

Antibiotikaresistenz: Carbapenemasebildende Keime in Nutztierbeständen

Information Nr. 002/2014 des BfR vom 14. Januar 2014

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 Reserveantibiotika sollen nur zum Einsatz kommen, wenn Standardantibiotika keine Wirkung mehr zeigen, d.h. nach strenger Indikationsstellung.

Ein Mechanismus, der zu einer Resistenz von Bakterien gegen Carbapeneme führt, ist die Bildung bestimmter Enzyme, der sogenannten Carbapenemasen. Die Wirkstoffklasse der Carbapeneme kann dann nicht mehr zu Behandlung von Infektionen eingesetzt werden, die von carbapenemasebildende Bakterien ausgelöst werden.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat erstmals carbapenemasebildende Enterobakterien in Proben aus Nutztierbeständen nachgewiesen. Da Bakterien diese Resistenz gegen Carbapeneme an andere Bakterienarten weitergeben können, könnten Verbraucher theoretisch über Lebensmittel, die vom Tier gewonnen werden, oder durch den direkten Kontakt mit 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. Aus diesem Grund muss die Verbreitung von carbapenemasebildenden Keimen möglichst verhindert werden.

1 Einleitung

Carbapeneme sind eine Gruppe von β -Laktam-Antibiotika, 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 Reserveantibiotika eingestuft, die eingesetzt werden, wenn Standardantibiotika nicht mehr wirken. 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. 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 diesen 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 -Laktam-Antibiotika unempfindlich. Zudem verfügen diese Bakterien häufig über zusätzliche Resistenzeigenschaften, die gegen andere Antibiotikagruppen gerichtet sind. Somit gehören carbapenemasebildende Bakterien zu den multiresistenten Erregern.

Im Humanbereich wird in Deutschland in den letzten Jahren eine Zunahme von carbapenemasebildenden *Enterobacteriaceae* und anderen gramnegative Bakterien beobachtet. Bisher sind sie insbesondere im Zusammenhang mit im Ausland erworbenen Infektionen beim Menschen aufgetreten. Allerdings wurden in jüngerer Zeit auch Ausbrüche in deutschen Krankenhäusern und regionale Häufungen von Infektionen beim Menschen mit diesen Keimen beobachtet.

Laut Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger vom 13. Mai 2013 deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass es in Deutschland eine Zunahme an carbapenemasebildenden Bakterien beim Menschen gibt. Im Vergleich mit anderen Ländern weisen diese Bakterien in Deutschland eine größere Vielfalt an Carbapenemasen auf.

Am häufigsten wurden unter den freiwilligen Einsendungen an das NRZ die Carbapenemasen OXA-48 und OXA-23, VIM-1 und VIM-2 sowie KPC-2 und KPC-3 detektiert. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Carbapenemasen bei den verschiedenen Bakterienspezies. Insgesamt waren *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* die Bakterienspezies, die am häufigsten eingesendet wurden und bei denen am häufigsten ein Nachweis einer Carbapenemase gelang.

2 Carbapenemasebildende Keime in der Nutztierhaltung

2.1 Nachweis von carbapenemasebildenden Keimen in Proben aus Nutztierbeständen

Am Bundesinstitut für Risikobewertung wurden im Rahmen des Forschungsprojektes RESET (www.reset-verbund.de) bei der molekularbiologischen Charakterisierung von Bakterien erstmals carbapenemasebildende Keime bei Tieren in Deutschland nachgewiesen. Hierbei handelte sich um *Salmonella*-Isolate aus drei Mastschweine- 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 breitem Wirkspektrum (ESBL) gefunden.

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, d.h. sie zeigten eine mikrobiologische Resistenz, aber keine klinische Resistenz. Unter Selektionsdruck zeigen diese Keime allerdings eine klinische Resistenz, d.h. bei der Therapie sind die 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 die Bildung einer Carbapenemase kodiert.

Ergänzend zu den Funden von carbapenemasebildenden Keimen in Proben aus vier Nutztierbeständen hat das BfR bei einem *Salmonella*-Isolat von einem Wildvogel ein weiteres Resistenzgen (*bla*_{NDM-1}) gefunden, das ebenfalls die Bildung einer Carbapenemase vermittelt. Dieses Resistenzgen wurde bei der detaillierten molekularbiologischen Untersuchung cephalosporinresistenter *Salmonella*-Isolate im Rahmen der Routinediagnostik entdeckt.

Carbapenemasebildende Keime werden in der Regel entdeckt, wenn Bakterienisolate hinsichtlich ihrer Resistenzeigenschaften gezielt untersucht werden. Routinemäßig werden derzeit Isolate aus Tierbeständen und Lebensmitteln nicht auf eine Carbapenem-Resistenz getestet, da diese Wirkstoffklasse in der Veterinärmedizin nicht zugelassen ist. Die gezielte weitergehende Untersuchung von Keimen mit einer mikrobiologischen Cephalosporin-Resistenz erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Carbapenemase-Bildung zu entdecken.

Für den Nachweis carbapenemasebildender Keime könnten zukünftig gezielt diese Resistenzeigenschaft genutzt wird. Bislang stehen für den Nachweis von carbapenemasebildenden Keimen selektive sensitive Nachweisverfahren nur für klinisches Patientenmaterial, aber nicht für ein Monitoring in Tierbeständen und Lebensmitteln zur Verfügung.

Carbapenemaseverdächtige Keime werden dann auf die charakteristischen Resistenzgene 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 carbapenemasebildende Keime sporadisch im Betrieb, bei den Tieren selbst oder außerhalb des Betriebs gefunden wurden. 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 carbapenemasebildende Keime 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 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 carbapenemasebildende Keime

In vielen Fällen sind diese Resistenzgene zusammen mit anderen Resistenzgenen auf einem Plasmid (DNA-Molekül) lokalisiert. Zudem sind die Resistenzeigenschaften häufig zwischen Bakterienarten übertragbar. Aus diesen Gründen bedürfen die Nachweise von carbapenemasebildenden Keimen bei Nutztieren der besonderen Aufmerksamkeit: Theoretisch könnten Verbraucher über Lebensmittel, die vom Tier gewonnen werden, oder durch den direkten Kontakt mit 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 hierfür bislang keine Belege und weltweit ist auch noch kein Nachweis eines derartigen Keims bei Bakterien in Lebensmitteln berichtet worden. Um aber frühzeitig die Ausbreitung dieser Keime erkennen und stoppen zu können, ist eine intensivierete Überwachung erforderlich.

3 Handlungsempfehlungen

Folgende Maßnahmen können dazu beitragen, dass sich carbapenemasebildende Keime in der Nutztierhaltung nicht ausbreiten:

- Erweiterung des Resistenzmonitorings
Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nachweis von carbapenemasebildenden Keimen in Deutschland sind in die Arbeit von Fachgremien eingeflossen. In der Folge werden künftig EU-weit beim Resistenzmonitoring sowohl Zoonoseerreger als auch kommensale Keime auf das Vorkommen von phänotypischen Resistenzen gegen Carbapeneme untersucht.

Ab 2015 sollen im Rahmen dieses aktiven Resistenzmonitorings zusätzlich mit standardisierten sensitiveren Methoden landwirtschaftliche Nutztierbestände und Lebensmittel auf die Verbreitung von Keimen, die ESBL („extended-spectrum beta-lactamases“) bilden können, untersucht werden. Dies wird auch helfen, Resistenzmechanismen, die sich neu ausbreiten und zu denen auch die Carbapenemasen gehören, zu erkennen.
- Erweiterung der Überwachung von Tierbeständen und Lebensmitteln
Um die Ausbreitung von carbapenemasebildenden Keimen zu verhindern, sollte künftig bei positiven Nachweisen eine detaillierte epidemiologische Untersuchung der Infektions- und Kontaminationsquelle 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 carbapenemasebildenden 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, die Verbreitung von carbapenemasebildenden Bakterien zu verhindern. Die Gene, die für die Carbapenemase-Bildung verantwortlich sind, sind häufig zusammen mit anderen Resistenzgenen auf Plasmiden lokalisiert. Daher kann jeder Antibiotikaeinsatz zu einer Selektion und damit einer Verbreitung solcher Keime beitragen.