

# **Einführung in die Thematik aus der Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes**

Annemarie Käsbohrer

Fachgruppe Epidemiologie und Zoonosen

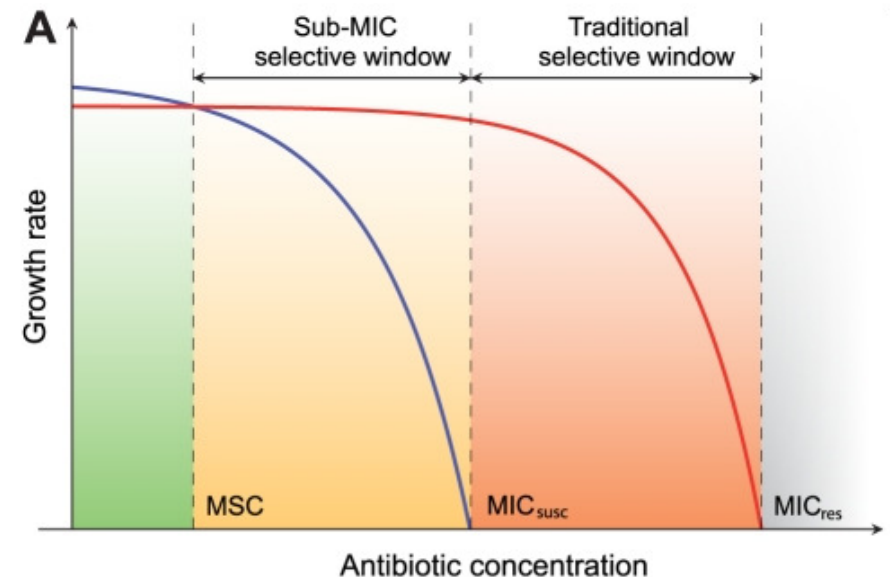
Nationales Referenzlaboratorium für Antibiotikaresistenz

# Antibiotikaresistenz – ein Problem ?

- Resistenzen sind weit verbreitet

## “Jeder Antibiotikaeinsatz erzeugt Selektionsdruck”

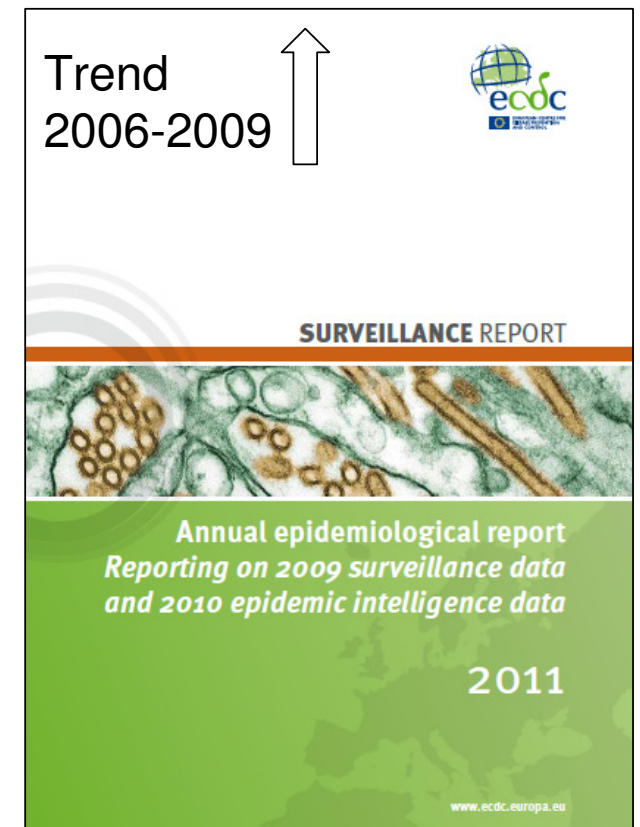
- Neue Resistenzen können entstehen
- Resistenzen können sich unter Selektionsdruck rasch in der Population ausbreiten
- Eine Selektion von Mikroorganismen mit Resistenzgenen findet bereits bei sehr geringen Konzentrationen statt
- Erworbene Resistenzen sind prinzipiell übertragbar
  - Zwischen Bakterien derselben Spezies
  - Zwischen Bakterien unterschiedlicher Spezies⇒ d.h. auch von Kommensalen auf Pathogene



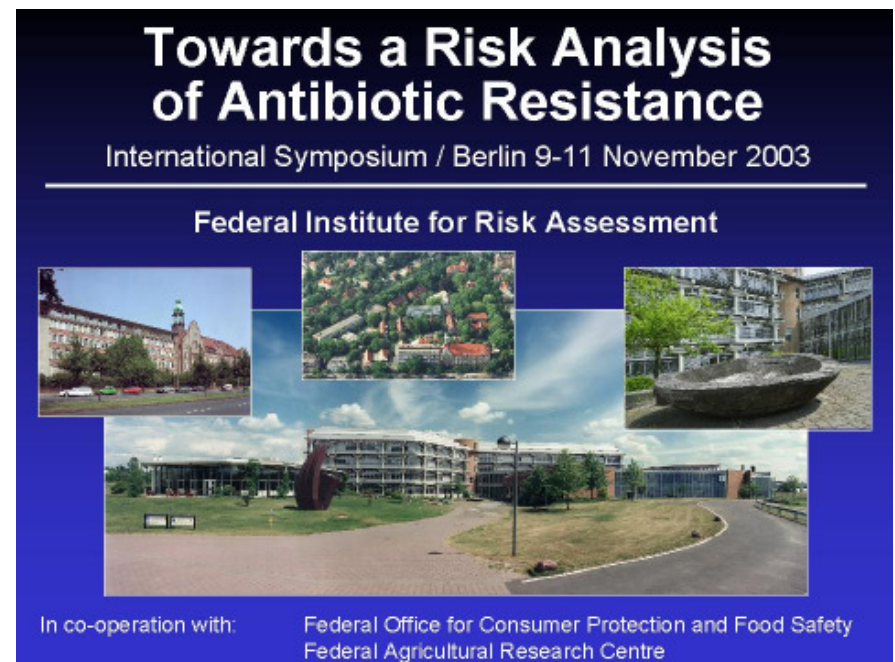
Gullberg, et al. 2011

# Antibiotikaresistenz – ein Problem

- Problem für die Humantherapie
  - Insb. Resistenzen gegen ‘Critically Important Antimicrobials’
  - Cephalosporine, Fluorochinolone, Makrolide
- ECDC/EMA Joint Technical Report 2009
  - **25.000 Todesfälle**
  - **1,5 Billionen € Kosten**
- SURVEILLANCE REPORT, ECDC 2011
  - Resistente Krankheitserreger bedeutendste Krankheitsgefahr in Europa
  - Europa-weiter Anstieg der Resistenz bei *Escherichia coli*
  - Ansteigende Gefahr durch Multiresistenz



[http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf)



- Konsequente Umsetzung der erarbeiteten Empfehlungen
  - **WHO Global Principles** for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food
  - OIE Guidelines on Antimicrobial Resistance
- Reduktion der Notwendigkeit des Einsatzes von antimikrobiellen Wirkstoffen
- Stringente Einhaltung der Guten Landwirtschaftlichen Praxis, Guten Veterinärmed. Praxis
- Berücksichtigung der Risiken für den Menschen bei der Bewertung von Wirkstoffen
- Ergreifen von Maßnahmen bei Überschreiten eines 'Schwellenwertes'



Directorate-General for  
Health & Consumers

## Communication from the Commission to the European Parliament and the Council

Action plan against the rising threats from Antimicrobial  
Resistance

COM (2011) 748



Chemotherapeutika, wie z.B.  
Antibiotika, sind unverzichtbar für die  
Behandlung vieler Infektionen bei  
Mensch und Tier

70 Jahre nach Einführung des  
Penicillins ist die Wirksamkeit von  
Antibiotika ernsthaft gefährdet

Resistenzen werden durch eine  
Vielzahl von Faktoren verstärkt und die  
Ausbreitung beschleunigt, u.a.

-Nicht sachgerechter Einsatz in  
Human- und Veterinärmedizin

-bei Therapie und nicht-  
therapeutischen Gründen

-Austrag in die Umwelt

→ **Schwerwiegende Folgen**

# Resistenzbericht des BfR: *Salmonella* spp. 2000 – 2008



WISSENSCHAFT

Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink



12/2010



33.625 *Salmonella* Isolate untersucht

**48 % resistent**

**35 % mehrfach resistent**

Davon:

10.853 Isolate aus Lebensmitteln

**53 % resistent**

**40 % mehrfach resistent**

# Antibiotikaresistenzen – ein Problem

---

## Aktuelle Situation

- Anstieg, z.B. gegen Fluorochinolone, Cephalosporine, Makrolide
- Aktuelle Beispiele: **MRSA, ESBLs**
- Ausbreitung von resistenten Bakterien über verschiedene Wege

Hierfür wird u.a. der Einsatz von Antibiotika verantwortlich gemacht in

- Humanmedizin
- Veterinärmedizin

→ Daten über den Antibiotikaeinsatz sind kaum verfügbar

→ Gezielte Maßnahmen erforderlich

→ Präzise Beschreibung des Problems gefordert

# Perspektive gesundheitlicher Verbraucherschutz



CAC/GL 77-2011

Page 1 of 29

## GUIDELINES FOR RISK ANALYSIS OF FOODBORNE ANTIMICROBIAL RESISTANCE

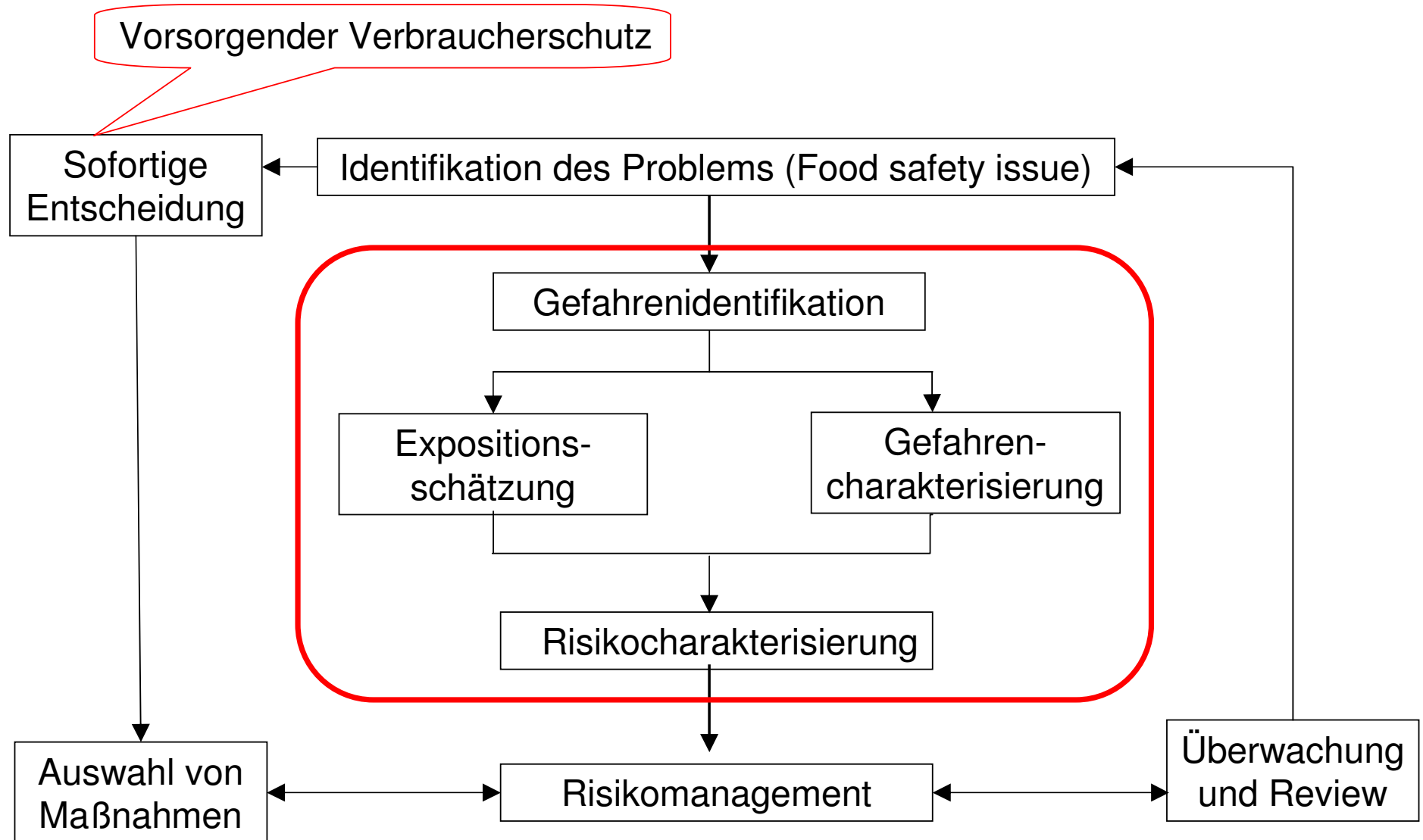
CAC/GL 77- 2011

### Risikobewertung von lebensmittelbedingten Antibiotikaresistenzen

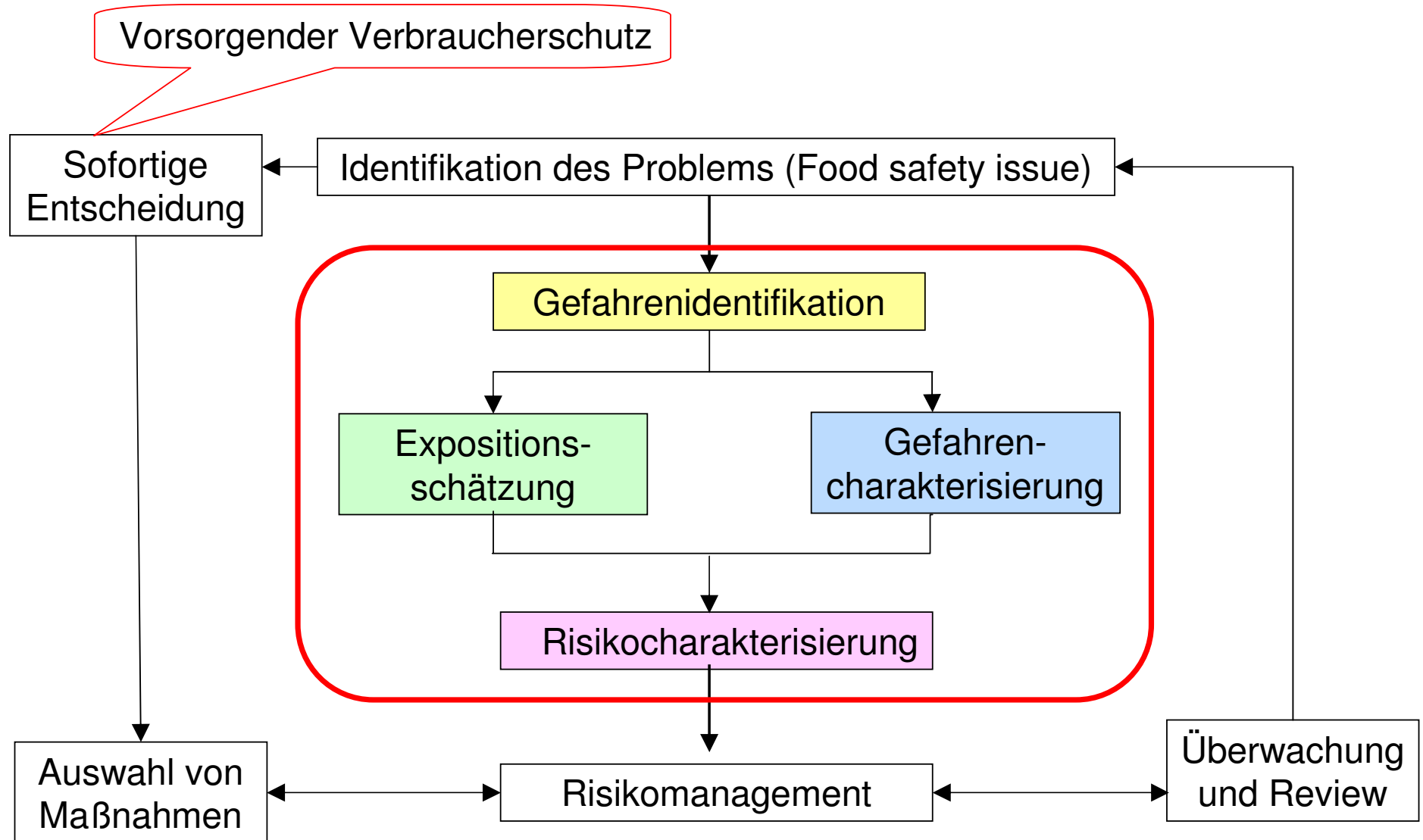
- Transparente und wissenschaftsbasierte Vorgehensweise
- Identifikation und Bewertung einer Ereigniskette
  - Häufigkeit und Ausmaß der Exposition von Verbrauchern über Lebensmittel
  - Ausmaß und Schwere der negativen Auswirkungen für die menschliche Gesundheit (adverse health effects)



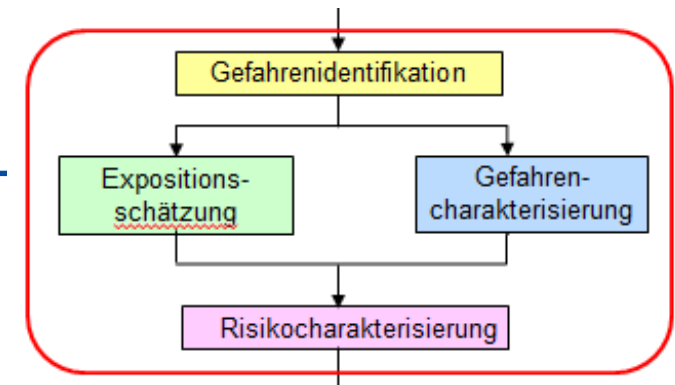
# Prinzip der Risikoanalyse



# Prinzip der Risikoanalyse



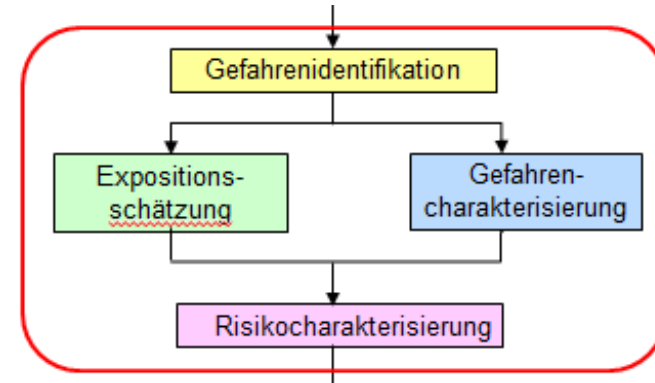
# Gefahrenidentifikation



- Gefahr = Resistenter Mikroorganismus / Resistenzdeterminante
- Information zum Erreger sowie zur Resistenz / zum Resistenzmechanismus
  - Art des Erregers (Humanpathogen, Kommensale)
  - Fähigkeit zur Aufnahme / Weitergabe von Resistenzen
  - Resistenzmechanismus, Lokalisation der Resistenzdeterminanten, Häufigkeit des Transfers
  - Häufigkeit des Vorkommens bei Menschen und anderen Quellen
  - Ko- und Kreuzresistenz und Bedeutung der Wirkstoffe, deren Wirksamkeit möglicherweise beeinträchtigt wird
  - Pathogenität und Virulenz des Erregers und die Verbindung zur Resistenz
- Der antimikrobielle Wirkstoff und seine Eigenschaften

# Expositionsschätzung

Abgabe- und Verbrauchsmengen von Mikroorganismen (AMRM) /  
Anzahl von Resistenzdeterminanten (AMRD)



Antibiotikaeinsatz erzeugt Selektionsdruck

Andere Produktionsfaktoren erzeugen Selektionsdruck

Andere Eintragsquellen von AMRM/AMRD

Selektion von Resistenzen / Resistenzdeterminanten

Häufigkeit und Konzentration bei der Lebensmittelgewinnung

Faktoren der Lebensmittelverarbeitung

Faktoren des Verbrauchers und Verzehrhäufigkeit

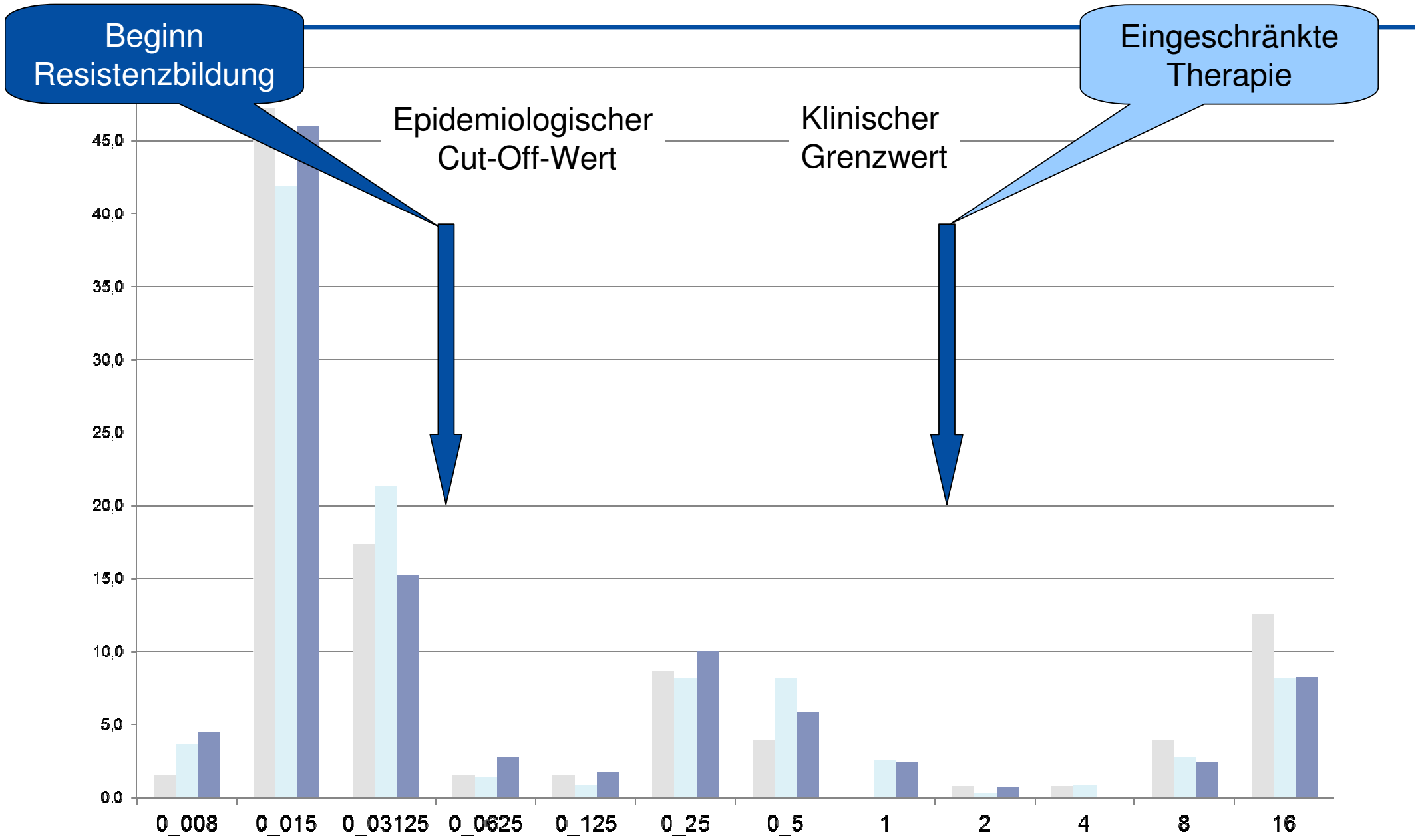
Faktoren des Erregers bzgl. Übertragung und Aufrechterhaltung

Exposition gegenüber AMRM /AMRD durch den Verzehr von Lebensmitteln

→ Schätzwert für den Umfang (Größe) der Exposition unter Berücksichtigung aller relevanten Wege und Risikofaktoren

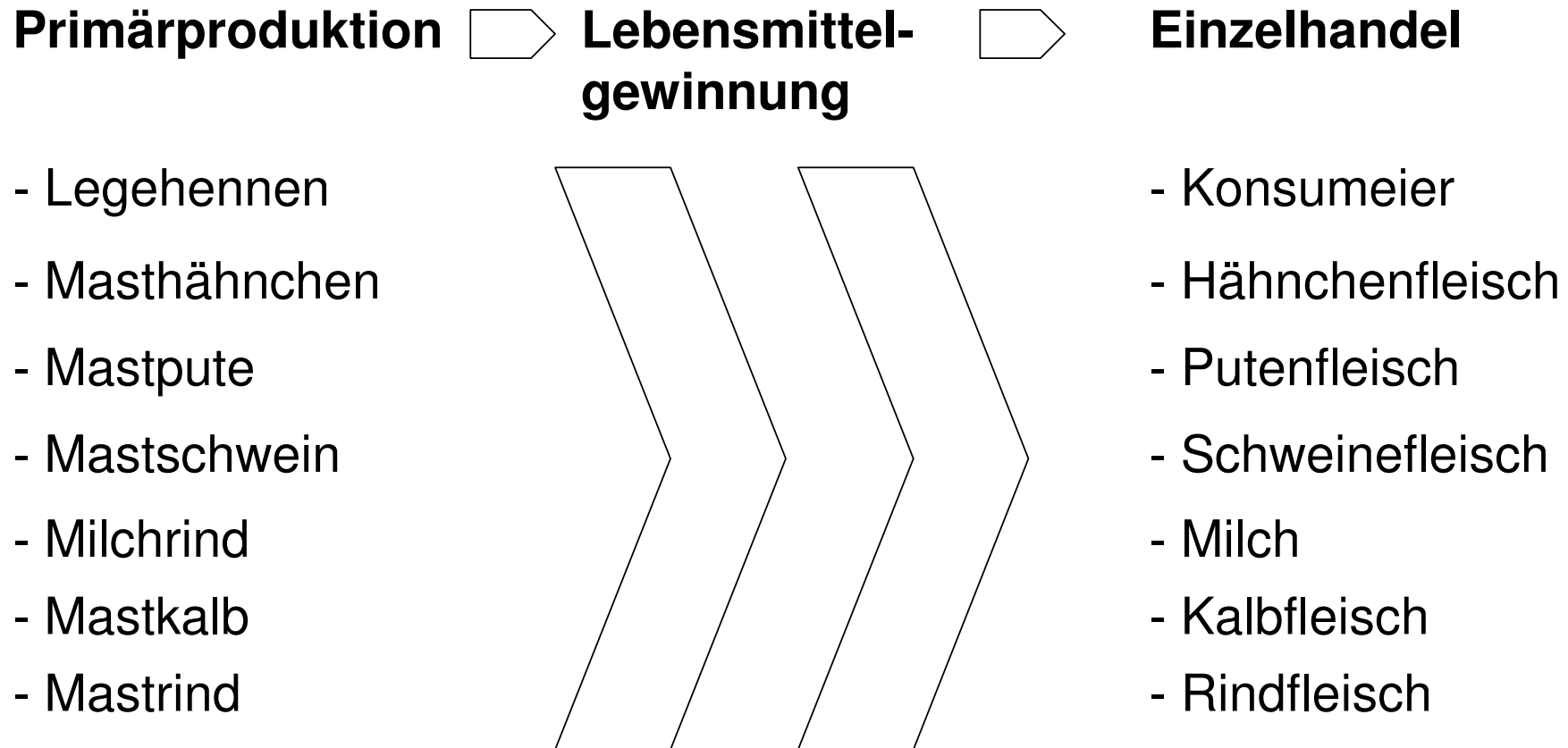


# Bewertungsmaßstäbe für Gefahrenidentifikation



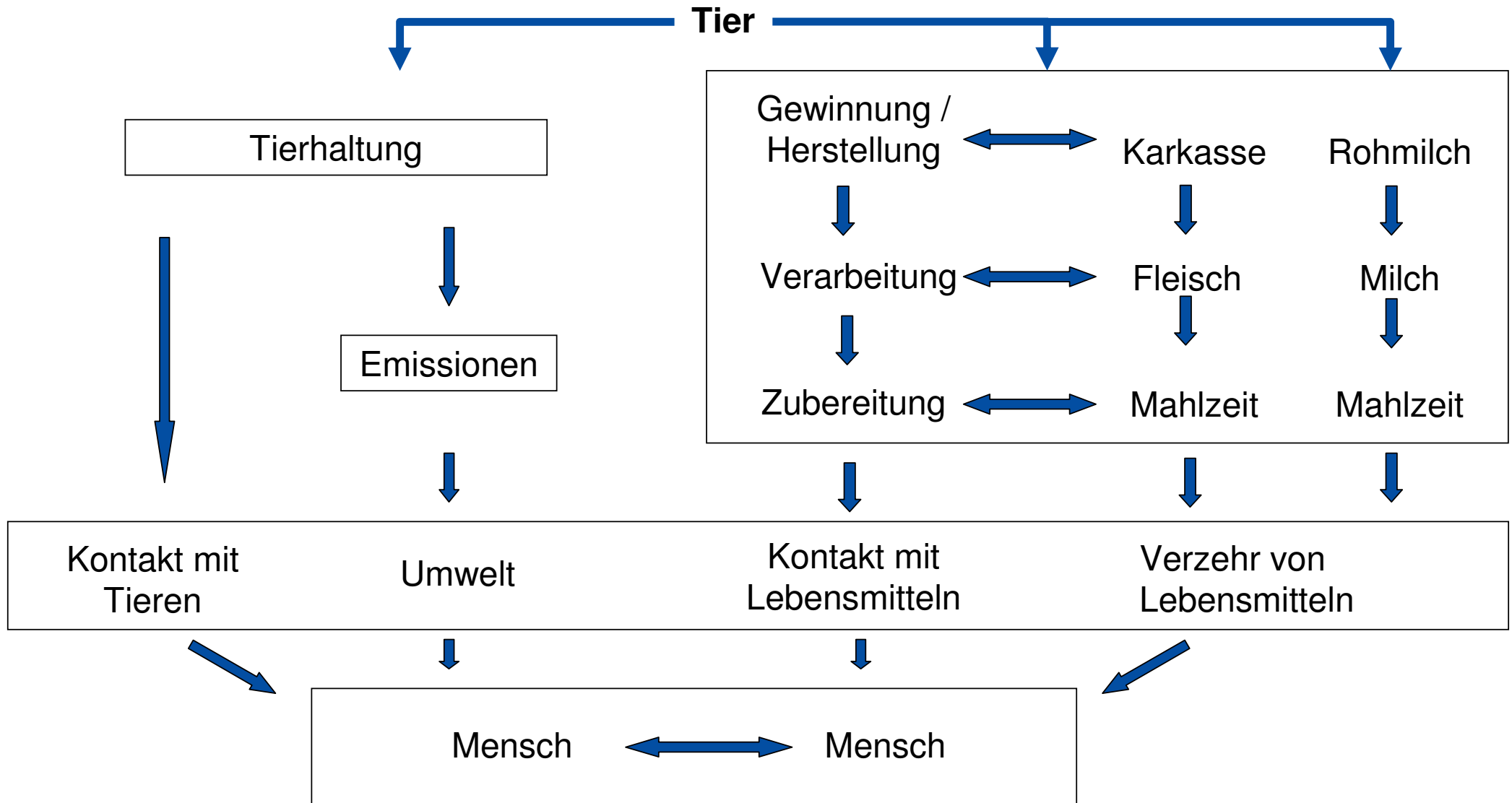
# Resistenzmonitoring entlang der Lebensmittelketten

---



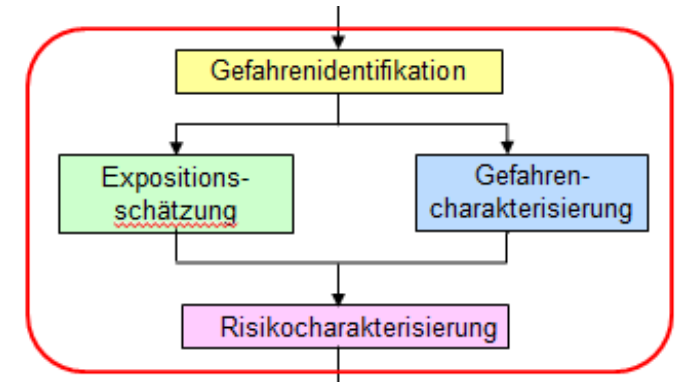
- **Statistisch gesicherte repräsentative Stichprobe**
- **EU-weite rechtlicher Vorgaben bzw. Konzepte der EFSA**

# Expositionspfade für den Menschen





# Gefahrencharakterisierung



Qualitativ

Semi-quantitativ

Quantitativ

„Übersetzung“ der Exposition in eine Wahrscheinlichkeit für Erkrankung

Erkrankung durch den Erreger

Erhöhte Häufigkeit für Infektion / Erkrankung

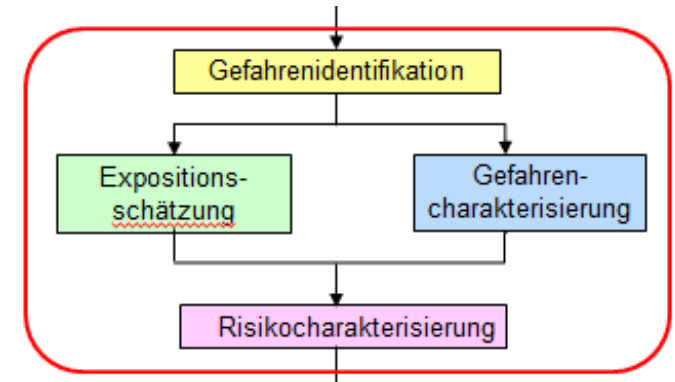
Vermeehrt Behandlungsversagen und Verlust von Behandlungsoptionen

Erhöhte Schwere der Erkrankungen

Nachteilige Konsequenzen durch Resistenzen

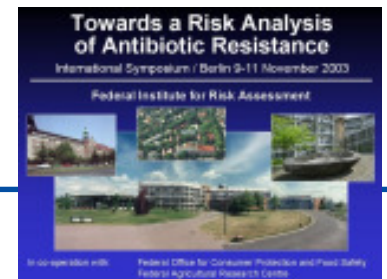
→ Schätzwert für den Umfang (Größe) der ‚adverse health effects‘ bezogen auf Resistenzen bei Krankheiten und Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien

# Risikocharakterisierung



Vereinfachtes Beispiel – qualitative Bewertung

Zusätzliches Risiko		Expositionsabschätzung		
		Vernachlässigbar	Mäßig	Hoch
Gefahren- charakterisierung	Vernachlässigbar	Yellow	Yellow	Yellow
	Leicht	Yellow	Light Purple	Medium Purple
	Mäßig	Yellow	Medium Purple	Dark Purple
	Schwer	Yellow	Dark Purple	Very Dark Purple



# Risikocharakterisierung - Beispiel

---

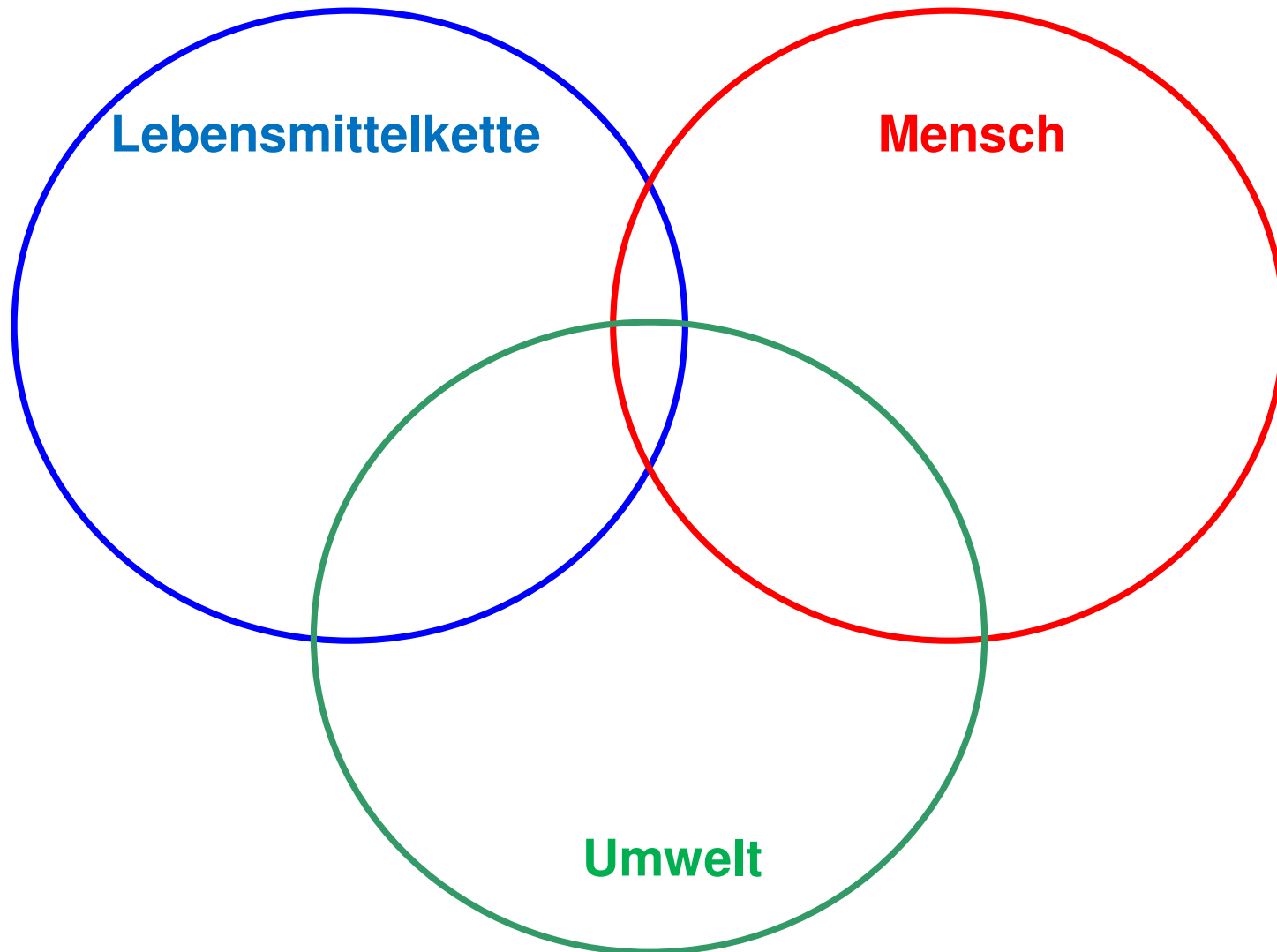
- Es kann in Deutschland zu Therapieversagern und Todesfällen durch vom Nutztier stammende resistente Erreger kommen
- Patienten, die sich mit resistenten Salmonella oder Campylobacter Erregern infizieren, haben ein höheres Risiko, innerhalb der nächsten zwei Jahre zu sterben

## Chinolonresistenz bei Salmonellen und Campylobacter

- Bei Salmonellen werden ca. 250 Therapieversager mit 20 Todesfällen geschätzt
- Für Campylobacter werden weniger Therapieversager und Todesfälle erwartet

**BfR-Symposium 2003**

# Wie hoch ist der Beitrag der Lebensmittelkette zum Problem?



SCIENTIFIC OPINION

**Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and/or AmpC  $\beta$ -lactamases in food and food-producing animals<sup>1</sup>**

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)<sup>2,3</sup>

Ausbruch mit  
EHEC O104:H4

- Direkte Übertragung von ESBL- und AmpC-bildenden Bakterien zwischen Menschen, lebensmittelliefernden Tieren und Lebensmitteln selten belegt
- Gemeinsame Klone zwischen Menschen, lebensmittelliefernden Tieren und Lebensmitteln - Indirekter Zusammenhang
- Resistente Isolate aus den beiden Reservoirs sind sich genetisch ähnlicher als sensitive Isolate
  - Die Übertragung von ESBL- und AmpC-Genen, Plasmiden und Klonen vom Geflügel zum Menschen erfolgt am wahrscheinlichsten über die Lebensmittelkette
- Hinweise auf eine Übertragung durch direkten Kontakt sowie über die Umwelt



## Communication from the Commission to the European Parliament and the Council

Action plan against the rising threats from Antimicrobial  
Resistance

COM (2011) 748



## Perspektiven

Ganzheitlicher Ansatz erforderlich

- Verstärkung bereits etablierter Maßnahmen
- Implementierung neuer Maßnahmen

u.a.

- Sachgerechter Einsatz von antimikrobiell wirksamen Stoffen
- Verhinderung von Infektionen und ihrer Verbreitung
- Entwicklung neuer Wirkstoffe oder von Alternativen
- Monitoring und Surveillance von Antibiotikaresistenzen und Antibiotikaeinsatz

# **VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT**

Annemarie Käsbohrer

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