

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## Erste Ergebnisse des Internationalen Symposiums über Risikoanalyse der Antibiotikaresistenz

Bericht des BfR vom 13.11.2003

Vom 9.–11. November 2003 fand am BfR in Berlin das Internationale Symposium "Towards a Risk Analysis of Antibiotic Resistance" statt. Die Veranstaltung wurde auf Initiative des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) unter Beteiligung des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) sowie der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) durchgeführt.

Das Symposium diente der Erfassung des aktuellen Wissensstands zur Entwicklung und Ausbreitung der Antibiotikaresistenz bei Mikroorganismen. Einzelne Themenkomplexe wurden in vier Arbeitsgruppen bearbeitet. Die Ergebnisse sollen als Basis für eine Bewertung des Risikos und der Ableitung von Empfehlungen für ein aktives Risikomanagement dienen. Über Managementmaßnahmen soll im Rahmen einer nationalen Folgetagung beraten und entschieden werden.

Die Veranstaltung richtete sich an nationale und internationale Experten auf dem Gebiet der Antibiotikaresistenzforschung sowie des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. Auch interessierte Gäste waren als Zuhörer willkommen. An dem Symposium nahmen rund 200 Wissenschaftler aus 16 Ländern teil. Während des ersten Tages wurden 22 Vorträge in vier Sitzungsabschnitten gehalten. Diese lehnten sich an die Stufen der von der CODEX-Alimentarius-Kommission der FAO/WHO 1995 erlassenen Ablaufpläne zur Risikoanalyse an, wonach sich der Vorgang der mikrobiologischen Risikobewertung in die Gefahrenidentifikation, die Gefahrencharakterisierung, Expositionsabschätzung und Risikocharakterisierung gliedert. Am zweiten Tag des Symposiums wurden zu den Einzelkomponenten der Risikoanalyse Arbeitsgruppen gebildet. In den Arbeitsgruppen wurden die wesentlichen Erkenntnisse und der aktuelle Stand des Wissens bewertet und Schlussfolgerungen und Empfehlungen formuliert. Dieser Bericht gibt einen ersten, zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse aus den Arbeitsgruppen.

### Arbeitsgruppe I: Gefahrenidentifikation

In diesem Abschnitt geht es um die Identifikation der bekannten und potentiellen Auswirkungen auf die Gesundheit durch einen bestimmten Erreger oder ein bestimmtes Agens.

Die Einzelergebnisse dieser Arbeitsgruppe wurden von den Vorsitzenden dieser Arbeitsgruppe, Threlfall und Schwarz, dargestellt. Für die Risikobewertung des BfR sind folgende Schlussfolgerungen von Bedeutung:

1. Die antimikrobielle Resistenz breitet sich in Bakterien, die vom Tier stammen, aus.
2. Resistente Bakterien vom Tier können den Menschen direkt oder indirekt infizieren.
3. Resistente Bakterien von Tieren übertragen ihre Resistenzgene auf Bakterien mit humanmedizinischer Bedeutung.
4. Daraus folgt die Ausbreitung resistenter Bakterien in lebensmittelliefernden Tieren und beim Menschen.

Aus diesen Schlussfolgerungen resultiert das Versagen der Therapie bei schwerwiegenden Infektionen des Menschen. Die Arbeitsgruppe benannte die Faktoren, die zur Selektion und

Ausbreitung resistenter Bakterien im Tier führen. Dazu gehört insbesondere die subtherapeutische Dosierung, die Massenmedikation, die lang anhaltende Behandlung und der Einsatz von Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum bzw. ihrer Kombinationen anstelle des Einsatzes von Antibiotika mit engem Wirkungsspektrum. Außerdem wurde der prophylaktische und metaphylaktische Einsatz ohne Vorliegen einer geeigneten mikrobiologischen Diagnostik, die auch ein Antibiotogramm mit einschließen sollte, als Risikofaktor benannt.

Zur Selektion und Ausbreitung resistenter Bakterien beim Tier wurden folgende Aussagen gemacht:

Generell gilt, dass lebensmittelliefernde Nutztiere antimikrobiell wirksame Substanzen zu therapeutischen, metaphylaktischen und prophylaktischen Zwecken erhalten. Zu wachstumsfördernden Zwecken wird nur noch ein sehr geringer Teil eingesetzt. Es ist ein Grundprinzip der Mikrobiologie, dass antimikrobiell wirksame Substanzen empfindliche Bakterien abtöten bzw. ihre Vermehrung verhindern. Nur resistente Bakterien können sich dann noch vermehren und ausbreiten. Durch diese Selektion kommt es zu einer Anreicherung resistenter Bakterien. Diese Anreicherung findet bei kommensalen, zoonotischen und tierpathogenen Bakterien statt. Danach können sowohl die Resistenzgene als auch resistente Bakterien zwischen Individuen einer Tierherde als auch zu anderen Herden ausgetauscht werden.

Die Ausbreitung resistenter Bakterien vom Nutztier zum Menschen kann indirekt über die Lebensmittelkette oder direkt vom Tier erfolgen. Lebensmittel können durch den Schlachtierkörper während des Schlachtprozesses oder bei der Herstellung der Lebensmittel kontaminiert werden. Bei der direkten Ausbreitung steht der Kontakt mit den lebensmittelliefernden Nutztieren oder ihren Exkrementen im Vordergrund. Hier sind besonders Landwirte, Veterinäre und Schlachthofarbeiter gefährdet. Das Schicksal der resistenten, tierpathogenen Bakterien im Menschen ist abhängig von verschiedenen bakteriellen- und Wirtsfaktoren. Die Experten unterscheiden zwischen den lang- und kurzfristig besiedelnden Erregern. Allerdings kann es in beiden Gruppen zu einem horizontalen Gentransfer von den Bakterien des Tieres zu der humanen kommensalen Flora oder humanpathogenen Bakterien kommen.

In beiden Fällen führt das zum Vorliegen von Resistenzgenen, die aus Bakterien des Nutztieres in Bakterien des Menschen übertragen wurden. Diese Besiedelung kann zu Erkrankungen beim Menschen führen. Sollen diese Erkrankungen behandelt werden, kann es durch resistente Erreger zu einer Verlängerung der Erkrankung kommen. Außerdem kann der Krankheitsverlauf schwerer sein. Durch die Resistenz kann es zu Therapieversagen und schließlich zum Tod des Patienten kommen. Im Vordergrund der Expertendiskussion stand die Situation bei Salmonellen, Campylobacter, Escherichia coli und Enterokokken. Die Arbeitsgruppe versuchte für diese Erreger folgende Hauptfragen zu behandeln und zu beantworten:

1. Führt der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen beim Tier zur Ausbreitung von resistenten Bakterien?
  - Bei Salmonellen wurden die Fluorchinolonresistenz, die Apramycin-Gentamicinresistenz und die Multiresistenz als besonders bedenklich angesehen.
  - Bei Campylobacter steht die Fluorchinolonresistenz und die Makrolidresistenz im Vordergrund.
  - Bei E. coli die Fluorchinolon-, Apramycin-Gentamicin- und die Streptothricinresistenz.
  - Bei den Enterokokken wird besonders die Glycopeptid-, die Makrolid- und die Streptograminresistenz als bedenklich bewertet.

2. Welche Resistenzen gehen vom Tier auf den Menschen über?

- Bei Salmonellen die Fluorchinolon-, Apramycin-Gentamicinresistenz und multiresistente Erreger.
- Bei Campylobacter die Fluorchinolonresistenz. Die Macrolidresistenz wurde als fraglich bewertet.
- Bei E. coli die Apramycin-Gentamicinresistenz und die Streptothricinresistenz. Die Fluorchinolonresistenz wurde als fraglich bewertet.
- Bei Enterokokken die Glycopeptid-, Makrolid- und Streptograminresistenz.

3. Welche Resistenzdeterminanten dieser Bakterien sind auf andere human pathogene Bakterien übertragbar?

Die Experten benannten folgende Beispiele:

- Bei Salmonellen die Apramycin-Gentamicin- und die Multiresistenz.
- Bei Campylobacter die Fluorchinolon- und Makrolidresistenz.
- Bei E. coli die Apramycin-Gentamicin- und Streptothricinresistenz.
- Bei Enterokokken die Glycopeptid-, Makrolid- und Streptograminresistenz.

Generell war die Gruppe aber der Meinung, dass die Frage nach der Übertragbarkeit für andere Resistenzgene nicht eindeutig zu beantworten ist, da es die gleichen Resistenzgene bei Bakterien tierischen und humanen Ursprungs gibt. Insofern lässt sich zur Zeit die Herkunft weit verbreiteter Resistenzgene in Erregern des Menschen nicht eindeutig beantworten. Es ist aber klar, dass der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen beim Menschen, in der Veterinärmedizin, der Landwirtschaft und Aquakultur dazu geführt hat, dass vielfach ein Transfer der Gene von humanpathogenen, pflanzen- und tierpathogenen Erregern sowie von Bakterien, die in der Umwelt leben, stattgefunden hat.

4. Rufen resistente Stämme tierischen Ursprungs klinische Erkrankungen beim Menschen hervor?

- Die Expertengruppe folgerte, dass es bei Salmonella und Campylobacter gut belegte Studien gibt, die Infektionen des Menschen durch vom Tier stammende resistente oder empfindliche Stämme nachweisen.
- Humane Infektionen wurden auch durch bakterielle *vanA*-Gen tragenden Enterococcus faecium und uropathogene E.coli-Stämme beschrieben. Diese Resistenzgene sind wahrscheinlich tierischen Ursprungs.

5. Welche Auswirkungen haben resistente Stämme auf Erkrankungen beim Menschen?

- Bei Salmonellen kommt es zu Therapieversagern, z.B. bei der Anwendung von Fluorchinolonen.
- Bei Campylobacter ist eine Antibiotikatherapie nur bei sehr langem oder sehr schwerem Krankheitsverlauf der Gastroenteritis oder generalisierten Infektionen notwendig. Dabei sind die Makrolide die Mittel der ersten Wahl. Fluorchinolone werden nur an zweiter Stelle eingesetzt.
- Bei Enterokokken wird eine Infektion speziell bei immunkompromittierten Patienten hervorgerufen. Zu Behandlungsversagern kommt es im Fall von multiresistenten Stämmen.

Außerdem benannten die Experten die folgenden fünf Aspekte als wichtig für die Zunahme bzw. Ausbreitung der Resistenz:

1. Die Einfuhr resistenter Stämme oder von Resistenzgenen durch den freien Handel, offene Märkte ohne globale Kontrolle.
2. Einsatz von Desinfektionsmitteln und Schwermetallen die einen Selektionsdruck auf die Mikroorganismen ausüben.
3. Rückstände und ihr Resistenz selektierendes Potential.
4. Klärung der Frage ob eine Gefahrenidentifikation nur für einzelne Spezies (Salmonellen, Campylobacter) vorgenommen oder ein allgemeiner Ansatz für alle zoonotischen Bakterien gewählt werden soll.
5. Die langsame Reversibilität resistenter Stämme zur Empfindlichkeit.

Den Übergang resistenter Erreger vom lebensmittelliefernden Nutztier auf den Menschen werteten die Experten als zentralen Faktor zur Gefahrenidentifikation.

### **Arbeitsgruppe II: Gefahrencharakterisierung**

Die Gefahrencharakterisierung umfasst die quantitative und/oder qualitative Bewertung der Eigenschaften unerwünschter Effekte. Für biologische Agentien sollte, soweit möglich, eine Dosis-Wirkungsbeziehung erstellt werden.

Die Einzelergebnisse dieser Arbeitsgruppe wurden von den Vorsitzenden dieser Arbeitsgruppe, Tollefson und Tschäpe, dargestellt.

Für die Risikobewertung des BfR sind folgende Schlussfolgerungen von Bedeutung:

Untersuchungen, die den ursächlichen Zusammenhang des Vorkommens resistenter Bakterien beim Menschen mit deren Selektion in lebensmittelliefernden Nutztieren belegen, kommen aus vielen Quellen. Zu nennen sind epidemiologische Erhebungen zu lebensmittelbedingten Infektionen sowie ökologische Studien über den Trend der Resistenzentwicklung. Außerdem belegen Untersuchungen zu Ausbrüchen sowie Ausbruchsbeschreibungen bei Landwirten, ihren Familien und anderen Personen, die direkten Kontakt mit resistenten Bakterien haben, sowie die Typisierung der Isolate, dass es eine enge Verbindung zwischen den vom Tier stammenden resistenten Mikroorganismen und denen des Menschen gibt. Nach einer Studie von Mead et al. (1999) sind 95 % der durch Enteritis-Salmonellen hervorgerufenen Infektionen, 80 % der durch Campylobacter, 85 % der durch verotoxigene E. coli, 70 % der durch enterotoxische E. coli und 30 % der durch andere Durchfall verursachende E. coli hervorgerufenen Infektionen, auf Lebensmittel zurückzuführen.

Es gibt zahlreiche Studien, die Infektionen mit resistenten Salmonellen bis zu ihrem Ursprung in den Farmen zurück verfolgen konnten. Die Experten wiesen auf Studien hin, die zeigten, dass bei Ausbrüchen mit resistenten Salmonellen die Todesraten wesentlich erhöht waren. Außerdem wiesen sie darauf hin, dass es mindestens 13 Veröffentlichungen gibt, die von Komplikationen berichten, die bei der Behandlung von Salmonellen mit MHK-Werten gegenüber Fluorchinolonen, die unterhalb des durch die NCCLS vorgegebenen 4 µg/ml Breakpoints lagen, auftraten. Zu den negativen Auswirkungen dieser Infektion gehörten das Scheitern, den Erreger aus dem Patienten zu eliminieren, eine Verlängerung der fiebrigen Erkrankung und Todesfälle. Es gibt auch Studien, die eine Verlängerung der Durchfallerkrankung bei Campylobacter-Infektionen zeigen. Diese sind für die USA und Dänemark beschrieben worden.

Eine neue, noch unveröffentlichte Studie von Varma et al. zeigt, dass dänische Patienten, die mit resistenten Salmonellen infiziert waren, eine größere Wahrscheinlichkeit haben, invasive Infektionen zu bekommen, und auch häufiger stationär behandelt werden müssen. Die Behandlungsdauer ist bei diesen Infektionen verlängert. Eine andere Studie von Helms et al. aus dem Jahre 2002 zeigt, dass Patienten, die sich mit chinolonresistenten Salmonella Typhimurium infizierten, ein höheres Risiko hatten, innerhalb der nächsten zwei Jahre zu

sterben, als solche Patienten, die mit sensiblen Salmonellen infiziert wurden. Im Vergleich zur breiten dänischen Bevölkerung lagen die korrigierten relativen Sterberaten für empfindliche Salmonellen bei 2,3; für Salmonellen mit dem Resistenztyp ACSSuT bei 4,8; mit dem Resistenztyp Nalidixinresistenz (Nx) bei 10,3; und mit dem Resistenztyp ACSSuTNx bei 13,1. Ähnliche Resultate werden von Molbak et al. für Campylobacter beschrieben.

Aufgrund dieser Tatsachen kamen die Experten zu folgenden Schlüssen:

1. Die Lebensmittelkette enthält eine Vielzahl antimikrobiell resistenter pathogener Mikroorganismen, darunter Salmonella und Campylobacter. Es gibt vermehrt Beweise, dass diese eine signifikante Auswirkung auf die allgemeine öffentliche Gesundheit haben.
2. Die Gefahren beinhalten ein erhöhtes Risiko für
  - Tod
  - invasive Krankheiten
  - Hospitalisierung
  - Verlängerung der Krankheitsdauer
  - erhöhte Übertragungshäufigkeiten von Krankheiten durch verminderte Abwehr
  - Ausbrüchen in Bereichen, in denen antimikrobiell wirksame Substanzen angewandt werden

Die Experten formulieren folgende Empfehlungen:

1. Es soll ein präventiver Ansatz gewählt werden, anstatt auf eine vollkommen schlüssige wissenschaftliche Beweiskette zu warten. Der allgemeine Selektionsdruck durch Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen soll durch den sorgfältigen Einsatz verringert werden.
2. 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.
3. Verbesserung der tierischen Produktion und Haltungsbedingungen, um die Notwendigkeit des Einsatzes antimikrobiell wirksamer Substanzen zu minimieren.
4. Das letztendliche Ziel ist es, den Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen bei lebensmittelliefernden Nutztieren einzuschränken, wenn keine Diagnose des infektiösen Agens vorliegt und wenn es Hinweise auf die Gefährdung der öffentlichen Gesundheit gibt.

### **Arbeitsgruppe III: Expositionsabschätzung**

Unter Expositionsabschätzung versteht man die qualitative und/oder quantitative Abschätzung des Grades und der Wahrscheinlichkeit der Aufnahme eines Erregers.

Die Einzelergebnisse dieser Arbeitsgruppe wurden von den Vorsitzenden dieser Arbeitsgruppe, Angulo und Baquero, dargestellt.

Für die Risikobewertung des BfR sind folgende Schlussfolgerungen von Bedeutung:

Die dritte Arbeitsgruppe betrachtete die Verbreitungswege, mit denen Resistenzdeterminanten in humanpathogenen Mikroorganismen den Menschen erreichen können, und schätzte die Größe und Häufigkeit dieser Exposition ab. Gleichzeitig wurde auf die Bedeutung der Monitoring-Programme hingewiesen und auch darauf, wie die Änderung des Einsatzes antimikrobiell wirksamer Substanzen die Expositionen beeinflusst. Die Arbeitsgruppe kam zu folgenden Schlüssen:

Als Expositionspfade für den Menschen sind Lebensmittel, Wasser, der Mensch selber und Tiere anzusehen. Bei Lebensmitteln stehen Huhn, Pute, Rindfleisch, Schweinefleisch und die daraus resultierenden Produkte im Vordergrund. Beim Wasser gelten das Abwasser und die Verunreinigung durch Abfälle als kritisch. Die Exposition des Menschen kann an vielen Stellen erfolgen, z.B. innerhalb der Gemeinschaft, in Krankenhäusern oder bei Arbeitern, die in der Lebensmittelherstellung beschäftigt sind. Im Tierreich erfolgt die Exposition über Lebensmittel liefernde Tiere, Haustiere (Hund, Katze etc.) und wild lebende Tiere. Für die einzelnen pathogenen Erreger müssten die Expositionswege bezüglich ihrer Häufigkeit und Größe der Exposition für den Bereich der Kommunen und Krankenhäuser in eine Rangreihenfolge gebracht werden. Dafür ist es wichtig, die Häufigkeit des Vorkommens der Erreger an den einzelnen Standorten, die Häufigkeit von Resistenzdeterminanten, die Größe der bakteriellen Kontamination und den Grad der Interaktionen bezüglich der Einsatzmengen und Kontakthäufigkeiten zu ermitteln. Diese Parameter haben großen Einfluss auf die Entwicklung von Monitoring-Programmen.

#### **Arbeitsgruppe IV: Risikocharakterisierung**

Die Risikocharakterisierung stellt die Zusammenfassung der Gefahrenidentifikation, Gefahrencharakterisierung und Expositionsabschätzung dar. Ziel ist die Abschätzung unerwünschter Effekte und der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens in einer Population auch unter Einschluss von Unsicherheiten.

Die Einzelergebnisse dieser Arbeitsgruppe wurden von den Vorsitzenden dieser Arbeitsgruppe, Wegener und Witte, dargestellt.

Für die Risikobewertung des BfR sind folgende Schlussfolgerungen von Bedeutung:

Die Arbeitsgruppe konzentrierte sich modellhaft auf die Chinolonresistenz (reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen) bei Salmonellen und Campylobacter.

1. Für die Risikocharakterisierung bei Salmonellen wurden für die Bundesrepublik 250 Therapieversager mit 20 Todesfällen berechnet.
2. Für Campylobacter ist die Zahl der Therapieversager niedriger und es gibt auch weniger Todesfälle.

Bei der Abschätzung der Exposition kamen die Experten zu den folgenden Schlüssen:

1. Die durch Reisen verursachten Erkrankungsfälle werden auf ca. 20 % geschätzt.
2. Wasser wurde als Infektionsquelle mit geringer Bedeutung angesehen.
3. Erkrankungen durch Lebensmittel gehen auch auf importierte Lebensmittel zurück.
4. 50 % der im Inland erworbenen Erkrankungsfälle gehen jedoch auf im Land produzierte Lebensmittel zurück.

Als Risikomanagementoption wurde eine bessere Tier- und Lebensmittelherstellungshygiene empfohlen. Gleichzeitig wurde ein restriktiver Einsatz der Fluorchinolone durch Selbstverpflichtung der Tierhalter empfohlen. Eine Alternative stellt das Verbot des Einsatzes von Fluorchinolonen dar. Es wird auf die Wichtigkeit von Ausbildungsmaßnahmen bei Produzenten, Konsumenten, Veterinärmedizinern und Humanmedizinern hingewiesen.

#### **Einschätzung des BfR**

Aufgrund der oben dargestellten Sachverhalte erscheinen dem BfR die folgenden Aussagen zum Status Quo des aktuellen Fachwissens besonders relevant und sollten auf der Managementebene Berücksichtigung finden:

1. Der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Nutztierproduktion führt zu Problemen in der Humantherapie. Diese bestehen in einem gravierenderen und verlängerten Krankheitsverlauf bis hin zu Todesfällen.
2. Resistente Erreger führen im Vergleich zu sensiblen zu einer erhöhten Morbidität und Anzahl von Todesfällen.
3. Besonders deutlich sind diese Effekte bei den Zoonoseerregern ausgeprägt.
4. Zur Vermeidung von Verzögerungen sollten präventive Ansätze gewählt werden, anstatt auf eine vollkommen schlüssige wissenschaftliche Beweiskette zu warten. Der allgemeine Selektionsdruck durch Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen könnte durch den sorgfältigen Einsatz verringert werden.
5. 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.
6. Weitere Zulassungen für Cephalosporine der vierten Generation sollten zum Einsatz in der Tiermedizin nicht erteilt werden.

Weitere Informationen zum Thema finden Sie aktuell unter:

<http://www.who.int/foodsafety/micro/meetings/nov2003/en/>