

DISS. ETH Nr. 19740

POPULATION DYNAMICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

ETH ZÜRICH

vorgelegt von

PIA KAROLINE SCHULZ ZUR WIESCH GENANNT HÜLSHOFF

M.Sc. Molekularbiologie, Universität Basel

geboren am 13. August 1981

aus
Deutschland

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Sebastian Bonhoeffer (Referent)
Prof. Dr. Dr. Marc Bonten (Koreferent)

2011

Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Frage, wie wir Behandlungsstrategien sowohl in einzelnen Patienten, als auch Patientenpopulationen einsetzen können, um Resistenz gegen Antiinfektiva und damit auch Morbidität und Mortalität verringern zu können. Zur Beantwortung dieser Frage werden theoretische Modelle eingesetzt, die durch die Analyse experimenteller und epidemiologischer Daten ergänzt werden. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf bakterieller Resistenz gegen Antibiotika, insbesondere in Krankenhäusern.

Seit mehr als einer Dekade warnt die Weltgesundheitsorganisation davor, dass eine "post-antibiotischen Ära" droht, da Bakterien sukzessive gegen alle Antibiotika resistent werden. Dies könnte zu einem deutlichen Rückgang der langen Lebenserwartung führen, die wir seit dem 20sten Jahrhundert genießen. Besonders gefährdet sind Patienten in Krankenhäusern, da sich weltweit 8% aller Patienten bei einem Krankenhausaufenthalte infizieren; 70% von ihnen mit resistenten Erregern.

Das erste Kapitel dieser Arbeit gibt einen detaillierten Überblick über die Problematik und dient als Einführung in Antibiotikaresistenz, den Schaden, den diese verursacht und die Situation in Krankenhäusern. Kapitel zwei gibt einen Überblick über das heutige Wissen über Resistenzevolution in Infektionskrankheiten und diskutiert die Unterschiede zwischen Pathogenen, die substantiell zu Morbidität und Mortalität weltweit beitragen.

Kapitel drei beschäftigt sich mit der Kompensation von resistenzinduzierten Fitnesskosten in einer Bakterienpopulation innerhalb eines einzelnen Patienten. Genauer gesagt, werden sowohl die Umstände unter denen Resistenz entstehen, als auch die Umstände unter denen resistente Stämme wieder behandelbar werden untersucht.

Kapitel vier bis sechs sind Abhandlungen über Antibiotikaresistenz in Krankenhäusern. In Kapitel vier wird der Einfluss von Krankenhausgröße und der Interaktion zwischen Krankenhaus und der umgebenden Population analysiert. Kapitel fünf untersucht, welche Charakteristika von sowohl Pathogenen als auch Patientenpopulationen diejenigen sind, die entscheiden welche Behandlungsstrategie am erfolgversprechendsten ist. Zusätzlich zeigt Kapitel fünf, dass der Erfolg von Behandlungsstrategien von der Betrachtungsweise abhängt, das heisst davon, welchen Zeitraum man betrachtet, und ob man die Behandlung für einzelne Patienten oder ein Kollektiv von Patienten optimieren möchte. Kapitel sechs zeigt wie man Informationen, die ein Nebenprodukt der Therapieoptimierung für einzelne Patienten sind, dazu nutzen kann die Therapie für eine Patientenpopulation zu verbessern.

In Kapitel sieben werden Daten über die frühere Ausbreitung von Resistenzgenen und umfassende Datensätze zu Resistenzsituation und Antibiotikaverbrauch in verschiedenen Ländern analysiert. Diese Daten werden dann dazu benutzt, Behandlungsstrategien zur Eindämmung der kürzlich entstandenen Resistenzplasmide zu finden, die Resistenz gegen fast alle Antibiotika vermitteln.

In Kapitel acht werden schliesslich potentielle weiterführende Fragestellungen diskutiert.

Zusammengefasst ist es das Ziel dieser Doktorarbeit zu verstehen, wie Unterschiede in Pathogenen und Patientenpopulationen den Erfolg von Behandlungsstrategien beeinflussen können.

Summary

This thesis addresses the question how we could use treatment strategies both in single patients as well as in patient populations to minimize drug-resistance and thereby human morbidity and mortality. It mainly employs theoretical models, these are supplemented with the analysis of published epidemiological and experimental data. Its main focus is bacterial resistance to antibiotics, especially in a hospital setting.

Since more than a decade, the World Health Organization warns that we might soon enter a “post antibiotic era”, because bacteria become successively resistant to all used antibiotics. This could revert at least some of the massive gains in life expectancy in seen in the middle of the 20th century. Especially endangered are hospitalized patients, because 8% of hospital stays result in a hospital-acquired infection, 70% of those caused by resistant bacteria.

The first chapter provides a detailed overview of this thesis and an introduction to antibiotic resistance, its disease burden and the hospital setting. In chapter two, an overview over the current knowledge in resistance evolution in infectious diseases is given and the differences in pathogens that are major causes of morbidity and mortality worldwide are discussed.

Chapter three investigates the compensation of fitness costs of antibiotic resistance in a single bacterial population within an individual patient. Specifically, it

investigates the fitness requirements for the emergence of resistance and the conditions under which reversion to drug-sensitivity is possible.

Chapters four to six address the problem of antibiotic resistance in hospitals. In chapter four, the impact of hospital sizes and the interaction of hospitals and communities on resistance spread are analyzed. Chapter five investigates which are the most important characteristics of both pathogens and patient populations that determine the success of treatment strategies. Furthermore, chapter five points out potential antagonisms between short- and long-term success and the well-being of single patients or the patient population. Chapter six shows how information that is a byproduct of optimizing therapy for individual patients can be used to optimize therapy for the whole population.

Chapter seven integrates data on previously spreading resistance genes and large-scale surveillance data on antibiotic resistance and consumption in several countries. These data are then used to devise treatment strategies that are most likely to contain the emergent resistance-plasmids coding for NDM-1.

Finally, chapter eight discusses possible extensions of the work presented here. Taken together, this thesis aims at laying the basis for understanding how differences in pathogen biology and patient populations can influence the success of treatment strategies.