

# Strategie Antibiotikaresistenzen



## StAR

### Faktenblatt zu ESBL/pAmpC-produzierenden Bakterien

**ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien kommen im Darm von Mensch und Tier vor. Sie sind resistent gegen viele Vertreter der sogenannten Beta-Laktam-Antibiotika, zu denen auch die wichtigen Cephalosporine der 3. und 4. Generation gehören und stellen ein ernstes Problem in der Humanmedizin dar. Die weltweite intensive Forschung in diesem Bereich hat aufgezeigt, dass eine breite Palette von Erregern diese Resistenzgene tragen können und dass zudem eine überaus grosse Anzahl von verantwortlichen Genen nachgewiesen werden kann, welche auf mobilen genetischen Elementen liegen. Dadurch ist es bis heute schwierig, abzuschätzen, welche Bedeutung die Tiere als Reservoir haben und auf welchen Wegen und in welchem Ausmass eine Übertragung via Tier und / oder Lebensmittel tierischer Herkunft erfolgen kann.**

#### 1. Was sind ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien?

Bisher sind über 700 Gene bekannt, welche für die sog. „Extended spectrum beta-Lactamases“ (ESBL) codieren. Sie vermitteln Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen der 1. bis 4. Generation, werden aber durch Clavulansäure, einem Beta-Laktamase-Inhibitor, gehemmt. In der Regel liegen diese Gene auf hoch mobilen genetischen Elementen (Plasmiden), d.h., sie können leicht auf Bakterien der gleichen Spezies oder auch auf andere Spezies übertragen werden. Neben ESBL sind Beta-Laktamasen vom *ampC*-Typ (*AmpC*) eine häufige Ursache für Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation. Diese Enzymgruppe zeichnet sich durch ein etwas anderes Resistenzmuster auf. *AmpC*-beta-Laktamasen vermitteln Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine der 1. bis 3. Generation, nicht aber 4. Generations-Cephalosporine, hingegen können sie nicht durch Clavulansäure gehemmt werden.

Problematisch sind die erwähnten Mechanismen insbesondere, weil sie Resistenzen gegen die modernen Cephalosporine der 3. und evtl. 4. Generation vermitteln.

ESBL- und *pAmpC*-beta-Laktamasen werden von Darmbakterien produziert. Die meisten dieser Bakterien sind harmlose Darmbewohner, die keine Krankheiten verursachen. Diese sogenannten kommensalen Bakterien bilden aber ein Reservoir, von dem aus die Resistenzgene über mobile genetische Elemente auf pathogene Bakterien übertragen werden können.

Häufig wird beobachtet, dass die Erreger nicht nur ESBL- oder *pAmpC*-Gene aufweisen, sondern noch weitere Resistenzgene gegen andere Antibiotikaklassen tragen. Sind die Keime gegen mehr als drei unterschiedliche Antibiotikaklassen resistent, spricht man von einer Multiresistenz und die Behandlungsmöglichkeiten von durch derartige Keime verursachten Infektionen sind stark eingeschränkt<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Kronenberg et al. Temporal trends of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in in- and outpatients in Switzerland, 2004 to 2011. Euro Surveill 2013;18(21). pii:20484

## **2. Wie häufig kommen ESBL/AmpC in der Schweizer Nutztierpopulation vor?**

Seit 2011 werden im Rahmen des nationalen Monitorings auch systematische Untersuchungen von Kot- bzw. Zäkumproben auf ESBL- und pAmpC- Beta-Laktamase-produzierende *E. coli* bei Mastpoulets, Schlachtschweinen und Schlachtkälbern durchgeführt. Seit 2014 wird dabei ein EU-weit harmonisiertes, selektives Nachweisverfahren angewendet.

Nutztiere sind in der Regel nur Träger von ESBL-/pAmpC-produzierenden *E. coli*, zu Erkrankungen kommt es sehr selten.

Situation bei Schlachtschweinen: Im Kot, bzw. Zäkuminhalt von Schweizer Schlachtschweinen wurden im Jahr 2017 in 17.6% der Proben ESBL/pAmpC- produzierende *E. coli* nachgewiesen. Im Jahr 2015 waren noch 25.7% der Proben positiv.

Damit sind die Nachweiszahlen bei Schweizer Schlachtschweinen deutlich gesunken<sup>2</sup>.

Situation bei Schlachtkälbern: Bei Schweizer Schlachtkälber sank die Nachweisrate von 37.6% im Jahr 2015 auf 33.2% im Jahr 2017.

Situation bei Mastpoulets: Mastpoulets gehören nicht nur in der Schweiz, sondern auch in der EU zu der Nutztierart, bei welcher mit Abstand die höchsten Prävalenzen von ESBL-/pAmpC-produzierenden *E. coli* nachgewiesen werden. In der Schweiz wurden 2014 in 41.8% der untersuchten Mastpouletherden ESBL/pAmpC-produzierende *E. coli* nachgewiesen. Diese Nachweisrate erhöhte sich auf 52.4% im Jahr 2016.

Es gibt mehrere Hypothesen, die das hohe Vorkommen dieser multiresistenten Bakterien im Mastgeflügel erklären könnten. Zum einen scheint die Verbreitung über den Tier- und Eierhandel eine Rolle zu spielen. In einigen Ländern wurden in der Vergangenheit Eier oder Eintagsküken zur Prophylaxe mit modernen Cephalosporinen behandelt. Diese Praxis führte zu einem starken Selektionsdruck hin zu multiresistenten Bakterien. Diese Art der Behandlung wurde in der Schweiz nie praktiziert. In einer Studie konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die für die Bruteier-Produktion in die Schweiz eingeführten Elterntiere bereits Träger von ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* sind und diese an ihre Küken weitergeben können.

Mastpoulets können aber auch während der Aufzucht mit den heute bereits in Wildtieren, Wildvögeln und der Umwelt vorhandenen ESBL/pAmpC-produzierenden Darmbakterien in Kontakt kommen und von diesen besiedelt werden. Durch den Einsatz von Antibiotika kann die Selektion dieser resistenten Bakterien gefördert werden und sich damit in einer Herde und deren Umgebung weiter ausbreiten.

## **3. Können ESBL/pAmpC-produzierende E. coli für Menschen gefährlich werden?**

Man muss zwischen einer Besiedelung mit ESBL-produzierenden Darmbakterien und einer Infektion mit ESBL-produzierenden Keimen unterscheiden. Die meisten dieser Bakterien sind harmlose Darmbewohner, die keine Krankheiten verursachen. Unter gewissen Umständen können solche Darmbakterien aber Infektionen verursachen und Krankheiten auslösen, wie zum Beispiel Harnblasen- oder Darmentzündungen. Besitzen die krankheitsauslösenden Bakterien eine ESBL/pAmpC-Resistenz können sie nur noch sehr schwierig mit Antibiotika behandelt werden.

## **4. Können ESBL/pAmpC-produzierende E. coli von Mensch zu Mensch übertragen werden?**

Da gesunde Menschen ESBL/pAmpC-produzierende *E. coli* auf sich tragen können, ist eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich. Dies tritt insbesondere in Spitälern und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens auf.

Es konnte gezeigt werden, dass Menschen insbesondere während (Ferien-)Aufenthalten in Asien und Afrika mit ESBL/pAmpC-produzierenden Keimen kolonisiert werden können.

---

<sup>2</sup> Swiss Antibiotic Resistance Report 2018

## **5. Was können Tierhalter tun, um das Vorkommen von ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* in ihren Betrieben zu reduzieren?**

Da man nicht genau weiss, wie sich diese Bakterien und damit die Resistenzen in der Umwelt und unter den Tieren verbreiten, sind derzeit keine Massnahmen bekannt, die es einem Tierhalter ermöglichen, seinen Bestand mit Sicherheit frei von ESBL-/pAmpC-produzierenden *E. coli* zu halten. Dennoch gibt es verschiedene Möglichkeiten, das Risiko zu vermindern.

Generell ist die Senkung des Antibiotikaverbrauchs nachweislich eine wirkungsvolle Massnahme zur Reduktion von Antibiotikaresistenzen. Präventive Massnahmen wie eine tiergerechte Haltung und ein verbessertes Herdenmanagement erhöhen den Gesundheitsstatus der Tiere und senken damit die Notwendigkeit des Einsatzes von Antibiotika. Durch Impfungen können spezifische Krankheiten vermieden werden.

Daneben ist es wichtig, bei der Tierhaltung die Regeln der guten Hygienepraxis zu beachten, da so die Gefahr der Einschleppung aus der Umwelt sowie der Übertragung von einer Herde auf die nächste verringert wird.

## **6. Kann man sich über Lebensmittel mit ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* anstecken?**

Im Rahmen der nationalen Antibiotika-Resistenzüberwachung werden seit 2014 auch Frischfleischproben aus dem Detailhandel untersucht. 2014 wurden in 66% der Proben aus Schweizer Pouletfleisch und in 86% der Proben aus ausländischem Pouletfleisch sowie in weniger als 1% der Proben aus Schweizer Rind- und Schweinefleisch ESBL/pAmpC-produzierende *E. coli* nachgewiesen. 2016 sanken die Nachweiszahlen auf 41.9% für Schweizer Pouletfleisch und 64.9% bei ausländisch produziertem Pouletfleisch. Die sehr niedrigen Nachweisraten bei Schweizer Schweine- und Rindfleisch wurden auch 2017 bestätigt (0.3%, bzw. 0.7%).

Eine Schweizer Studie konnten zeigen, dass in Fertigsalaten, Sprossen und vorpräpariertem Obst in 5% der Proben ESBL/pAmpC-produzierende Keime nachweisbar waren<sup>3</sup>.

ESBL/pAmpC-produzierende Keime können in Lebensmitteln vorkommen und damit kann eine Übertragung auf den Menschen nicht ausgeschlossen werden. Der molekularbiologische Vergleich von ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* bei Nutztieren, Frischfleisch und Menschen zeigt aber, dass sich diese stark voneinander unterscheiden<sup>4</sup>. Obwohl Pouletherden und Pouletfleisch als mögliche Reservoirs angesehen werden, müssen, stammt die Mehrheit der beim Menschen nachgewiesenen ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* offensichtlich nicht aus dieser Quelle.

## **7. Wie häufig sind Infektionen mit ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* und anderen Bakterien generell bei Menschen in der Schweiz?**

Bis vor wenigen Jahren waren ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien vor allem als Spitalkeime ein Problem. Seit einiger Zeit findet man diese Bakterien aber zunehmend auch ausserhalb des Spitals. Dort werden sie einerseits als normale Darmbewohner bei gesunden Menschen gefunden, andererseits auch als Erreger von Krankheiten, wie zum Beispiel Blasenentzündungen<sup>5</sup>.

Es gibt nur wenige Daten über die Besiedelung von gesunden Personen mit ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien in der Schweiz. Eine in der Schweiz an gesundem Personal in fleischverarbeitenden Betrieben durchgeführte Studie hat bei einem Anteil von 6% der Personen ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien gefunden<sup>6</sup>.

<sup>3</sup> Nüesch-Inderbini et al. Assessment of the Prevalence of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Ready-to-Eat Salads, Fresh-Cut Fruit, and Sprouts from the Swiss Market, *J Food Prot.* 2015 Jun;78(6):

<sup>4</sup> Lazarus et al. Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb 1;60(3):439-52. doi: 10.1093/cid/ciu785. Epub 2014 Oct 9.

<sup>5</sup> Kronenberg et al. Temporal trends of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in in- and outpatients in Switzerland, 2004 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18(21). pii:20484

<sup>6</sup> Geser et al. Molecular identification of extended-spectrum-beta-lactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3): 1609–1612.

Eine weitere Studie an 291 Hausarztpatienten konnte bei 5% eine Besiedlung des Darms mit ESBL-produzierenden Bakterien nachweisen<sup>7</sup>

## **8. Wie kann man sich vor einer Ansteckung mit ESBL/pAmpC-produzierenden Bakterien schützen?**

ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien führen vorab in Spitälern zu Problemen, wo häufig Kontakte zwischen kranken Personen und dem Pflegepersonal stattfinden. Über den Kontakt mit infizierten oder besiedelten Menschen (Schmierinfektionen) oder mit verunreinigten Gegenständen können diese multiresistenten Bakterien übertragen werden. Entsprechende Hygienemassnahmen, wie Händereinigung und Desinfektion, sind hier zentral, um die Verbreitung möglichst einzuschränken.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch kann auch ausserhalb des Spitals stattfinden – auch hier ist das regelmässige und gründliche Händewaschen eine der wichtigsten Massnahmen, um das Risiko zu verringern.

Um sich vor einer Ansteckung durch Tierkontakt oder durch Lebensmittel zu schützen, gilt es die gleichen Grundregeln der Hygiene zu berücksichtigen, wie sie auch für andere vom Tier auf den Menschen übertragbare Krankheiten gelten:

- Nach dem Kontakt mit Tieren sollen die Hände gründlich mit Seife gewaschen werden.
- Fleisch soll vor dem Verzehr genügend erhitzt werden (mind. 2 Minuten auf 70°C), insbesondere Hackfleisch und Geflügelfleisch müssen vollständig durchgegart werden.
- Direkter oder indirekter Kontakt von rohem Fleisch oder Fleischsaft mit genussfertigen Speisen, die nicht mehr erhitzt werden, ist zu vermeiden.
- Leichtverderbliche Lebensmittel wie Fisch, Fleisch, Milch, etc. sind nach dem Einkaufen so schnell wie möglich kühl zu lagern.
- Roh verzehrte Gemüse und Obst vor dem Verzehr waschen oder schälen.

Weitere Informationen zur Hygiene im Umgang mit Lebensmitteln sind auf der Homepage des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen veröffentlicht. Auch finden sich entsprechende Hygieneregeln auf allen Geflügelfleischpackungen.

## **9. Was unternimmt das BLV gegen ESBL/pAmpC-produzierende Bakterien in Tieren und Lebensmitteln?**

Die Untersuchungen zum Vorkommen von ESBL-/pAmpC-produzierenden *E. coli* in gesunden Tieren im Schlachthof und bei Fleischproben aus dem Detailhandel werden weitergeführt. Da es bezüglich Verbreitung von ESBL-/pAmpC-produzierenden *E. coli* noch viele offene Fragen gibt, unterstützt das BLV weiterhin Forschungsprojekte, die insbesondere die Zusammenhänge zwischen ESBL-/pAmpC-produzierenden *E. coli*, die in Tieren, Menschen und Lebensmitteln gefunden werden, weiter erforschen.

Das BLV steht im Austausch mit Behörden und Experten aus allen betroffenen Bereichen (Mensch – Tier – Landwirtschaft – Umwelt) und beteiligt sich an der Erarbeitung einer gemeinsamen nationalen Strategie Antibiotika-Resistenz (StAR). Diese Zusammenarbeit wird es bei der Umsetzung der Strategie ermöglichen, die Überwachung der Situation in allen Bereichen zu verbessern und die Massnahmen gegebenenfalls anzupassen, wenn sich eine Änderung des Risikos abzeichnet.

---

<sup>7</sup> Nuesch-Inderbini et al. Cross-sectional study on fecal carriage of Enterobacteriaceae with resistance to extended-spectrum cephalosporins in primary care patients. *Microb Drug Resist* 2013; 19(5): 362–369