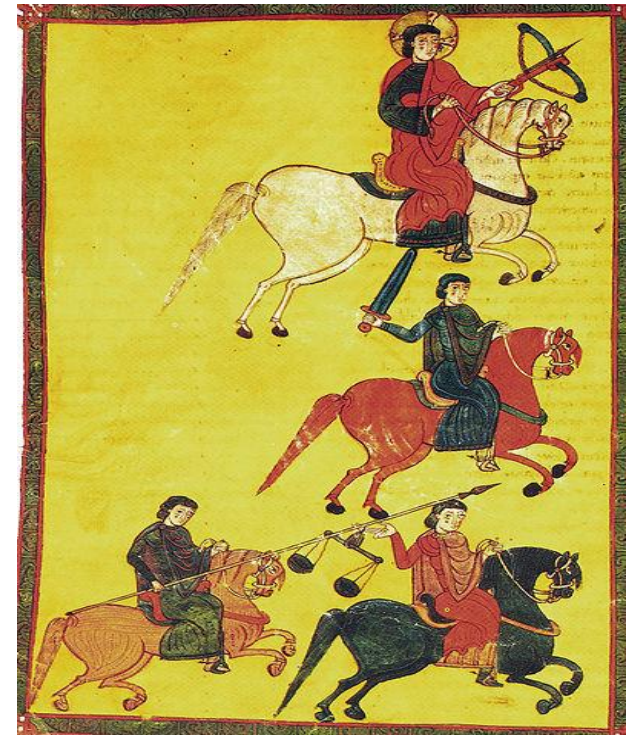




Übertragung von antibiotikaresistenten Bakterien auf den Menschen und gesundheitliche Risiken

Prof. Dr. Wolfgang Witte
RKI Fellow



Das Auftreten und die Verbreitung mehrfach gegen Antibiotika resistenter Bakterien gefährdet den medizinischen Fortschritt

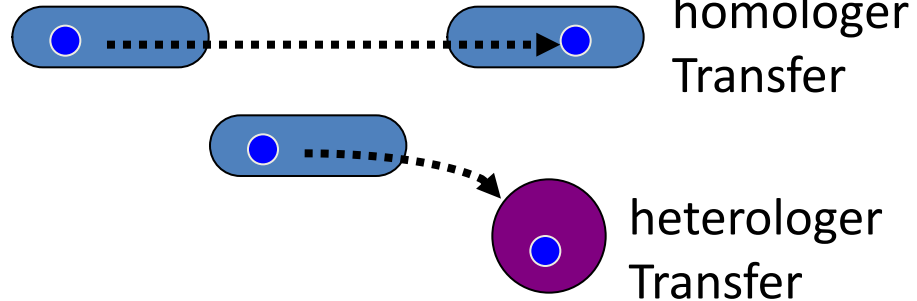
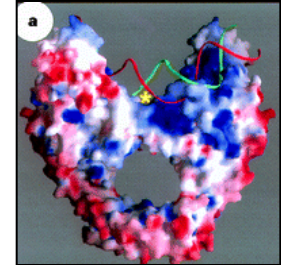
Wie werden Bakterien resistent gegen Antibiotika, und wie wird die Resistenz verbreitet ?

Molekulare Strategien des Resistenzwerdens von Bakterien

- Veränderung des Wirkortes
 - durch Mutation (z.B. DNA-Gyrase und Chinolonresistenz)
 - durch Modifikation (z.B. Methylierung der 23S rRNA und Makrolidresistenz)
- Verhinderung der Aufnahme des Chemotherapeutikums in die Bakterienzelle (z.B. Nicht-Expression eines Porins und Carbapenem-Resistenz)
- Heraustransport aus der Bakterienzelle
 - spezifische Effluxmechanismen (z.B. für Tetracykline)
 - ABC-porter (z.B. für Streptogramin A-Substanzen)
- enzymatische Detoxifizierung (z.B. β -Laktamase)
- Realisierung eines alternativen, gegen Chemotherapeutikaeinwirkung unempfindlichen Stoffwechselweges (Sulfonamide, Trimethoprim)

Genetische Ereignisse

- Mutationen; z. B. zur Veränderung des Targets
- Übertragung von Resistenzgenen



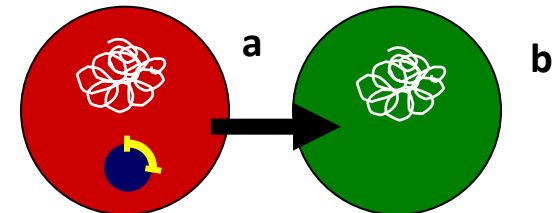
Der Selektionsdruck durch den Antibiotika in Human – und Veterinärmedizin ist entscheidend dafür, in welchem Ausmaß es zur Resistenzentwicklung kommt

Resistenz Gene

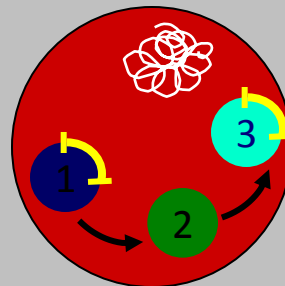
Klonale Ausbreitung resistenter Sämme
(z.B. MRSA, resistant *S. pneumoniae*)



Verbreitung eines bestimmten R-Plasmids
Zwischen verschiedenen Stämmen

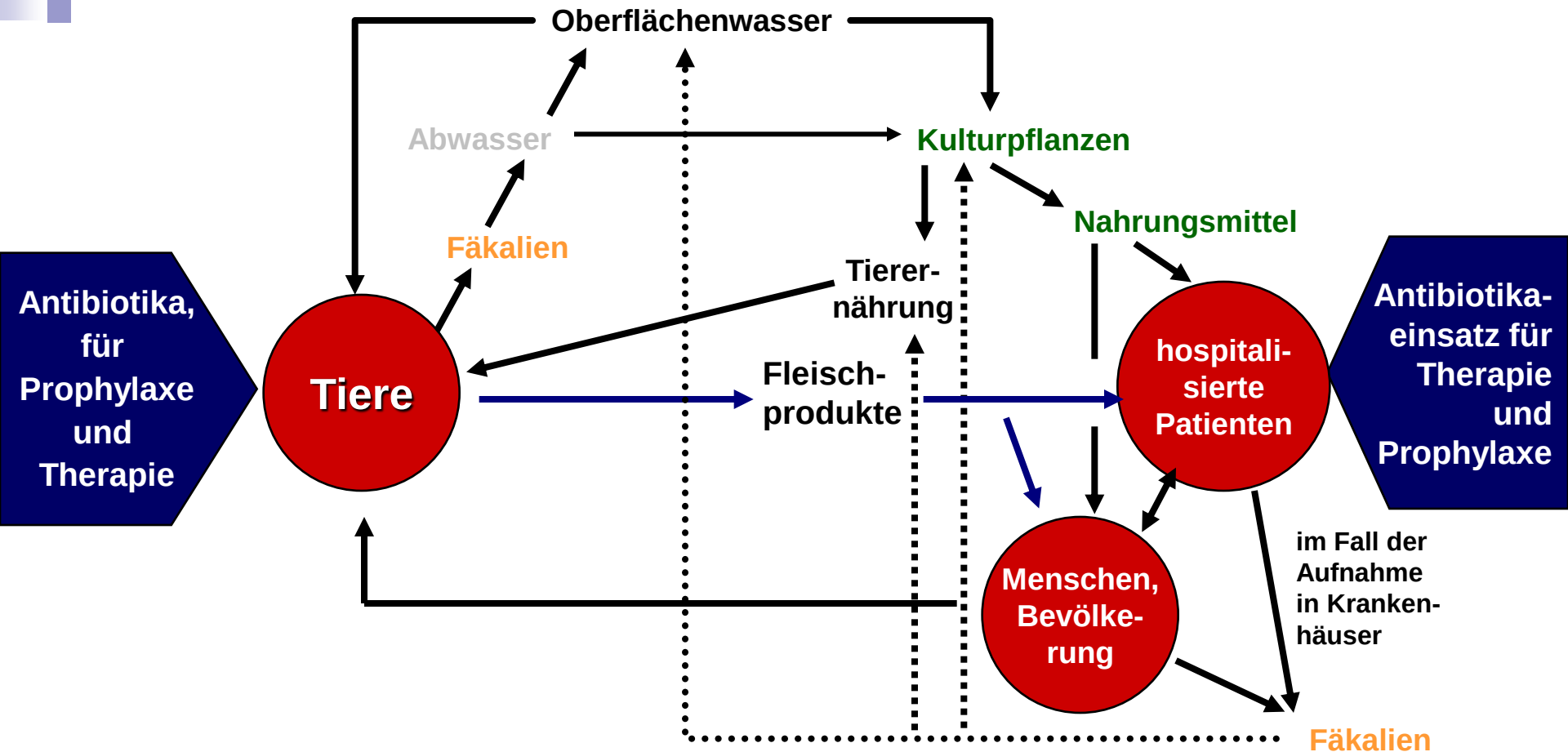


Horizontale Ausbreitung von
Resistenzgenen



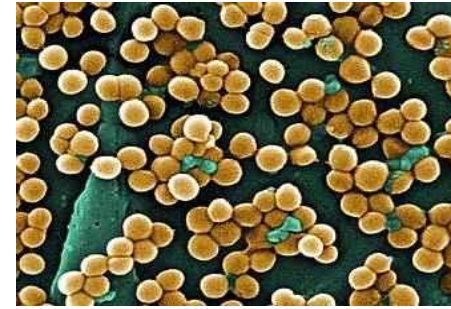
Integration der Resistenzgene
in verschiedene Plasmide,
weitere horizontale Ausbreitung

Koevolution verschiedener
Resistenzgene (Genclusters)



**Verbreitung der übertragbaren Antibiotikaresistenz
zwischen verschiedenen Ökosystemen**

Staphylococcus aureus



weit verbreitet als natürlicher Besiedler bei Säugetieren und Sauropsiden, als Infektionserreger vor allem in Krankenhäusern als „MRSA“ gefürchtet

**direkte Kontakte,
Aerosole,
Stäube**



**Besiedlung
Nasenvorhof, je
nach Grad der Exposition
und der Disposition**

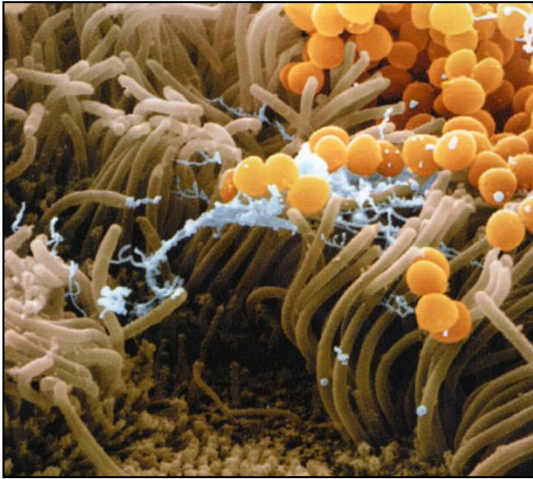
- keine Besiedlung,
- vorübergehende Besiedlung
- permanente Besiedlung



**Infektion,
insgesamt gesehen
selten und begünstigt
durch Dispositionen
Von Seiten der
Patienten**

**~ 30 % der „gesunden“ Menschen
sind permanent mit *S.aureus*
besiedelt**

S. aureus-Besiedlungen beim Menschen



Vestibulum nasi

Stirn-Haar-Grenze ←

Axillen ←

Perineum ←

vordere Vagina ←

Staphylococcus aureus

Persönlichkeit:

Boshaft, aggressiv ... ausgesprochen niederträchtig.

Arbeitsweise:

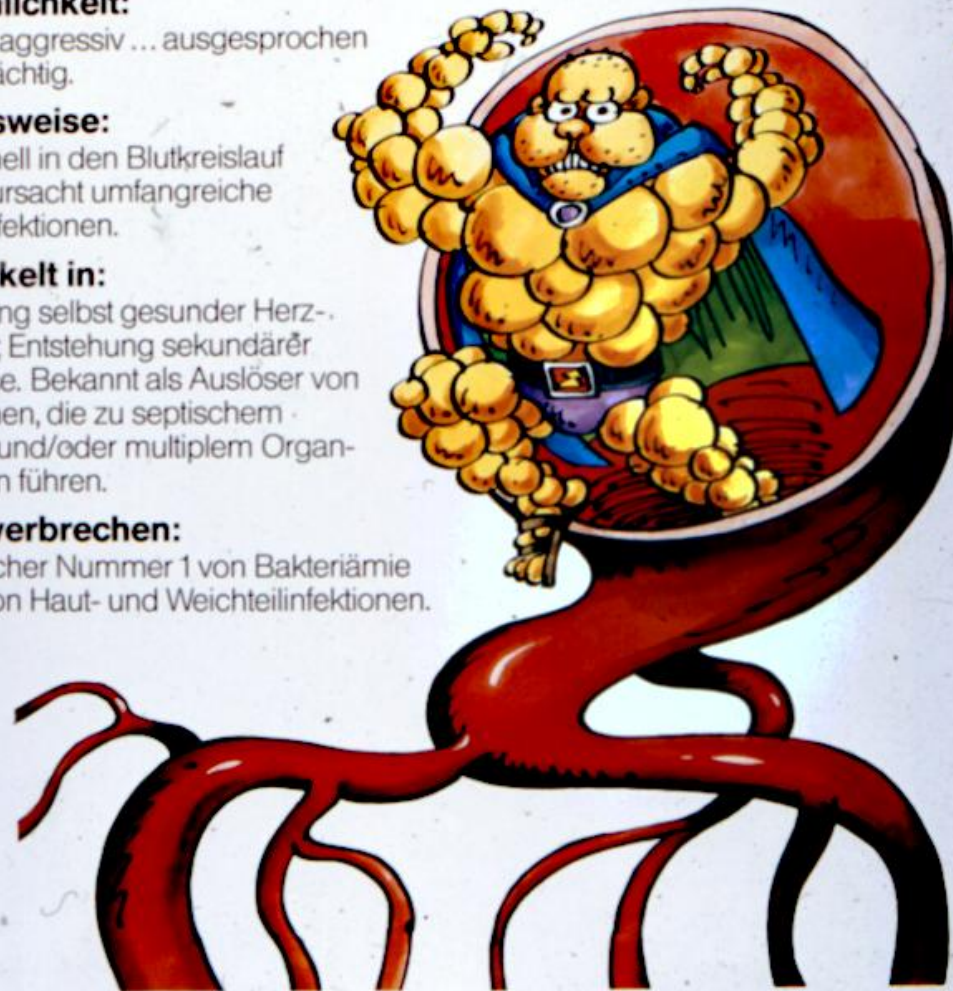
Tritt schnell in den Blutkreislauf und verursacht umfangreiche lokale Infektionen.

Verwickelt in:

Zerstörung selbst gesunder Herzklappen; Entstehung sekundärer Abszesse. Bekannt als Auslöser von Reaktionen, die zu septischem Schock und/oder multiplen Organversagen führen.

Hauptverbrechen:

Verursacher Nummer 1 von Bakteriämie sowie von Haut- und Weichteilinfektionen.



Dispositionen für Infektionen mit *Staphylococcus aureus*

**Diabetes mellitus, gestörte Nierenfunktion,
Alkoholabhängigkeit (Dialysepflichtigkeit)**

Fremdkörper

**(Edelstahl, Plastikmaterialien, wie z. B. Venen-Katheter, CAPD-
Ableitungen)**

Immunsuppression

Influenza-Virus-Infektionen

(Respirationstrakt, sogen. “Grippepneumonie”)

**Wunden als Eintrittspforten: im Haushalt, durch Arbeit, bei
Unfällen, durch ärztliche Tätigkeit, (Operationswunden,
Einstichstellen u.s.w.)**

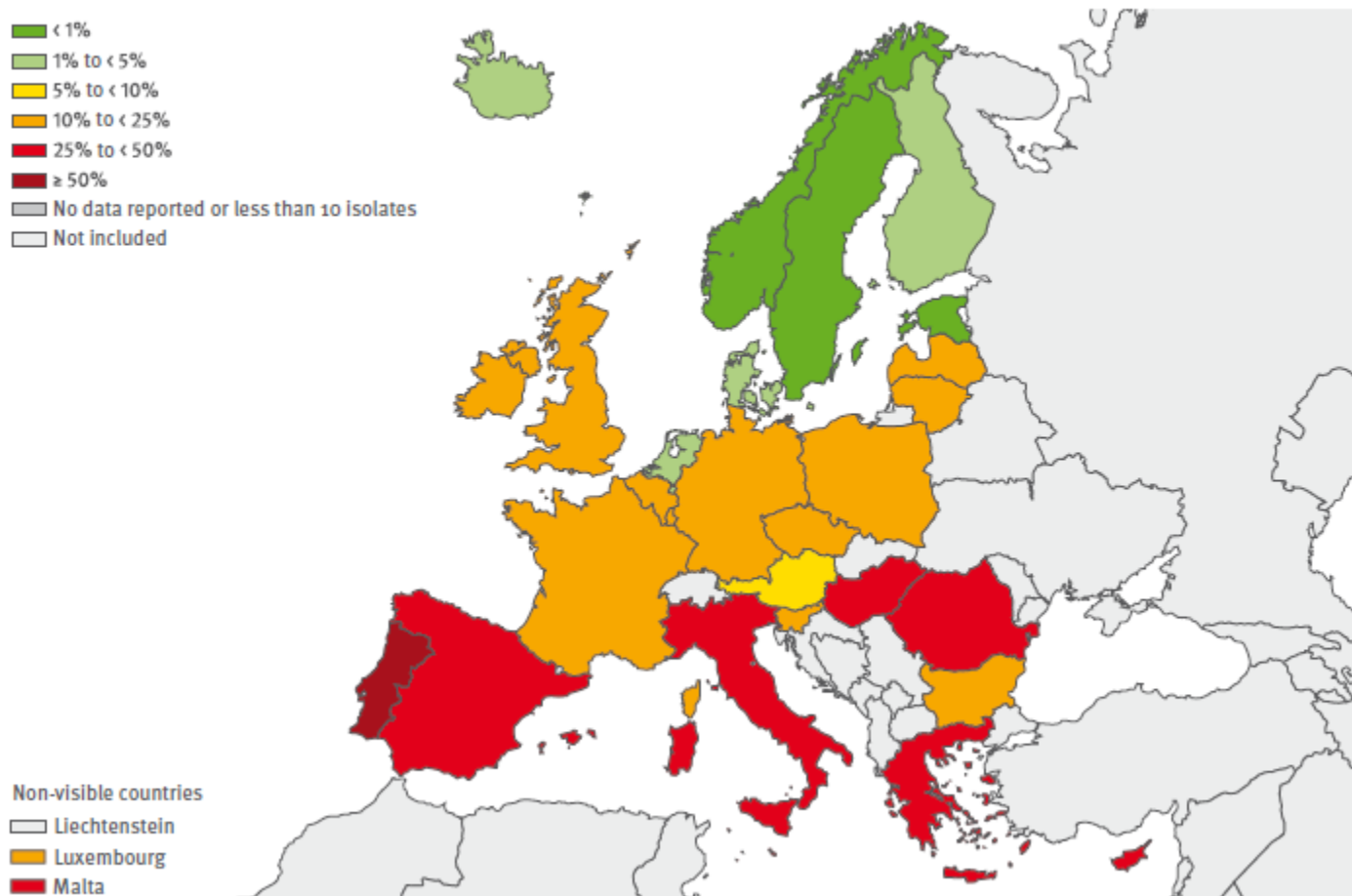
MRSA = Methicillin resistente *Staphylococcus aureus*

- **Resistent gegen alle β -Laktamantibiotika, der gegen Staphylokokken-Infektionen am wirksamsten Antibiotika-Gruppe.**
- **Oft auch resistent gegen andere, ältere Antibiotika, aber:
kein Therapie-Notstand (ausreichende Empfindlichkeit gegen neuere Antibiotika, die aber im Vergleich zu den β -Laktamantibiotika klinisch weniger gut wirksam sind.**
- **Bestimmte MRSA haben eine besondere Ausbreitungsfähigkeit in Krankenhäusern (hospital associated MRSA, Epidemiestämme).**
- **nicht virulenter als *S. aureus* - MSSA, nur gefürchteter wegen der Multiresistenz und erhöhten Ausbreitungsfähigkeit**

***Staphylococcus aureus*: proportion of invasive isolates with resistant to methicillin (MRSA) in 2010.**

Only countries reporting 10 isolates or more are included.

Figure 5.8: *Staphylococcus aureus*: proportion of Invasive Isolates resistant to meticillin (MRSA) In 2010



MRSA: Definition aufgrund der epidemiologischen Herkunft

„Wenn die Begriffe nicht klar sind, breitet sich Unordnung aus“ Konfuzius

MRSA bei Menschen:

MRSA im Krankenhaus
Nosokomiale MRSA
(HA-MRSA)

MRSA in der Bevölkerung
(CA-MRSA)
ohne Risikofaktoren

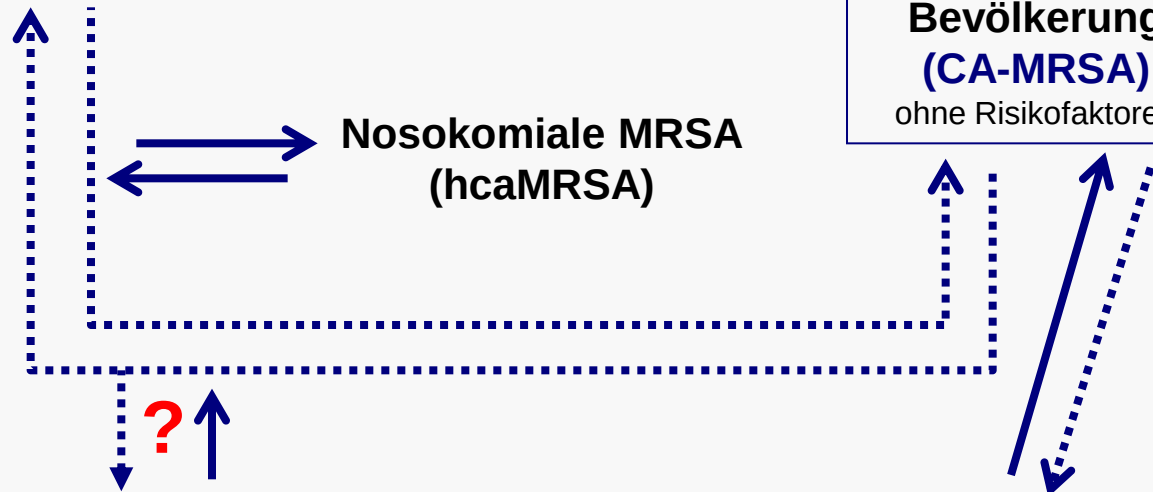
Nosokomiale MRSA
(hcaMRSA)

MRSA bei Tieren:

Veterinärpersonal
Nosokomiale MRSA
(Tierkliniken)
Pferde
kleine Haustiere

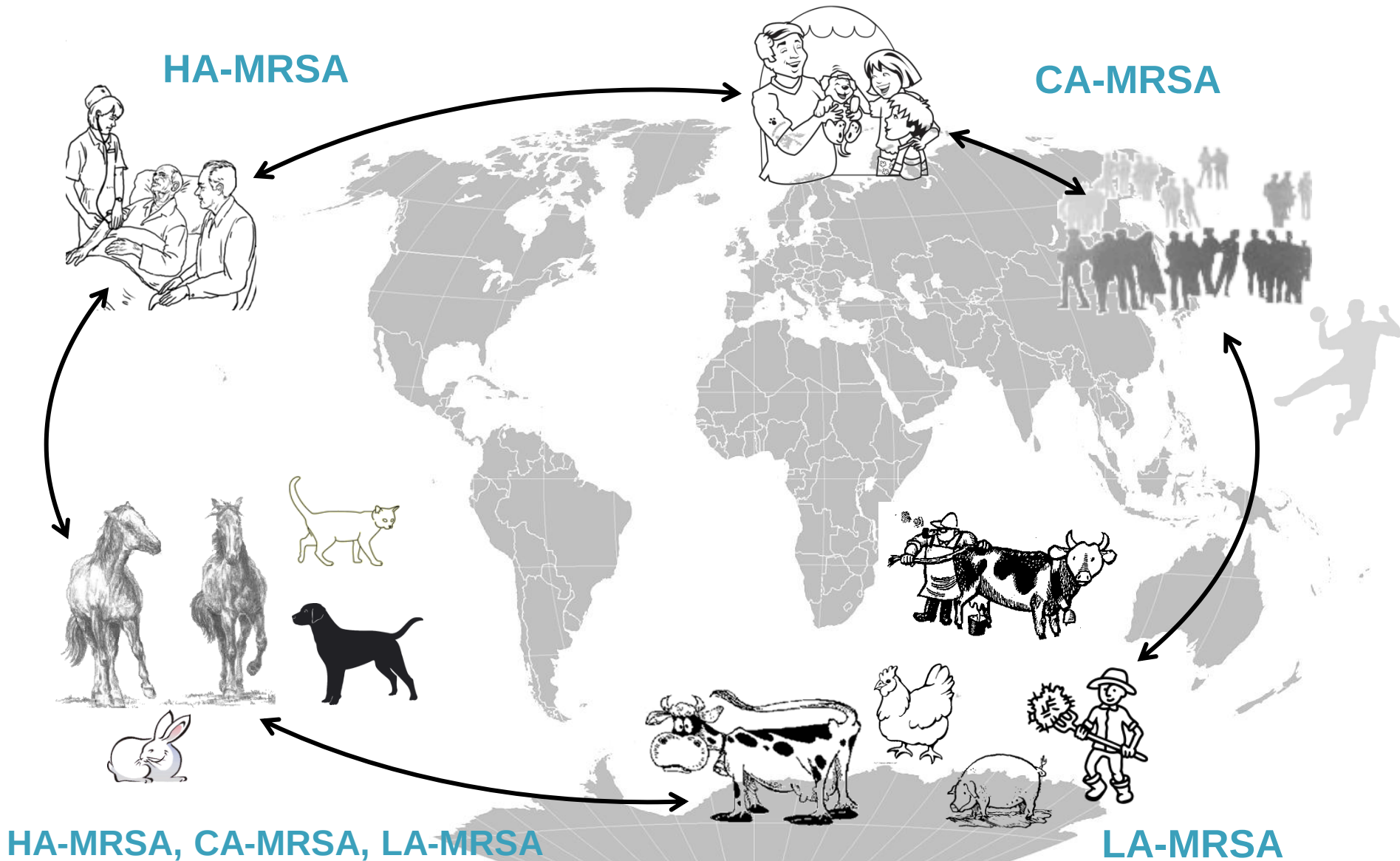
Landwirt
Tiermast
Schweine
Mastbullen

LA-MRSA

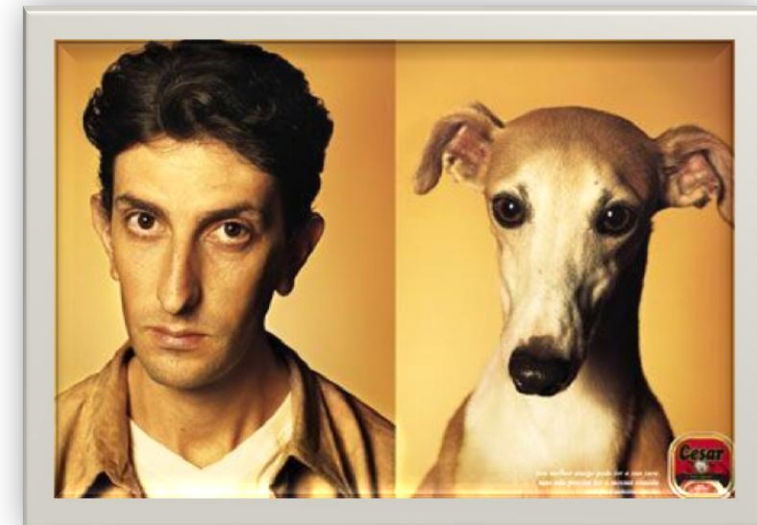
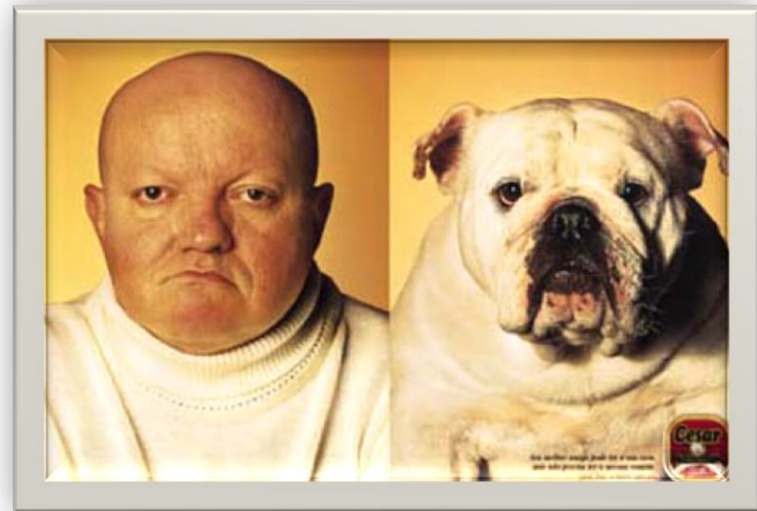


Aktuelle Situation

Inter-species Transmission am Bsp. von MRSA



Die zunehmende „Menschwerdung“ der kleiner Haustiere



MRSA- eine interdisziplinäre Herausforderung

Verbreitung von klonalen Linien/ klonalen Komplexen
bei Menschen und Tieren

bisher nur beim Menschen

bisher nur beim Tier



MRSA CC398 as community MRSA



LA-MRSA

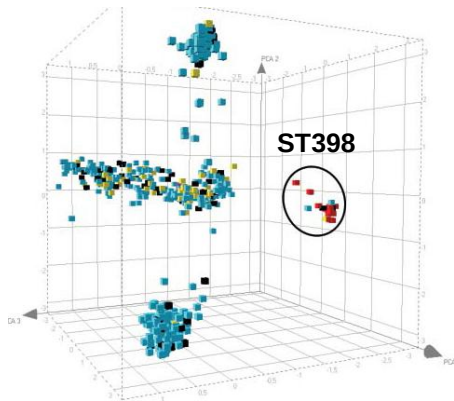
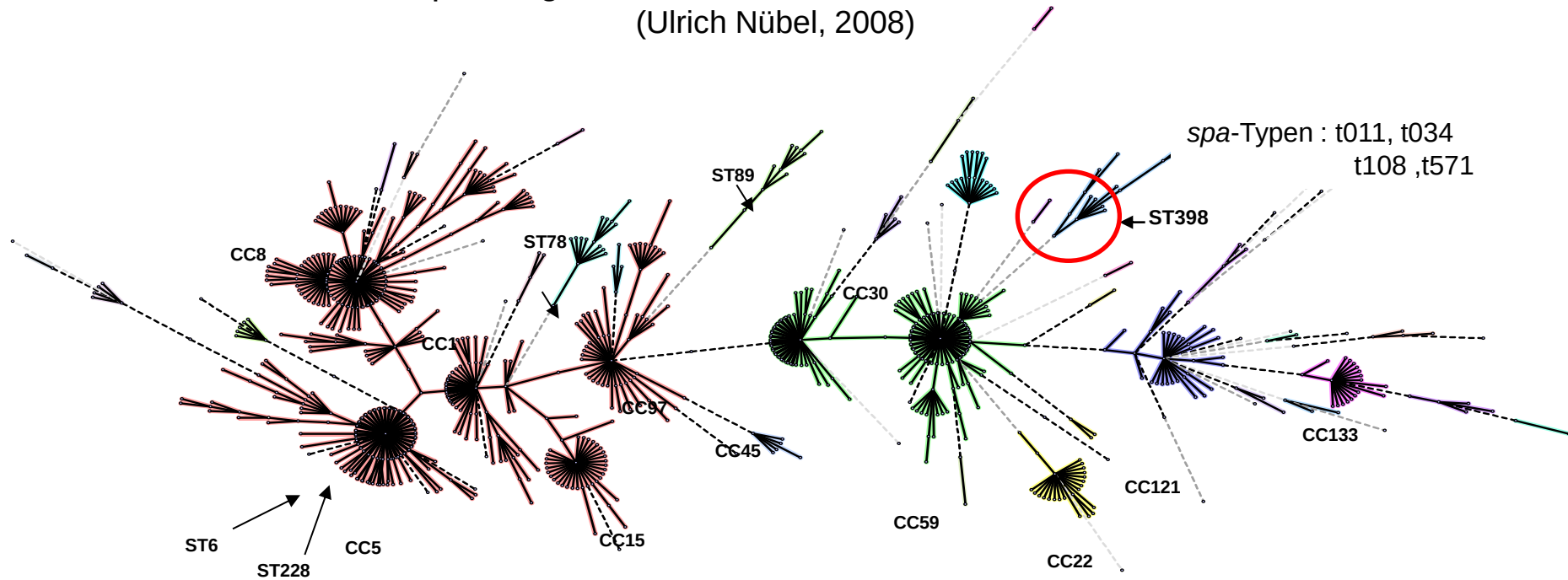


?

CA-MRSA

Verwandtschaftliche Beziehungen der klonalen Komplexe von *Staphylococcus aureus*

Minimum spanning tree aus allelischen Profilen der 7 MLST Loci
(Ulrich Nübel, 2008)



Results from AFLP component analysis
(Van Belkum et al., EID, 2008; 14:479 – 483)

Prospektive molekularepidemiologisch basierte Studien zur Übertragung von LA-MRSA ST398 von Schweinen auf Menschen und Infektionsrisiko für den Menschen

In der Bevölkerung: ~17 % der sporadisch auftretenden **tiefgehenden Haut-Weichgewebsinfektionen mit MRSA** werden **durch LA-MRSA CC398** verursacht



Mastanlagen



→ **Besiedlung bei exponierten Menschen**
(Landwirte, Tierärzte;
86% Besiedlung)

Wohnumfeld

→ **Besiedlung bei nicht exponierten Menschen**→
(Farm;
4 - 5% Besiedlung)

ländliche Siedlungsgebiete

**Aufnahme ins Krankenhaus
(ggf. nosokomiale Infektion)**
(LA-MRSA 1,8% aller MRSA aus
Infektionen in KH in DE)



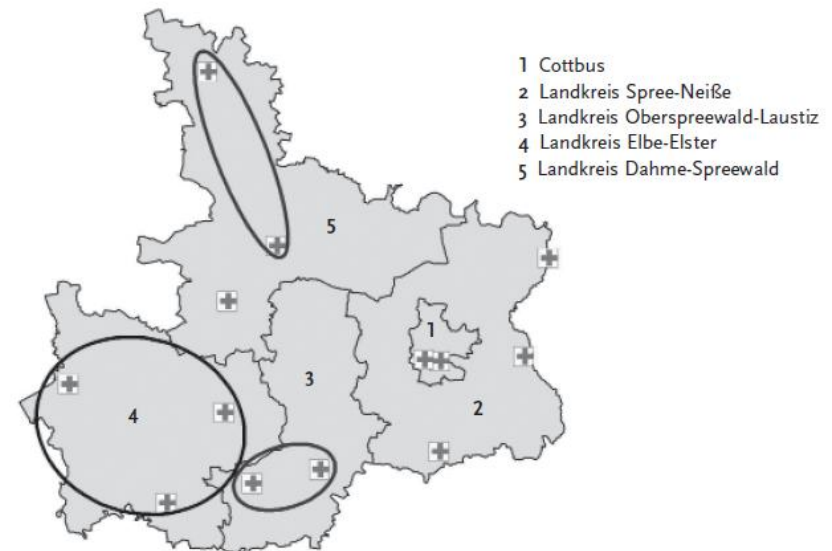


Nachweis von LA-MRSA bei Aufnahme in Krankenhäuser (Aufnahme-Screening)

"Man sieht nur, was man weiß" (Goethe, 1819)

Daten aus dem MRSA-Netzwerk Südbrandenburg (13.855 Patienten)

- MRSA Nachweise insgesamt: 0,77 %
- Anteil an LA-MRSA: 10,3 %
- Nachweise von LA-MRSA insgesamt: 0,08 %



Quelle: M. Pohle; Epi Bull

27.Feb 2012/Nr.8

Abb. 1: Am Projekt teilnehmende Krankenhäuser in Südbrandenburg, Deutschland, 2010



Ergebnisse EUREGIO

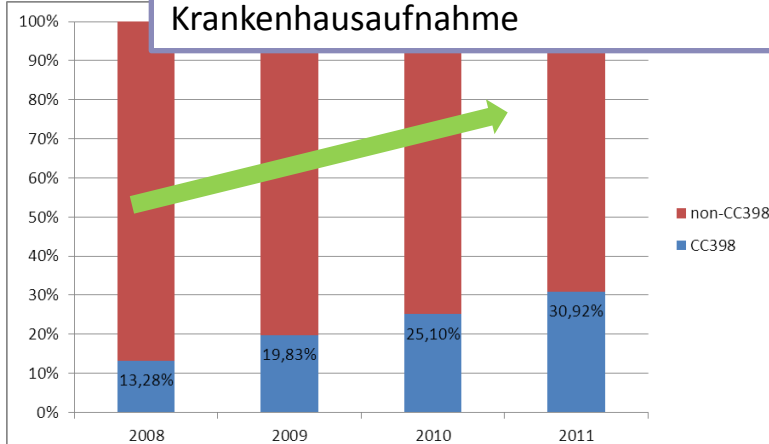
Screening und Nachweise aus klinischen Materialien

(R.Köck et al.2011)

Absolute Anzahl untersuchte MRSA

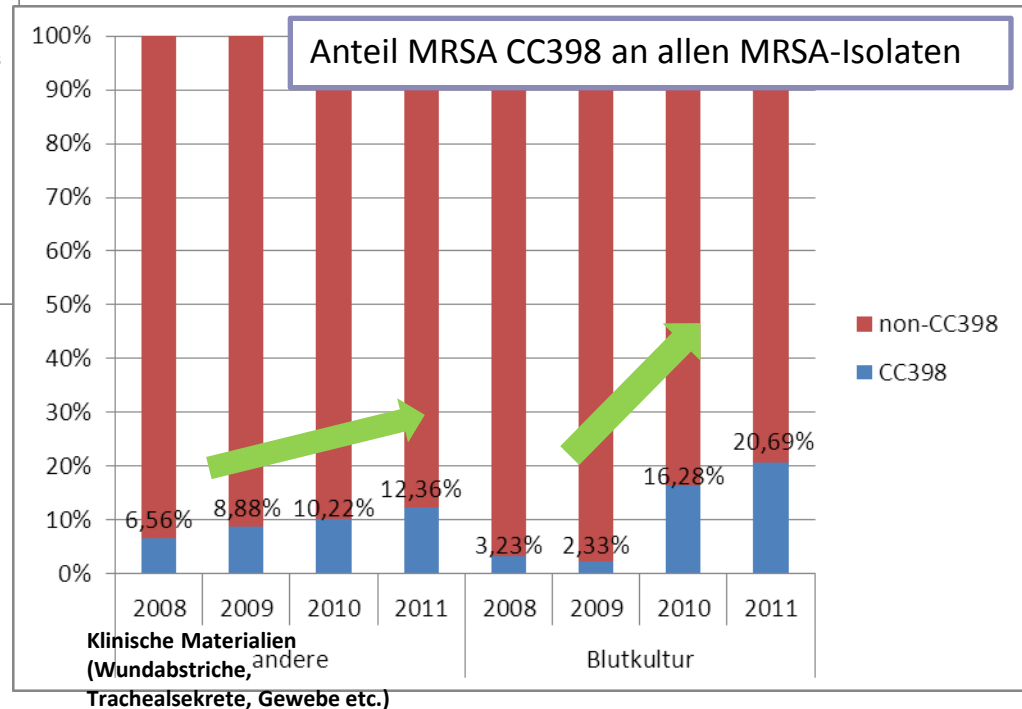
Material/Jahr	CC398	non-CC398	Gesamt
klinische Materialien	209	1994	2200
2008	29	413	442
2009	68	698	766
2010	65	571	636
2011	44	312	356
Blutkultur	15	131	146
2008	1	30	31
2009	1	42	43
2010	7	36	43
2011	6	23	29

Anteil von LA-MRSA CC398 unter allen MRSA aus Screeninguntersuchungen bei Krankenhausaufnahme



- Sammlung /Typisierung von MRSA Isolaten aus **40 Krankenhäuser im Münsterland (EurSafety Health-net)**
- Spa-Typisierung von MRSA (MedVet- Staph)
- Sammlung der Typisierungsdaten in zentraler Datenbank
- Alle typisierten MRSA Isolate seit 01.01.2008 - 10.12.2011

Anteil MRSA CC398 an allen MRSA-Isolaten





Screening auf LA-MRSA bei Landwirtfamilien sowie deren Schweinen mit alternativen Haltungsformen

(Cuny C, Friedrich AW, Witte W. Appl Environ Microbiol. 2012)

Anzahl Familien: 24
Anzahl Schweine: 178

Exponierte LW:
n = 58



1 MRSA ST398



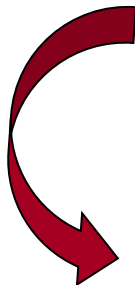
Familienmitglieder:
n = 24



KEIN MRSA



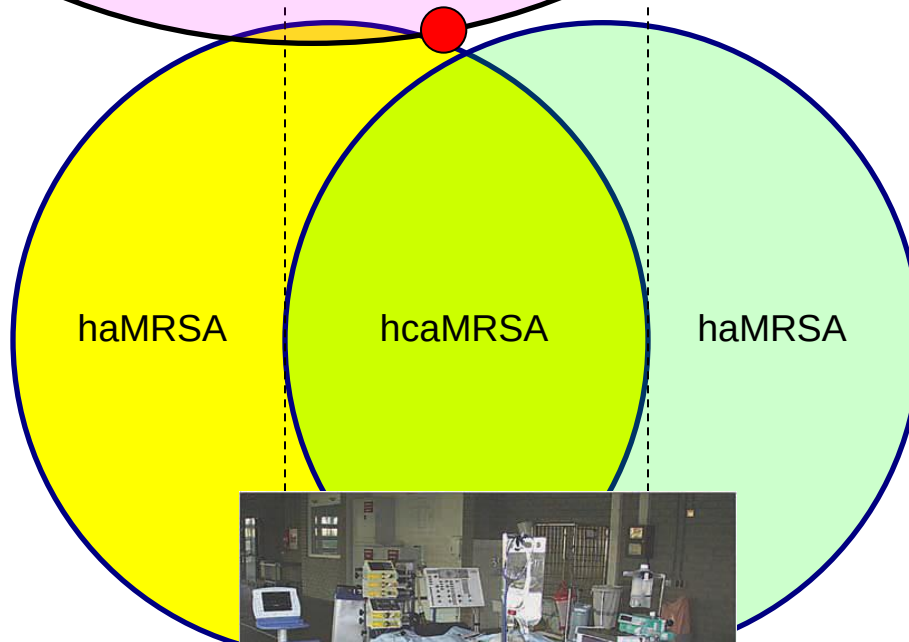
**KEINE
MRSA-NACHWEISE
bei den Tieren**



~ 3.200..000 Schweine in Deutschland
mit MRSA ST398



● caMRSA (ohne Risikofaktoren
bezügl. KH-Aufenthalten)



Hochrechnung der Daten aus KISS
~ 19.000 Patienten mit haMRSA in
2007

~ 23.000 Patients mit haMRSA/
hcaMRSA

Summe: 45.000 in Krankenhäusern

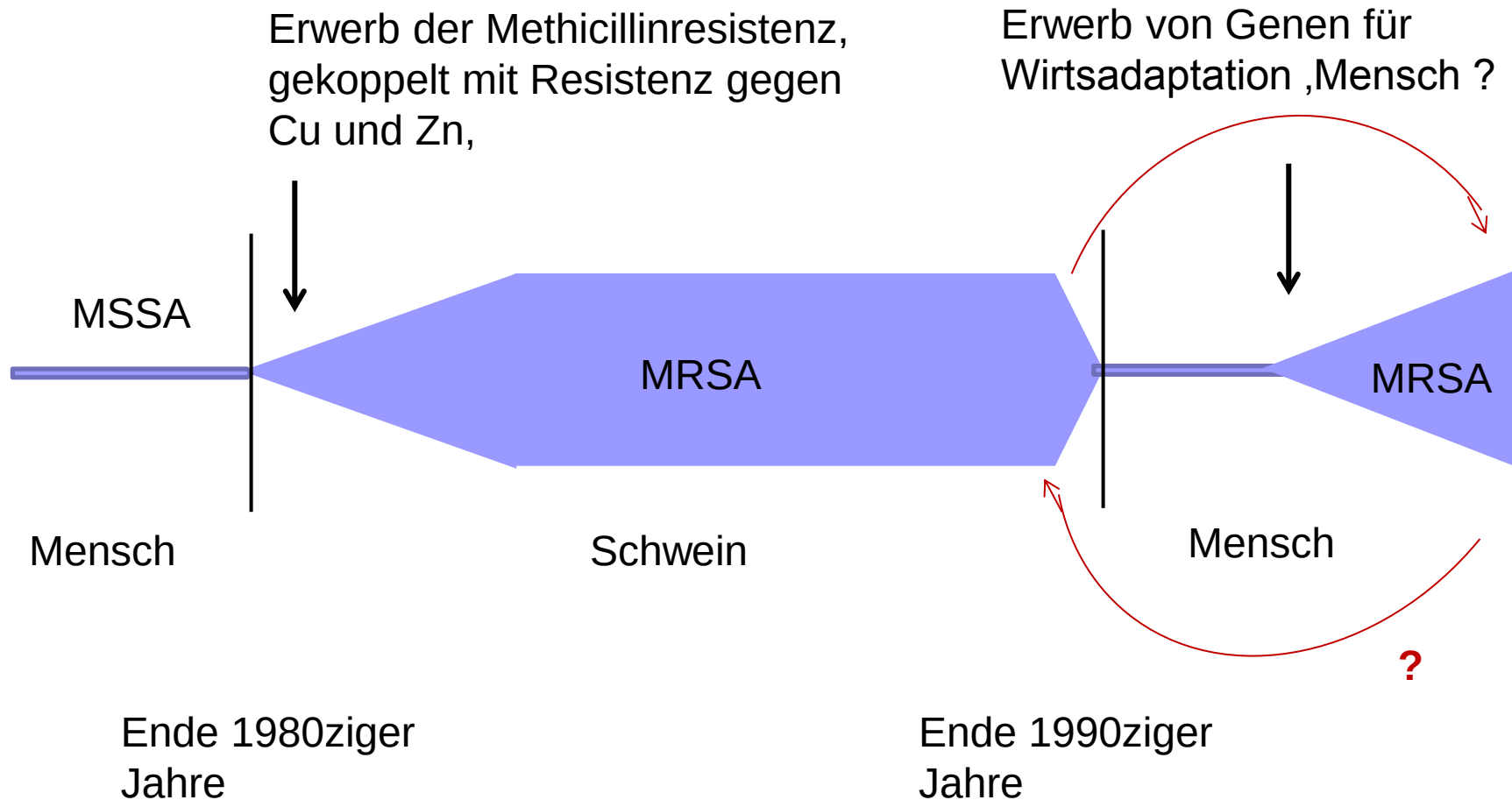


Krankenhäuser

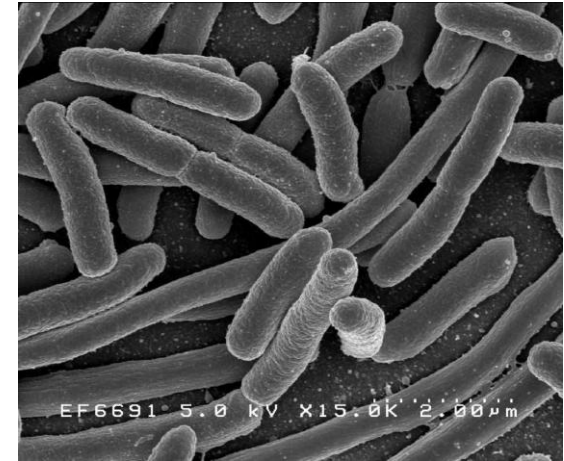
Bevölkerung mit
vorherigem
KH-Aufenthalt

Krankenhäuser

Staphylococcus aureus /MRSA von Schweinen und ,Menschen

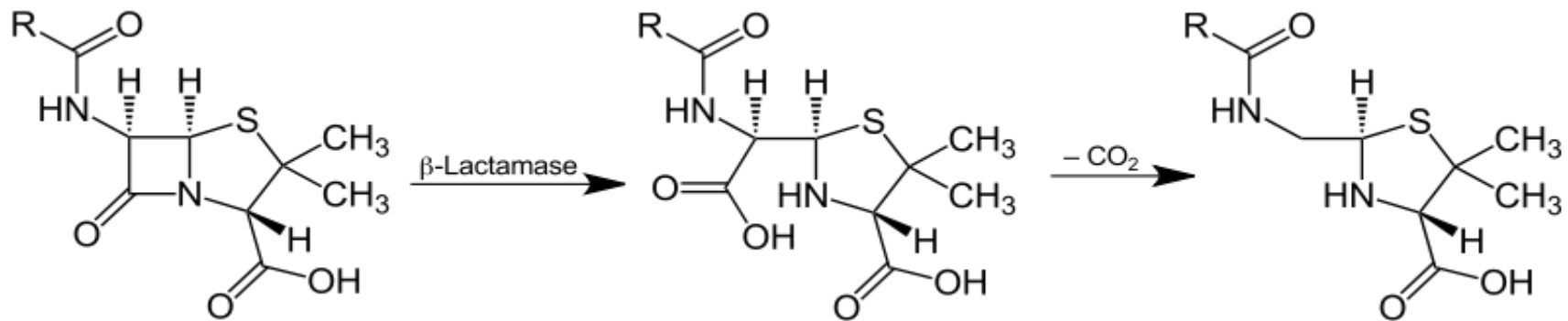


ESBL und Carbapenem resistente Enterobacteriaceae



- Habitat: hauptsächlich Intestinalflora der Säugetiere, Sauropsiden, Fische
- bei *Escherichia coli* gibt es Subpopulationen mit unterschiedlicher Pathopotenzt
 - intestinale Infektionen (Durchfall, HUS)
 - extraintestinale Infektionen:
 - Harnwegsinfektionen
 - Wundinfektionen
 - Sepsis
 - Beatmungspneumonie

β-Laktamasen:



ESBL = **E**xtended **S**pectrum **beta-L**aktamasen

Die „klassischen“ β-Laktamasen hydrolysieren Aminopenicilline
u. Acylureidopenicilline

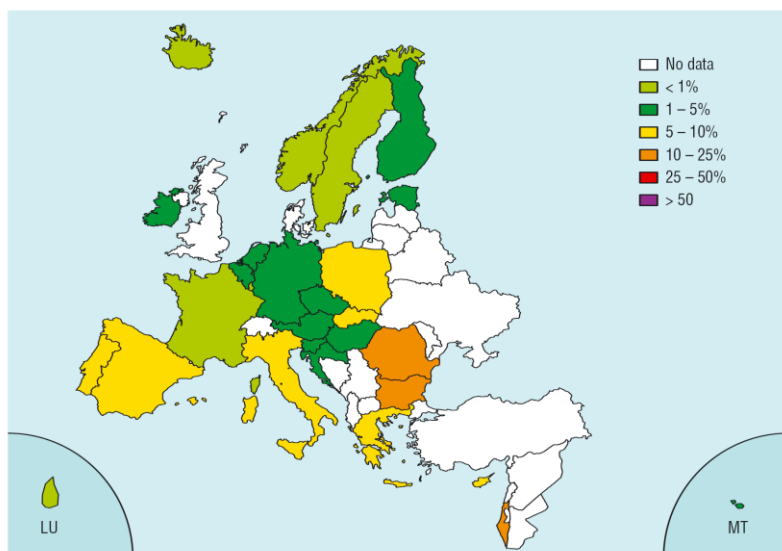
ESBL haben ein erweitertes Substratspektrum, sie hydrolysieren
auch Cephalsporine der 3. und 4. Generation.

ESBL gehen hervor aus

- Mutationen in den Genen der „klassischen „ Enzyme
- Erwerb von **ESBL** durch horizontalen Gentransfer von den Umweltbakterien

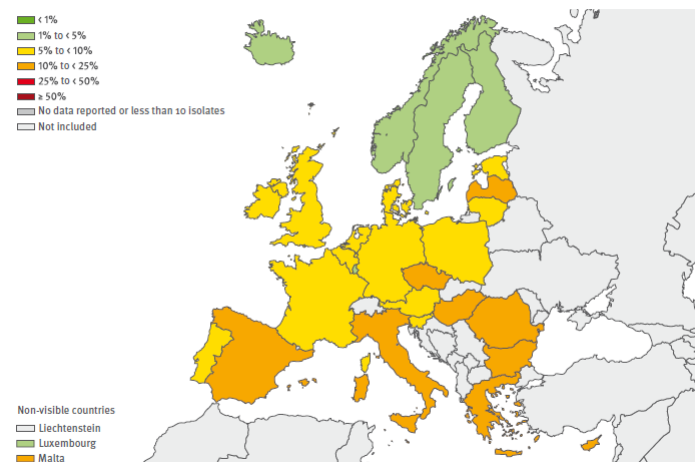
Anteil von *Escherichia coli* mit Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation (ESBL) an *Escherichia coli* aus Blutkulturen (EARSS)

2004

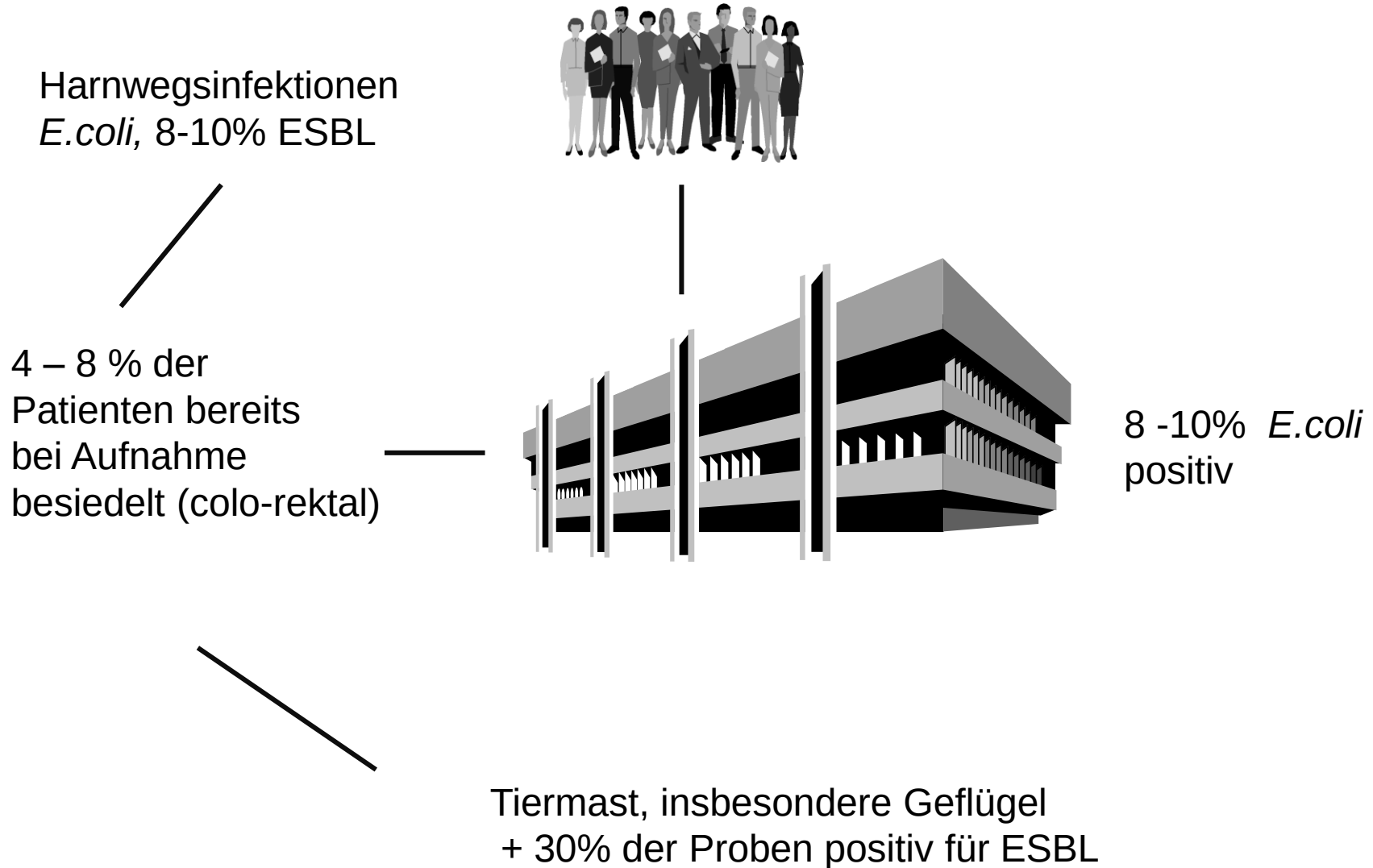


2009

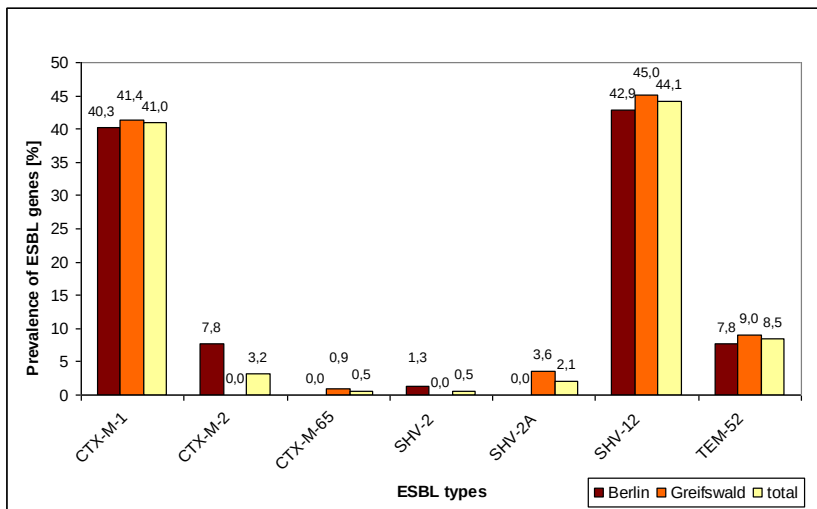
Figure 5.14: *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins in 2010



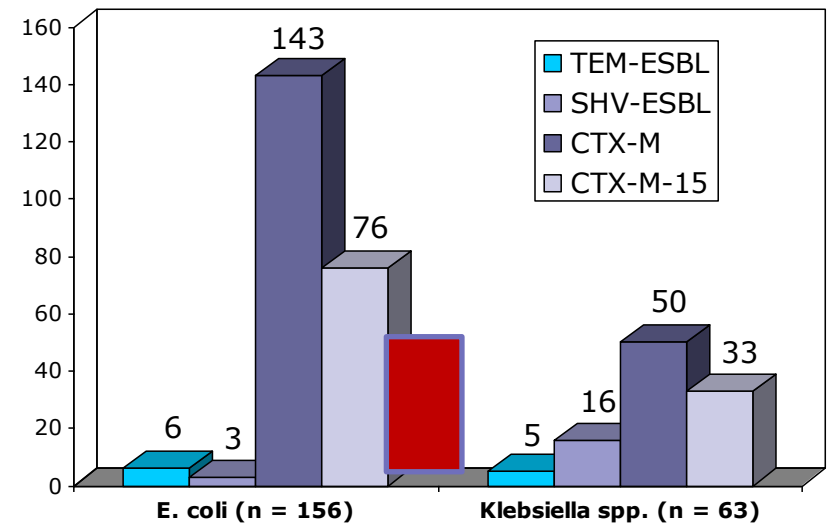
Verbreitung von ESBL bildenden Enterobacteriaceae



Verbreitung von ESBL-Typen bei Enterobacteriaceae (2011/2012)



ESBL-Typen, *E.coli*, Geflügelfleisch
(Pfeifer,Y, Kola, A, Steinmetz, I., Gastemier, P.)



ESBL-Typen, *E.coli*, Infektionen des Menschen
(Pfeifer,Y, Noll, I)

Kluytmans J, et al.
Clin Infect Dis. 2013; 56:
478 -487

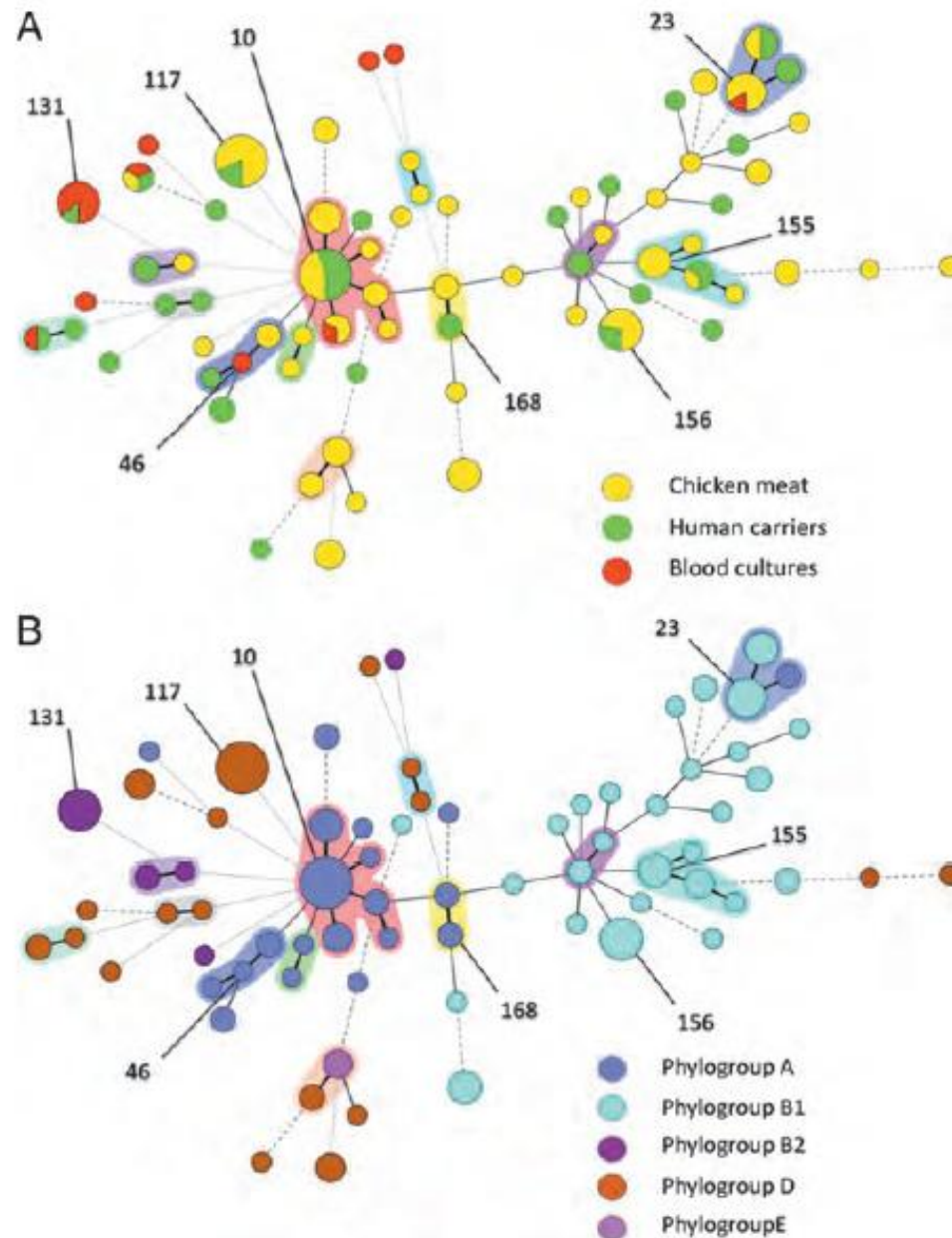


Figure 1. Minimal spanning tree based on multilocus sequence typing of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates.

Fragen zur Ökologie der Antibiotikaresistenz in allgemeinem Kontext

- Verbreitung über Abwasser,
- Verbreitung über Abluft der Stallanlagen
- Verbreitung über Lebensmittel

Nachweise von *S. aureus* / MRSA im Auftauwasser von Mastgeflügel

Verwendung von 100µl Auftauwasser in Direktkultur von 126 Masthähnchen verschiedener Produzenten aus Supermärkten in der Region Harz

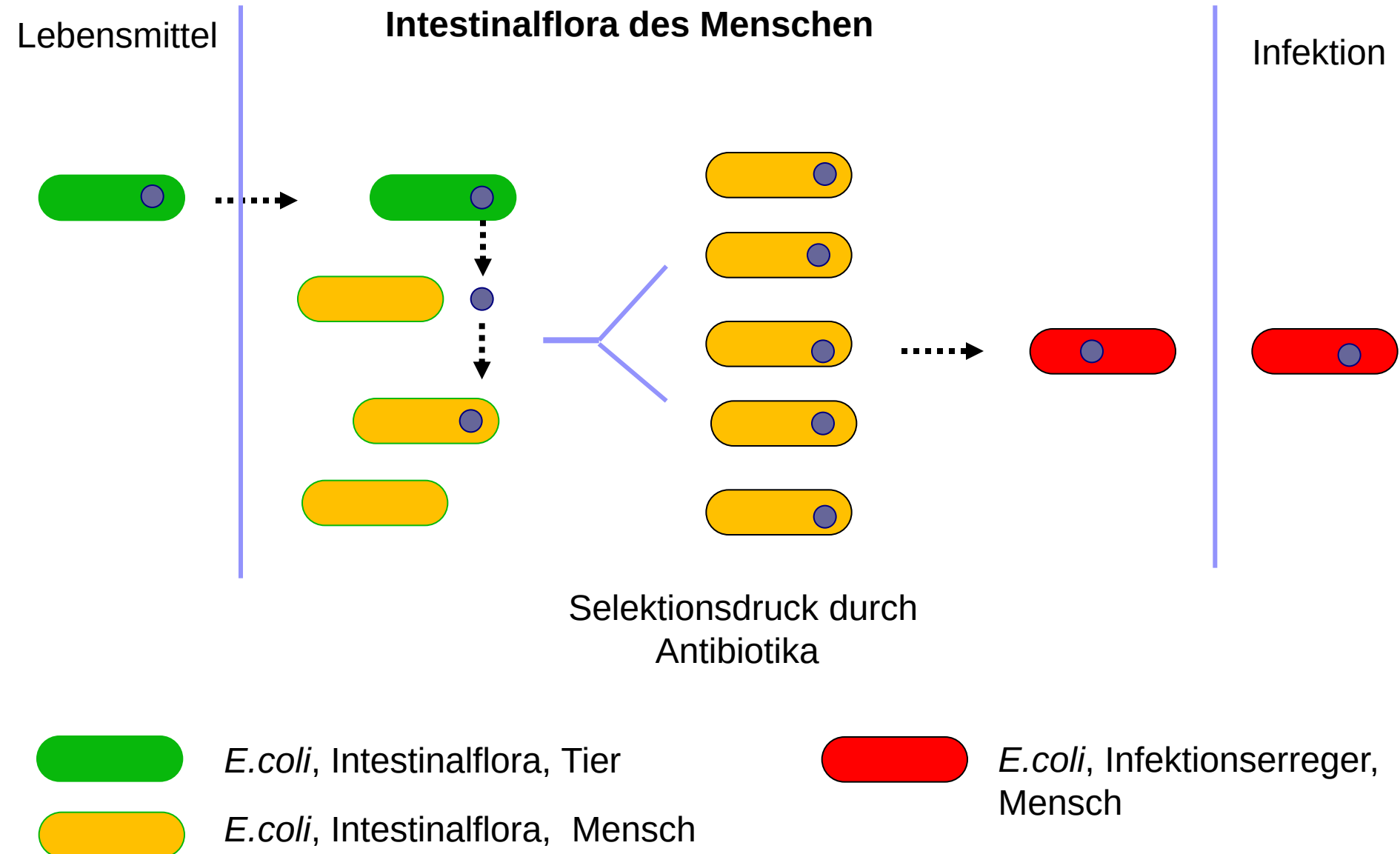
**in 41 Proben (32,5%) von 3 der 5 Produzenten konnten MRSA
ohne Anreicherung !!! detektiert werden**

in 16 weiteren Proben aller Anbieter wurden MSSA nachgewiesen

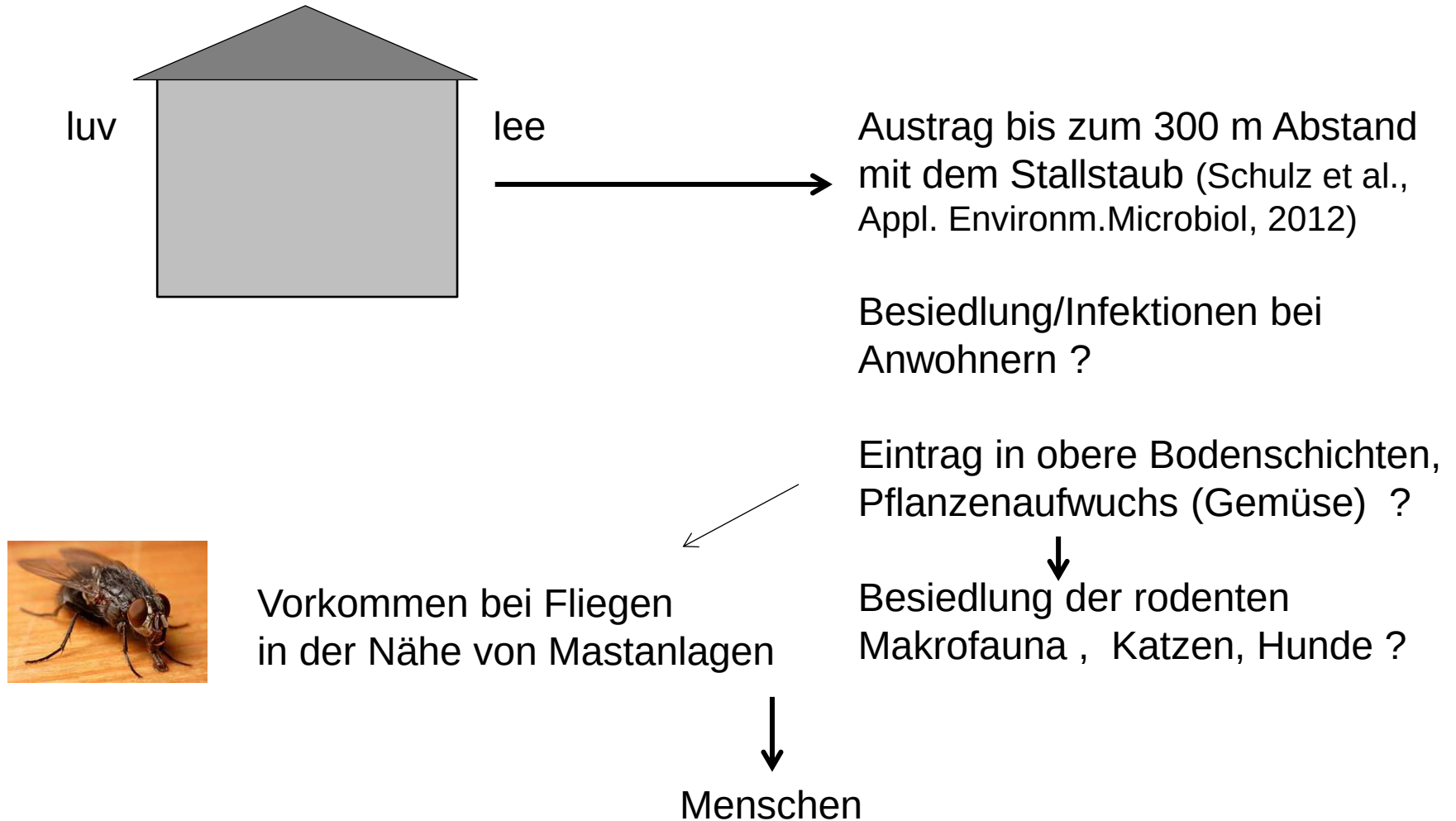
**Quantitative Nachweis von MRSA /MSSA reicht von
100 – 1000 cfu / ml (colony forming units per milliliter)**



Verbreitung von *Escherichia coli* und der übertragbarer Antibiotikaresistenz von Nahrungsmitteln (Fleischprodukten) auf *E.coli* als Infektionserreger



Immission von MRE mit der Abluft aus Analgen der konventionellen Tiermast



Austragen von Staub, der mit Antibiotika-resistenten Bakterien belastet ist, aus Tiertransportern während der Fahrt



Nachweis von multiresistenten Enterokokken in der Luft mit einem Staubsammler in einem Auto, das mit geöffnetem Fenster dem Tiertransporter in South-Carolina (USA) folgte.

Rule AM, Evans SL, Silbergeld EK. [Food animal transport: a potential source of community exposures to health hazards from industrial farming \(CAFOs\).](#)

J Infect Public Health. 2008;1(1):33-9

„Austragen“ von LA-MRSA aus Schweinemast-Anlagen

Mit der Abluft, Lee-seitig nachgewiesen bis in 300 m Entfernung von den Anlagen (Schulz et al., Appl Environ Microbiol, 2012)

**Studie zur nasalen Besiedlung von Anwohnern von Schweinemast-Anlagen:
Abstand der Wohnungen < 500 m, Besiedlungshäufigkeit : 1,5 %**

Private „Farm-Besuche“, Einkauf in Hofläden: 3,1 % der Kunden !

In der gleichen Stichprobe: Arbeit in stationären Gesundheitseinrichtungen: 1,9 %

(Studie in Niedersachsen, Bisdorff et al., Epidemiol. Infect. 2012)

Verbreitung von ESBL über Oberflächenwasser

Nachweis im outlet einer Kläranlage sowie in Flusswasser in Olsztyn, Polen
(TEMK, CTX-M, OXA, SHV)

Korzeniewska et al. *EcotoxicolEnvironmSaf*, 2013

Nachweis im outlet einer Kläranlage sowie in Flusswasser in Barcelona
(u.a. *E.coli* ST131, CTX-M-15)

Colomer-Lluch *et al.*, *J.Antimicrob.Chemother.* 2013.

Nachweis in der Themse, West-London

Dhanij et al. *J.Antimicrob.Chemother*, 2013

Nachweis in 21 von 58 untersuchten Flüssen und Seen in der Schweiz
(CTX-M-1, **CTX-X-M-15**, CTX-M-27)

Zurfluh et al., *Appl.Environm.Microbiol.* 2013

Nachweis von ESBL-bildenden *E.coli* in Böden, die mit Hühner-Kot gedüngt wurden

Nachweis von Isolaten mit *tetB* und *bla*CMY-2 über mehrere Monate nach Düngung

Merchant LE, et al. Can J Microbiol. 2012 Sep;58(9):1084-98. doi: 10.1139/w2012-082. Epub 2012 Aug 20.

Verbreitung von ESBL über Klärschlamm und über Gülle

Klärschlamm und Oberflächenwasser, städt. Kläranlage, Steiermark
Rheintaler et al. Water.Res. 2010;44: 1981-5

Verbreitung von ESBL-bildenden *Escherichia coli* mit Gülle von Rindern
(Studie in Frankreich, A.Hartmann et al., Frontiers in Microbiology,2012;3)

Nachweis der gleichen Stämme (MLST) mit den gleichen CTX-M-Enzymen
bei Isolaten - von den Tieren

- aus Gülle
- aus Bodenproben von Weideland, auf das Gülle verbracht wurde
- Nachweis im Boden bis zu einem Jahr !

Dabei ist die Quantität der ursprünglich eingetragenen
Bakterien entscheidend.



Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien mit Zugvögeln

Kraniche, ESBL, pazifischer Raum
Kitadi et al. J.Vet.Sci.2012;74:395-7

Kanada-Gänse, mehrfachresistente *E.coli*
Middleton & Ambrose, J.Wildlife Dis. 2005;41: 334-41



Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien über die rodente Makrofauna:

Nachweis von ESBL-bildenden *E.coli* bei ~ 20% der Ratten in der Kanalisation von Berlin

(Guenther et al., [Frequent combination of antimicrobial multiresistance and extraintestinal pathogenicity in Escherichia coli isolates from urban rats \(*Rattus norvegicus*\) in Berlin, Germany.](#) PLoS One. 2012;7(11):e50331)

*„Alles, was im Weltall existiert,
ist die Frucht aus Zufall und Notwendigkeit.“ (Demokrit)*



Zusammenfassung

- Antibiotika-resistente Bakterien und Resistenzgene bleiben nicht auf Bereiche des unmittelbaren Antibiotikaselektionsdruckes begrenzt.
- Diesbezüglich kommunizieren die Mikrobiome von Menschen, Tieren und der Umwelt.
- Maßnahmen zur Unterbrechung der Verbreitungswege sollten von Studien zu ihrer Wirksamkeit begründet sein und das den Anteil der einzelnen Verbreitungswege am Gesamtgeschehen berücksichtigen.

