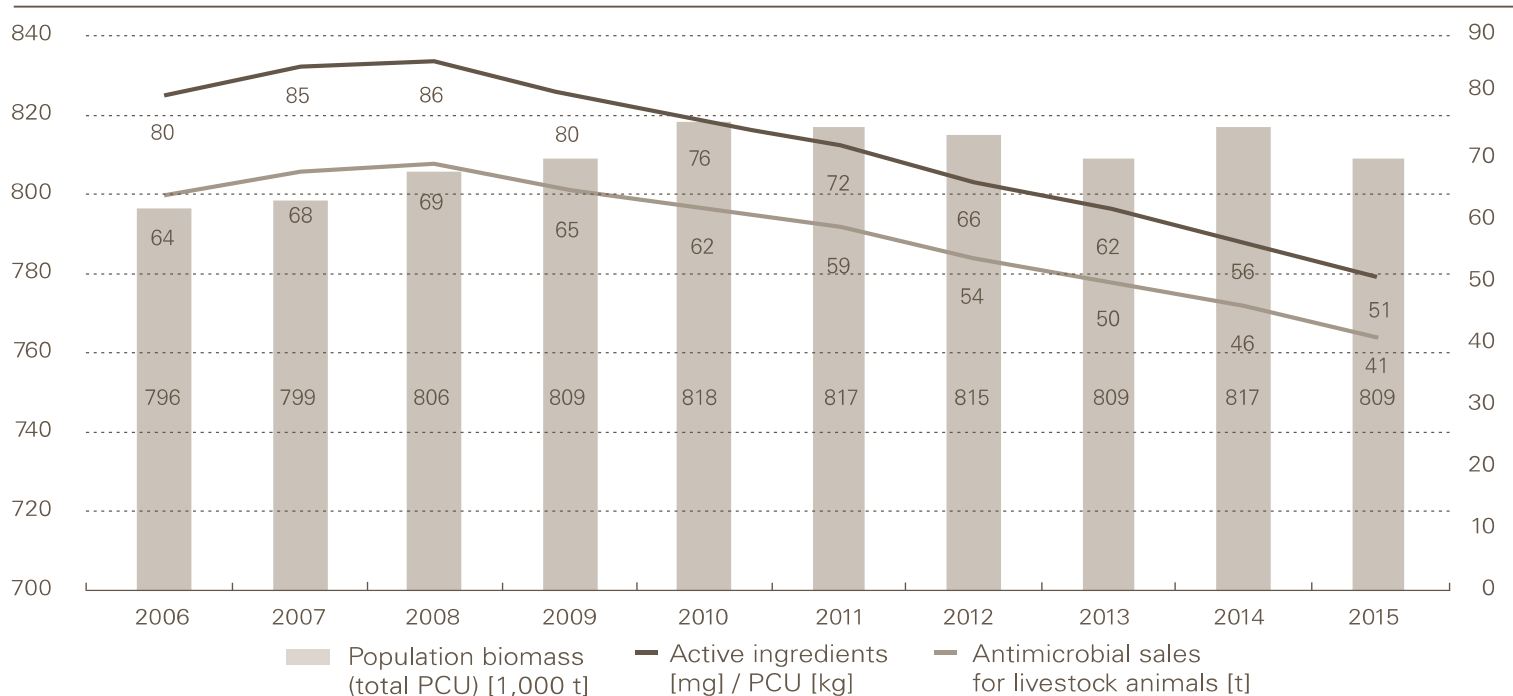
- Surveillance bei Rindern, Schweinen, Masthühnern
- Wichtigste Erreger
- Repräsentative Proben in Schlachthöfen

Menge verkaufter Antibiotika:

- Meldungen von allen autorisierten Händlern (100% Abdeckung)

Beispiel Surveillance Schweiz: Verkauf von Antibiotika für Nutztiere ist rückläufig

Figure 6. a: Antimicrobial sales for livestock animals in the years 2006–2015 compared with the population biomass (total PCU) and the sales of active ingredients per PCU.



Aber, der Verkauf von...

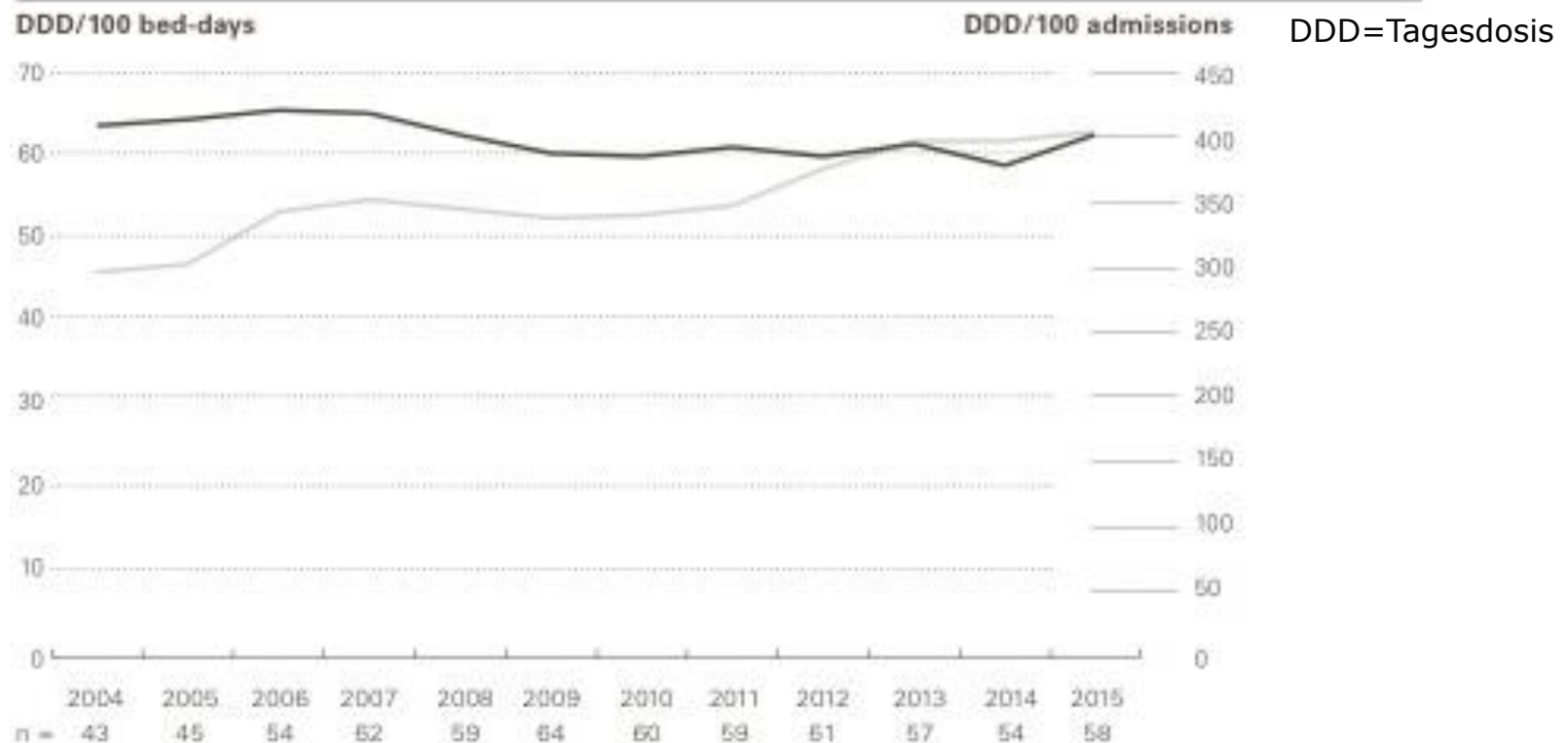
...für die Humanmedizin wichtigen Antibiotikaklassen (z.B. Chinolone, 3. & 4. Generation Cephalosporine) ist unverändert hoch

...Makroliden hat zwar abgenommen, der von lang-wirksamen single-dose Markolid-haltigen Produkten jedoch zugenommen

Quelle: Swiss Antibiotic Resistance Report 2016

Beispiel Surveillance Schweiz: Der Antibiotikakonsum in Spitälern stagniert

Total antibiotic consumption expressed in DDD per 100 bed-days (bright line) and in DDD per 100 admissions (dark line) in the hospitals participating in anresis.ch over the period 2004–2015. The number of hospitals (or hospital networks) participating in anresis.ch (n) is indicated under the corresponding year.



Quelle: Swiss Antibiotic Resistance Report 2016

Statement 8:

Nationale und internationale Strategiepläne zur AMR Problematik sind implementiert...

GLOBAL ACTION PLAN
ON ANTIMICROBIAL
RESISTANCE



Strategie Antibiotikaresistenzen



A European
One Health
Action Plan
against
Antimicrobial
Resistance
(AMR)

... und weisen vergleichbare Ziele auf:

Für die nachhaltige Verfügbarkeit wirksamer Antibiotika braucht es...

- ... One-Health Surveillance (Mensch, Tier, Umwelt)
- ... Stewardship Programme für den massgeschneiderten Wirkstoffeinsatz
- ... schnellere Diagnostik
- ... neue Wirkstoffe

→ Was kann die Forschung hierzu beitragen?



Statement 9:

Forschung ist unerlässlich für ein erfolgreiches Management der Antibiotikaresistenzproblematik

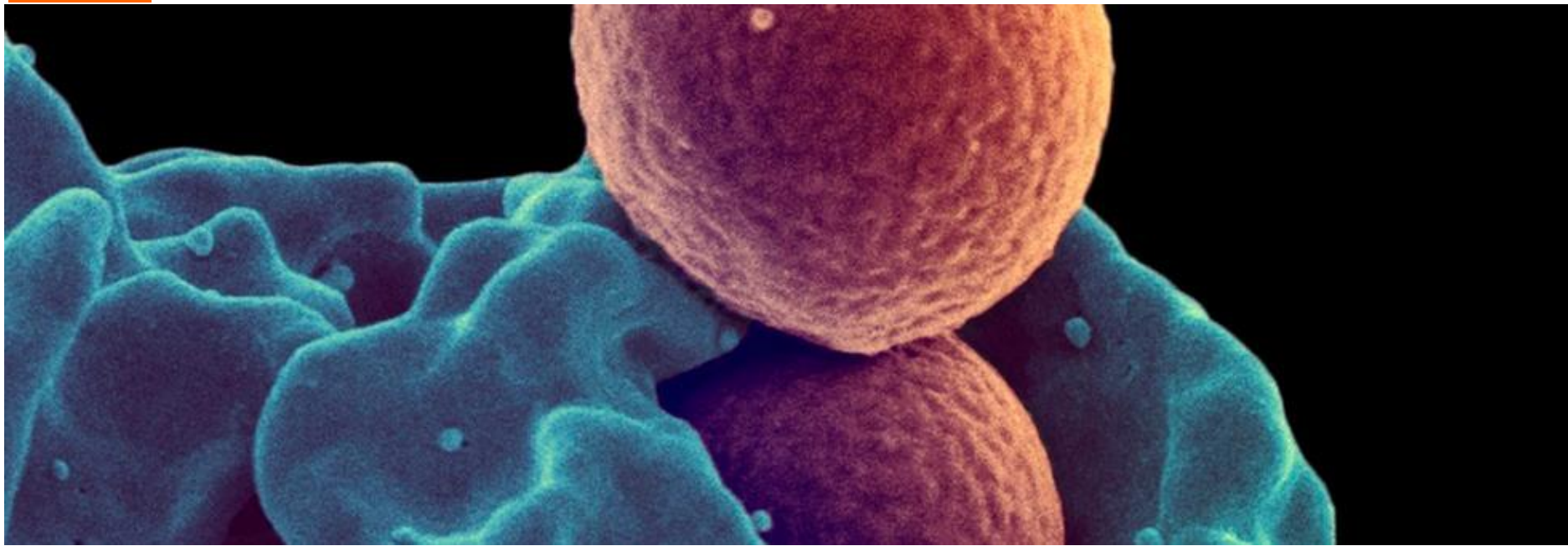
International (Auswahl mit Schweizer Beteiligung):

Global Antibiotic Research and Development Partnership (**GARDP**)
Schwerpunkt neue Wirkstoffe

Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (**JPIAMR**)
Verschiedene Forschungsaspekte

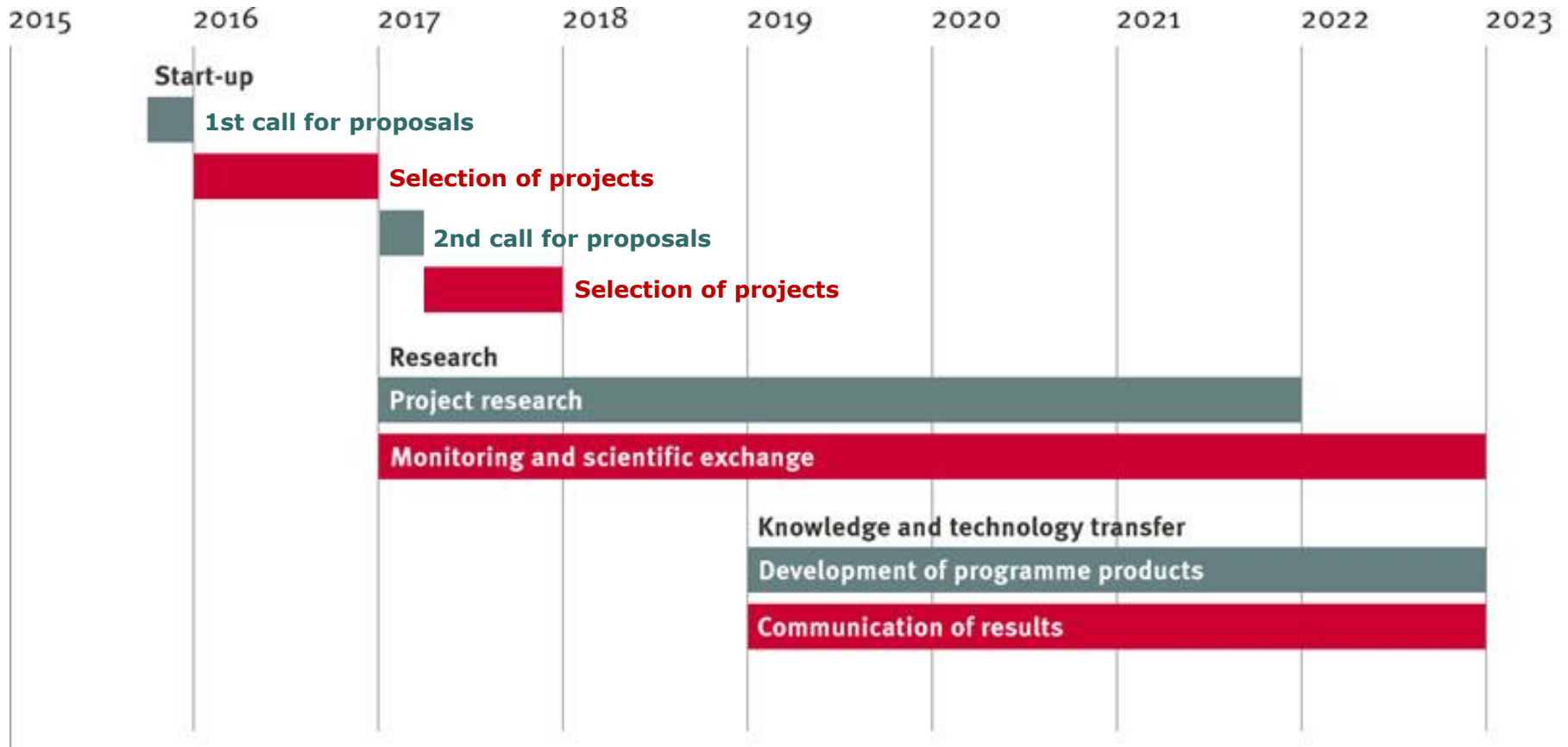
Schweiz:

Nationales Forschungsprogramm „Antimikrobielle Resistenz“ (**NFP 72**)
Verschiedene Forschungsaspekte



NFP 72 „Antimikrobielle Resistenz“

NFP 72 Programmablauf



Merkmale des NFP 72

- 5-jährige Forschungsphase, Gesamtbudget 20 Mio CHF
- Ziele mit der Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR) abgestimmt
- One-Health-Ansatz
- Projekte: multidisziplinäre und multizentrische Ansätze, mit einem frühzeitigen Einbezug von Anspruchsgruppen
- Teilnahme an Ausschreibungen im Rahmen der Joint Programming Initiative "Antimicrobial Resistance" (JPIAMR)
- Zusammenarbeit mit der Kommission für Innovation und Technologie (KTI)/ Schweizerische Agentur für Innovationsförderung (Innosuisse)



Ziele des NFP 72

Das NFP 72 will ...

zur Verringerung der antimikrobiellen Resistenz und deren negativen Auswirkungen auf die Behandlung von Infektionskrankheiten beitragen.

Hauptziele:

1. Ausbau des Wissens über die Entstehung und Verbreitung von Resistenzmechanismen;
2. Entwicklung von Schnelldiagnostiktechniken und Erforschung neuartiger antimikrobieller Moleküle;
3. Erarbeitung von Empfehlungen und von Vorschlägen für Interventionsmassnahmen.



Module des NFP 72

Modul 1:

Wie Resistenzen entstehen und sich ausbreiten (One-Health Ansatz)

7 Projekte (+ 4 Projekte JPIAMR, Call: Transmission Dynamics)

Modul 2:

Neue Wirkstoffe und schnellere Diagnostik

7 Projekte (weitere Projekte im JPIAMR Call 2018 erwartet)

Modul 3:

Optimierter Einsatz von Antibiotika

7 Projekte (+ 5 Projekte JPIAMR, Call: Prevention and Intervention Studies)

Förderung von bis zu 12 weiteren Projekten im Rahmen des 2. Calls

Statement 10: Der Weg aus der Krise erfordert konzertiertes Handeln & nachhaltige Förderung

- Die Antibiotika-Resistenzproblematik ist das Ergebnis eines vom Menschen verursachten Evolutionsprozesses - sie kann deshalb nicht grundsätzlich gelöst werden.
- Durch eine integrierte Strategie (One-Health Surveillance, neue Wirkstoffe, massgeschneiderte Anwendung) könnte es aber gelingen wirksame Antibiotikatherapien für die Zukunft verfügbar zu halten (StAR & internationale Programme).
- Die Schweizer Forschung ist exzellent und leistungsfähig und wird u.a. im Rahmen vom NFP 72 / JPIAMR wichtige Grundlagen für die weitere Umsetzung von StAR erarbeiten.
- Unabdingbar für den Erfolg dieser koordinierten Aktivitäten ist die nachhaltige Finanzierung zukünftiger Umsetzungsmassnahmen und der begleitenden Forschungsaktivitäten.
- Die Schaffung attraktiver Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe durch den hiesigen hochentwickelten Pharmasektor bietet zudem Chancen für die wirtschaftliche Profilierung der Schweiz.



Vielen Dank!