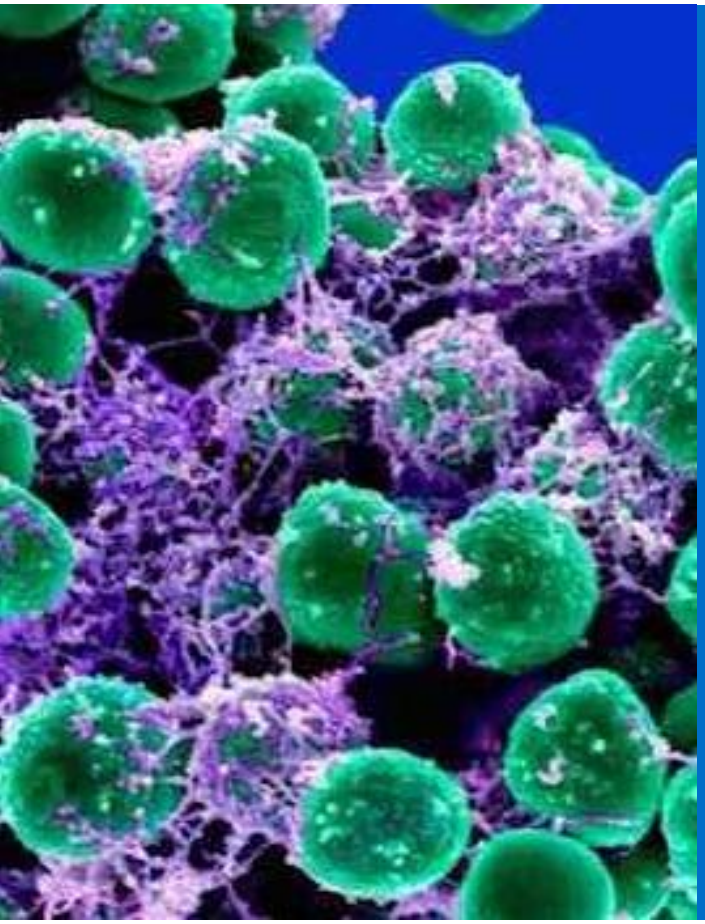
PROTECTING HEALTH
ASSESSING RISKS
THE PUBLIC HEALTH INSTITUTE 125

ROBERT KOCH INSTITUT



Das One Health Dilemma: Resistenzübertragung zwischen Mensch und Tier

Dr. Christiane Cuny
29.11.2016, Berlin

„Das Leben gehört dem Lebendigen an, und wer lebt, muss auf Wechsel gefasst sein.“

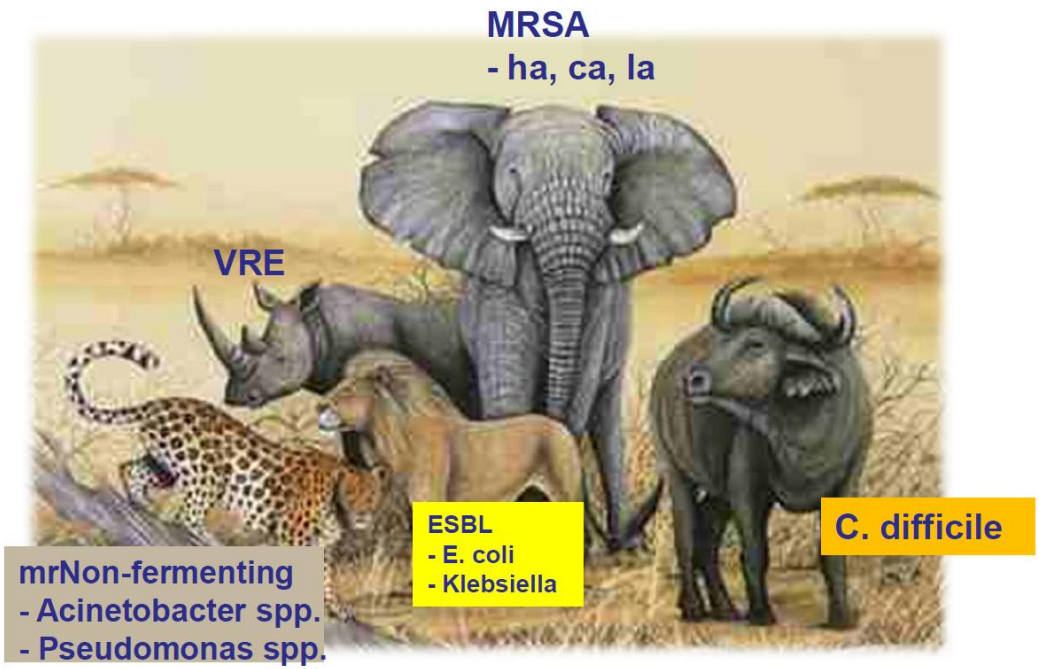
(Johann Wolfgang von Goethe)

ROBERT KOCH INSTITUT

Als Dilemma (Synonym Zwickmühle) **wird eine Situation bezeichnet , die zwei Möglichkeiten der Entscheidung bietet, welche nur für jeweils eine der beiden Seiten positiv ist.**

Mit dem One Health Konzept gibt es kein Dilemma!

„The big Five“



Aktuelle Problematik

- Keime, die ursprünglich vor allem ein **Problem in der Humanmedizin** waren, werden im zunehmenden Maße auch **bei Tieren** nachgewiesen (MRSA , ESBL,…)
- dabei sind es **nicht primär pathogene** (krankmachende) Bakterien
- sie verursachen schwere behandlungsassoziierte Infektionen (Sepsis) in medizinischen Einrichtungen mit **eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten**

Welche MRSA breiten sich aus?

„Kann es wohl einen größeren Widerspruch geben als eine Spitalkrankheit, ein Übel, welches man erst da bekommt, wo man sein eigenes loszuwerden gedenkt."
Johann Peter Frank (1745 –1821)

Livestock-associated (LA)-MRSA,
Nachweise mit/ ohne Assoziation zum Nutztiersektor,
Prävalenz **>30%** bei Aufnahmescreenings in nutztierdichten Regionen in DE

Hospital-acquired (HA)-MRSA,
insbesondere BK-MRSA
(CC5, CC22)

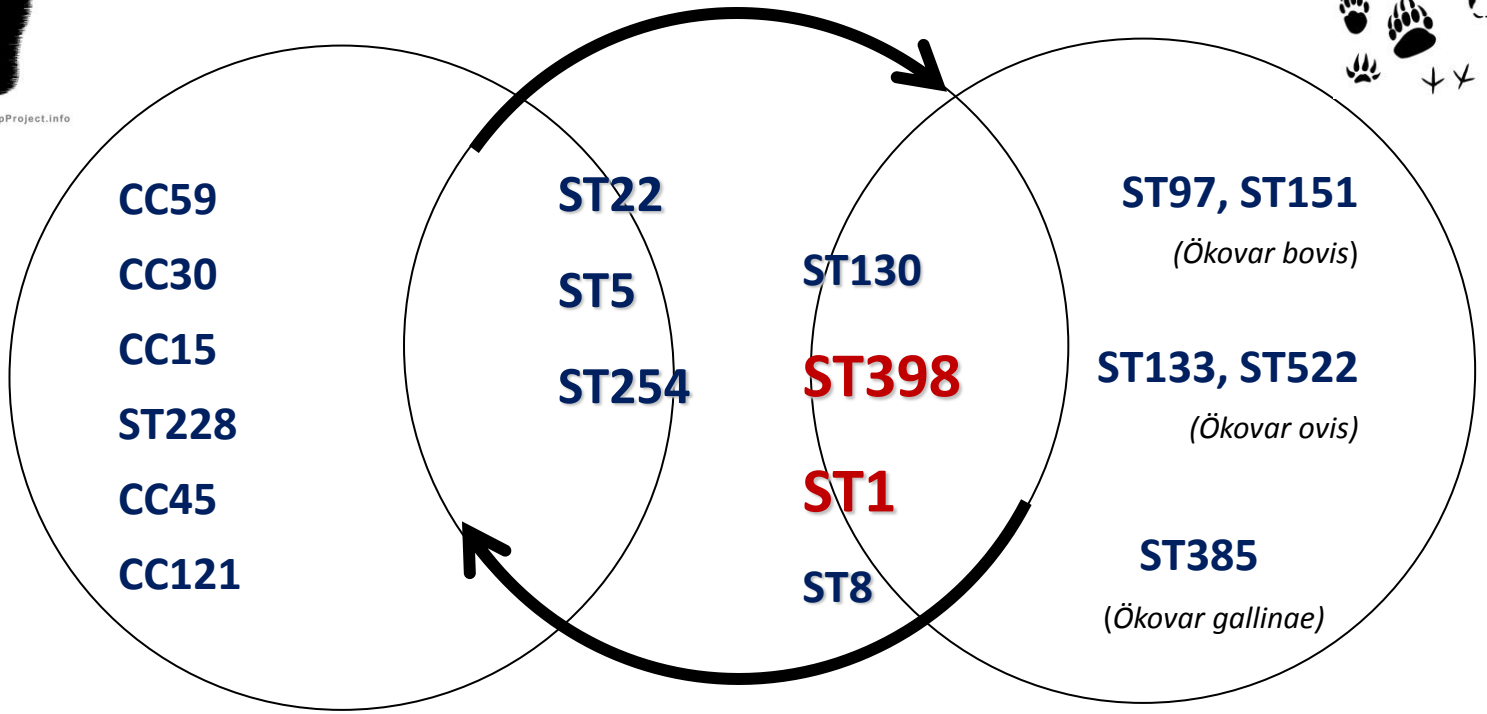
PVL-positive
Community-acquired (CA)-MRSA,
< 3% aller MRSA,
ambulante Nachweise aus Haut-Weichgewebeinfektionen
(CC8, CC80)

ONE WORLD –
ONE HEALTH

MRSA- eine interdisziplinäre Herausforderung

Verbreitung von klonalen Linien/ klonalen Komplexen
bei Menschen und Tieren

Verlust der Wirtsspezifität



bisher nur beim Menschen

Wirtsadaptation

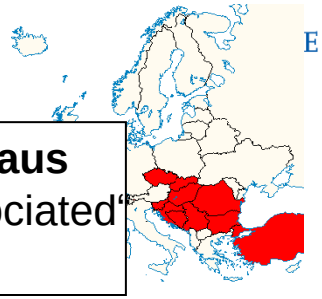
bisher nur beim Tier

MRSA ST1, *spa*-Typ t127

ERT KOCH INSTITUT

Gesellschaft
„community-acquired“
MRSA

- Panton-Valentin-Leukozidin (*luk*S-*luk*F, Phage)
- Enterotoxine / Superantigene (*seh*)
- familiäre Häufung



Krankenhaus
„hospital-associated“
MRSA

***S. aureus* / MRSA ST 1 -t127**
besitzt **KEINE** ausgeprägte
Wirtsspezifität

Molecular characterization of spa type t127, sequence type 1 methicillin-resistant Staphyloccocus aureus from pigs

Alessia Franco et al., JAC, 2011; 66(6):1231-5.

Nachweise bei Pferden sowie deren Kontaktpersonen an der Vetmed. Uni Wien

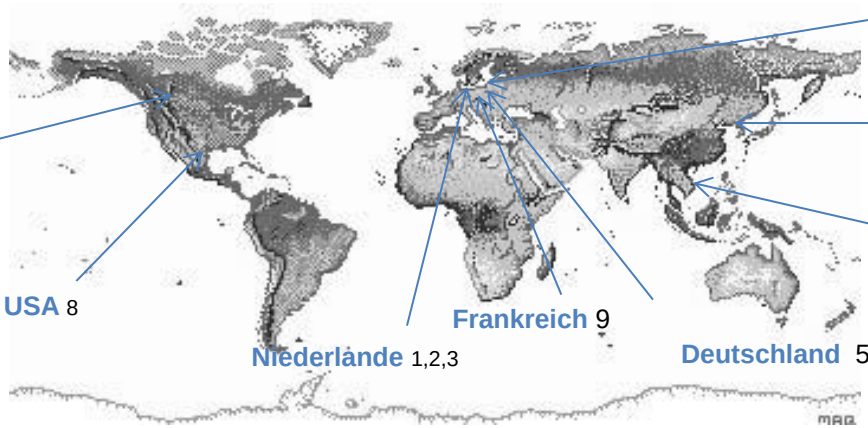
- *spa*-Typ t127
- SCC*mec* IV
- Resistenzphänotyp:
  PEN, OXA, **GEN,** ERY, OTE, CIP, SXT, OXA/SU

(Cuny et al., Microb. Drug Res. 2008; 14(4))

Nachweis als Infektionserreger bei Tieren

Mastitis bei Rindern in Ungarn
Juhasz-Kaszanyitzky et al., EID, 2007; **13**: 630-632

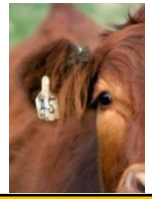
Der Weg vom „NT“-MRSA→ „ Schweine“-MRSA→ zum LA-MRSA CC398



1) Voss et al. 2005
2) de Neeling et al. 2007
3) van Duijkeren et al. 2007
4) Guardabassi et al. 2007
5) Meemken et al. 2008
6) Tenhagen et al. 2008
7) Khanna et al. 2007
8) Smith et al. 2008
9) Armand-Lefevre et al. 2005
10) Sergio et al. 2005
11) Willems et al. 2007
12) Wagenaar et al. 2009

Prevalence of MRSA types in slaughter pigs in different German abattoirs
B-A. Tenhagen et al., Veterinary Record. 2009;165:589-593

Clusters of Infections in Horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a Veterinary Hospital
Christiane Cuny et al., Microbial Drug Resistance. December 2008, 14(4):310.



Characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 from cases of bovine mastitis
Andrea Feßler et al**.,** Journal of Antimicrobial Chemotherapy Volume65, Issue4

Nasal Colonization of Humans with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) CC398 with and without Exposure to Pigs
Christiane Cuny et al., PLoS ONE 2010 ;4(8)

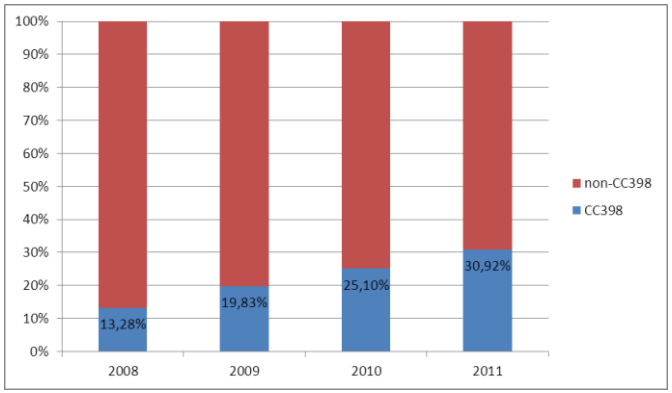
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in food production animals
Vanderhaegen W. et al., Epidemiol.and Infect. 2010;138:5

efsa
European Food Safety Authority

MRSA CC398 as an emerging cause of human infections in Germany
Köck R et al., Abstract number: P835, Milan 2011

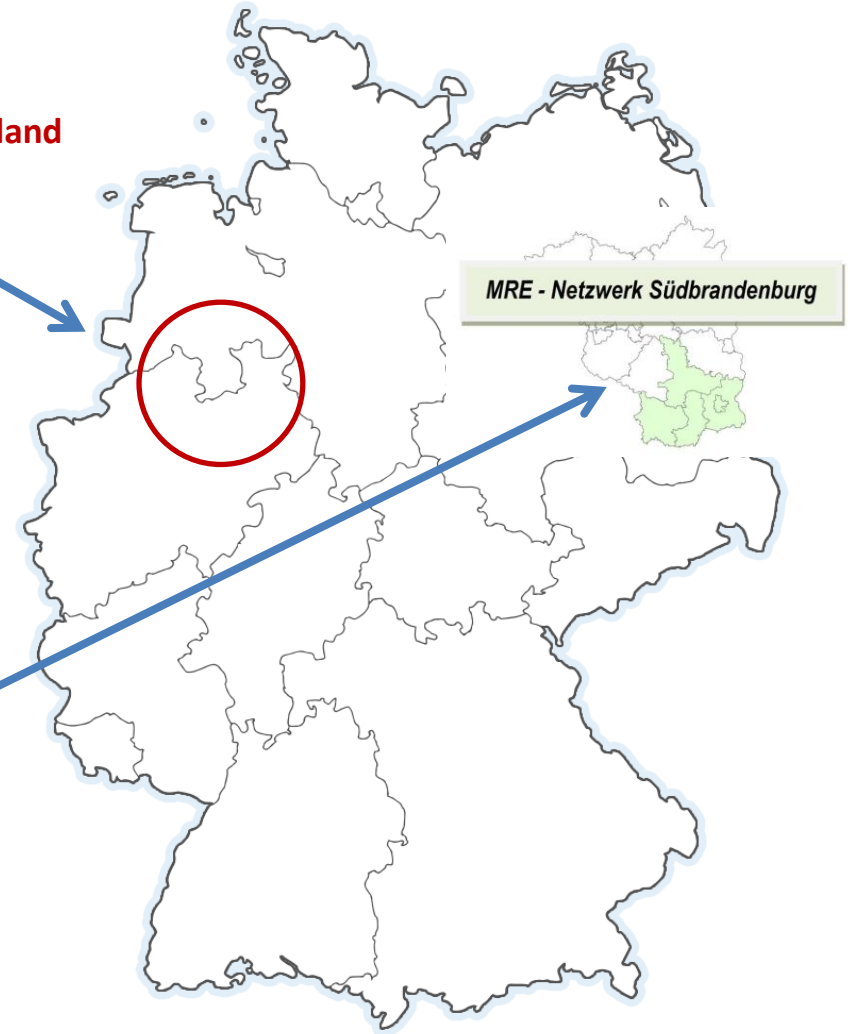
Nachweis von LA-MRSA CC398 bei Aufnahme in Krankenhäuser (Aufnahme-Screening)

ROBERT KOCH INSTITUT



Quelle: Köck et al., Plos One 2013;
Schaumburg et al., JCM 2012

Region Münsterland



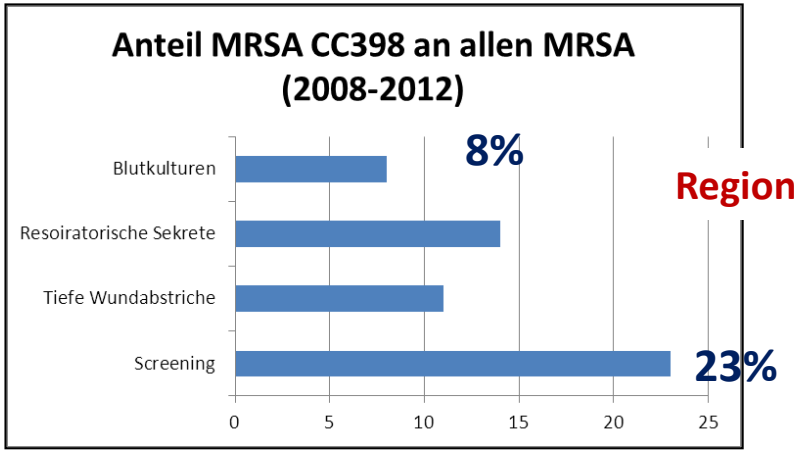
MRE-Netzwerk Südbrandenburg
(13.855 Patienten)

MRSA Nachweise insgesamt:	0.77 %
Anteil an LA-MRSA:	10.3 %
LA-MRSA-Nachweise insgesamt:	**0.08 %**

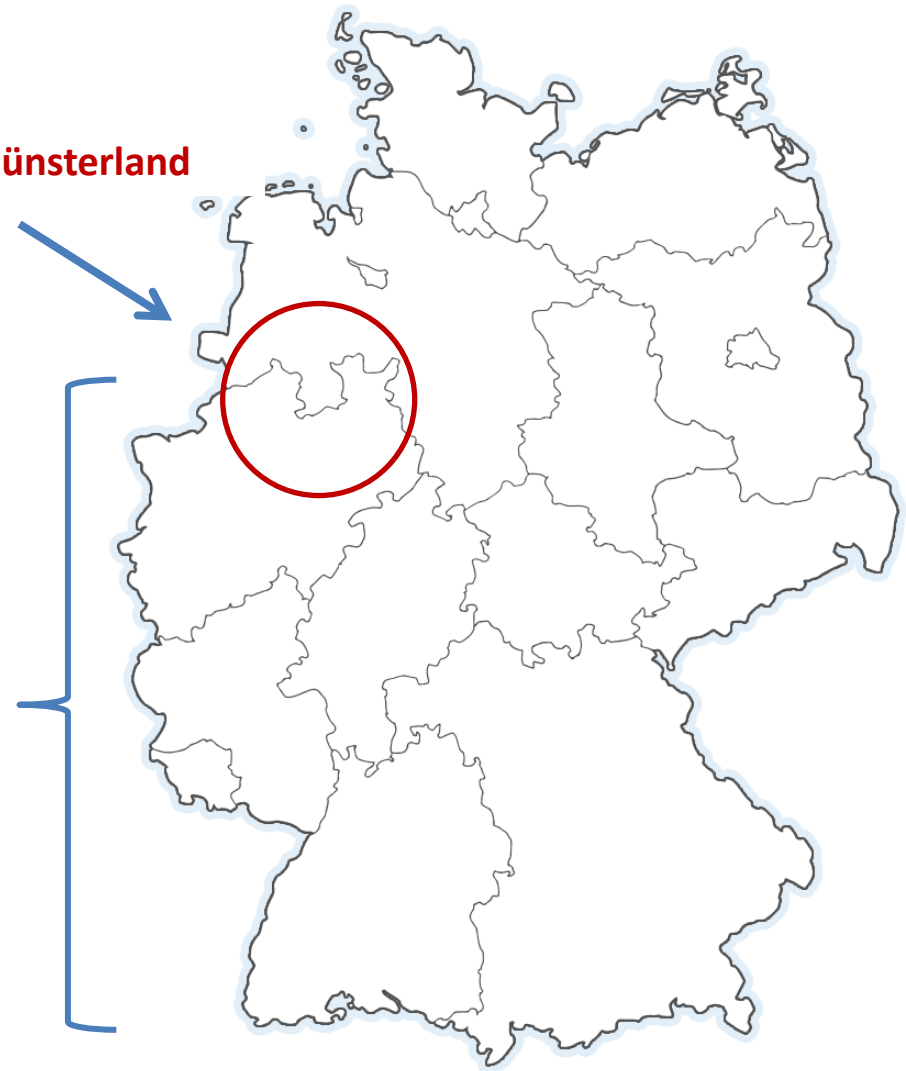
Quelle: Dr. Martina Pohle
Gesundheitsamt Landkreis Oberspreewald/ Lausitz
Moderatorin im MRE- Netzwerk Südbrandenburg

Anteil LA-MRSA CC398 an allen MRSA aus Infektionen in Krankenhäusern

ROBERT KOCH INSTITUT



(Quelle: Köck et al., Plos One 2013; Schaumburg et al., JCM 2012)



Bundesrepublik Deutschland insgesamt:

Anteil LA-MRSA unter allen MRSA-Einsendungen aus **Infektionen** beim Menschen: **2 – 3%,** dabei **1,8 %** aus **Blutkulturen**

(Quelle: NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, RKI Wernigerode, Layer et al., Epi.Bull., 2013)

BERT KOCH INSTITUT

Gewerbeaufsicht in Niedersachsen

Schwere Erkrankung eines Landwirts durch Infektion mit MRSA-ST398

Eine Kasuistik aus dem Gewerbeärztlichen Dienst in Niedersachsen

Stefan BAARS[1], Irma POPP

Kurzfassung

Die Infektion mit Livestock-associated-MRSA führte bei einem Landwirt aus der Schweinemast zu einem intraspinalen Abszess mit inkomplettem Querschnitt und unvollständiger Restitution. Mit schweren Erkrankungen durch Livestock-associated-MRSA muss bei Beschäftigten in der Tierproduktion gerechnet werden.

Kontakt zur konventionellen Tiermast

Landwirt B. (*1969), führt seit 22 Jahren gemeinsam mit seinem Vater einen **Schweinemastbetrieb** (120 Zuchtsauen, 450 Mastschweine) im Südwesten Niedersachsens.
Keine relevanten Vorerkrankungen. Lau letzungen (z. B. Schnittverletzungen), die ab und zu mit einem Pflaster abgedeckt wurden.

01.03.2010 notfallmäßige stationäre Aufnahme wegen Kollaps bei seit 10 Tagen bestehendem, **mit Doxycylin behandeltem, pulmonalen Infekt**. Schweinetypischer MRSA (Spa-Typisierung als t001, Untergruppe des MRSA-ST398) in Blutkultur.

04.03.2010 akute Paraplegie der Beine, Hypästhesie ab TH9 abwärts, Pyramidenbahnzeichen pos., Meningismus, Harn- und Stuhlinkontinenz. MRT: ausgedehnter **intraspinaler Abszess BWK1 – BWK6** mit Kompression des thorakalen Myelons.

05.03.2010 mikrochirurgische Dekompression mittels **Laminektomie** und Abszessentfernung, wenige Tage nach OP beginnende Willkürmotorik der Beine.

22.03.-27.05.2010 Frührehabilitation bei sensiblem Querschnitt Höhe TH11, hochgradiger Paraparese der Beine und neurogener Blasenentleerungsstörung.

Ergebnis: in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf Fremdhilfe angewiesen, Gehen mit Rollator möglich. Für längere Wegstrecken Rollstuhl erforderlich.

Ergebnis: t 1 km/h), in den Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig, Rückkehr in den Beruf zurzeit nicht möglich.

05.03.2011 Gehfähigkeit auch für längere Spaziergänge, aber eingeschränktes Gangbild durch **spastische Tonuserhöhung beider Beine**.

01.08.2011 Neurologisch – psychiatrisches Gutachten: inkomplettes Querschnittssyndrom TH10 mit Parese der Bauchmuskulatur, **spastische Paraparese der Beine**, z. T. mit Kontrakturen im Sinne von Spitzfuß, Hypästhesie und Hypalgesie ab TH10, spastisch ataktisches Gangbild.

Beurteilung: Absturzgefahr auf Leitern und Gerüsten, schweres Heben und Tragen sowie längeres Sitzen (Trecker) nicht möglich, **Arbeitsfähigkeit in der alten Tätigkeit nicht mehr zu erwarten**.

Ergänzung: Beim Vater des Erkrankten wurde ebenfalls eine Kolonisation mit MRSA ST398 nachgewiesen.

Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Hannover
Gewerbeärztlicher Dienst
Am Listholze 74
30177 Hannover
stefan.baars@gaa-h.niedersachsen.de

Klinische Bilder als Folge der Infektion mit MRSA

A Trepanation nach Sinusitis

B Wundheilungsstörung nach Bone-flap- Operation

C chirurgisch behandelte Risslappenwunde mit Abstoßungsreaktion

D osteosynthetische Versorgung einer UK-Fraktur

Quelle: R. Reisinger und C. Cuny; Großtierchirurgie und Orthopädie, Veterinärmedizinische Universität Wien (VUW)

Klinische Bilder als Folge der Infektion mit MRSA

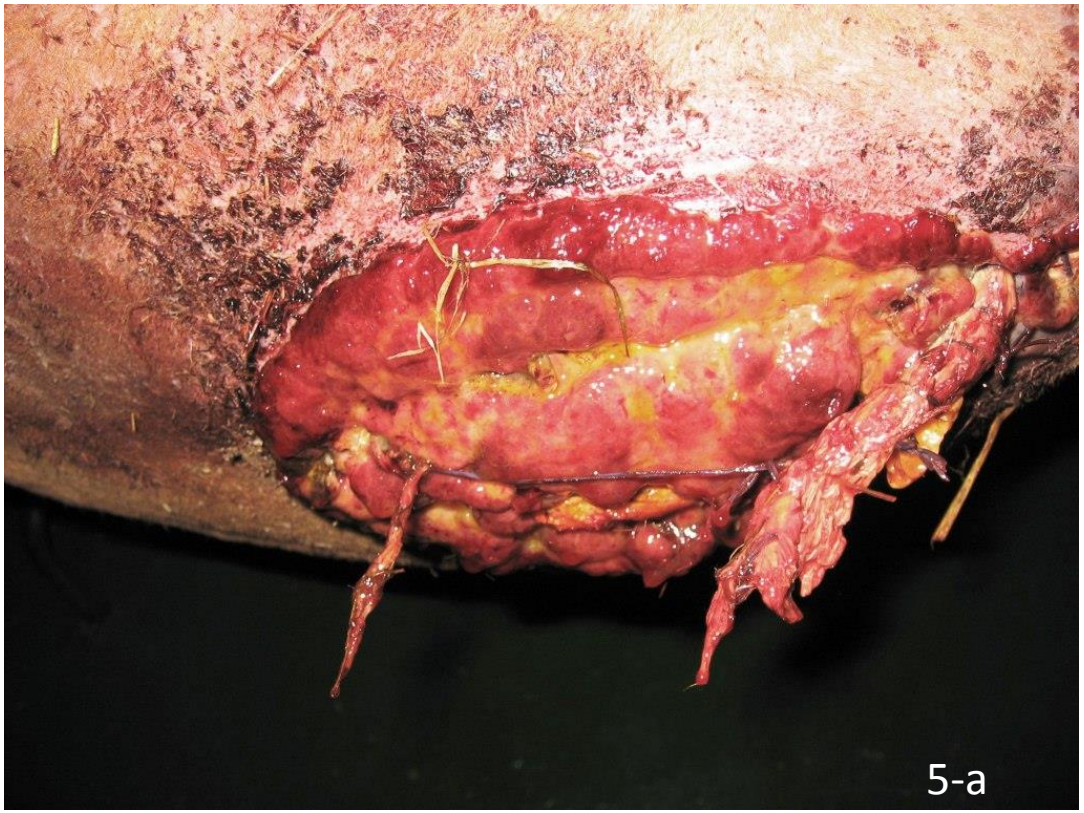


Foto: Dr. W. Scheidemann

5-a massive Nahtdehiszenz einer Laparotomiewunde, 10 d *p.* OP; Faszienfaden und Teile der abgestoßenen Faszie erkennbar (cave: Gefahr des Platzbauches)

Überregionale Ausbreitung
ganz bestimmter MRSA-Stämme in Pferdekliniken

ROBERT KOCH INSTITUT

- ST8, t064 (t008), IV, GEN
- ST254, t036, IV, GEN
  t009, IV, GEN
- ST398, t011, IV, GEN
  t6867,IV, GEN

MICROBIAL DRUG RESISTANCE
Volume 14, Number 4, 2008
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/mdr.2008.0845

Clusters of Infections in Horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a Veterinary Hospital

Christiane Cuny,[1,2] Birgit Strommenger,[1] Wolfgang Witte,[1] and Christian Stanek[2]

During 2006 and 2007 small clusters of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in horses were recorded in different clinical departments of a veterinary university. The infections were caused by different MRSA clones (ST1, ST254, and ST398). In the same time, nasal colonization of veterinarians, veterinary personnel, and students was observed indicating transmission to humans.

ROBERT KOCH INSTITUT

S. aureus / MRSA-Nachweise bei Kontaktpersonen (n=349) in Pferde-und Großtierkliniken

Tier-kliniken in DE	Anzahl Pro-banden	Nachweise für MSSA								Nachweise für MRSA									% Anteil MRSA
		CC30	CC45	CC5	ST15	ST7	ST9	CC398	and.	CC398			CC22	ST1	ST254		ST1660	ST8	
										t011	t034	and.			t009	t036			
A 2008/9	**18**		1	2		1			3	2						2			**22%**
B 2012/13	**31**	1			1				2						3				**9,7%**
C 2013	**50**		3	1		1			1	3	1								**22,3%**
2014	**63**	2	3		1	2				12	2	9							
D 2013	**48**	3	1	1	1				2	2	1	1							**19,2%**
2014	**20**	1	1			1				5	1								
E 2016	**37**								1			9							**24,3%**
F **2013**	**12**		1					3		1									**8,3%**
G **2013**	**50**	1							2	5	3								**16%**
H **2012**	**20**		1						1	2	1	2							**25%**

ROBERT KOCH INSTITUT

Der (lange) Weg von der Kolonisation zur „Infektion“

MRSA- Nachweise bei Pferden
eine interdisziplinäre Herausforderung

ROBERT KOCH INSTITUT

- Prävalenz der **nasalen *S. aureus*-Besiedlung** bei Pferden in der Community wird mit **0-12%** beschrieben[1-3]
- Besiedlungrate mit **MRSA** bei **hospitalisierten Pferden** liegt bei **5.3 -16%**[4,5,6]

Quelle: VUW

- Jährlich ereignen sich etwa **30 000 - 40 000 Reitunfälle**, deren Opfer ärztlich behandelt werden müssen.
- **Reitsport** zählt zu den **fünf verletzungsreichsten Sportarten** in Deutschland
- **1,6 - 1,7 Mio**. Reitern, Fahrern und Voltigierern in DE
- 1,2 Mio. Pferde und Ponys
  (Quelle: Statistischen Bundesamts, der Versicherungen, Tierseuchenkassen)
- Pferdebestand weltweit > 60 Mio. Pferde
  (Quelle World Conservation Monitoring, einer internationalen Datenbank für Naturschutz)

Quelle: St.Georg.de

1. Burton et al (2008) Can. Vet. J. 49(8)
2. Vengust et al (2006) Let Appl Microbiology 43(6)
3. Weese (2005) JAVMA 226(4)
4. Van den Eede et al (2009) Vet. Microbiology 133(1-2)
5. Weese et al (2006) JVIM 20(1)
6. Cuny et al (2008) Microb. Drug Res 14(4)

Fallbericht

- Hr. B. (Dachdeckermeister, 54J. , keine Grunderkrankungen) wird aufgrund von Kreislaufproblemen am 22.12.2015 stationär aufgenommen

- 5 Tage nach KH-Aufnahme entwickelt sich eine Haut-Weichgewebeinfektion an der Infusionsstelle, ein Abszess muss gespalten werden

- nach massiver Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Sepsis-Symptomatik erfolgt die Initialtherapie mit Linezolid (2mg/ml-Infusionslösung, 2x300ml i.v.) über 14d

- aufgrund der Feiertagssituation wurden leider keine Blutkulturen vor Therapiebeginn entnommen, sondern erst Anfang Januar 2016:

  mit negativem Ergebnis

- <u>Mikrobiologie</u>: nasales Trägertum mit LA-CC398

- Herr B. ist weder Landwirt noch Tierarzt
- er lebt im ländlichen Umfeld, hat aber **keinen Kontakt zur industriellen Tiermast**

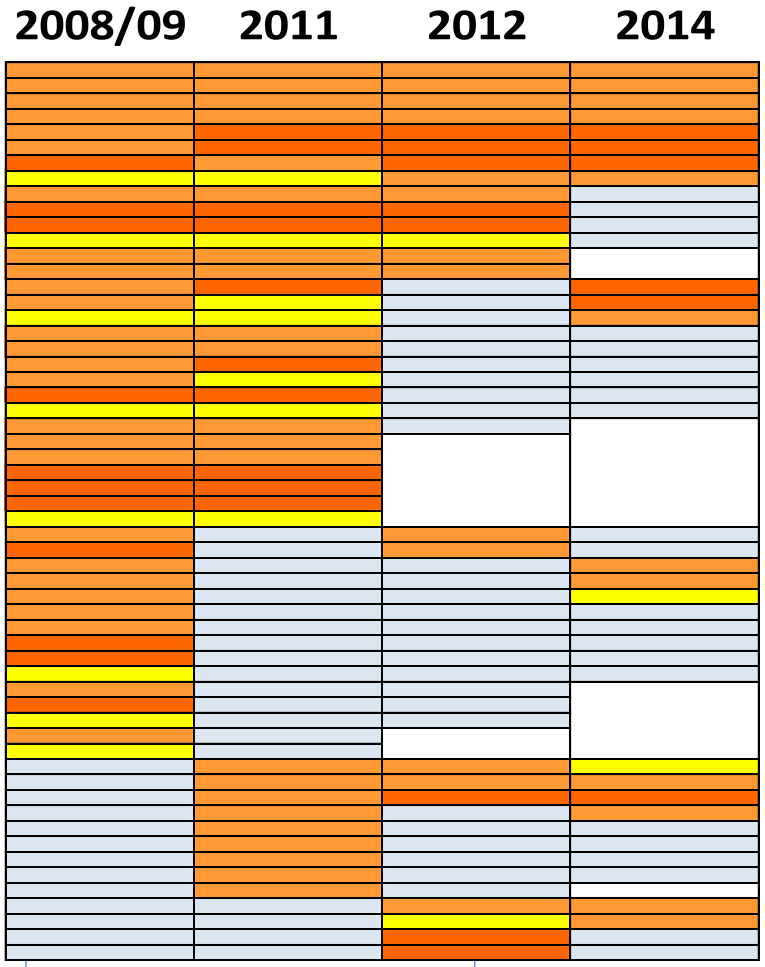
Kontakt zu Heim-und Hobbytieren

- seine Frau und Tochter sind **Reiterinnen** und im **Besitz zweier Pferde**
- ein Pferd musste vor mehreren Wochen über einen längeren Zeitraum tierärztlich behandelt werden. Tierarzt ist Großtierpraktiker!
- **Frau und Tochter** von Herrn B. sind ebenfalls mit **LA-CC398 nasal kolonisiert**

ROBERT KOCH INSTITUT

Persistence and accumulation of nasal colonization with livestock-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among participants of veterinary congresses and their household members:

a prospective cohort study, Germany 2008 to 2014



t011
t034
other spa type
no LA-MRSA
not tested

- 4/31 **(13%)** der Tierärzte sind permanent kolonisiert
- 21/ 185 **(11%)** haben einen MRSA-Träger im Haushaltskontakt
- Die **Kolonisation** mit LA-MRSA CC398 kann **transient bis persistent** sein
- Der **Kontakt zu MRSA-Trägern im häuslichen Umfeld ist ein Risikofaktor** für den Erwerb

(Jan Walther et al., 2015, PlosONE)

Mensch zu Mensch Übertragung von LA-MRSA CC398

„Einschleppen“ in ein Krankenhaus und Krankenhausinfektion, im Juni 2012

Großtierklinik für Geburtshilfe
Gynäkologie und Andrologie
(Mitteldeutschland)
LA-MRSA CC398 bei Tieren

↓

Tierarzt Dr. H.,
nasale Kolonisation mit
LA-MRSA CC398

↓

Schwangere Ehefrau
nasale Kolonisation mit
LA-MRSA CC398

→

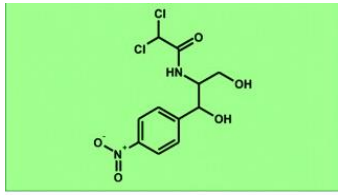
Berufsrisiko: Großtierpraktiker

Frühgeborenes Kind mit schwerer Grunderkrankung **und Wundinfektion**

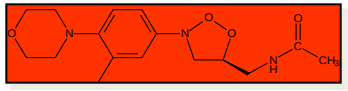
„Wirts-Adaption“ des LA-MRSA CC398 durch Erwerb von Genen, die für Immunabwehrfunktionen kodieren

weiterbestehende Besiedlung mit LA-MRSA CC398 im Nasen/Rachenraum **über 8 Wochen** hinausgehend

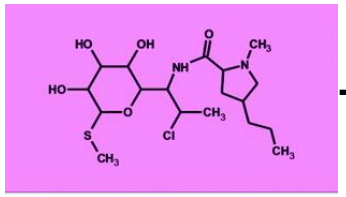
cfr-Gen vermittelte Linezolidresistenz in Staphylokokken



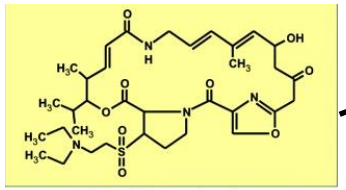
Chloramphenicol



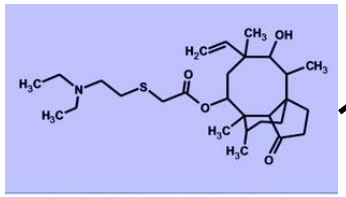
Linezolid



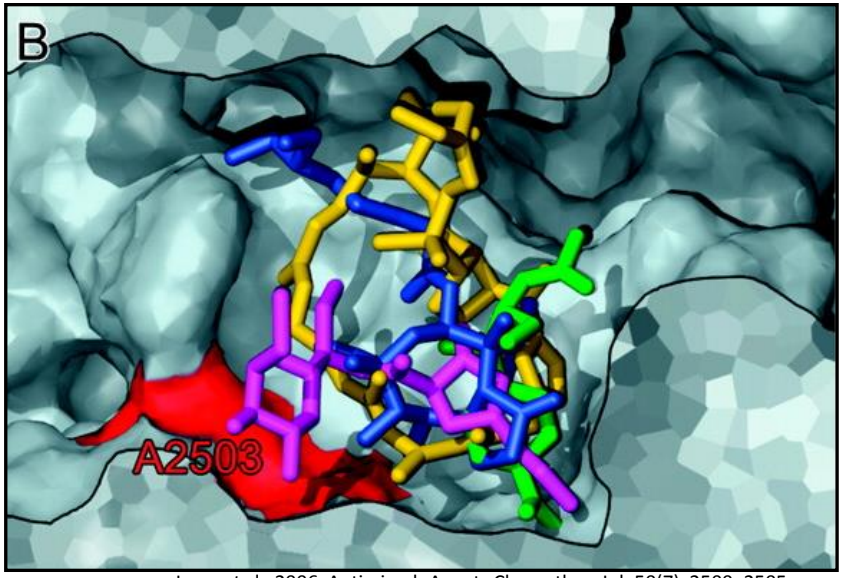
Clindamycin



Dalfopristin



Tiamulin



Long *et* al., 2006. Antimicrob Agents Chemother. Jul; 50(7): 2500–2505.

- Linezolid bindet an das Peptidyltransferase-Zentrum der großen UE des bakteriellen Ribosoms
- ***Cfr*-Gen** kodiert für eine Methyltransferase, die Adenin an der Position A2503 der 23S rRNA methyliert und somit die Bindung von Linezolid verhindert → übertragbare Resistenz
- Methylierung verleiht Resistenz gegen 5 Antibiotikaklassen → **PhLOPS** Phänotyp
  Phenicole, Lincosamide, Oxazolidinone, Pleuromutiline, Streptogramin A

Cfr –Gen vermittelte Resistenz bei Staphylokokken

- erste Beschreibung von Plasmiden mit positivem *cfr*-Gen Nachweis in Koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS) von Masttieren (Kehrenberg und Schwarz, 2006)
- offensichtlich häufig in China (Wang et al., 2012)
- Einzelbeobachtungen auch bei LA-MRSA CC398 in Europa (Kehrenbereg et al., 2009)
- Auftreten in *S. epidermidis* aus Infektionen bei Menschen in vielen Ländern, Cluster nosokomialer Infektionen
- Nachweis von HA-MRSA ST225 mit *cfr* in Spanien

  Cluster von nosokomialen Infektionen (Sanchez Garcia et al., 2008)

Reservoir von *cfr* bei Tieren
und Übertragung auf *Staphylococcus spp.* beim Menschen ?

Untersuchung landwirtschaftlicher Betrieben zum Auftreten von *cfr* positiven Staphylokokken

Kohorten-Studie bei Menschen und Tieren (2014-2015)

- 3 Anlagen mit Mastbullen-Haltung in LUX **mit** Einsatz von **Florfenicol** (keine anderen Antibiotika)

  - 52 Tiere , 10 Menschjen, 1 Hund
  - 12 Tiere positive CoNS mit *cfr*
  - **keine** Nachweise bei den Menschen und beim Hund

- 16 Anlagen Mastbullen-Haltung in LUX **ohne** Einsatz von **Florfenicol**

  → 142 Tiere, **keine** Nachweise von Staphylokokken mit Linezolid-R

- 8 Schweinemastanlagen im Süden Niedersachsens, DE (Florfenicol-Einsatz?)

  - 67 Tiere, 39 Menschen
  - 3 Anlagen, **11 Tiere** und **1 Mensch** waren **positiv** für CoNS mit *cfr*

Untersuchung auf nasales Trägertum mit Linezolid-resistente CoNS

Kohorten-Studie DE, 2012

Nachweis *cfr*-Gen vermittelter Linezolid-R bei

169 Tierärzten und 263 Haushaltkontakten

- 4/169 (2,3%) der Tierärzte positiv
- 3/263 (1,1%) Familienmitglieder positiv

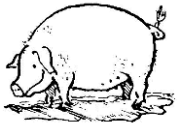
* *In-vitro* konjugative Übertragung der *cfr*-tragenden Plasmide auf *S. aureus*

ROBERT KOCH INSTITUT

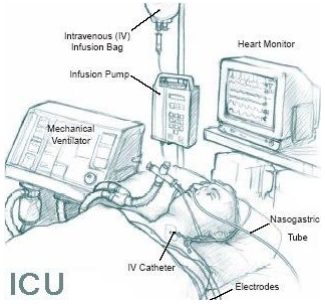
Nachweis von LA-MRSA CC398 mit *cfr*-GEN

(übertragbare Linezolidresistenz)

bei Schweinen und Menschen



junger Schweinemäster(2010) Nürnberg; im nicht ansprechbaren Zustand im Stall vorgefunden…



1 Fall einer Besiedlung

(Kehrenberg et al., 2008)

Schwere Beatmungspneumonie

- langes diagnostisches Intervall aufgrund klass. Mibi (Selektivagar <24Std.)
- vorliegendes Isolat war unerwarteter Weise mit einem *crf*-Gen ausgestattet
- erst die Therapieumstellung auf die Kombination Rifampicin + Cotrimoxazol war erfolgreich

- Eingangsscreening
- Diagnose: MRSA
- Therapie: Linezolid

Übertragung auf HA-MRSA

(Cluster von Krankenhausinfektion mit *cfr-Gen* positivem MRSA in Madrid)

(Sanchez Garcia et al., 2008)

Auftreten von LA-MRSA CC398 bei Patienten in Krankenhäusern ohne Nutztierkontakte

ROBERT KOCH INSTITUT

- Spanien: **21/40 Patienten (52,5 %)**
  (Benito et al., Int J Med Microbiol. 2014; 304: 1228 – 1232)

- Nord-Dänemark: **10/26 Patienten (38%)**
  (Omland et al., Ann Agric Environ Med. 2012; 19(4): 637-640.)

- Niederlande: **352/1738 Patienten (20%) aus nationalen Surveillancedaten**
  (Lekkerkerk et al., 2012)
  6/27 Patienten (22,2 %)
  (Lekkerkerk et al., J Clin Microbiol. 2015; 53:1836- 1841)

- Deutschland: **21/55 Patienten (38%)**
  (Deiters et al., Int J Med Microbiol. 2014; 304: 1226-1232)

→ **50/166 Patienten (30%) eines Klinikums in Niedersachsen**
(eigene noch nicht abgeschlossene Studie)

Mensch zu Mensch Übertragungen ?
Übertragung durch Verarbeitung von Rohfleischprodukten?

ROBERT KOCH INSTITUT

Nachweise von LA-MRSA CC398 in der Lebensmittelkette

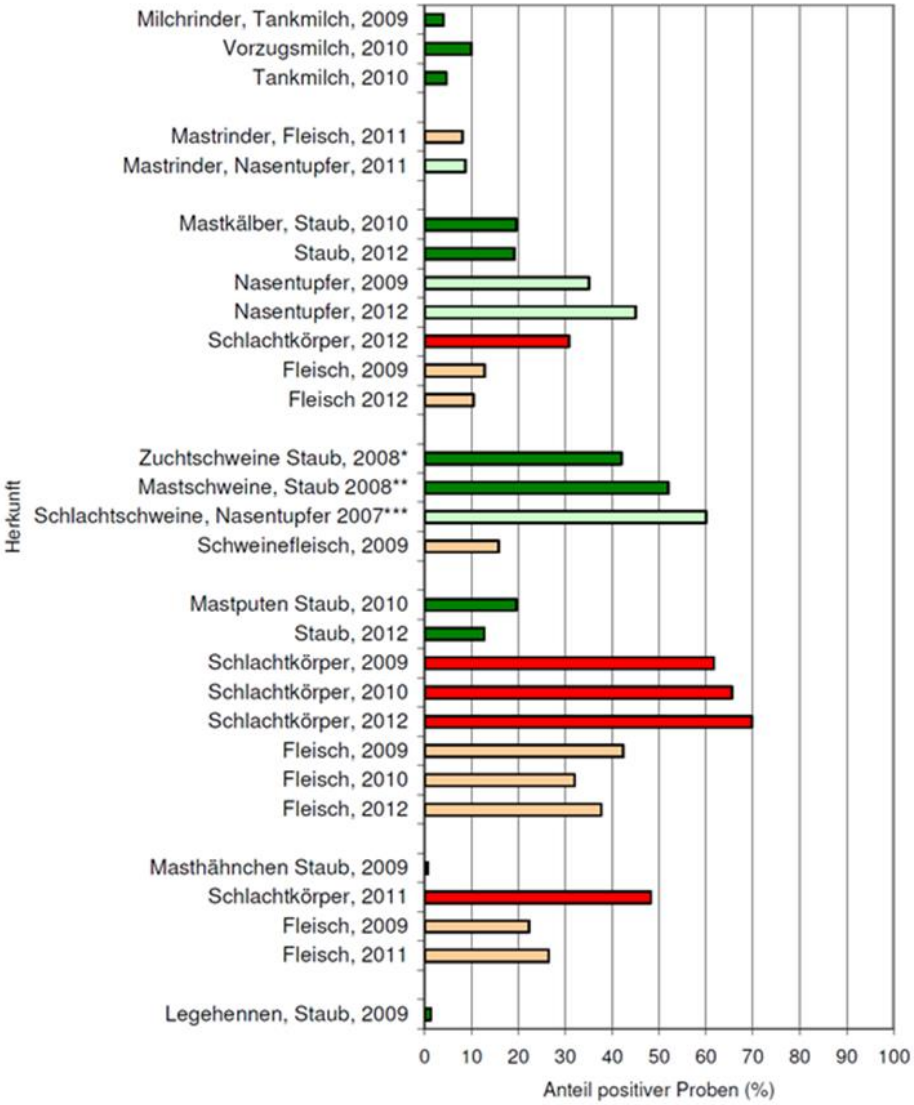


Abbildung 1: Nachweisraten von MRSA in unterschiedlichen Lebensmittelketten.
- Bestände,
- Tiere am Schlachthof,
- Schlachtkörper,
- Fleisch im Einzelhandel.

* BfR 2010, ** Alt et al. 2011, *** Tenhagen et al. 2009

Prävalenz Schlachtkörper > Prävalenz Lebendtier

Prävalenz Lebendtier > Prävalenz auf Fleisch

Häufigkeit von LA-MRSA CC398 aus Besiedlungen bei Beschäftigten von Schweine-Schlachthöfen

Ergebnisse von 2 Studien in den Niederlanden

A. *von Cleef et al., 2010* **B** . *Gilbert et al., 2012*

	A	B
Schweinetransport-Arbeiten	22 %	11,2 %
Amtstierärzte	15 %	
Stall-Arbeiter	6,3 %	
Arbeiter im „schmutzigen Bereich“	14,3 %	6,4 %
Arbeiten im „sauberen Bereich“	0	0
andere Beschäftigte	0	0

Häufigkeit der LA-MRSACC398 -Besiedlung bei Arbeiten in einem Geflügelschlachthof in den Niederlanden

(Mulders et al., 2010)

Arbeit mit lebenden Hähnchen **20 %**

(Einhängen in das Transportband zur Betäubung)

Bildquelle: Schlachthof-transparent.org

Verarbeitung der toten Hähnchen **1,9%**

Erwerb von LA-MRSA beim Menschen durch Kontakt mit Rohfleischprodukten

Studie in den Niederlanden:

regelmäßiger Verzehr von **Mastgeflügel** ist ein **Risikofaktor** für die **nasale Besiedlung** des Menschen mit **LA-MRSA CC398** (OR 2,40).

(Van Rijen et al. PloS One 2013;8(6):e65594.)

Studie in China:

Bei **5** von 99 in der **Fleischverarbeitung** beschäftigten Mitarbeiter von Catering-Firmen **in Hong Kong** wurde eine **nasale Besiedlung** mit **LA-MRSA CC398** nachgewiesen.

(Ho et al., Int J Hyg Envirn Health 2014; 217: 347-353.)

ROBERT KOCH INSTITUT

LA-MRSA CC398 ein „ Mensch gemachtes Problem“

In Gegenden mit hoher Dichte an Tiermast-Anlagen gewinnt LA-MRSA CC398 an Bedeutung als Erreger ambulanter als auch nosokomialer Infektionen

- Nasenabstriche von **125 Wildschweine = keine MRSA-Nachweise**
  (Jagdgebiet: Berlin-Grunewald, Nordharz, NRW)
- Screening bei **58 Landwirten** + **178 Schweinen** auf **24 Biohöfen** (NEULAND e.V.)
  (Cuny C, Friedrich AW, Witte W. (2012) Appl Environ Microbiol. ;78(4):1296-7)
- Keine MRSA-Nachweise bei **131 gesunden Pferden** (Reitpferde, Zuchtstuten, Schlachtequiden)
- Keine MRSA-Nachweise bei **200 erlegten Feldhasen** in NRW

Studie aus den Niederlanden:

- deutlich weniger MRSA-Nachweise in **ökologisch geführten Schweinemastbetrieben (17%)** und bei den Tieren (3%) als in **konventionellen Mastbetrieben (71%)**
  (van de Vijver P. Tulinski, N. Bondt, D. Mevius and C. Verwer. (2013)*Zoonoses and Public Health* ; doi: 10.1111/zph.12076

Schlussfolgerungen zu LA-MRSA

- **Bei der regionalen Planung von konventionellen Mastanlagen muss eine zu hohe Dichte vermieden werden.**

- **Interventionsmöglichkeiten gegen die weite Verbreitung bei Masttieren:**
  - Sanierung der Zuchtlinien
  - Haltungsbedingungen (Strohbettung)
  - Ausbringen einer Konkurrenz Flora

- **Interventionsmöglichkeiten gegen die weitere Übertragung zum Menschen:**
  - Tagen von Staubmasken
  - Basishygiene (Tierärzte)
  - Küchenhygiene

„Mensch bleibt Mensch und Tier bleibt Tier“

Ein soziales Phänomen des späten Industriezeitalters: die „Menschwerdung“ der kleinen Haustiere

89% der Hunde leben in der Wohnung, 68,5% sitzen auf dem Sofa, **53% lecken das Gesicht** des Besitzers und **40% schlafen mit im Bett.**

(Walther B et al., PloS one 2012;7:e35197).

MRSA- Nachweise im häuslichen Umfeld von Zwei- und Vierbeinern

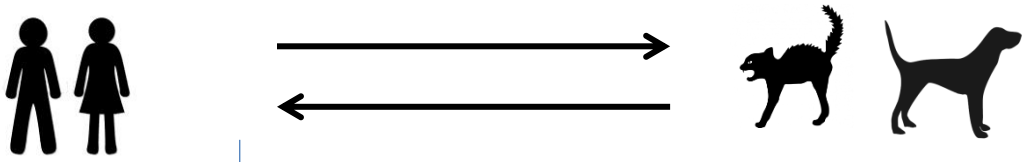
- wiederkehrende MRSA- Infektion bei einer Bewohnerin eines Altenheims; **Sanierungserfolg** erst nach **Sanierung** der dort lebenden **Katze**. (Scott et al., 1988)

- 19 verschiedene MRSA-Isolate aus 1000 Proben von Hunden und Katzen sowie deren Haltern in Taiwan, **CA-MRSA ST59 („Taiwan-Klon“)** höchste Nachweishäufigkeit. (Lee et al., 2009)

- Nachweis **LA-MRSA CC398** erst beim Fachtierarzt für Schweine, dann bei seinem gesunden Hund. (Nienhoff et al., 2009)

- Nachweis von **HA-MRSA ST225** bei einem 11 Jahre alten Hund; dieser MRSA wurde auch bei der 85 Jahre alten Schwiegermutter des Hundebesitzers nachgewiesen, die wegen einer infizierten Dekubitalstelle im KH behandelt wurde. (Nienhoff et al., 2009)

- Gesunde bei Tierärzten vorgestellte Hunde zeigt eine **MRSA-Prävalenz** von **0,9%.** (Wedley et al., 2009)



S. aureus/ MRSA-Nachweise aus Wundabstrichen bei Haus-und Hobbytieren

ROBERT KOCH INSTITUT

- bundesweite Einsendungen an die FU Berlin
- Daten aus dem Verbundprojekt „MedVet-Staph I“
- aus annähernd 5% (Hunde), 10% (Katzen) bzw. 25% (Pferde) aller Wundabstriche wurden *S. aureus* isoliert
- annähernd die Hälfte dieser *S.aureus* waren MRSA

Vinzce et al., PLoS ONE, 2014, 9(4)

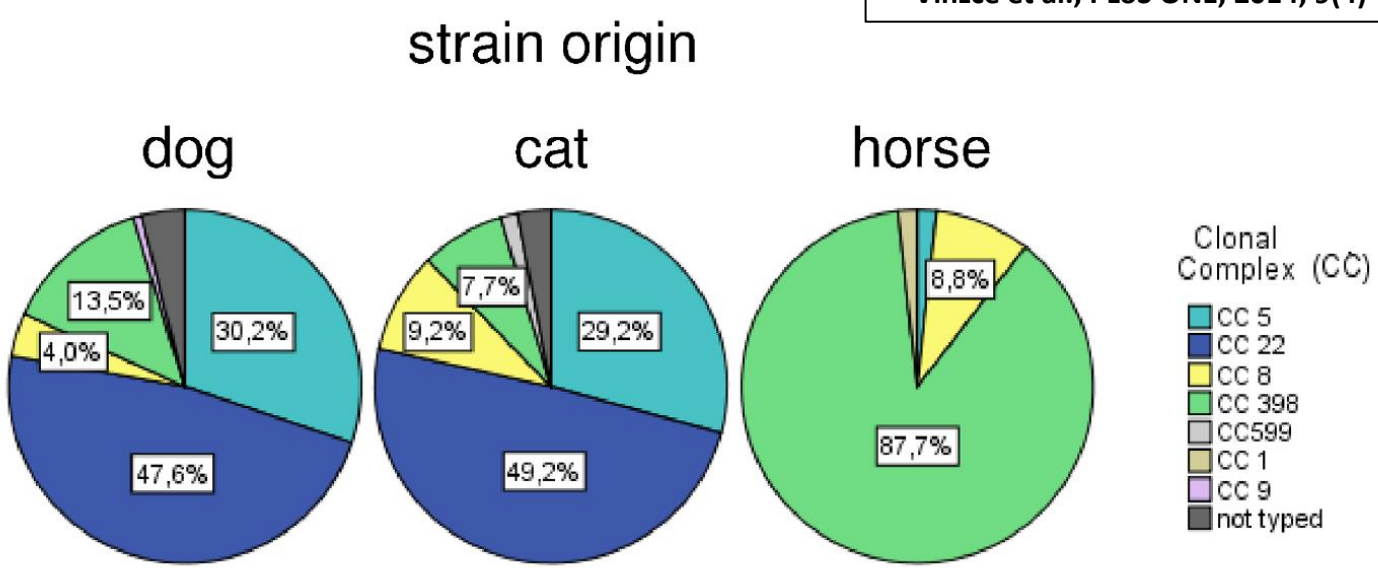


Figure 1. Sample origin. Figure 1 shows the Germany-wide origin of the 5,229 wound swabs from dogs, cats and horses. Areas are shaped in color with regard to the sample frequency. Black dots represent the sample origin with regard to the postal code. The dot size displays the submission frequency of each veterinary practice/clinic.
doi:10.1371/journal.pone.0085656.g001

Vernetztes und interdisziplinäres Denken notwendig!

ROBERT KOCH INSTITUT

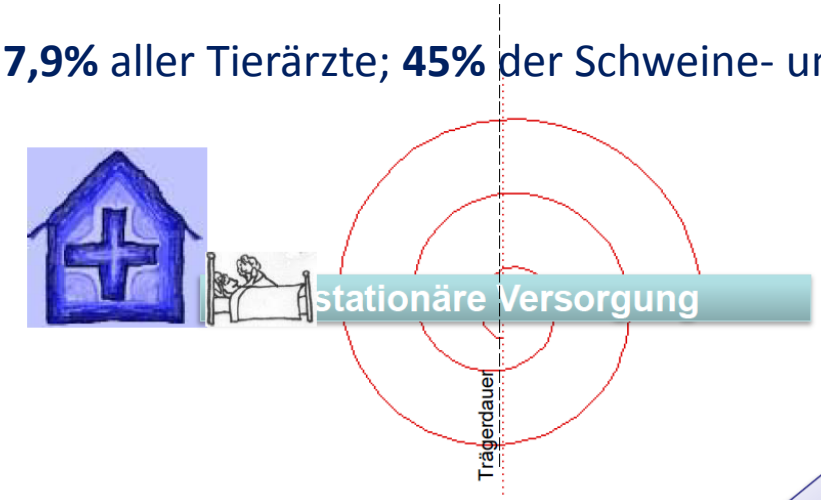
Bekannt: **0,1-0,3%** der Normalbevölkerung in DE ist asymtomatisch kolonisiert

1-3% der Patienten sind bei KH-Aufnahme MRSA-Träger

neu: **40-60%** der Mastschweine sind mit LA-MRSA CC398 kolonisiert

77-86% der exponierten Landwirte sind Träger von LA-MRSA CC398

7,9% aller Tierärzte; **45%** der Schweine- und **19,5%** der Pferdepraktiker kolonisiert



MRSA-Ausbreitung in einer Region hängt ab von:

a.) Trägerdauer und
b.) Anzahl stationärer Aufenthalte

C.) **Prävalenz von LA-MRSA innerhalb der Bevölkerung steigt in Abhängigkeit von der Nutztierdichte!!!!**

Search&Follow

Donker et al. 2010 PNAS

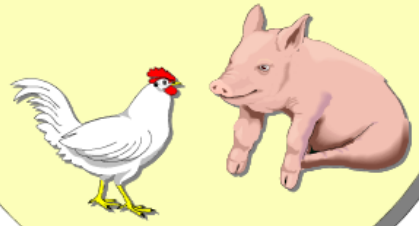
ROBERT KOCH INSTITUT

RESET-Verbund (2011-2016)

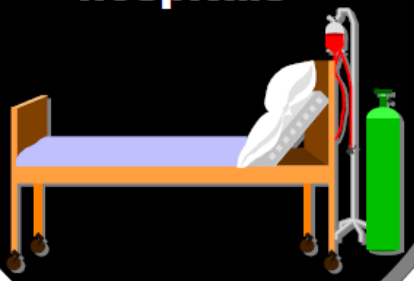
www.reset-verbund.de

RESET

ESBL in animals and food



ESBL in hospitals



?

Analyses of ESBL-producing *E. coli* from human, animal and food

?

?

ESBL in the community

BfR

Freie Universität Berlin

FLI Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION

ROBERT KOCH INSTITUT

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

CHARITÉ

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

ESBL = Extended Spectrum Beta-Laktamasen

Grundlage der Resistenz Gram-negativer Bakterien gegen eine der am häufigsten in Krankenhäusern eingesetzte Antibiotika-Gruppe den Cephalosporinen der 3. und 4. Generation

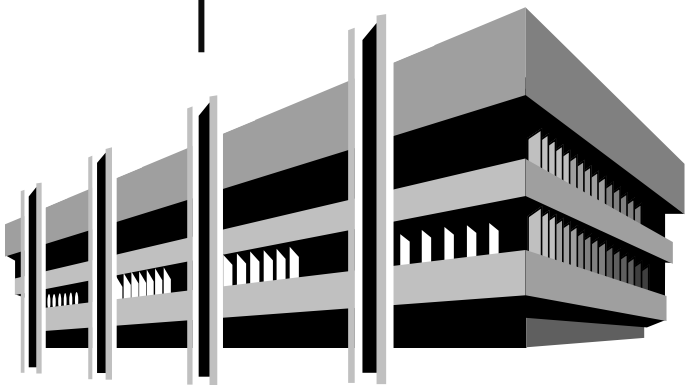
ESBL = ß-Laktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum, die Gram-negativen Bakterien **Resistenzen** nicht nur gegen die älteren **Penicilline** sondern auch gegen **Cephalosporine** der 3. und 4. Generation verleihen.
Sie werden von Bakterien durch Übertragung von **Resistenzgenen** erworben.
Diese sind auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert (Plasmiden) und damit leicht übertragbar.

Es gibt eine Reihe ganz **verschiedener ESBL-Typen**. Um das Auftreten und die Verbreitung dieser ESBL zu verfolgen, werden die Resistenzgene mit Hilfe molekularbiologischen Methoden identifiziert.

Am weitetesten verbreitet sind ESBL-Gene der **CTX-M- Gruppe**.
Anhand der **Anteile** der **CTX-M-Gruppen** bei *Escherichia coli*
von Masttieren (**Veterinärmedizin**) und von Menschen (**Humanmedizin**)
kann man den **Anteil** beider **Bereiche** an der Verbreitung von **ESBL** abschätzen.

Verbreitung von ESBL bildenden *Enterobacteriaceae*

Patienten bereits **bei Aufnahme ins KH besiedelt** (kolorektal), **~ 9 %**



Harnwegsinfektionen
ESBL-*E. coli*, **8-10%**

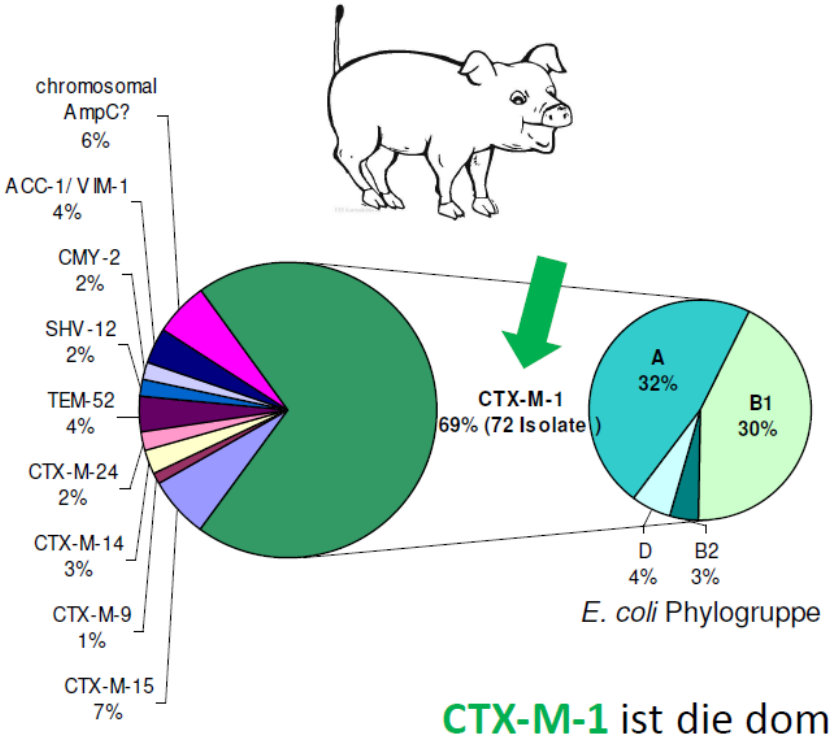
ESBL-*E. coli aus* **nosokomialen Infektionen , ~10%**

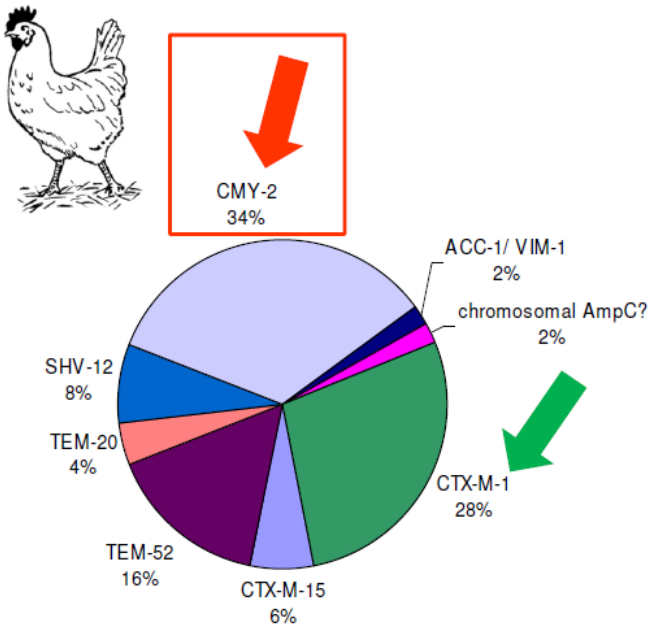
Verbreitung beim Menschen außerhalb der Krankenhäuser:
→ **„Mitbringsel“ von Auslandsreisen (~ 30%)**

→ **Tiermast, Anteil nicht höher als 25 %**

Resistente *E. coli* beim Nutztier

ESBL- und AmpC in **deutschen Tierbeständen:** Cephalosporin-resistente *E. coli aus* Longitudinal- und Querschnittsstudien → **> 50% der gesunden Tiere tragen ESBL-*E. coli***





CTX-M-1 ist die dominante ESBL-Variante

Beim Huhn hoher **CMY-2** (AmpC-β-Laktamase) Anteil

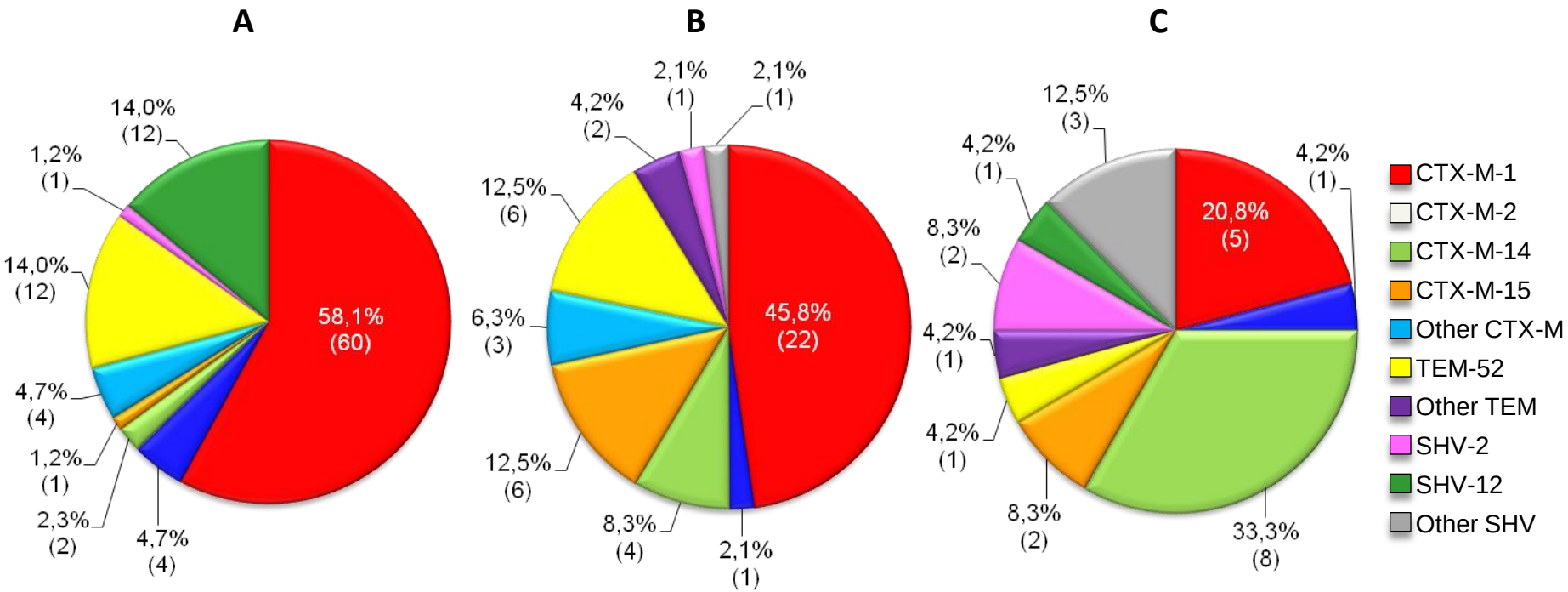
Quelle Abb.: Jennie Fischer (BfR) Daten vom RESET-Meeting 24.05.2012

Laube H. *et al.* Appl Environ Microb 2013

Geflügelindustrie als Reservoir für ESBL-Keime

ROBERT KOCH INSTITUT

(Overdevest et al., EID 2011; 17: 1216-1222)



Studie aus den Niederlanden zur Verbreitung von Extended-spectrum β-lactamase genes (ESBL) in Geflügelfleisch (**A**), aus Rektal-Abstrichen (**B**) und Blutkulturen (**C**) bei Menschen

Hinweise auf ESBL-Übertragung vom Tier →Mensch;
Ausnahme: CTX-M-15!!!! , die ist stärker in humanen Isolaten verbreitet;
Nachweise bei Haustieren und Pferden (RESET: Mensch→ Tier)

Auftreten und Verbreitung von ESBL- *E. coli* mit CTX-M1

Ursprüngliches Reservoir: *Kluyvera ascorbata* (Pflanzen, Böden)

Mobilisierung und Übertragung auf *Enterobacteriacea* der Tiere und des Menschen

Verbreitung: inzwischen weltweit

Daten aus Deutschland zum Anteil von **CTX-M1** an allen ESBL-Typen:

Geflügelfleisch	**Darmflora, Bevölkerung**	**Infektionen beim Menschen**	
		(ambulant)	(stationär)
40% [1]	**40 – 50%** [2]	**10%** [3]	**24%** [3]

Komplexe Situation:
E. coli mit **CTX-M1** auch in der **Umwelt** nachgewiesen
(z.B. Gülle, Kot von Krähen, Abwasser, auf rohem Gemüse) und
können während der **Auslandsreisen** erworben werden.

[1] Leistner et al., 2013
[2] Kola et al., 2012
[3] GERMAP, 2012

…damit kann der Anteil an CTX-M1 aus der Tiermast nicht höher als max. 25% sein!!!

Der Erwerb von ESBL-*E.coli* als Besiedler außerhalb von Krankenhäusern ist auf vielfältige Weise möglich

- ESBL-*E.coli* werden auch durch Reisetätigkeit erworben, Studien in NL und SW: nach Rückkehr aus China/Südost-Asien bei 30% der vorher diesbezügl. negativen Reisenden (~30% der Bevölkerung begibt sich jährlich auf Fernreisen)

  Paltansing et al., Emerg. Infect. Dis. (2013) ; Tängden et al., AAC, (2010)

- Vegetarier sind genauso häufig mit ESBL-*E.coli* kolo-rektal kolonisiert wie Fleischkonsumenten

  Leistner, R. et al., Infect Drug Resist. (2014) 17: 57-62.

- Nachweis von ESBL-*E.coli* auf rohem Gemüse (im Handel angeboten)

  Reuland E. et al., EurJ Clin Microbiol Infect Dis. (2014)

- Verbreitung von E. coli mit ESBL in Haushalten; Studie in Spanien

  Valverde et al., J. Clin. Microbiol. (2008) 46: 2796-99

Verbreitung von ESBL über Klärschlamm und Gülle

Klärschlamm und Oberflächenwasser, städt. Kläranlage, Steiermark
(Rheintaler et al., Water. Res. 2010; 44: 1981-5)

Verbreitung von ESBL-bildenden *Escherichia coli* von Rindern
(Studie in Frankreich, A. Hartmann et al., Frontiers in Microbiology, 2012;3)

Nachweis der gleichen Stämme (MLST) mit den gleichen CTX-M-Enzymen bei Isolaten - von den Tieren
- aus Gülle
- aus Bodenproben von Weideland, worauf Gülle verbracht wurde
- Nachweis im Boden bis zu einem Jahr !

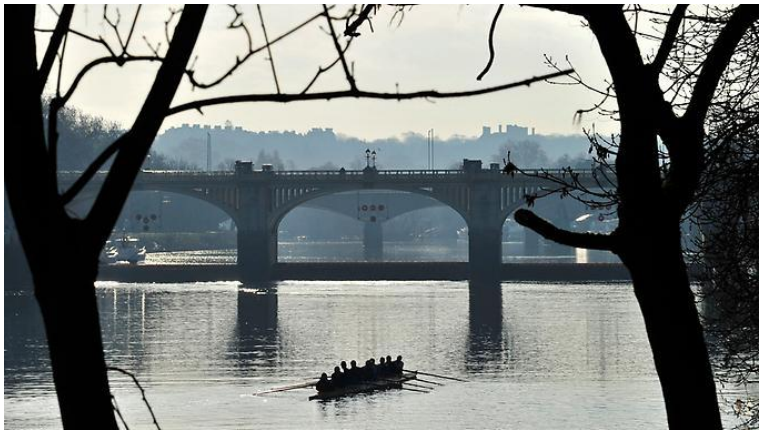
Verbreitung von ESBL über Oberflächenwasser

Nachweis im Outlet einer Kläranlage sowie im Flusswasser in Olsztyn, Polen (TEM-K, CTX-M, OXA, SHV)
(Korzeniewska et al., EcotoxicolEnvironm Saf. 2013)

Nachweis im Outlet einer Kläranlage sowie im Flusswasser in Barcelona (u.a. *E.coli* ST131, CTX-M-15)
(Colomer-Lluch et al., J. Antimicrob. Chemother. 2013)

Nachweis in der Themse, West-London
(Dhanij et al., J.Antimicrob.Chemother, 2013)

Nachweis in 21 von 58 untersuchten Flüssen und Seen in der Schweiz
(CTX-M1, **CTX-M15,** CTX-M27)
(Zurfluh et al., Appl.Environm.Microbiol. 2013)



Ruderer auf der Themse in West-London.*(Foto: REUTERS)*

Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien mit den Zugvögeln

- **Kraniche, ESBL,** pazifischer Raum
  (Kitadi et al. J.Vet.Sci.2012;74:395-7)

- **Kanada-Gänse, mehrfachresistente *E.coli***
  (Middleton & Ambrose, J.Wildlife Dis. 2005;41: 334-41)

ESBL-Nachweise beim Haustier

Antimicrob Agents Chemother. 2010 August; 54(8): 3489–3492. PMCID: PMC2916344
Published online 2010 May 17. doi: 10.1128/AAC.01701-09

Copyright © 2010, American Society for Microbiology

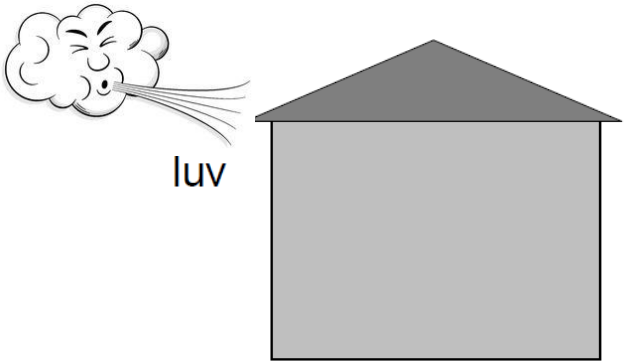
First Detection of CTX-M and SHV Extended-Spectrum β-Lactamases in *Escherichia coli* Urinary Tract Isolates from Dogs and Cats in the United States▽

Alexandra O'Keefe,[1†] Tabitha A. Hutton,[2†*] Dieter M. Schifferli,[1] and Shelley C. Rankin[1]

Department of Pathobiology,[1] Department of Clinical Studies—Philadelphia, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania[2]
*Corresponding author. Mailing address: Matthew J. Ryan Veterinary Hospital, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, 3900 Delancey Street, Philadelphia, PA 19104-6010. Phone: (215) 573-9588. Fax: (215) 573-6050. E-mail: thutton@vet.upenn.edu
†Co-first authors.

11/60 (18%) Hunde und Katzen hatten positiven *E.coli* ESBL Nachweis im Urin

Austrag von MRE mit der Abluft



dem Wind abgewandte Seite

Austrag bis zum 300 m Abstand mit dem Stallstaub (Schulz et al., Appl. Environm.Microbiol, 2012)

Besiedlung/Infektionen bei Anwohnern ?

Eintrag in obere Bodenschichten, Pflanzenaufwuchs (Gemüse) ?

↓

Besiedlung der rodenten Makrofauna , Katzen, Hunde ?

Vorkommen bei Fliegen in der Nähe von Mastanlagen

↓

Menschen

Graham JP, et al.Sci Total Environ. 2009 Apr 1;407(8):2701-10.

Die „Entstehung“ einer Resistenz ist eine Verschiebung der Population von hauptsächlich sensibel zu hauptsächlich resistent

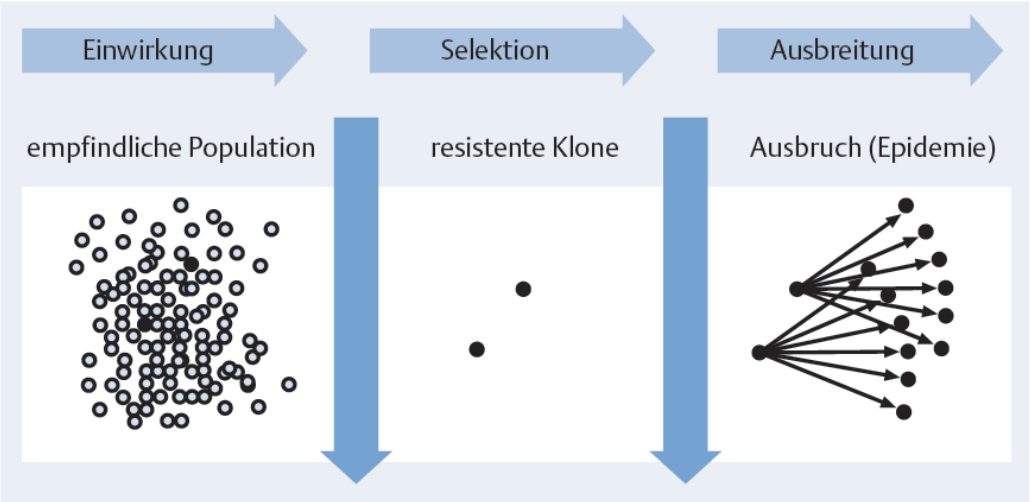


Abb. **5** Schema für die Entstehung und Ausbreitung resistenter Erreger und die Bedeutung von Antibiotika und Infektionskontrolle [nach http://www.swab.nl].

Die treibenden Kräfte für die Resistenzentwicklung:

- zu spät erkannte Resistenzentwicklung
- zu hoher Antibiotikaverbrauch im ambulanten Sektor d. Humanmedizin sowie bei Masttieren
- keine ausreichenden Antibiotikakontrollen in Human- und Veterinärmedizin
- fehlende weiterführende mikrobiologische Diagnostik
- mangelnde Standardhygiene

ROBERT KOCH INSTITUT

„Die Kunst zu heilen kann viele Leiden lindern,
doch schöner ist die Kunst, die es versteht, die Krankheit am Entstehen schon zu hindern.“
(Max von Pettenkofer 1818 – 1901)

Bundesministerium für Bildung und Forschung

MedVet-Staph

Besonderer Dank an:

W. Witte, PI in 01KKI1014G
S.Schwarz,
R. Köck,
MTA`s FG13,
J .Dettmer(Neuland e.V.),
allen kooperierenden Tierärzten+ Patienten,
allen Landwirten + Familien,
allen Probanden,
Labor Dr. BÖSE GmbH
Synlab Augsburg

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT