

Aktuelles zur Antibiotikaresistenz

Das Problem aus veterinär- medizinischer Sicht

*Andreas Hensel
und Reiner Helmuth*



Antibiotika: Einsatz und Resistenzentwicklung

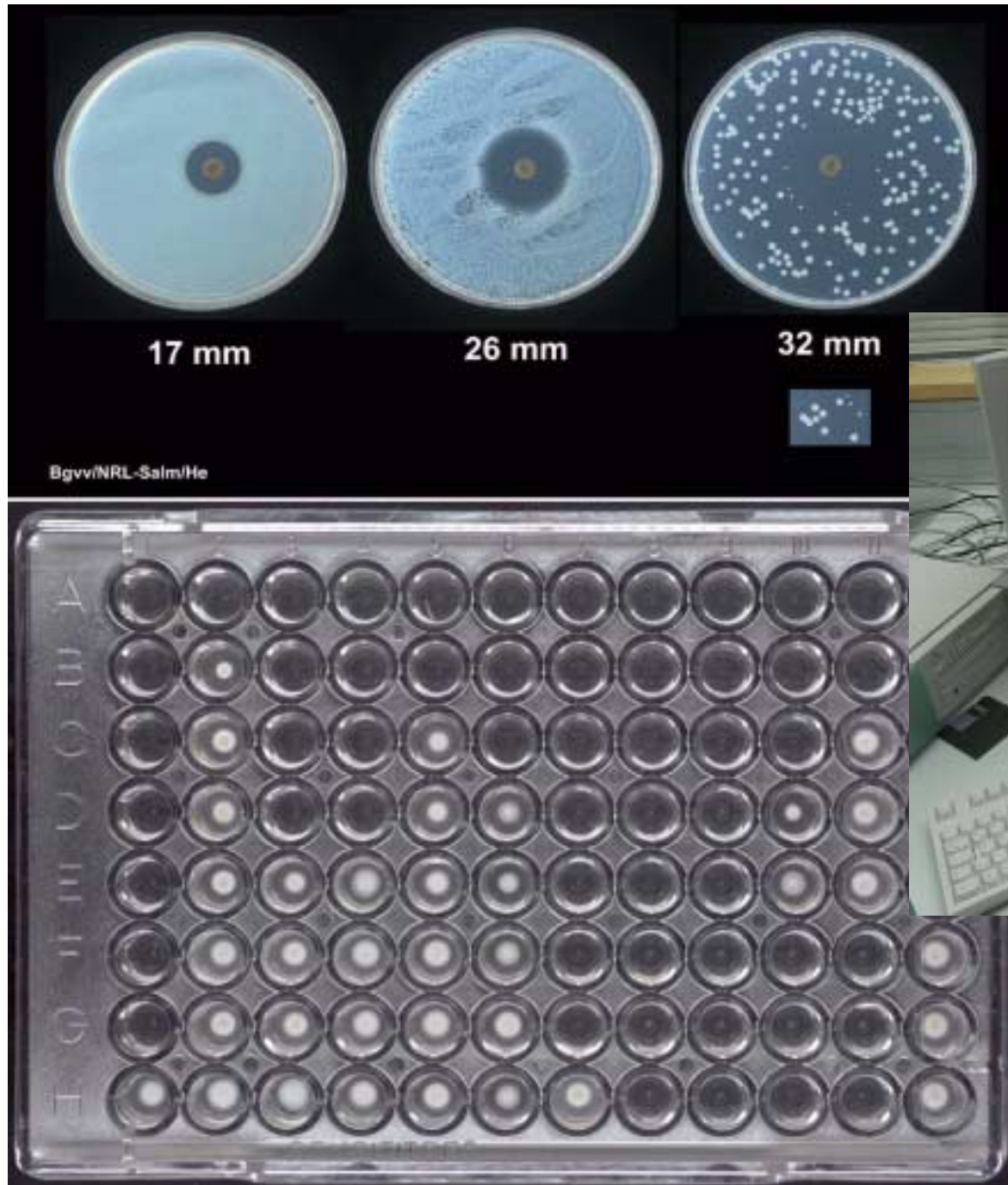
| Antibiotikum | Entdeckung | Klinische Anwendung | Resistenz |
|---------------------|-------------------|--------------------------------|--|
| Penicillin | 1940 | 1940 | 1943 (methicillin 1965) |
| Streptomycin | 1944 | 1947 | 1947, 1956 |
| Tetracycline | 1948 | 1952 | 1956 |
| Erythromycin | 1952 | 1955 | 1956 |
| Vancomycin | 1956 | 1972 | 1987 |
| Gentamicin | 1963 | 1967 | 1970 |

NRL-Salm D - Helmuth

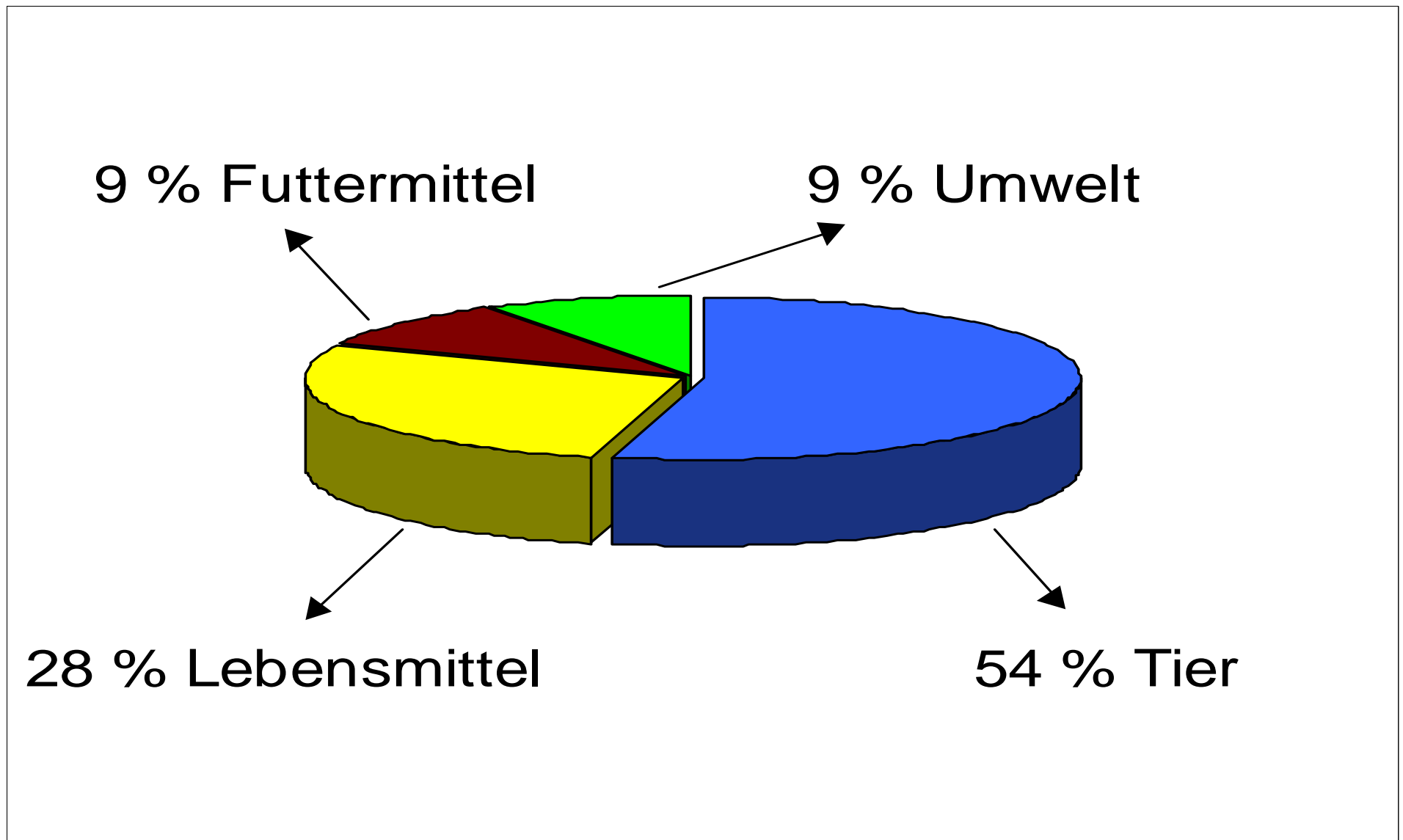
Risiken des Einsatzes antimikrobiell wirksamer Substanzen

- Selektion resistenter Mikroorganismen
- Selektion von Resistenzfaktoren
- Zunahme des Genpools von Resistenzgenen
- Verlängerung der Ausscheidungsdauer von darmbewohnenden Erregern
- Umwandlung einer subklinischen Infektion zur klinischen Manifestation
- Nicht-mikrobiologische Risiken

Resistenztestung



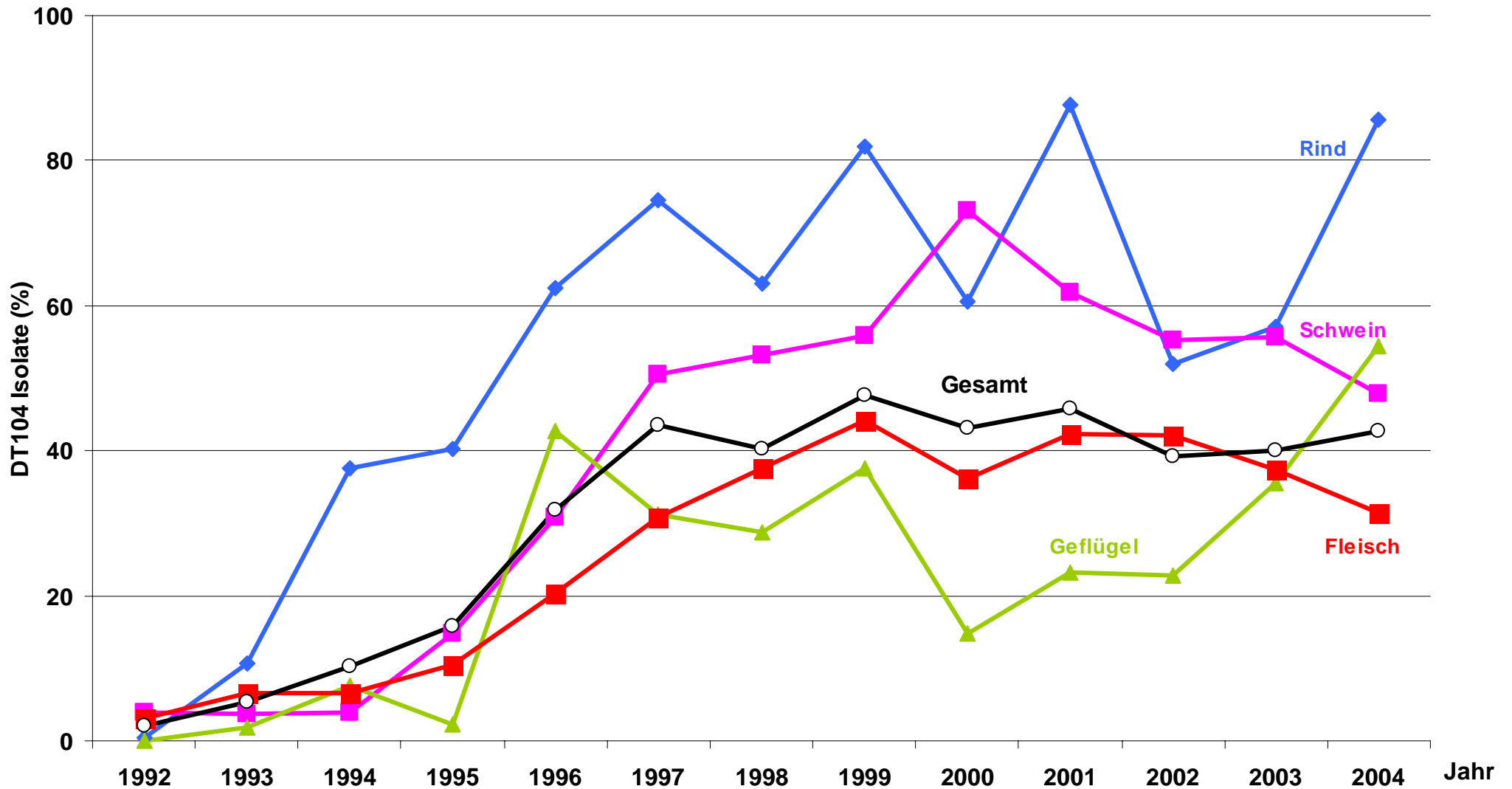
Salmonella-Isolate im NRL-Salm des BfR 1998 bis 2004 (N= 26.947)



Eigenschaften von Salmonella Typhimurium DT104

- Sowohl in GB als auch in D kam es zur massiven Ausbreitung eines multiresistenten Salmonella Typhimurium Clons des Lysotyps DT104
- Die Isolate tragen meistens eine Pentaresistenz (Ap, Tc, Su, Cm, Sm)
- Dieser Typ wird heute weltweit festgestellt
- Er ist sowohl beim Menschen, als auch bei Nutztieren mit hoher Prävalenz nachweisbar
- Die Multiresistenz ist chromosomal codiert

Vorkommen von Salmonella Typhimurium DT104 Isolaten in Deutschland von 1992-2004 (%)

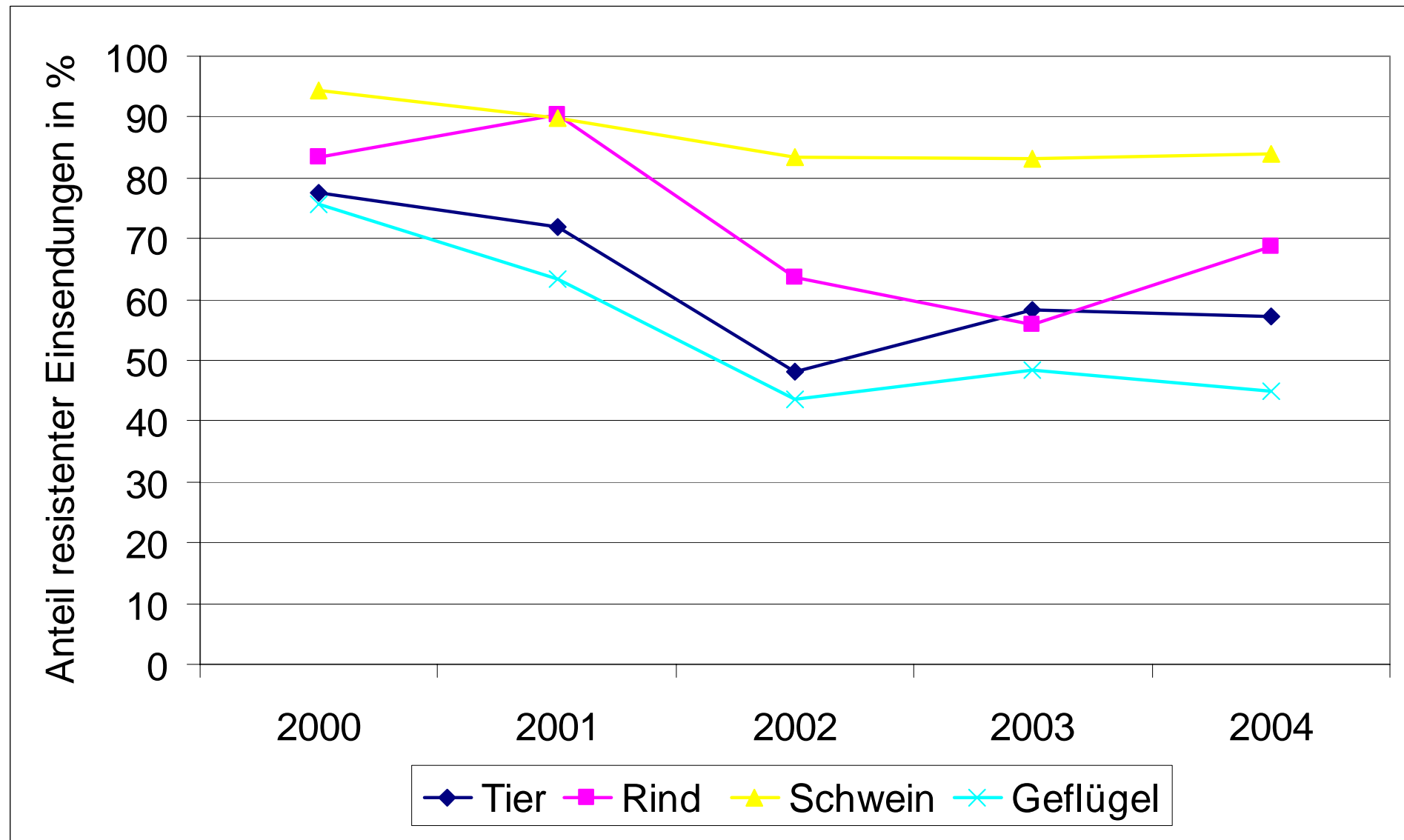


Molekularbiologischen Eigenschaften von Salmonellen in Lebensmitteln

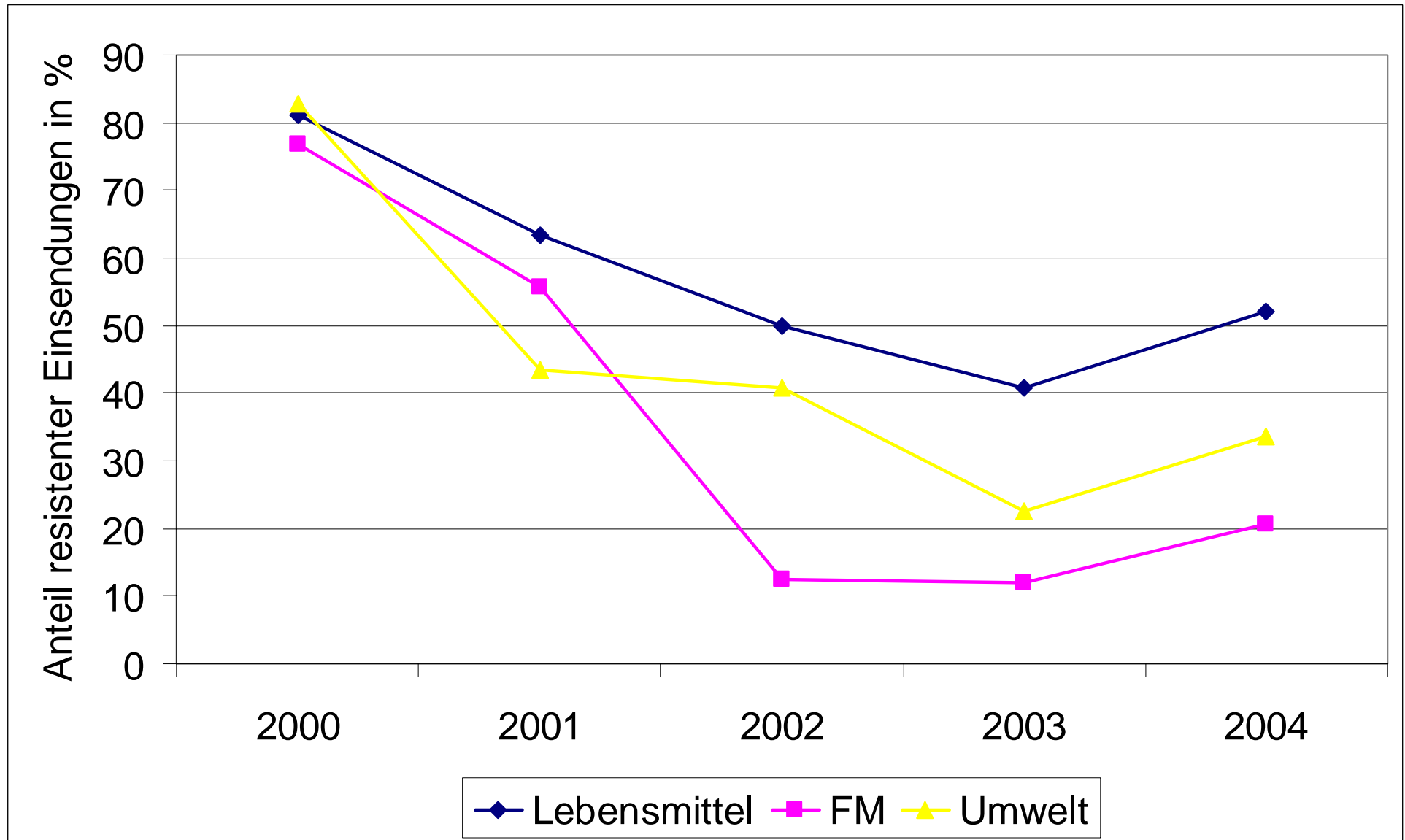
- 71 % der multiresistenten *Salmonella* Stämme aus Lebensmitteln und 31% aller Lebensmittel-Isolate tragen Integrons.
- Die in den Lebensmittel-Isolaten häufigsten Resistenzgene sind:

| | |
|--------------------------------------|------|
| Sulfonamid-Resistenz | 30 % |
| Spectinomycin/Streptomycin-Resistenz | 29 % |
| β-Lactamase-Gene | 28 % |
- Zwischen den Resistenzeigenschaften der vom Tier und Lebensmitteln stammenden *Salmonella* Isolate besteht eine hohe Übereinstimmung.

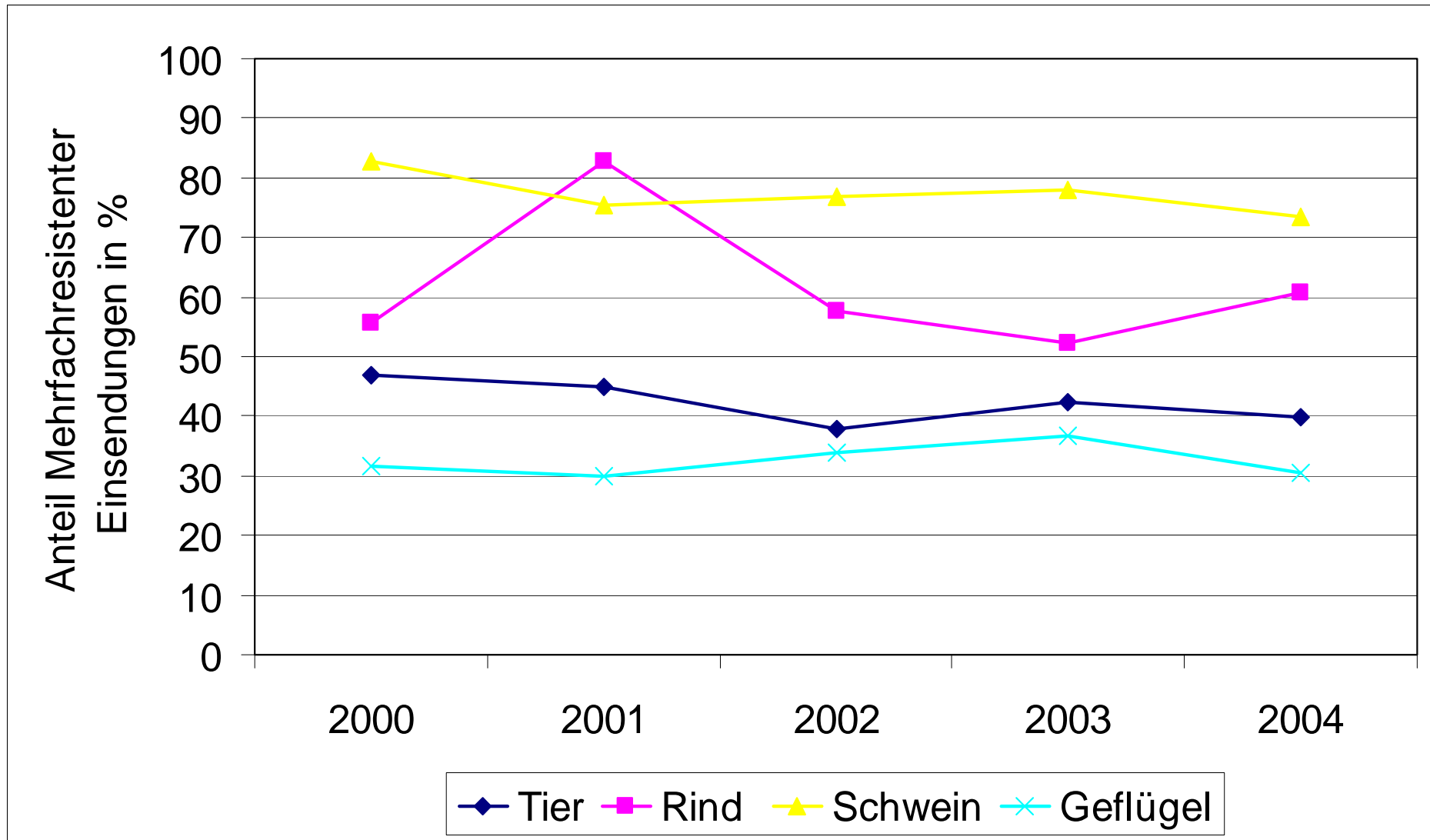
Anteil resistenter Einsendungen von *Salmonella* Isolaten verschiedener Herkunftte 2000-2004



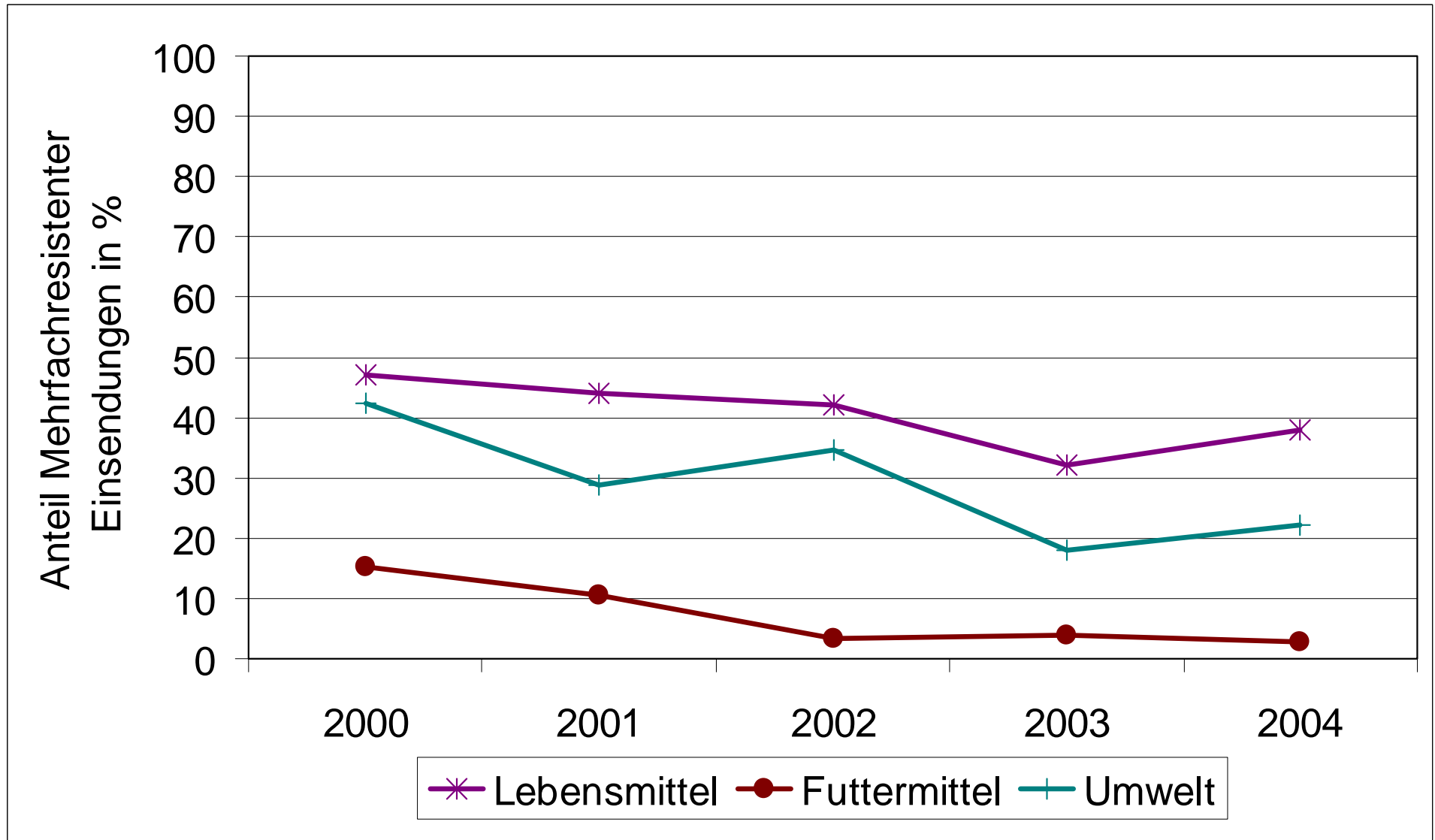
Anteil resistenter Einsendungen von *Salmonella*-Isolaten verschiedener Herkunft 2000-2004



Anteil mehrfachresistenter Einsendungen aus den Jahren 2000-2004



Anteil mehrfachresistenter Einsendungen aus den Jahren 2000-2004



Bewertung der Situation bei Salmonellen in DE

Trotz einer Abnahme von 77,5 % (2001) auf 57,1 % (2004) liegt die Resistenzrate bei den Salmonellen aus Lebensmittel liefernden Tieren auf einem hohen Niveau.

Trotz einer Abnahme dominiert der resistente Salmonellatyp *S. Typhimurium* DT104 beim Rind (52 %) und Schwein (55 %).

Beim Lysotyp DT 104 sind 95 % der vom Rind und Schwein stammenden mehrfachresistenten Isolate mindestens fünffach resistent.

Der Anteil Chinolon-resistenter Isolate vom Geflügel liegt bei 27 % und hat damit um 20 % zugenommen. Die Fluorochinolonresistenz liegt bei 0,6 %.

Prozentualer Anteil resistenter *E. coli*-Isolate

| | | sensibel | | resistent | | einfachresistent | | mehrfachresistent | |
|--------------------|---------|----------|--------|-----------|--------|------------------|-------|-------------------|--------|
| | | Anzahl | (%) | Anzahl | (%) | Anzahl | (%) | Anzahl | (%) |
| Rind | (N=232) | 172 | (74,1) | 60 | (25,9) | 9 | (3,9) | 51 | (22,0) |
| Schwein | (N= 61) | 20 | (33,0) | 41 | (67,2) | 3 | (4,9) | 38 | (62,3) |
| Geflügel | (N=114) | 45 | (39,5) | 69 | (60,5) | 9 | (7,9) | 60 | (52,6) |
| Total ¹ | (N=407) | 237 | (58,2) | 170 | (41,8) | 21 | (5,2) | 149 | (36,6) |

Antibiotika-Resistenzraten von *C. spp.* je nach Herkunft (Geflügelfleisch, Mensch) 1991 und 2001

| Agent | Origin | N <i>C. spp.</i> (1991/2001) | % of resistant strains in 1991 | % of resistant strains in 2001 | significance for increasing resistance over 10 years ^a |
|------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| ERY | chicken | 139/136 | 2.9 | 1.5 | n.s. |
| | turkey | 31/39 | 3.2 | 2.6 | n.s. |
| | human | 82/82 | 2.4 | 6.1 | n.s. |
| AMP | chicken | 139/136 | 16.5 | 20.6 | n.s. |
| | turkey | 31/39 | 16.1 | 35.9 | n.s. |
| | human | 82/82 | 7.3 | 12.8 | 0.035* |
| CIP | chicken | 139/136 | 27.3 | 45.6 | 0.002** |
| | turkey | 31/39 | 25.8 | 33.3 | n.s. |
| | human | 82/82 | 4.9 | 45.1 | < 0.001** |
| TET | chicken | 139/136 | 16.5 | 24.3 | n.s. |
| | turkey | 31/39 | 45.2 | 43.6 | n.s. |
| | human | 82/82 | 19.5 | 37.8 | 0.01* |
| SXT | chicken | 139/136 | 44.6 | 53.7 | n.s. |
| | turkey | 31/39 | 58.1 | 30.8 | decrease: 0.02* |
| | human | 82/82 | 63.4 | 50.0 | n.s. |

^a Chi-square test *significant increase **highly significant increase n.s. = not significant

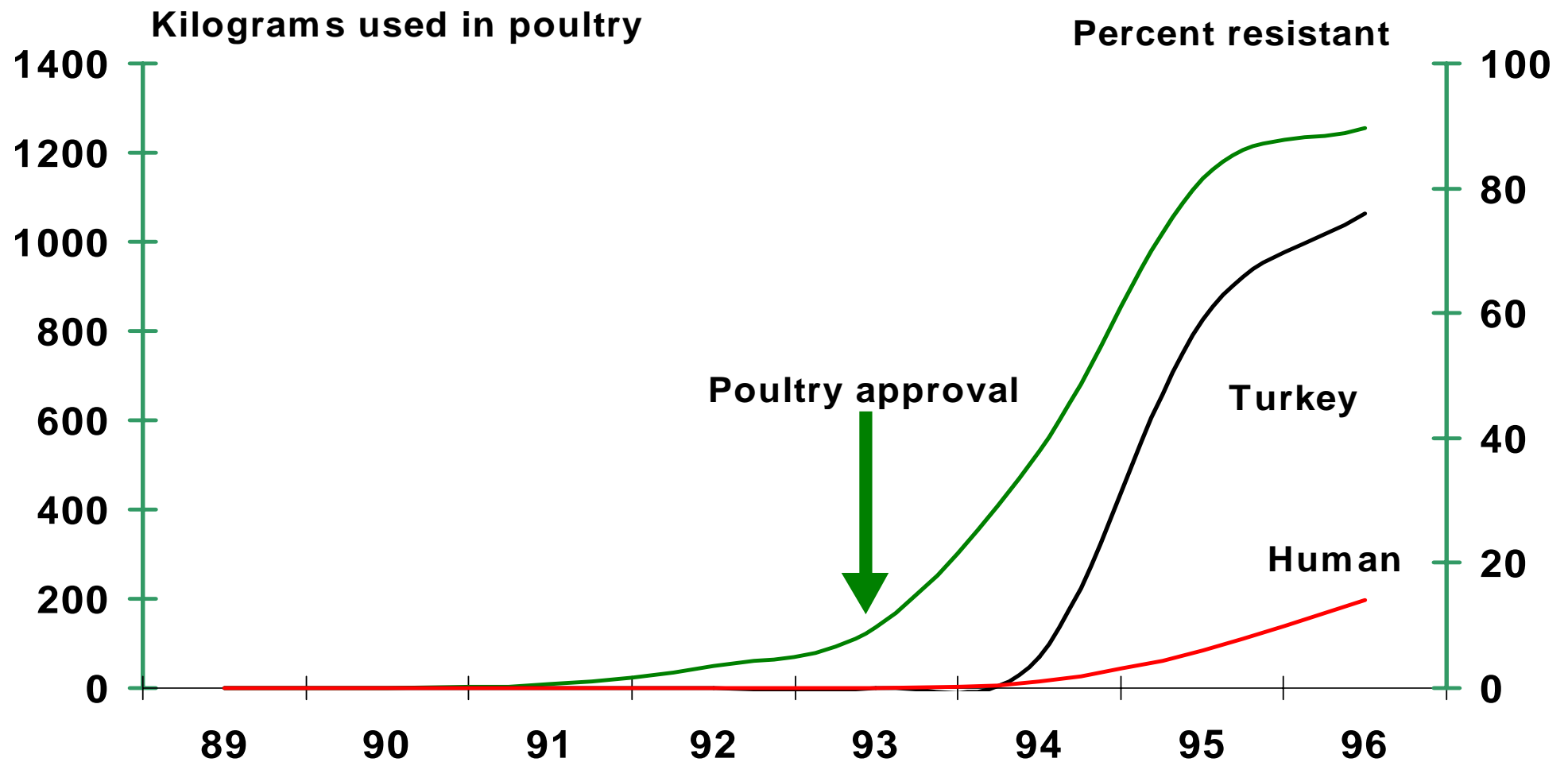
* Luber, Wagner, Hahn and Bartelt (2003): Antimicrob. Agents Chemother. 47 (12), p.1062-1068

Einsatz der Fluorchinolone in der Veterinärmedizin

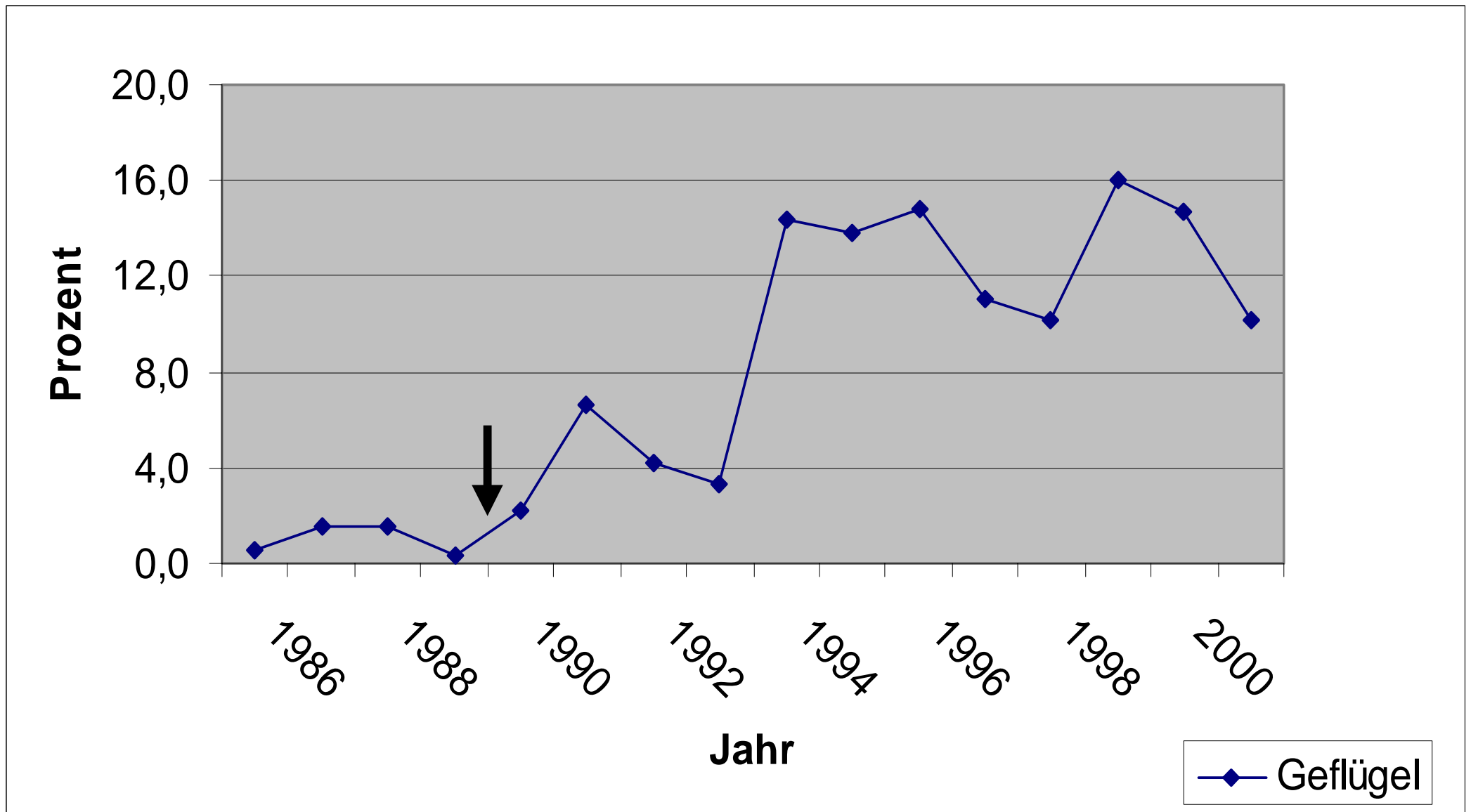
- Breites Wirkungsspektrum bei Erkrankungen des:
 - Respirationstraktes
 - Verdauungstraktes
 - Mischinfektionen

- Zulassung bei den wesentlichen Nutztierarten innerhalb der EU

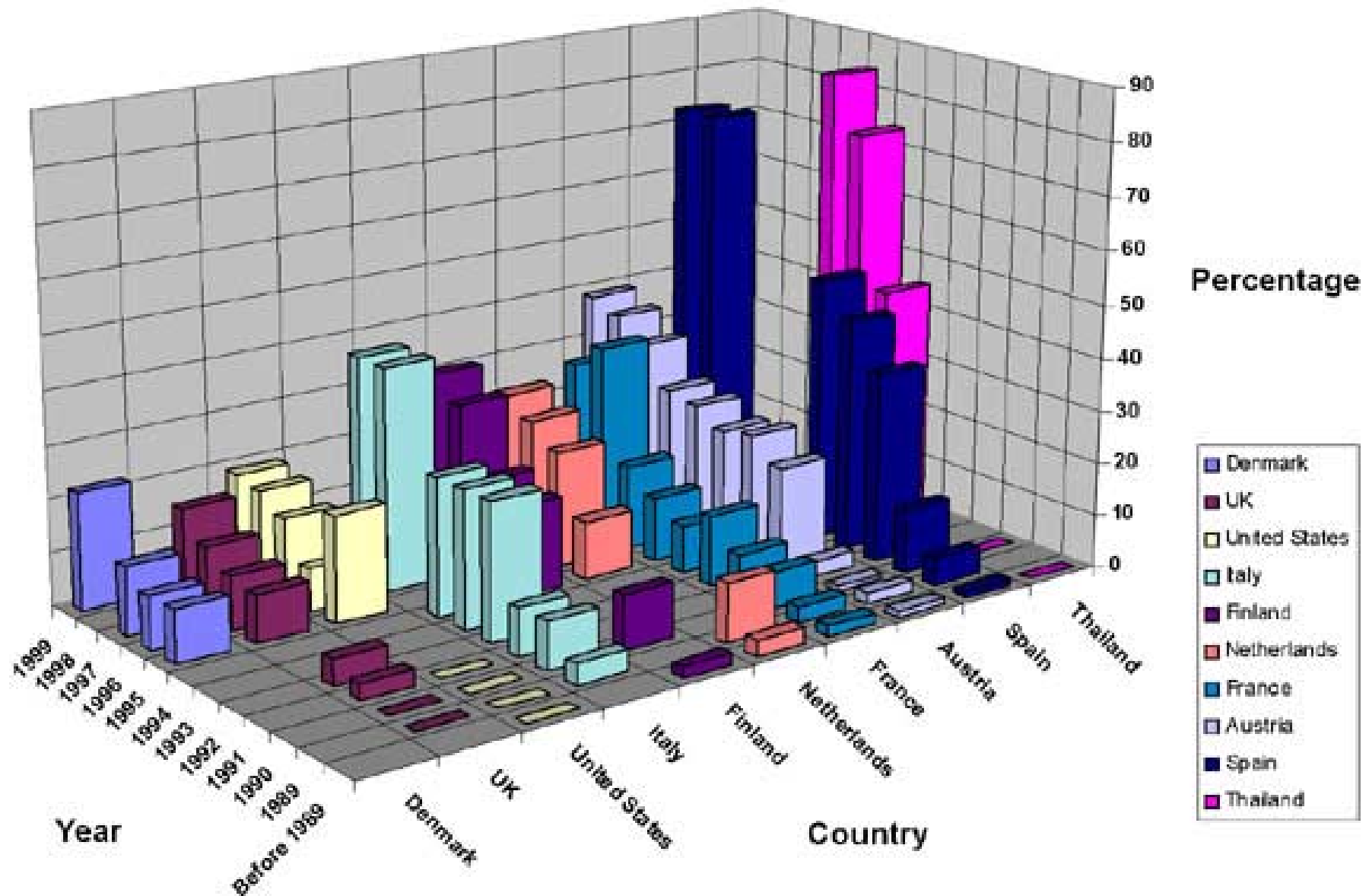
Fluoroquinolon-Verbrauch beim Geflügel im United Kingdom und Anteil der Fq-resistenten *S. Typhimurium* DT104 Isolate bei Puten und Menschen



Zunahme der Chinolonresistenz bei Salmonellen aus Geflügel und Geflügelfleisch in D (1986-2001)



Trends in Fluoroquinolone Resistance in *Campylobacter* from Humans (nach Engberg et.al., 2001)



Risikocharakterisierung

- Die Zahl Nal resistenter Salmonellen, *Campylobacter* und *E. coli* hat seit Zulassung der Fqs weltweit zugenommen
- Dies sind erste Warnzeichen einer nicht gewünschten Entwicklung
- Es gibt Fq resistente Salmonellen, *Campylobacter* und *E. coli*
- Diese kommen gehäuft bei Isolaten vom Geflügel vor
- Einige Serovare weisen bereits heute hohe Resistenzraten gegen Fqs auf

Risikocharakterisierung

- Die Zahl Nal resistenter Salmonellen, Campylobacter und *E. coli* hat seit Zulassung der Fqs weltweit zugenommen
- Die Infektion mit Fq resistenten Erregern birgt ein erhöhtes Risiko durch:
 - Tod
 - invasive Krankheiten
 - Hospitalisierung
 - Verlängerung der Krankheitsdauer
 - erhöhte Übertragungshäufigkeiten von Krankheiten durch verminderte Abwehr
 - Ausbrüche in Bereichen, in denen antimikrobiell wirksame Substanzen angewandt werden

Forderungen des Risikomanagements an die Risikobewertung

- **Analyse**
- **Kommunikation des “Nichtwissens”**
- **Aufzeigen von Handlungsoptionen**
- **Handlungsempfehlungen**

Towards a Risk Analysis of Antibiotic Resistance

International Symposium / Berlin 9-11 November 2003

Federal Institute for Risk Assessment



In co-operation with:

Federal Office for Consumer Protection and Food Safety
Federal Agricultural Research Centre

Die Arbeitsgruppe listete die Faktoren auf, die zur Selektion und Ausbreitung resistenter Bakterien im Tier führen.

Dazu gehören insbesondere:

- die subtherapeutische Dosierung
- die Massenmedikation
- die lang anhaltende Behandlung
- Einsatz von Antibiotika mit breitem Wirkspektrum bzw. Ihrer Kombinationen
- der prophylaktische und metaphylaktische Einsatz

Die Experten kamen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Antimikrobiell wirksame Substanzen verhindern die Vermehrung sensibler Bakterien, so dass sich nur noch resistente Bakterien vermehren und ausbreiten können. Durch diesen Selektionsdruck kommt es zu einer Anreicherung von Resistenzen
- Risikomanagementmaßnahmen sollen deswegen das Ziel verfolgen, den Selektionsdruck zu vermindern. Hierfür gibt es vielfache Managementoptionen bei der Zulassung und Anwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen
- Dazu gehört auch die Erfassung der Verbrauchsmengen

Expositionsquellen für den Menschen sind Lebensmittel, Wasser, Tiere und der Mensch selbst.

Bei Infektionen entlang der Lebensmittelkette stehen Huhn, Pute, Rind und Schwein und die von ihnen stammenden Produkte im Vordergrund

- Zur Verminderung der Exposition mit resistenten Erregern gelten dieselben Maßnahmen wie zur Verhütung der Infektionen mit sensiblen Erregern
- Die Optionen zur Verminderung der Exposition sind vielfältig und entlang der Lebensmittelkette bereits weit entwickelt

Die Experten kamen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Es gibt vielfache Untersuchungen, die den ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen resistenter Bakterien beim Menschen und deren Selektion in lebensmittelliefernden Nutztieren belegen
- Dazu gehören epidemiologische Erhebungen zu lebensmittelbedingten Infektionen sowie ökologische Studien über den Trend der Resistenzentwicklung
- Es gibt zahlreiche Studien, die humane Infektionen mit resistenten zoonotischen Erregern bis zu ihrem Ursprung in den Farmen zurückverfolgten
- Patienten, die sich mit resistenten Salmonella oder Campylobacter Erregern infizieren, haben ein höheres Risiko, innerhalb der nächsten zwei Jahre zu sterben

Vor diesem Hintergrund formulierten die Experten folgende Empfehlungen:

- Für das Risikomanagement soll ein präventiver Ansatz gewählt werden, anstatt auf eine vollkommen schlüssige wissenschaftliche Beweiskette zu warten
- Das scheint besonders im Bereich der antimikrobiell wirksamen Substanzen mit besonderer therapeutischer Bedeutung (critically important) notwendig zu sein
- Der Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sollte der Einzeltierbehandlung vorbehalten sein und nur dann erfolgen, wenn die Erreger gegen andere Antibiotika resistent sind

Die Experten kamen zu dem Schluss, dass es in der Bundesrepublik zu Therapieversagern und Todesfällen durch vom Nutztier stammende resistente Erreger kommt

Als Risikomanagementoption wurden folgende Maßnahmen benannt:

- Verbesserung der Hygienemaßnahmen beim Tier und bei der Lebensmittelherstellung
- Restriktiver Einsatz der Fluorchinolone durch Selbstverpflichtung der Tierhalter und der Tierärzte
- Eine Alternative stellt das Verbot des Einsatzes von Fluorchinolonen dar
- Verbesserung der Ausbildungsmaßnahmen bei Produzenten, Konsumenten, Veterinärmedizinern und Humanmedizinern

Der Selektionsdruck muss vermindert werden

Dazu gibt es die folgenden Managementoptionen

- Weitermachen wie bisher
 - > Weitere Zunahme der Resistenzen
- Gezielte Reduktion
 - > Abnahme der Resistenzen zumindest in Teilbereichen
 - ? Konsequenzen, Kompensatorische Maßnahmen?
- Verbot der Anwendung
 - > Abnahme der Resistenzen in vielen, aber nicht allen Bereichen
 - ? Konsequenzen, Kompensatorische Maßnahmen?

Einschätzung des BfR

- Zur Vermeidung von Verzögerungen sollten präventive Ansätze gewählt werden, anstatt auf eine vollkommen schlüssige wissenschaftliche Beweiskette zu warten
- Der allgemeine Selektionsdruck könnte durch strenge Beachtung von Leitlinien zum sorgfältigen Einsatz (BTK, WHO) verringert werden
- Der Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sollten der Einzeltierbehandlung vorbehalten sein und nur dann erfolgen, wenn die Erreger gegen andere Antibiotika resistent sind
- Weitere Zulassungen für Cephalosporine der vierten Generation sollten zum Einsatz in der Tiermedizin nicht erteilt werden

Einschätzung des BfR

- In vielen Bereichen hat die Prävalenz resistenter Erreger zugenommen
- Der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Nutztierproduktion führt zu Problemen in der Humantherapie. Diese bestehen in einem gravierenderen und/oder verlängerten Krankheitsverlauf bis hin zu Todesfällen
- Resistente Erreger führen im Vergleich zu sensiblen zu einer erhöhten Morbidität und Anzahl von Todesfällen
- Besonders deutlich sind diese Effekte bei den Zoonoseerregern ausgeprägt



Risiken erkennen – Gesundheit schützen

DANKE FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT

Andreas Hensel

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de