

Antibiotikaresistenz: Carbapenemase-bildende Keime in Nutztierbeständen

Aktualisierte Mitteilung Nr. 036/2016 des BfR vom 23.12.2016*

Carbapeneme sind Antibiotika, die für die Behandlung von Menschen zugelassen sind und von der Weltgesundheitsorganisation als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen (critically important antimicrobials) eingestuft wurden. Solche Antibiotika sollen nur nach strenger Indikationsstellung zum Einsatz kommen, d.h. wenn andere Antibiotika keine Wirkung mehr zeigen.

Der häufigste Mechanismus, der zu einer Resistenz von Bakterien gegen Carbapeneme führt, ist die Bildung bestimmter Enzyme, der sogenannten Carbapenemasen. Infektionserreger mit einer solchen Resistenzeigenschaft können nicht mehr erfolgreich mit Antibiotika der Wirkstoffklasse der Carbapeneme behandelt werden.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat erstmals Carbapenemase-bildende Enterobakterien in Proben aus Nutztierbeständen aus dem Jahre 2011 und erneut aus den Jahren 2015 und 2016 nachgewiesen. Diese Resistenz gegen Carbapeneme kann zwischen verschiedenen Bakterien weitergegeben werden. Verbraucher können theoretisch über Lebensmittel, die vom Tier gewonnen werden, oder durch den direkten Tierkontakt Bakterien aufnehmen, die diese Resistenzeigenschaft haben. Sollte dann eine antibiotische Behandlung notwendig werden, könnten solche Keime ein Problem darstellen, da bestimmte Medikamente gegen die Infektion nicht wirken könnten. Auch die Einschleppung solcher Keime in Krankenhäuser könnte schwerwiegende Folgen haben. Aus diesem Grund muss die Verbreitung von Carbapenemase-bildenden Keimen möglichst verhindert werden.

1 Einleitung

Carbapeneme sind eine Gruppe von β -Laktamantibiotika, die als Arzneistoffe verwendet werden. Carbapeneme zeigen ein sehr breites Wirkungsspektrum und werden vorrangig gegen gramnegative Keime (z. B. *Klebsiella pneumoniae*) eingesetzt. Von der Weltgesundheitsorganisation wurden Carbapeneme als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie des Menschen eingestuft. Aufgrund der Zunahme von Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Keimen wird die Therapie dieser Erkrankungen immer häufiger erschwert. Carbapeneme sind oft das letzte Mittel der Wahl. Sie sollen nur eingesetzt werden wenn kein anderes Antibiotikum mehr wirkt. Ihr Einsatz, insbesondere in Krankenhäusern, ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen.

Carbapenemasen sind bakterielle Enzyme, die neben den Carbapenemen auch fast alle anderen β -Laktam-Antibiotika inaktivieren können, so dass eine Behandlung mit dieser Gruppe von Arzneimitteln keine Wirkung mehr zeigt. Insgesamt gibt es eine Vielzahl verschiedener Carbapenemasen, die eine Resistenz gegen Carbapeneme vermitteln können. Bakterien mit der Fähigkeit der Carbapenemase-Bildung sind meist auch gegen andere β -Laktamantibiotika unempfindlich. Zudem verfügen diese Bakterien häufig über zusätzliche Resistenzeigenschaften, die gegen andere Antibiotikagruppen gerichtet sind. Somit gehören Carbapenemase-bildende Bakterien zu den multiresistenten Erregern.

Im Humanbereich wird in Deutschland in den letzten Jahren eine Zunahme von Carbapenemase-bildenden Enterobacteriaceae und anderen gramnegative Bakterien beobachtet. Die ersten Nachweise sind insbesondere im Zusammenhang mit im Ausland erworbenen Infektionen beim Menschen aufgetreten. Allerdings wurden in jüngerer Zeit auch Ausbrüche in

*Die aktualisierte Mitteilung ersetzt die Information Nr. 002/2014 des BfR vom 14. Januar 2014

deutschen Krankenhäusern und regionale Häufungen von Infektionen beim Menschen mit diesen Keimen beobachtet.

Laut Bericht des Nationalen Referenzzentrums des Robert Koch-Instituts (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger vom 18. Januar 2016 deuten die vorliegenden Daten zur Situation in 2014 darauf hin, dass es in Deutschland eine Zunahme an Carbapenemase-bildenden Bakterien beim Menschen gibt. Im Vergleich mit anderen Ländern weisen diese Bakterien in Deutschland eine größere Vielfalt an Carbapenemasen auf.

Unter den freiwilligen Einsendungen an das NRZ im Jahre 2014 wurden vorwiegend die Carbapenemasen OXA-48, KPC-2, VIM-1 und NDM-1 detektiert. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Carbapenemasen bei den verschiedenen Bakterienspezies. Insgesamt waren Carbapenemase-bildende *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* die Bakterienspezies, die am häufigsten eingeschendet wurden.

2 Carbapenemase-bildende Keime in der Nutztierhaltung

2.1 Nachweis von Carbapenemase-bildenden Keimen in Proben aus Nutztierbeständen

Am BfR wurden im Rahmen des Forschungsprojektes RESET (www.reset-verbund.de) bei der molekularbiologischen Charakterisierung von Bakterien aus dem Jahre 2011 erstmals Carbapenemase-bildende Keime bei Tieren in Deutschland nachgewiesen. Hierbei handelte es sich um *Salmonella*-Isolate aus drei Mastschweinebeständen und einem Masthuhnbestand. Bei kommensalen (nicht-krankmachenden) *E. coli* aus einem dieser Schweinebestände wurden diese Resistenzeigenschaften ebenfalls nachgewiesen. Diese Keime wurden bei wissenschaftlichen Studien zur Verbreitung von Keimen mit Bildung von β -Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (ESBL) gefunden.

Die RESET-Projektpartner des BfR hatten Kot- und Umgebungsproben aus landwirtschaftlichen Betrieben mit sehr sensitiven Verfahren auf das Vorkommen von ESBL-bildenden Keimen untersucht. Bei der weitergehenden Charakterisierung am BfR zeigten einige dieser Keime bei der Resistenztestung gegen Carbapeneme eine reduzierte Empfindlichkeit. Unter Selektionsdruck wurde eine stärkere Resistenz beobachtet, d.h. bei einer Therapie wären diese Keime unempfindlich gegen die eingesetzten Carbapeneme.

Mittels molekularbiologischer Untersuchungen konnte bei diesen Keimen mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Carbapeneme das Vorhandensein eines Gens (*bla_{VIM-1}*) bestätigt werden, das zur Bildung dieser Carbapenemase führt.

Ergänzend zu den Funden von Carbapenemase-bildenden Keimen in Proben aus vier Nutztierbeständen hatte das BfR bei einem *Salmonella*-Isolat von einem Wildvogel aus dem Jahr 2012 ein weiteres Carbapenemase-Resistenzgen (*bla_{NDM-1}*) gefunden. Dieses Resistenzgen wurde bei der detaillierten molekularbiologischen Untersuchung Cephalosporin-resistenter *Salmonella*-Isolate im Rahmen der Routinediagnostik entdeckt. Die Cephalosporine gehören ebenfalls der Gruppe der β -Laktamantibiotika an.

Im Rahmen des Zoonosen-Monitorings 2015 wurde bei einem *E. coli*-Isolat, das aus dem Blinddarminhalt von einem Schlachtschwein gewonnen wurde, erneut das VIM-1 Gen nachgewiesen. Dieses Isolat wurde im Rahmen der spezifischen Untersuchung auf ESBL/AmpC-bildende Keime mittels selektiver Verfahren gewonnen. Es zeigte eine mikrobiologische Resistenz gegen die drei untersuchten Carbapeneme Meropenem, Imipenem und Ertapenem.

Im Rahmen weiterführender Untersuchungen und Recherchen hierzu konnten aus einer weiteren Schlachtlieferung aus dem gleichen Tierbestand im März 2016 erneut aus dem Blinddarminhalt von einem Tier VIM-1 positive *E. coli* nachgewiesen werden. Der kulturelle Nachweis war sehr aufwändig, d. h. diese Carbapenemase-bildenden *E. coli* wurden nur in geringer Menge isoliert.

Der Vergleich der Isolate von den beiden Schlachtgruppen zeigte, dass diese *E. coli*-Isolate genetisch eng verwandt sind mit *E. coli* Isolaten, die im Jahr 2011 bei einem anderen Schweinebestand in Deutschland gefunden und beschrieben worden waren.

Carbapenemase-bildende Keime werden in der Regel entdeckt, wenn Bakterienisolate hinsichtlich ihrer Resistenzeigenschaften gezielt untersucht werden. Seit 2014 werden Isolate aus Tierbeständen und Lebensmitteln im Rahmen des Resistenzmonitorings routinemäßig auf eine Carbapenem-Resistenz getestet. Darüber hinaus werden Bakterien getestet, die durch eine spezifische Untersuchung auf *E. coli*, die gegen Cephalosporine der 3. Generation resistent sind, gewonnen werden. Dabei macht man sich zunutze, dass alle Carbapenemase-bildenden *E. coli* auch resistent gegen Cephalosporine sind. Mit der Untersuchung dieser vorausgewählten Keime erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, Carbapenem-resistente Keime nachzuweisen. Auch bei dem Fund aus dem Jahr 2015 hat die gezielte Untersuchung von Proben auf Cephalosporin-resistente Keime zum Nachweis geführt.

Seit 2015 steht auch für den gezielten Nachweis von Carbapenemase-bildende Keime ein Nachweisverfahren zur Verfügung. Dieses wird bereits in freiwilligen Untersuchungsprogrammen für das Monitoring in Tierbeständen und Lebensmitteln eingesetzt.

Carbapenemase-verdächtige Keime werden im Nationalen Referenzlabor für Antibiotikaresistenz am BfR auf die charakteristischen Resistenzgene hin untersucht. Am BfR wurden hierfür verschiedene Methoden für die Untersuchung von *E. coli* und *Salmonella* etabliert. Bisher wurden die Resistenzgene *bla_{VIM-1}* und *bla_{NDM-1}* bei Tierisolaten nachgewiesen.

2.2 Mögliche Eintragswege in die Nutztierhaltung

Die verfügbaren Daten zeigen, dass Carbapenemase-bildende Keime vereinzelt im Betrieb, bei den Tieren selbst oder in deren Umgebung gefunden werden. Bisher ist unklar, wie diese Resistenzgene oder die Keime mit diesen Resistenzgenen in die Tierbestände und deren Umgebung gelangt sind. Obwohl die vier Betriebe, in denen Carbapenemase-bildende Keime im Zeitraum 2011/2012 gefunden wurden, räumlich getrennt waren, kann eine gemeinsame Quelle nicht ausgeschlossen werden. Denkbar ist der Eintrag z. B. über Personen, Wildtiere, Schädlinge oder Nutztiere („belebte Vektoren“) und über Futter, Wasser oder die Luft („unbelebte Vektoren“).

Der Nachweis dieser Resistenz in eng verwandten Keimen aus verschiedenen Tierbeständen mit einem zeitlichen Abstand von vier Jahren deutet darauf hin, dass diese Erreger und deren Resistenzeigenschaft stabil erhalten bleiben. Welche Faktoren hierzu beitragen, ebenso wie das Verständnis der möglichen Zusammenhänge zwischen den beiden Nachweisen, wird derzeit intensiv beforscht.

Der Einsatz von Antibiotika, die zu der Wirkstoffklasse der Carbapeneme gehören, ist in der Europäischen Union für die Behandlung von Tieren nicht zugelassen. Würden Carbapeneme bei Nutztieren angewendet, dürften Lebensmittel, die von diesen Tieren gewonnen werden,

nicht in den Verkehr gebracht werden. Bisher gibt es aber keine Hinweise, dass diese Wirkstoffe bei landwirtschaftlichen Nutztieren eingesetzt werden.

2.3 Gesundheitliche Risiken durch Carbapenemase-bildende Keime

In vielen Fällen sind die Resistenzgene gegen Carbapeneme zusammen mit anderen Resistenzgenen auf mobilen genetischen Elementen (z. B. Plasmiden) lokalisiert. Zudem sind die Resistenzeigenschaften häufig zwischen verschiedenen Bakterienarten übertragbar. Aus diesen Gründen bedürfen die Nachweise von Carbapenemase-bildenden Keimen bei Nutztieren der besonderen Aufmerksamkeit: Theoretisch könnten Verbraucher über Lebensmittel, die vom Tier gewonnen werden, oder durch den direkten Kontakt mit betroffenen Tieren Bakterien aufnehmen, die diese Resistenzeigenschaft haben. Sollte dann eine antibiotische Behandlung notwendig werden, könnten solche Keime ein Problem darstellen, wenn das Medikament gegen die Infektion nicht wirkt. Auch die Einschleppung solcher Keime in Krankenhäuser könnte schwerwiegende Folgen haben.

Allerdings gibt es für diese Übertragung von Carbapenemase-bildenden Keimen bislang keine Belege. Um frühzeitig die Ausbreitung dieser Keime erkennen und stoppen zu können, ist eine intensivierete Überwachung erforderlich.

3 Handlungsempfehlungen

Folgende Maßnahmen können und sollen dazu beitragen, dass sich Carbapenemase-bildende Keime in der Nutztierhaltung nicht ausbreiten:

➤ Erweiterung des Resistenzmonitorings

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nachweis von Carbapenemase-bildenden Keimen in Deutschland sind bereits in die Arbeit von Fachgremien eingeflossen. In der Folge werden seit 2014 EU-weit beim Resistenzmonitoring sowohl Zoonoseerreger als auch kommensale Keime auf das Vorkommen von phänotypischen Resistenzen gegen Carbapeneme untersucht.

Seit 2015 werden im Rahmen dieses aktiven Resistenzmonitorings zusätzlich mit standardisierten sensitiveren Methoden landwirtschaftliche Nutztierbestände und Lebensmittel auf die Verbreitung von Keimen untersucht, die gegen Cephalosporine resistent sind (sog. ESBL („extended-spectrum betalactamases“) bildende Keime). Wie der Fund in 2015 zeigt, wird diese Maßnahme auch helfen, Resistenzmechanismen gegen β -Laktamantibiotika, die sich neu ausbreiten und zu denen auch die Carbapenemasen gehören, zu erkennen.

Zudem werden seit 2016 ausgewählte Tierpopulationen mittels einer spezifischen Nachweismethode für Carbapenem-Resistenzen untersucht. Bislang haben diese Untersuchungen zu keinem positiven Nachweis geführt.

➤ Erweiterung der Überwachung von Tierbeständen und Lebensmitteln

Um die Ausbreitung von Carbapenemase-bildenden Keimen zu verhindern, sollte künftig bei positiven Nachweisen eine detaillierte epidemiologische und molekularbiologische Untersuchung der Infektions- und Kontaminationsquellen erfolgen. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat hierzu aktuell Empfehlungen erarbeitet. Sie schlägt u. a. vor, die Überwachung von Tierbeständen und Lebensmitteln auf das Vorkommen von Carbapenemase-bildenden Keimen zu verstärken und hierfür geeignete Methoden zu etablieren. Zudem sollten Maßnahmenpläne erarbeitet werden, wie eine Ausbreitung dieser Keime eingedämmt werden kann (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3501.htm>).

➤ Verbot von Carbapenem-Anwendungen bei Nutztieren

Um die Ausbreitung resistenter Keime zu verhindern, sollte auch weiterhin die Anwendung von Carbapenemen bei landwirtschaftlichen Nutztieren nicht zugelassen bzw. verboten sein.

➤ Generelle Verminderung des Antibiotikaeinsatzes

Grundsätzlich trägt die Verminderung des Einsatzes von Antibiotika – sowohl in der Nutztierhaltung als auch in der Humanmedizin – dazu bei, den Selektionsdruck auf und somit auch die Verbreitung von Carbapenemase-bildenden Bakterien zu verhindern. Die Gene, die für die Carbapenemase-Bildung verantwortlich sind, sind häufig zusammen mit Resistenzgenen gegen andere Antibiotika auf Plasmiden lokalisiert. Daher kann jeder Antibiotikaeinsatz zu einer Selektion und damit einer Verbreitung solcher Keime beitragen.