



**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**



LGL

**RESET – Bayerische Beteiligung an
bundesweiten Strategien**

**Giuseppe Valenza, Verena Lehner-Reindl,
Stefan Hörmansdorfer**

Antibiotikaresistenz

Antimicrobial resistance is the ability of a microorganism to resist the action of an antimicrobial agent.

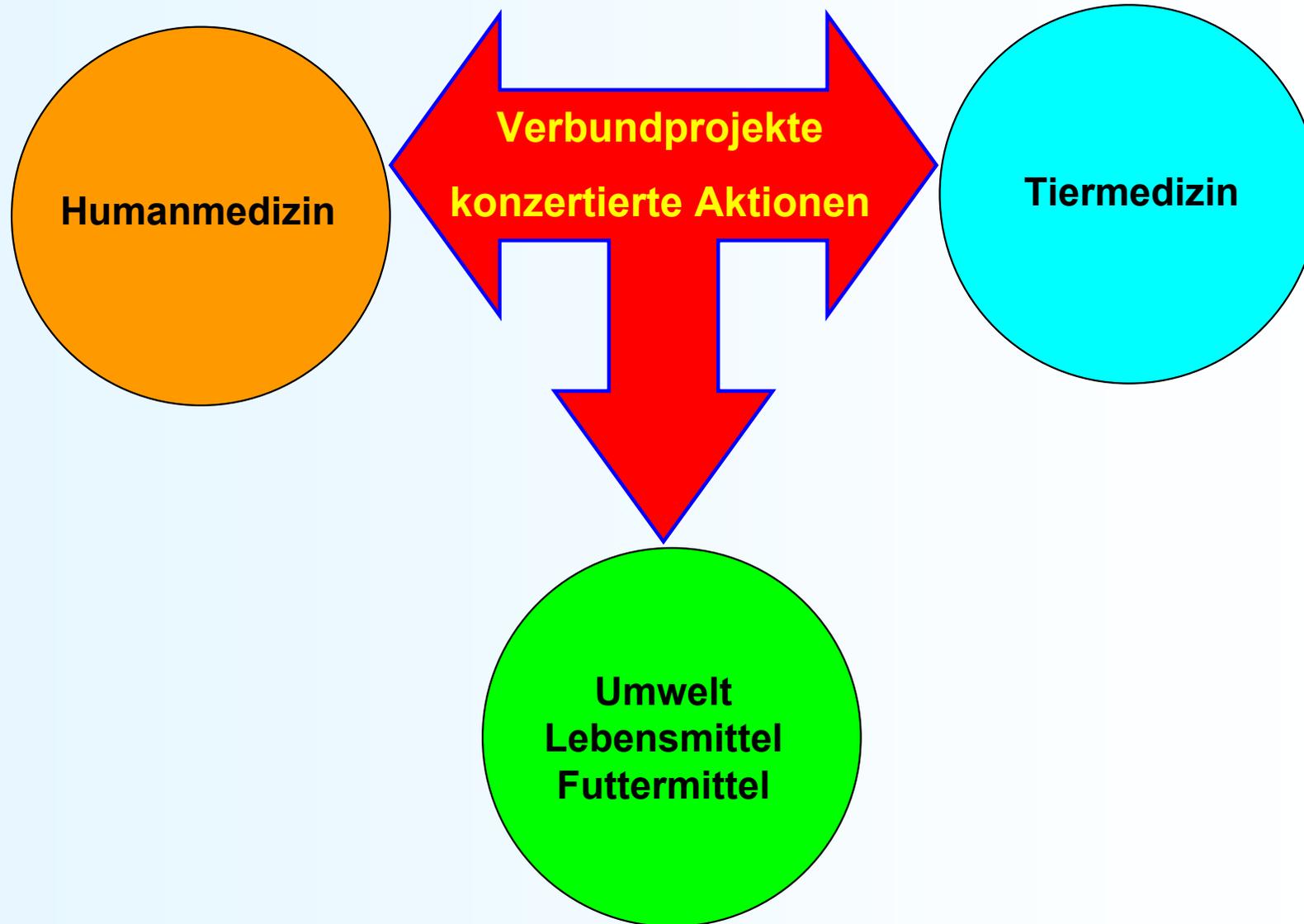
- It is an **adaptation** of the microorganism to its **environment**.
- **Any use** of an antimicrobial forces microorganisms to **either adapt or die**.

The **two major drivers for antimicrobial resistance** are:

- **Use of antimicrobials**, which exerts an **ecological pressure** on microorganisms and contributes to **emergence and selection** of antimicrobial-resistant microorganisms in populations;
- **Spread and cross-transmission** of antimicrobial-resistant microorganisms between **humans**, between **animals**, and between **humans and animals** and the **environment**.

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/basic_facts/Pages/factsheet_experts.aspx

Strategie zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen



Der Forschungsverbund RESET

www.reset-verbund.de



➤ **Bundesweiter Forschungsverbund**

➤ **Start: November 2010**

➤ **Förderung durch das BMBF für 3 Jahre**



➤ **Erforschung des Vorkommens von ESBL-bildenden und Fluorchinolon-resistenten Enterobacteriaceae (bes. *Escherichia coli*)**

➤ **Netzwerk aus Wissenschaftlern der Human- und Tiermedizin, der Grundlagen- und der angewandten Forschung sowie der Epidemiologie**



Mitglieder des RESET-Verbundes

- **Tierärztliche Hochschule Hannover (Koordination)**
- **Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)**
- **Robert-Koch-Institut (RKI)**
- **Friedrich-Löffler-Institut (FLI)**
- **Charité**
- **FU Berlin**
- **Universität Gießen**
- **Universität Paderborn**
- **Assoziierte Partner**
 - ➔ Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)
 - ➔ Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)
 - ➔ LAVES, FH Soest und die Universität Leipzig



Ziele des Forschungsverbunds RESET

Informationen über

- die **Verteilung der Erreger** in Mensch und Tier sowie in Lebensmitteln, Futtermitteln und der Umwelt
- das **Auftreten der Resistenzgene** (ESBL, Fluorchinolonresistenz)
- die **Übertragungswege** zwischen Menschen, Tieren und der Umwelt
- die **Auswirkungen der Anwendung von Antibiotika** in der Tier- und Humanmedizin auf die Entwicklung von resistenten Bakterien

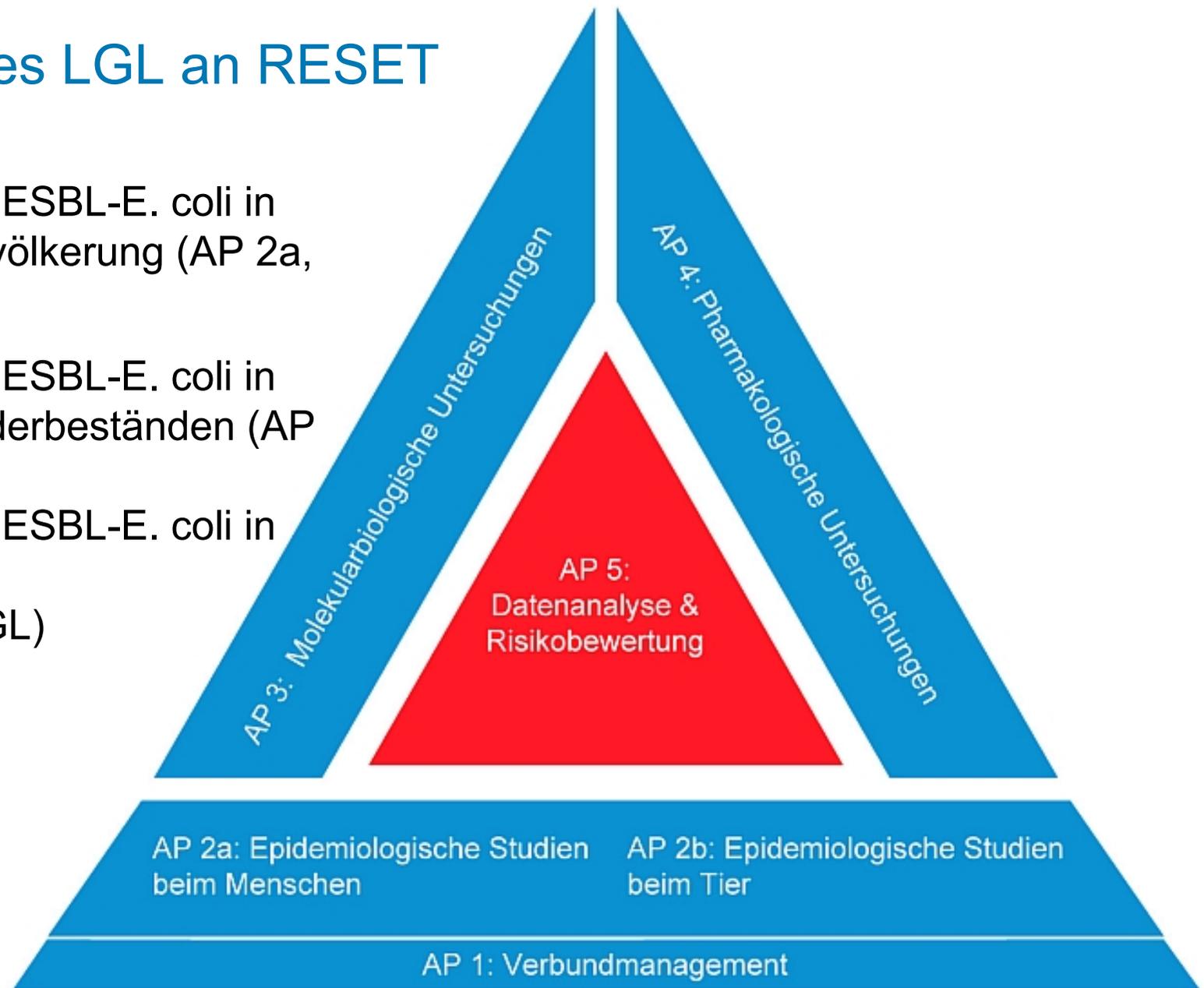
Bewertung

- des **Einflusses der verschiedenen Bakterien**,
- deren **Herkunft**
- der **Übertragungswege**

auf das Risiko für Menschen, den oben beschriebenen resistenten Bakterien ausgesetzt zu sein.

Beteiligung des LGL an RESET

- Vorkommen von ESBL-E. coli in der Allgemeinbevölkerung (AP 2a, RKI + LGL)
- Vorkommen von ESBL-E. coli in bayerischen Rinderbeständen (AP 2b, BfR + LGL)
- Vorkommen von ESBL-E. coli in Lebensmitteln (AP 2b, BfR + LGL)



ESBL-E. coli bei Tieren
im Rahmen des AP 2b des RESET-Verbunds

Vorkommen von ESBL-E. coli in bayerischen Rinderbeständen

Annemarie Käsbohrer (BfR)

Annette Schmid (LGL)

Stefan Hörmansdorfer (LGL)

Ute Messelhäuser (LGL)

Petra Preikschat (LGL)

Rolf Mansfeld (Klinik für Wiederkäuer, Ludwig-Maximilians-Universität)



β -Laktamasen bei E. coli: Resistenz gegen Cephalosporine der 3. und 4. Generation

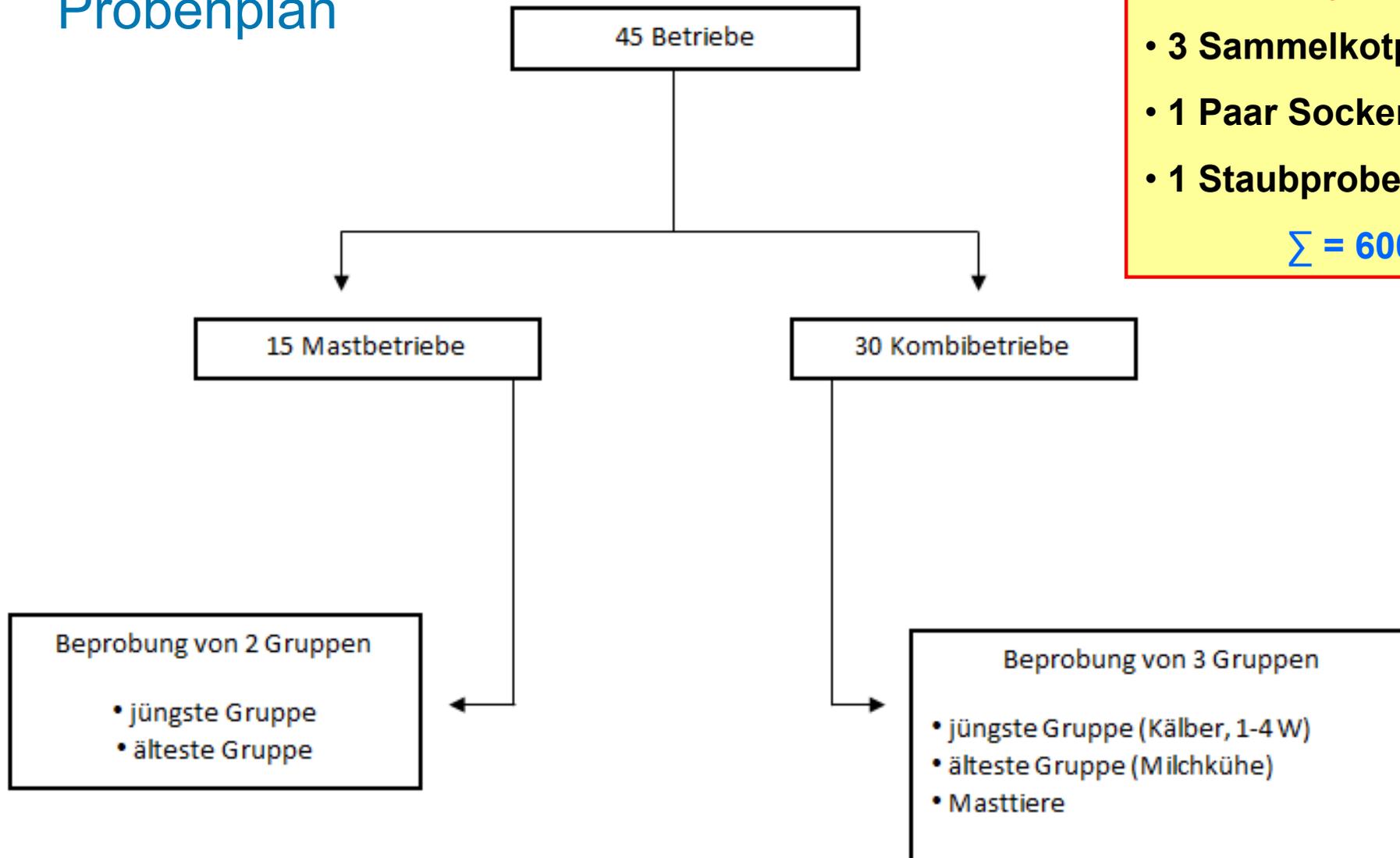
ESBL: Extended Spectrum β -Laktamase:

- **plasmid-kodiert**
- **hemmbar durch β -Laktamase-Inhibitoren wie z. B. Clavulansäure**

ampC- β -Laktamase:

- **chromosomal und plasmid-kodiert**
- **durch β -Laktam-Antibiotika induzierbar**
- **keine Hemmung durch β -Laktamase-Inhibitoren wie z. B. Clavulansäure**

Probenplan



Proben je Gruppe

- 3 Sammelkotproben
- 1 Paar Sockentupfer
- 1 Staubprobe

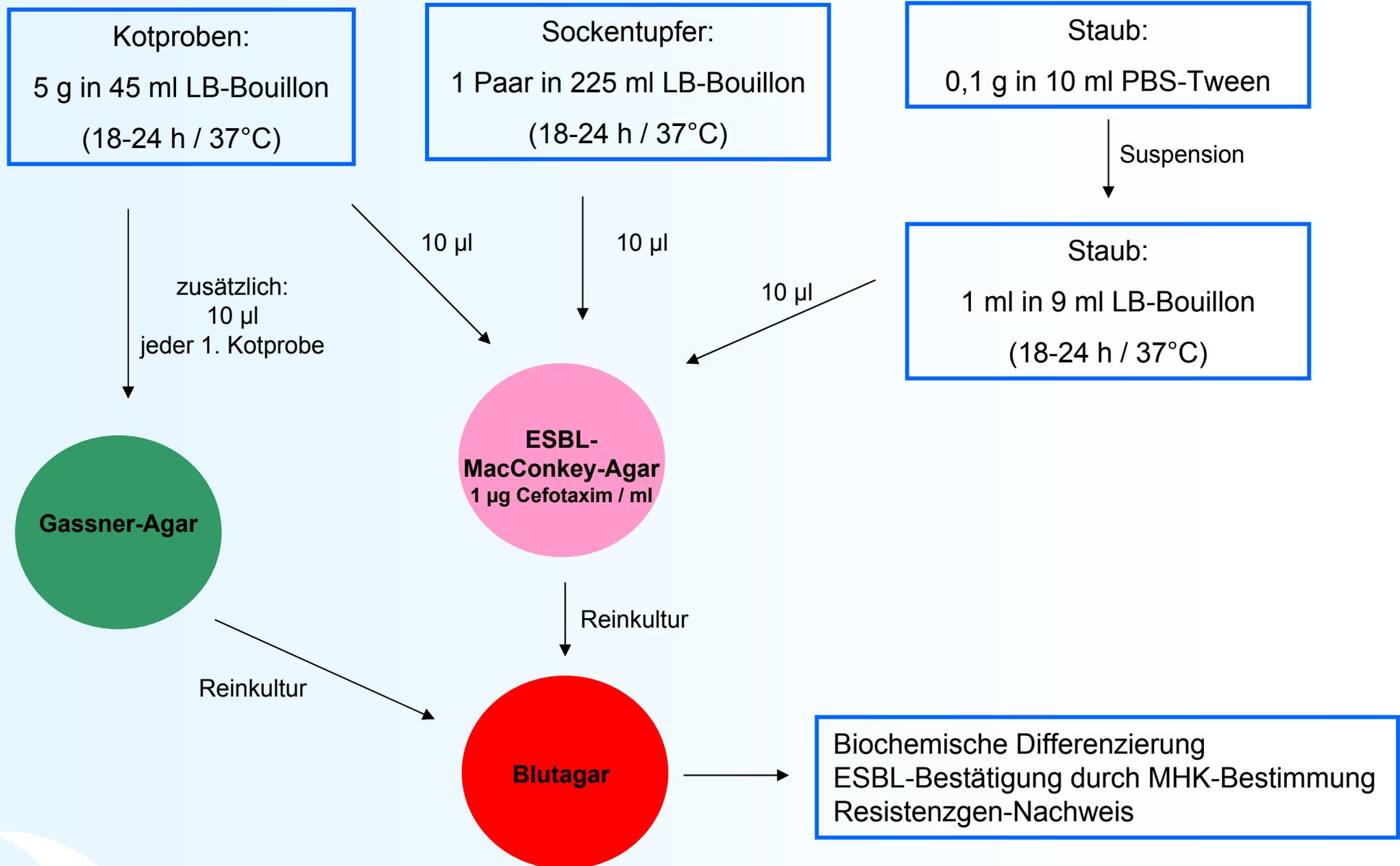
$\Sigma = 600$ Proben

Probenahme: Sockentupfer

- Saugfähige Stiefelüberzieher aus Vliesstoff
- Vor Gebrauch mit sterilem, 0,1%igem Peptonwasser befeuchten

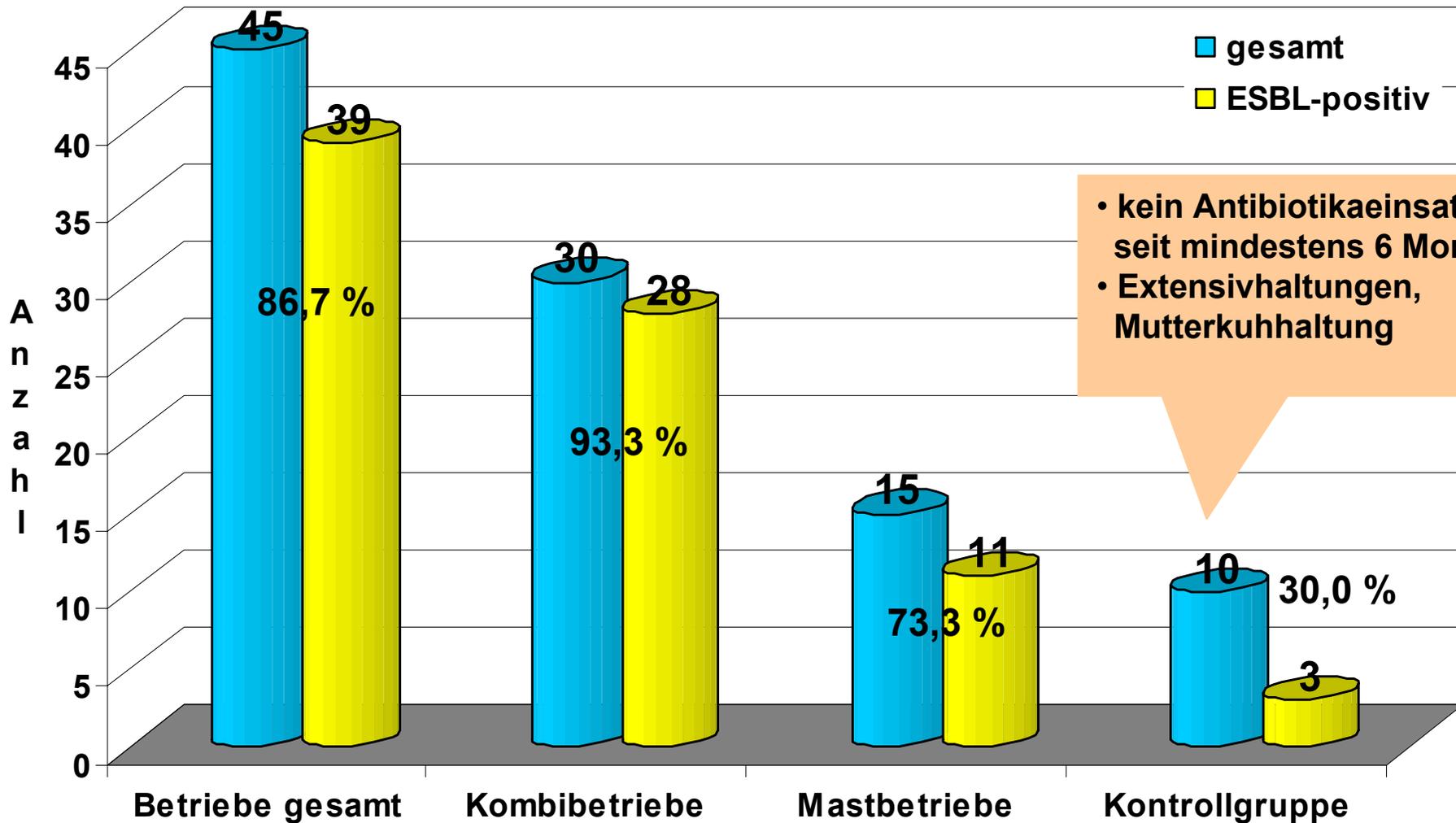


Laboruntersuchung: Flussdiagramm



Ergebnisse

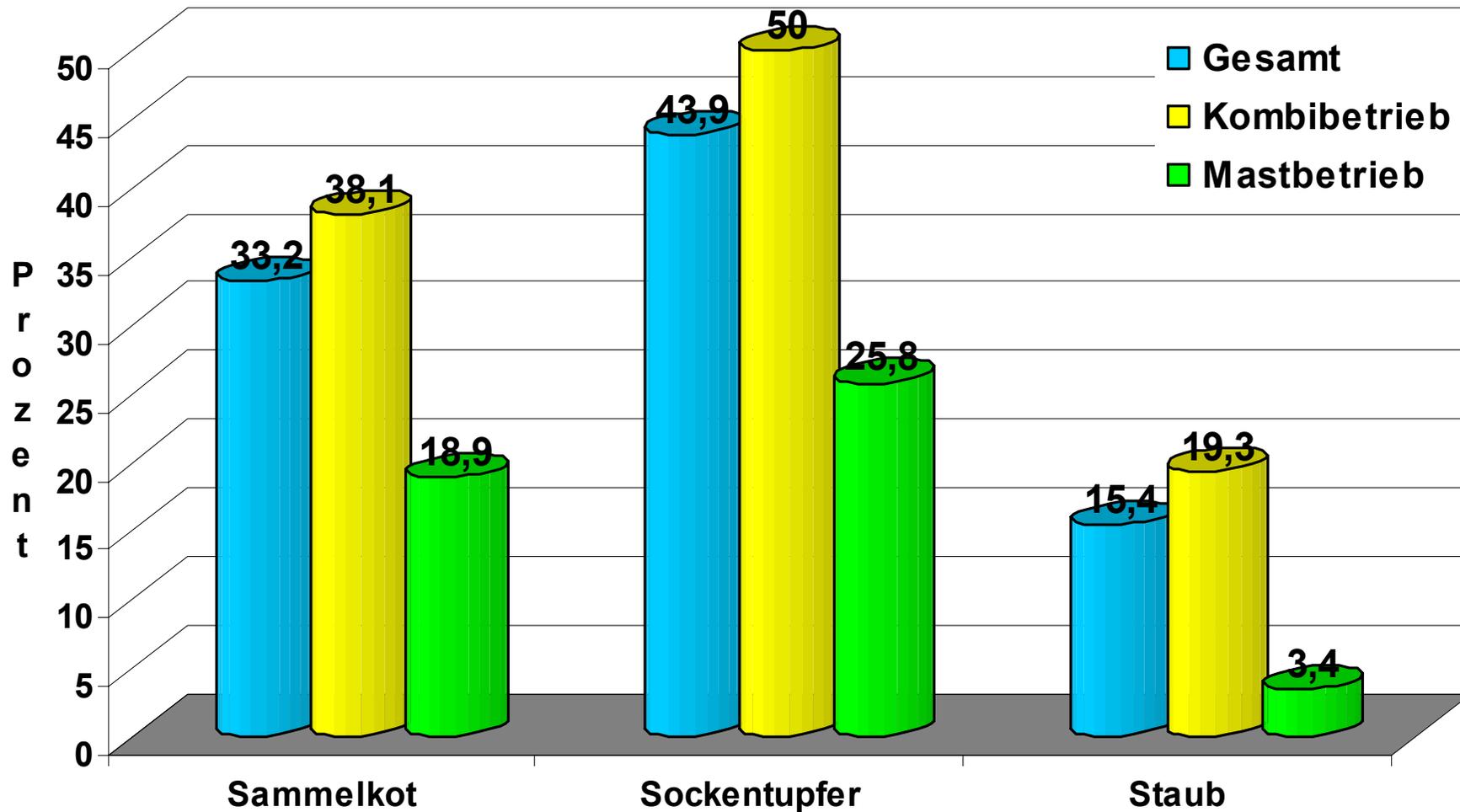
Anzahl ESBL-E. coli positiver Betriebe



• kein Antibiotikaeinsatz
seit mindestens 6 Monaten
• Extensivhaltungen,
Mutterkuhhaltung

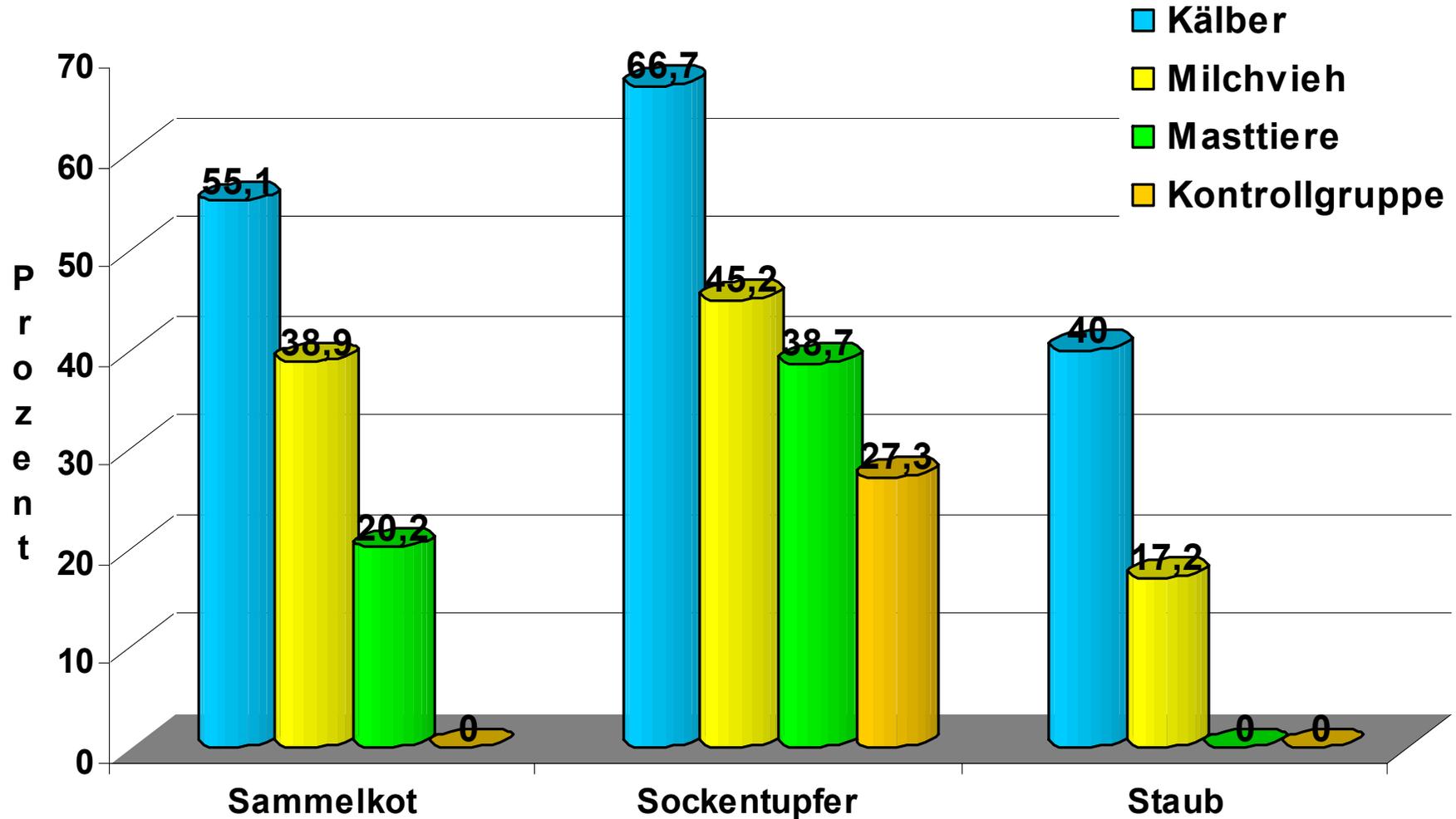
Ergebnisse

Anteil ESBL-E. coli - positive Proben in %



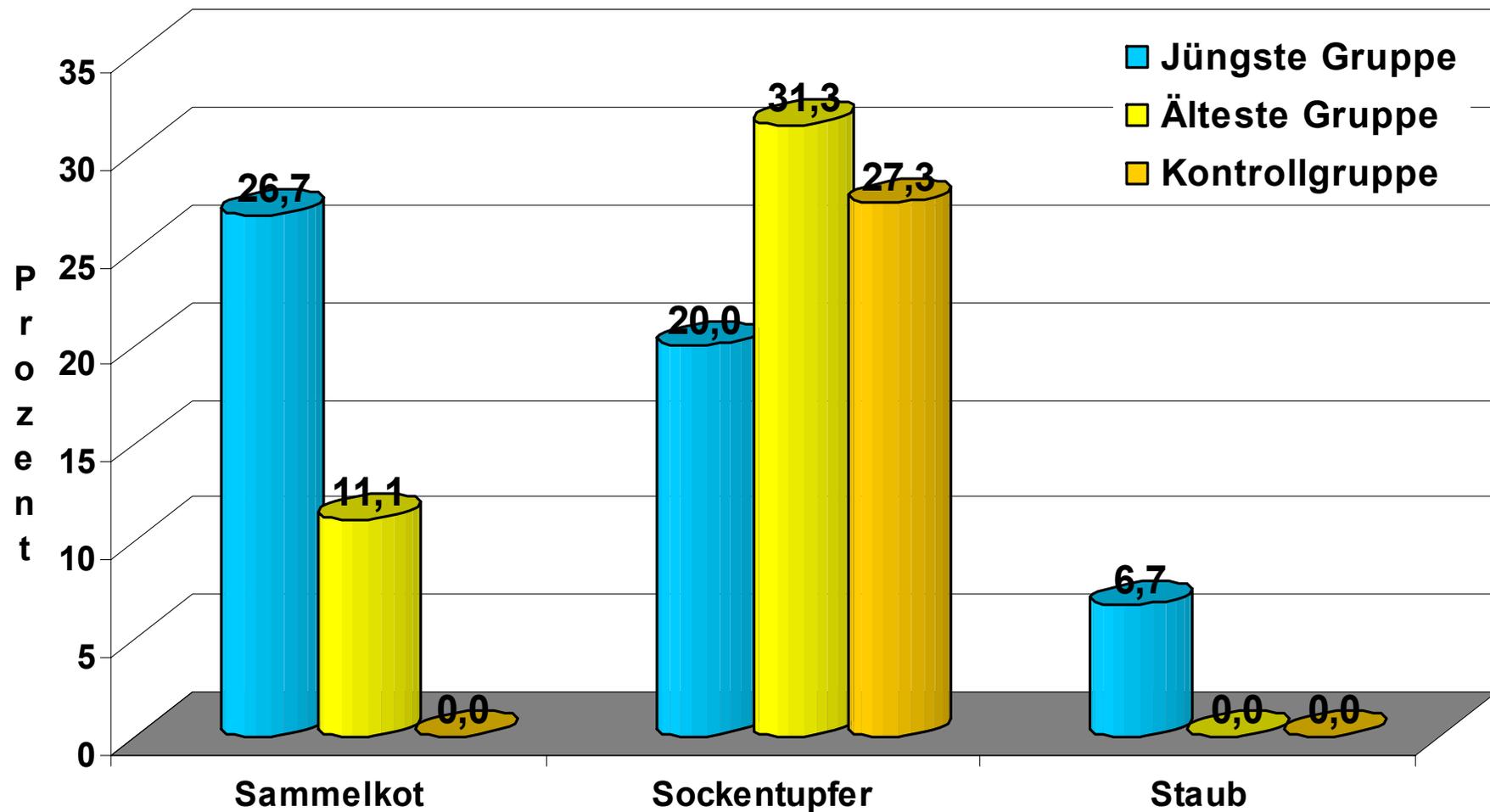
Ergebnisse Kombibetriebe

Anteil ESBL-E. coli positiver Proben in Kombibetrieben in %



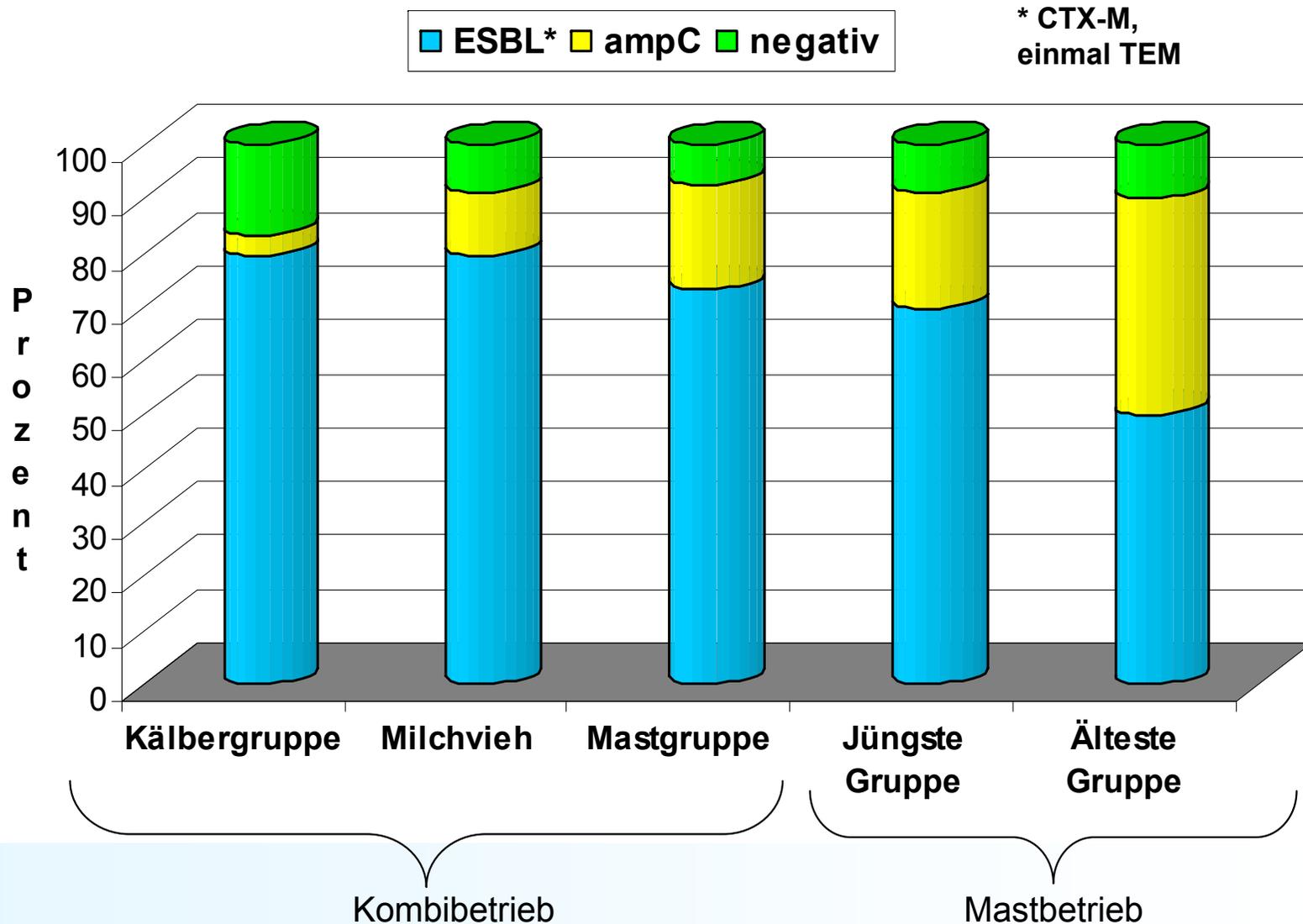
Ergebnisse Mastbetriebe

Anteil ESBL-E. coli positiver Proben in Mastbetrieben



Ergebnisse

Anteil von ESBL- und ampC-Bildnern bei bovinen E. coli



Zusammenfassung

- **ESBL-bildende E. coli sind auch in bayerischen Rinderbetrieben weit verbreitet.**
- **ampC-bildende Isolate finden sich weniger häufig.**
- **Betriebe, die keine Antibiotika einsetzen, weisen eine hochsignifikant niedrigere ESBL-Nachweisrate auf.**
- **Reine Mastbetriebe sind weniger stark betroffen als Kombibetriebe.**
- **Die höchsten Nachweisraten finden sich bei den Kälbergruppen, die geringsten bei den Mastgruppen.**
- **Die Unterschiede scheinen mit dem Antibiotikaeinsatz in den einzelnen Alters- und Nutzungsgruppen zusammenzuhängen.**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Trägertum von **ESBL-bildende *E. coli*** in der Allgemeinbevölkerung

Leitung und Koordination

Prof. Dr. Christiane Höller, Dr. Verena Lehner-Reindl



Entwicklung Forschungsprotokolle und Auswertung Ergebnisse

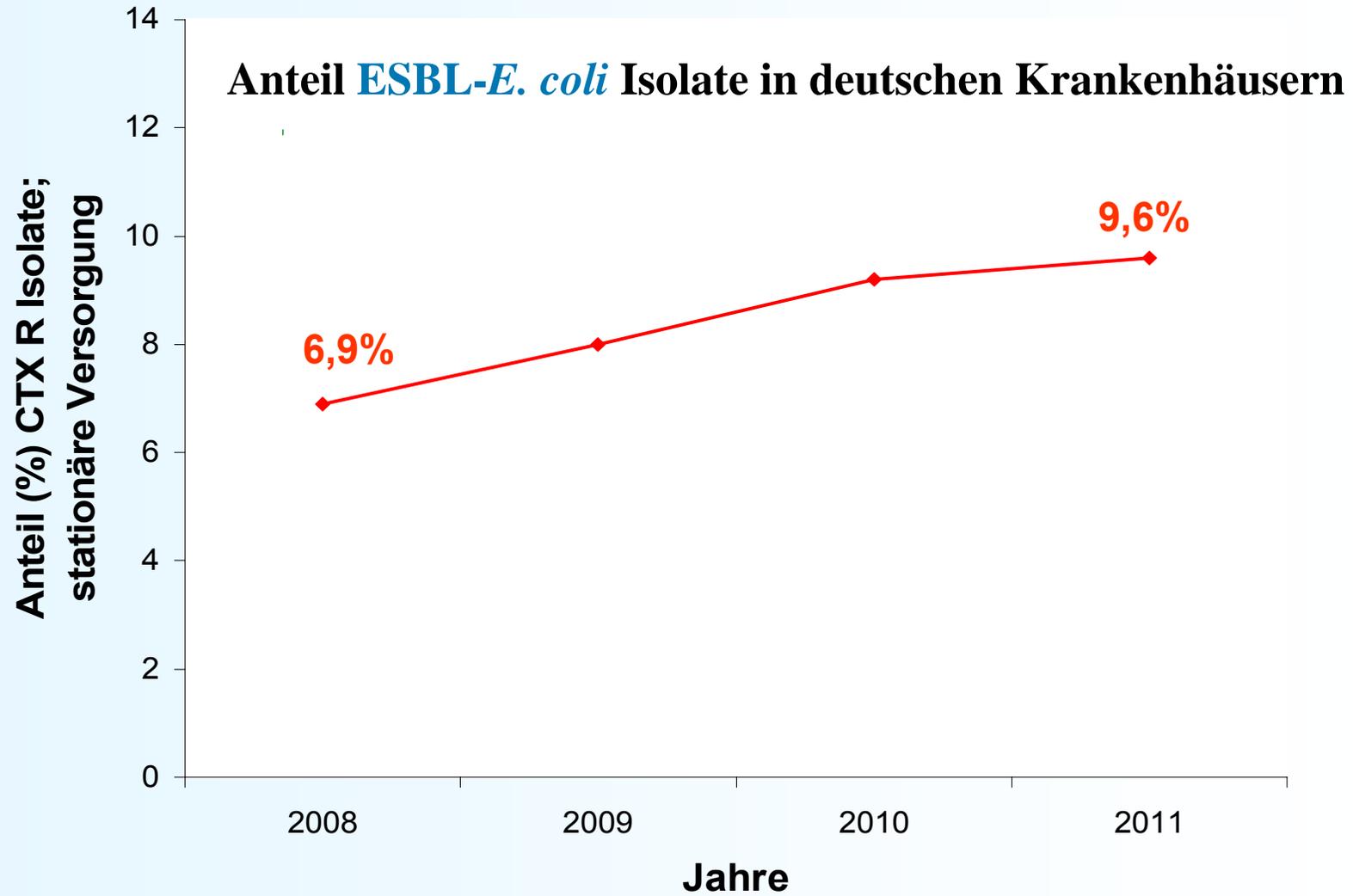
Silke Nickel, Dr. Giuseppe Valenza,

Labor

Christiane Förstel, Alexandra Scudlo, Renate Wagner, Sylvia Koszor

Statistik

Elzbieta Krupa



... und in der Allgemeinbevölkerung?



¹Strömdahl et al., EJCMI (2011) 30: 1159-1162

²Reuland et al., CMI (2012) in press

³Ben Sallem et al., EJCMI (2012) 31: 1511-1516

⁴Luvsansharav et al., JMM (2011) 60: 619-624

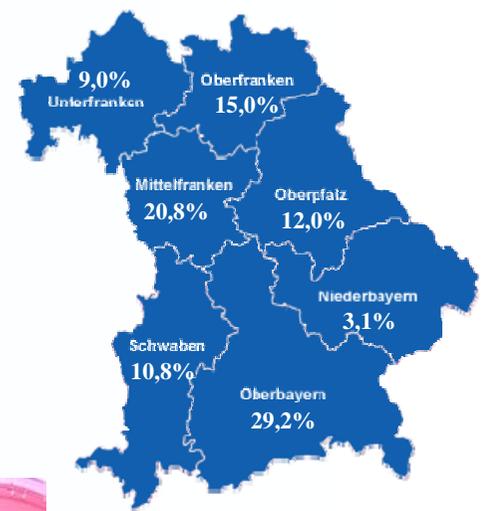
Fragestellungen der Studie

1. Wie hoch ist die **Rate** der Träger von ESBL-bildenden *E. coli* in der Allgemeinbevölkerung?
2. Zeigen ESBL- *E. coli* weitere **Antibiotika-Resistenzen**?
3. Welche ESBL-**Gene** kommen am häufigsten vor?

Methodik

Probanden: gesunde Menschen aus Bayern,
die Kontakt zu einem Patienten mit Gastroenteritis hatten

Probe: 1x Stuhl pro Proband (No.: 2609; Zeitraum: 30.10.09- 30.12.11)



ESBL-Screening mittels Selektivagarplatte

- Brilliance™ ESBL-Agar mit Zusatz von Cefpodoxim (Oxoid)
- Seit Mai 2011 auch McConkey-Agar mit Zusatz von Cefotaxim (1 mg/l)



ESBL-Bestätigung bei *E. coli*-Isolaten mittels phänotypischen Tests

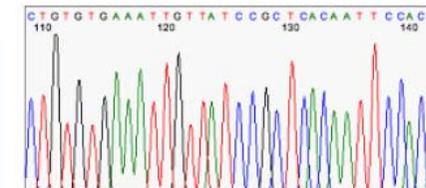
- Combined Disk Test mit und ohne ESBL bzw. AmpC Inhibitor (MASTDISCS™ C68D ID-ESBL/AmpC)
- MHK-Bestimmung Cephalosporine 3. Gen. mit und ohne ESBL-Inhibitor (MICRONAUT-S β-Lactamase, Merlin)



Antimikrobielle Resistenztestung
mittels Agardiffusionstest



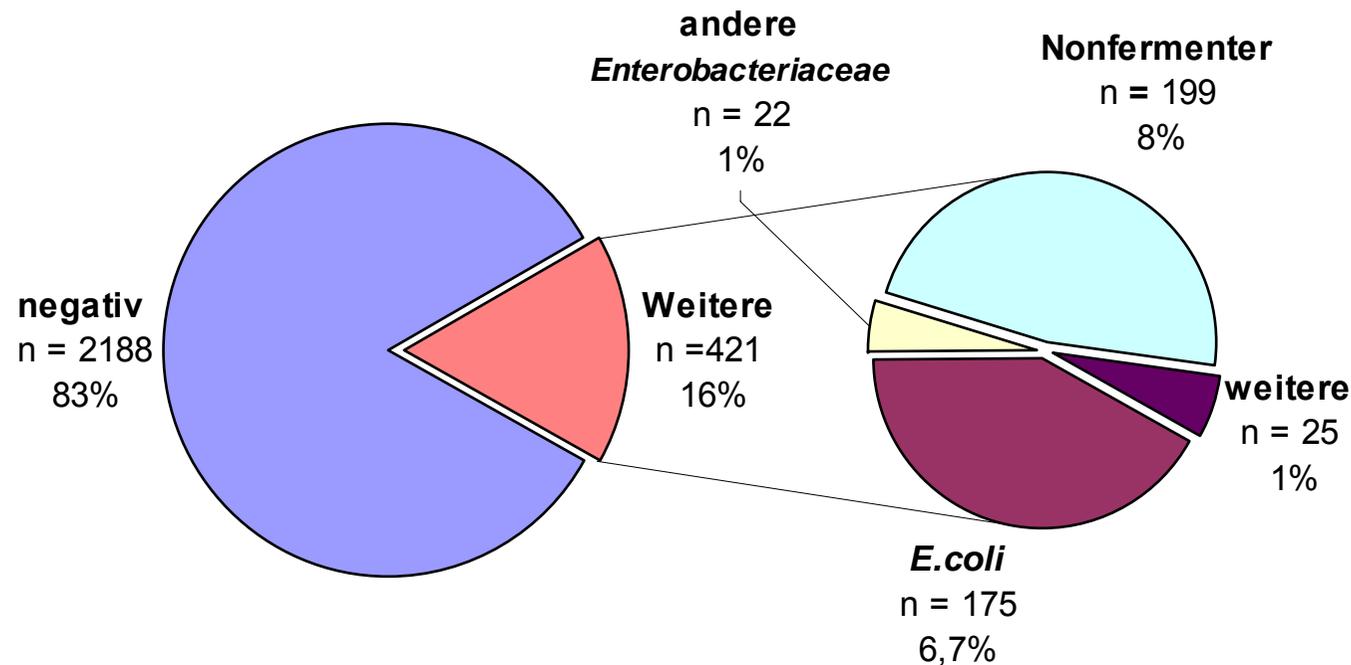
Charakterisierung ESBL-Gene mittels PCR und Sequenzierung



Ergebnisse

Im Zeitraum von 30. Oktober 2009 bis 30. Dezember 2011 wurden **2609** Stuhl-Proben (einmal pro Proband) auf ESBL-bildenden-*E. coli* untersucht.

Abbildung 1. ESBL-Screening mittels Selektivagar: Anteil der Proben mit Cefotaxim resistenten Isolaten

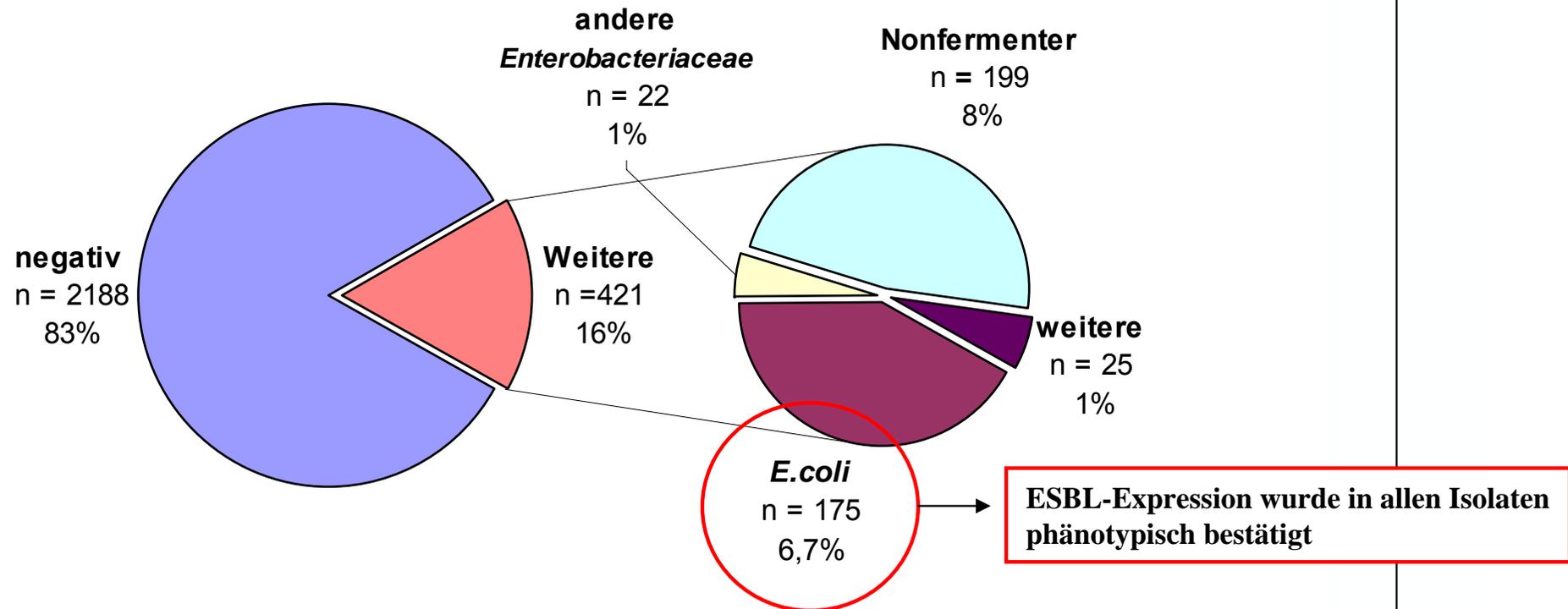


Auswertung: S. Nickel

Ergebnisse

Im Zeitraum von 30. Oktober 2009 bis 30. Dezember 2011 wurden **2609** Stuhl-Proben (einmal pro Proband) auf ESBL-bildenden-*E. coli* untersucht.

Abbildung 1. ESBL-Screening mittels Selektivagar: Anteil der Proben mit Cefotaxim resistenten Isolaten



Auswertung: S. Nickel

Ergebnisse

Tabelle 1: Eigenschaften der Bevölkerung

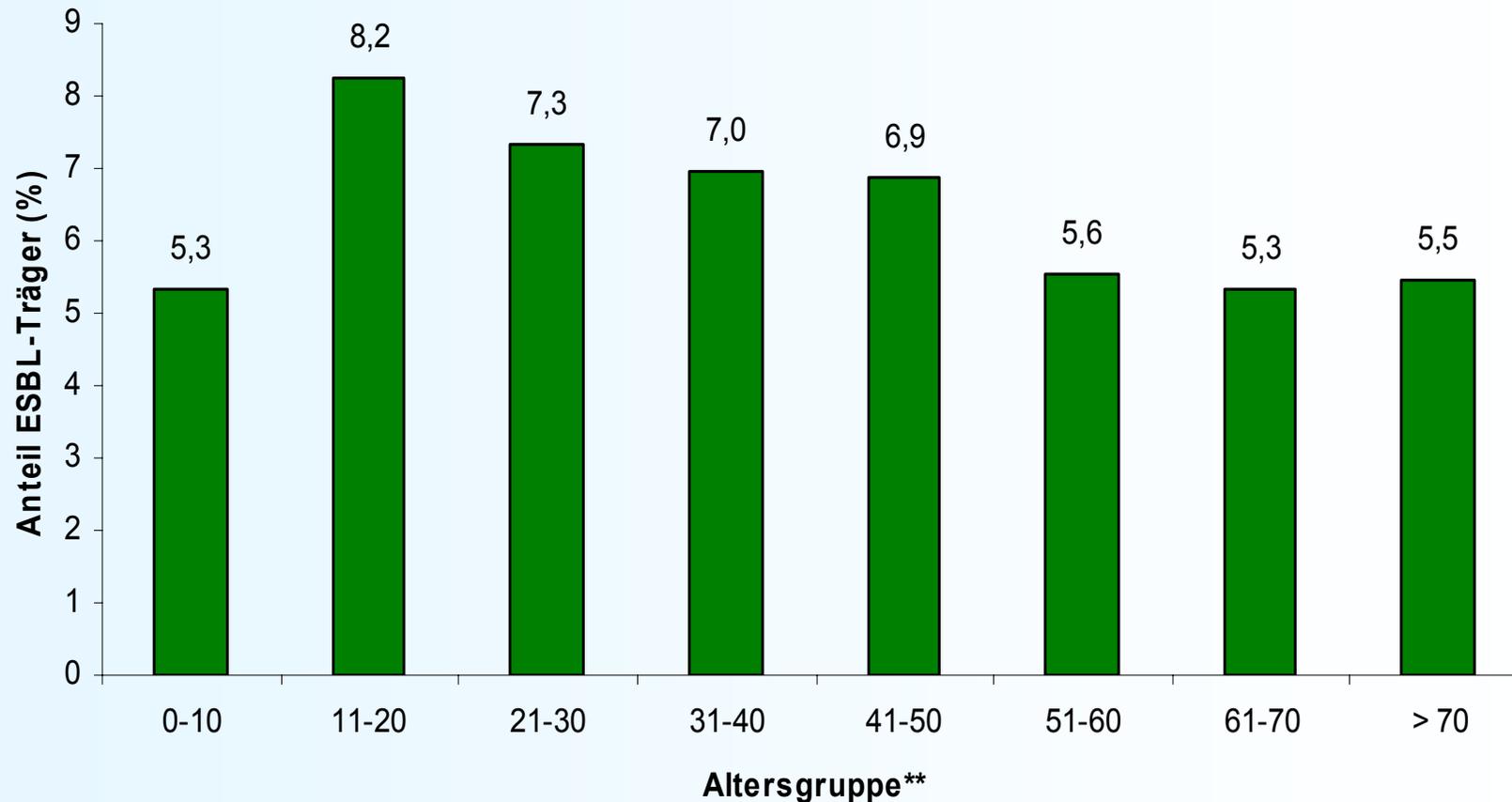
	Alle Probanden	ESBL- <i>E. coli</i> -Träger
Altersrange (J)	0-100	1-87
Median Alter (J)	33	31
Frauenanteil (%)	51,4	58,7*

*ESBL-Trägertum signifikant höher bei Frauen als bei Männern ($p < 0,05$)

statistische Auswertung: E. Krupa

Ergebnisse

Abbildung 2: Anteil der ESBL-Träger in den verschiedenen Altersgruppen*



*Verteilung der ESBL-Träger in den Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$)

**Die Daten beziehen sich auf Probanden, deren Geburtsdatum bekannt ist

statistische Auswertung: E. Krupa

Ergebnisse

Tabelle 3. Antimikrobielle Resistenztestung der ESBL-bildenden *E. coli*

Antibiotikum	Anteil resistenter Isolate (%)
Imipenem	0
Ciprofloxacin	39
Co-trimoxazol	57
Gentamicin	30

Ergebnisse

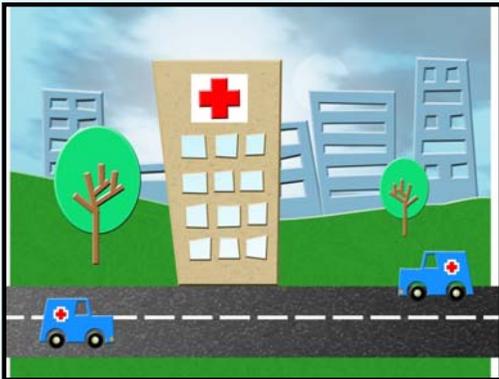
Tabelle 4. ESBL-Genotypenverteilung in *E. coli*

Gene	Anzahl (No.)
CTX-M-15	40
CTX-M-1	24
CTX-M-3	5
CTX-M-14	4
TEM-52	2
Gesamt	75

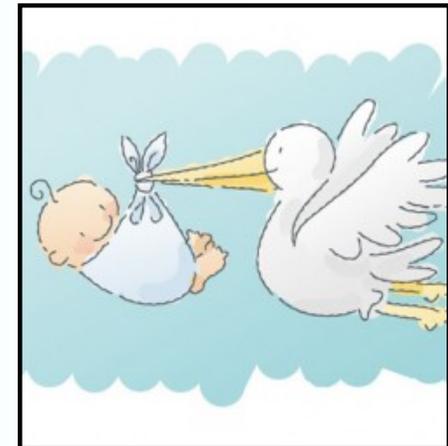
ESBL-Keime kommen im Darm von gesunden Menschen vor...

Aber... Wann, Wo, Wie werden sie erworben?

Hypothese 1: Krankenhaus



Hypothese 3: Geburt



Hypothese 2: Lebensmittel



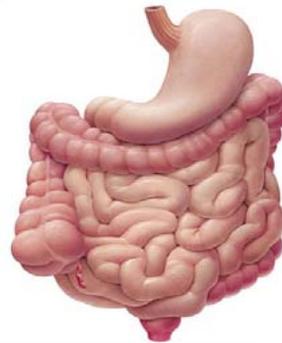
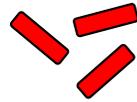
Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Grundlagen

obligat Darmpathogen
z.B.



E. coli



Darmflora, Fakultativ Pathogen

EHEC
EPEC
ETEC

HWI (ambulant)

Nosokomiale Infektionen, z.B.

HWI

Venenkatheterinfekt.

Wundinfekt.

Pneumonie

Behandlung Wildtyp- *E. coli*

β-Laktamantibiotika

Penicilline

Cephalosporine

Monobactame

Carbapeneme



Fluorchinolone

Ciprofloxacin

Levofloxacin

Folatantagonisten

Co-trimoxazol

Behandlung ESBL- *E. coli*

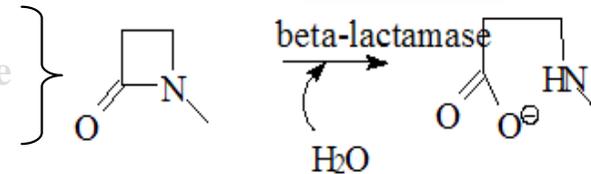
β-Laktamantibiotika

Penicilline

Cephalosporine

Monobactame

Carbapeneme



Fluorchinolone (nach Antibiogramm)

Ciprofloxacin

Levofloxacin

Folatantagonisten (nach Antibiogramm)

Co-trimoxazol

Ausblick

1. **Weitere Probensammlung und ESBL-Screening bis November 2012**
2. **Weitere phänotypische und genotypische Charakterisierung der ESBL-*E. coli* bis Mitte 2013**
3. **Untersuchung auf *qnr*-Gene mittels PCR und Sequenzierung in den ESBL-*E. coli***

Ergebnisse

Tabelle 2: Anteil der ESBL-Träger in den verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe*	Alle Probanden (No.)	ESBL- <i>E. coli</i> -Träger (No.)	ESBL- <i>E. coli</i> -Träger (%)
0-10	319	17	5,3
11-20	328	27	8,2
21-30	396	29	7,2
31-40	345	24	7,2
41-50	408	28	7,1
51-60	288	16	5,2
61-70	94	5	6,6
>70	55	3	4,4

*Die Daten beziehen sich auf die Probanden, deren Geburtsdatum bekannt ist