

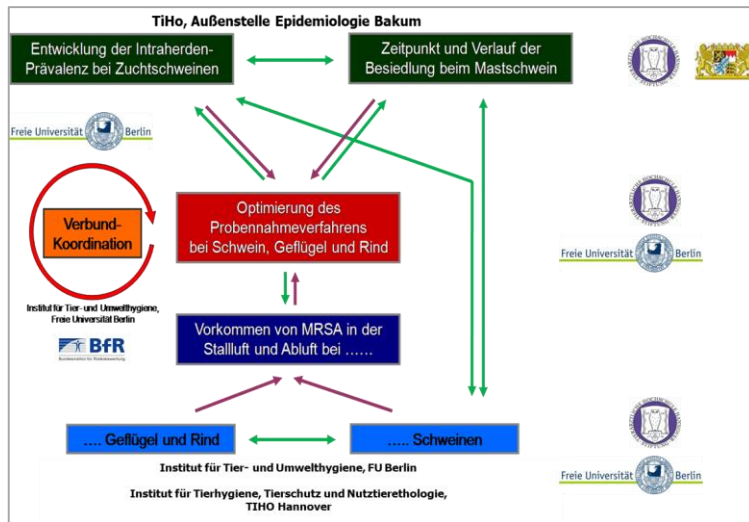
## Antibiotikaresistenzen bei Nutztieren: Ein- und Austragswege



Uwe Rösler



# BMEL - EH-Forschungsverbund „MRSA in der Nutztierhaltung“ BMBF - Forschungsverbund „RESET“



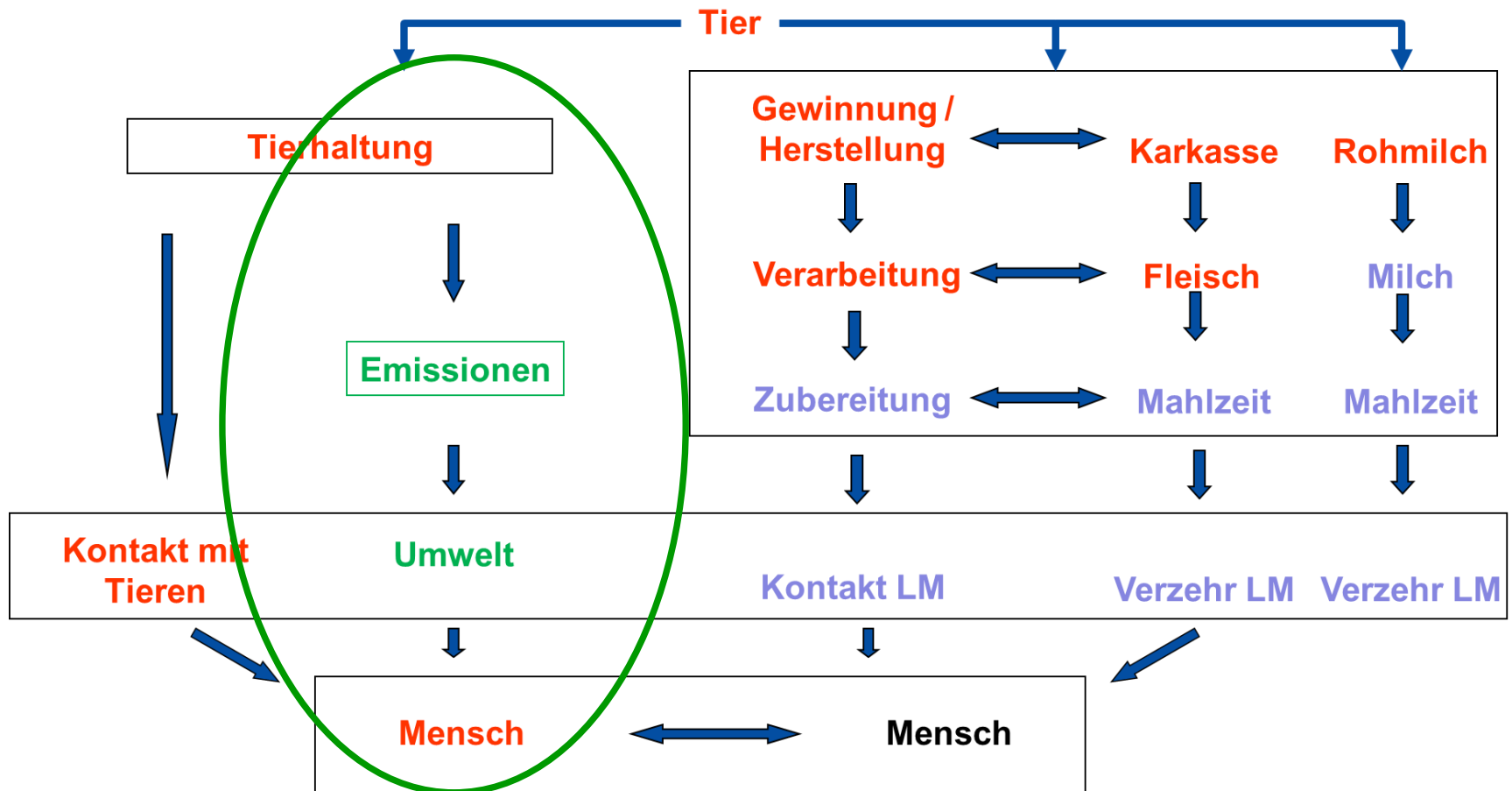
Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

Bundesministerium für Bildung und Forschung

## Interpretation der nachfolgenden Daten !!!

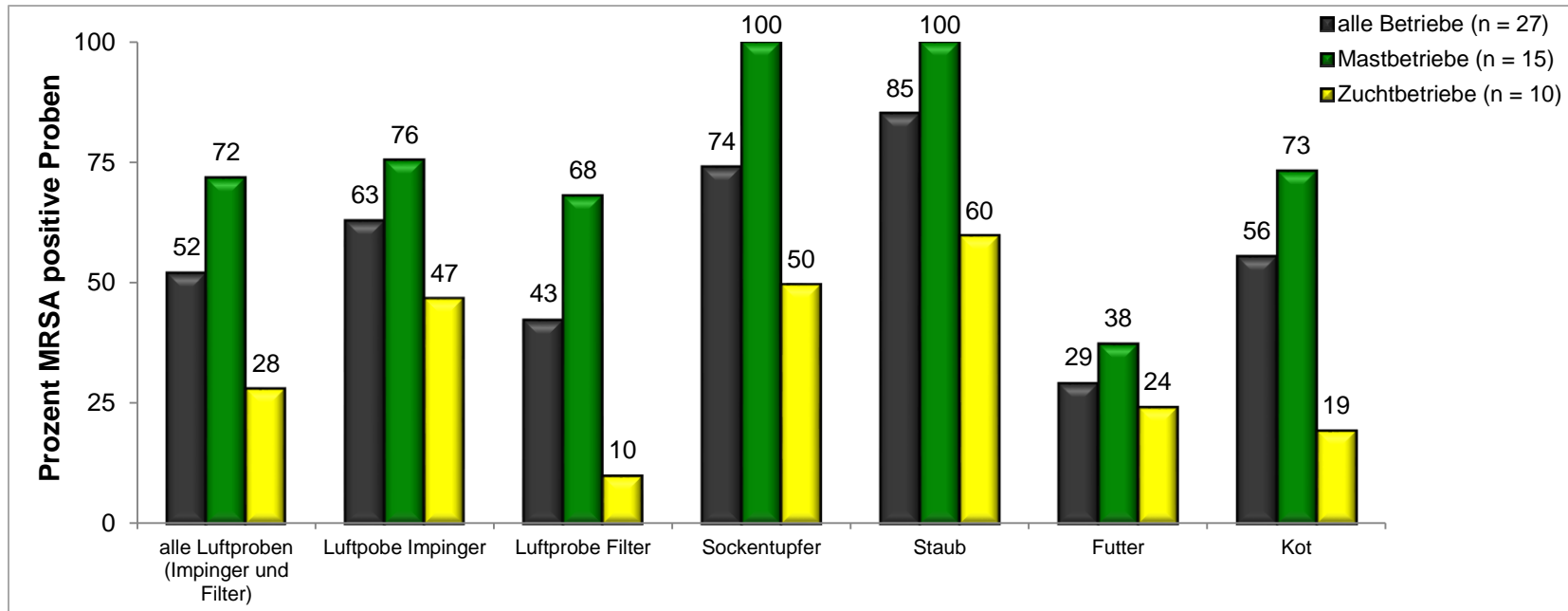
- Anwendung der sensitivste Nachweisverfahren
- Epidemiologischer Cutoff vs. Therapie-Resistenz → idR bei diesen Erregern noch Wirksamkeit vorhanden
- Kommensale ESBL und laMRSA → idR keine Erkrankungen durch diese Erreger bei Tier oder Mensch

# Übertragungspfade von la-MRSA & ESBL



Quelle: BfR

## Austrag aus der Nutztierhaltung



positive Korrelation zwischen Anzahl MRSA-positiver Luftproben im Stall und MRSA-positiver Haut- und Nasentupfer\* (Korrelation nach Pearson)

durchschnittlicher Keimgehalt der MRSA-positiven Staub-Proben:  
 $3,9 \times 10^4$  KbE/g, (Min:  $1 \times 10^3$  KbE/g, Max:  $2,3 \times 10^6$  KbE/g)

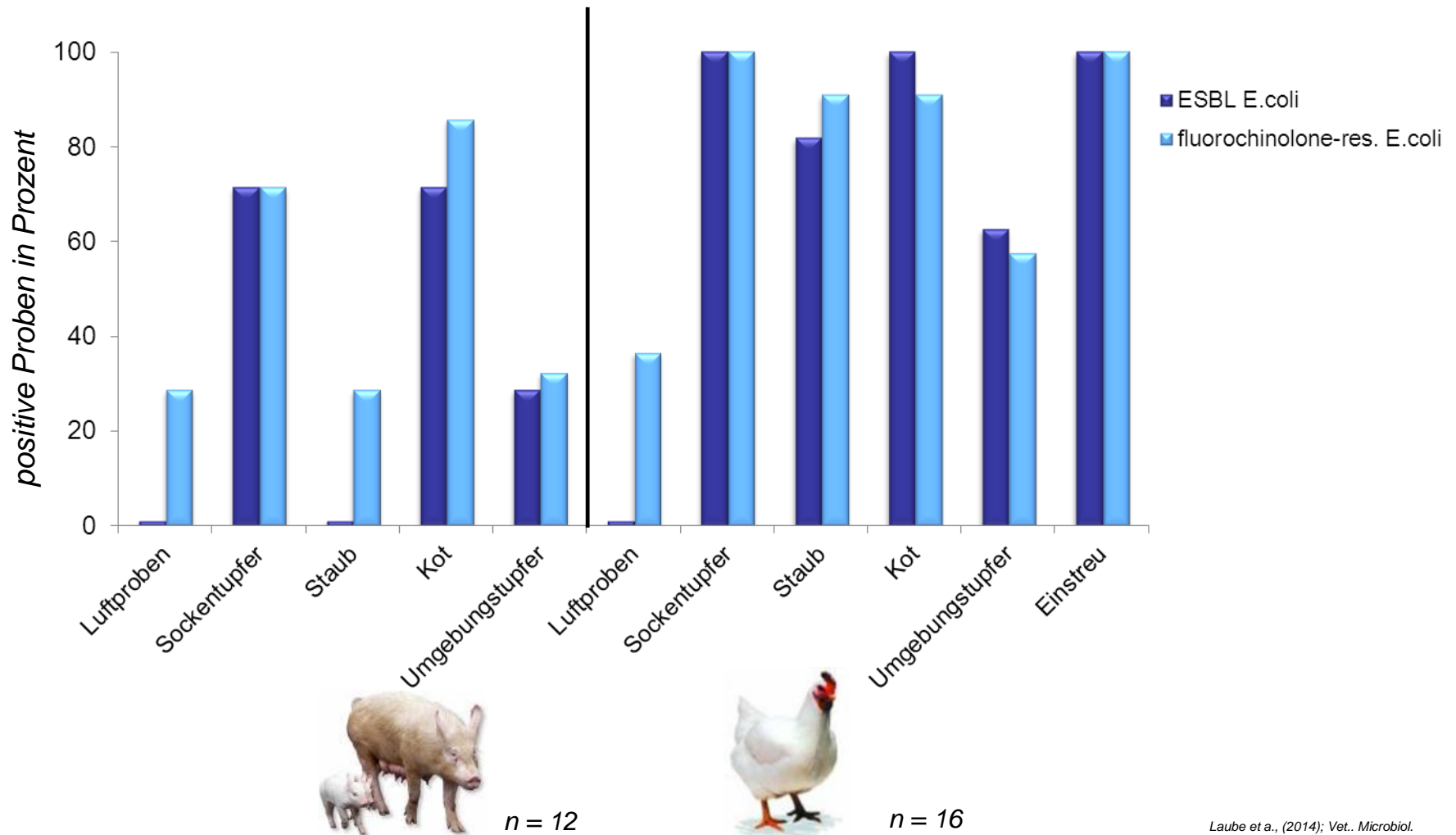
durchschnittlicher Keimgehalt in der Stallluft:

- Gesamtkeimgehalt  $3,1 \times 10^5$  KbE/m<sup>3</sup>
- Staphylokokkengehalt  $2,4 \times 10^4$  KbE/m<sup>3</sup>
- MRSA-Gehalt  $66$  KbE/m<sup>3</sup>

# ESBL-Emissionsquellen

## Tierumgebung

RESET, FU Berlin



n = 12



n = 16

Laube et al., (2014); Vet.. Microbiol.  
von Salviati et al., (2014); Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.

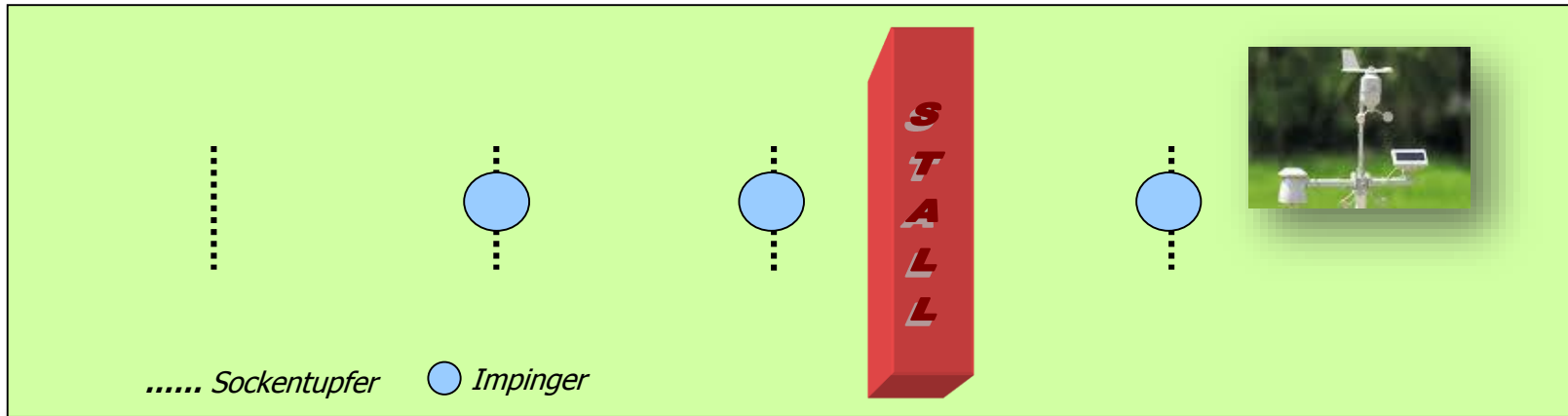
# Emissionen?



Lee



Luv



(300m, 500m)

150m

50m

100m



# La-MRSA-Emissionen - Schweinehaltung

## Sockentupfer und Luftproben außerhalb des Stalls



Bestand	Windabgewandte Seite des Stalls (Lee)					Proben innerhalb des Stalls			Windzugewandte Seite des Stalls (Luv)	
	Boden 300m FSHW	Boden 150m FSHW	Boden 50m FSHW	Luft 150m FSHW	Luft 50m FSHW	Stallgang FSHW	Stallluft FSHW	Schweine FSHW	Luft 100m FSHW	Boden 100m FSHW
1	- + + +	- + + -	- - + +	- - - -	- - - -	+ + + +	+ + + -	+ + + +	- - - -	- - o -
2	- + + -	- + - -	- + + +	- - - -	- + - -	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- - - -	- + - o
3	+ + - +	+ + - +	+ + - +	- - - -	- - - -	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- - - -	- + - +
4	- - + -	+ + + +	+ + + -	- - - -	o - - -	+ + + +	+ + + +	+ + + +	- - - -	- + - -
5	o + o +	+ + + +	o + + +	- + + -	- + - -	+ + + +	+ + + +	+ + + +	o - - -	o + - +
6	+ + + +	+ + + +	o o + +	- - - -	+ - - -	+ + + +	+ + - -	+ + + +	- - o -	o o o -

\* vier Probenahmezeitpunkte

+ = MRSA positiv; - = MRSA negativ; o = Probe nicht entnommen

Friese et al. (2012): Appl. Envir. Microb.



# ESBL-Emissionen aus Schweine- und Masthähnchenställen

## Sockentupfer und Luftproben außerhalb des Stalls

Farm no.	windabgewandt					Im Stall			windzugewandt	
	Oberflächen 500m	Oberflächen 300m	Oberflächen 150m	Oberflächen 50m	Luft 50m	Kot	Luft	Gülle/Mist	Oberflächen 100m	Luft 100m
1	000	000	+ - -	- - -	0 - -	+ + -	- - -	0 + +	- - -	0 - -
2	000	000	- - -	+ - -	- - -	+ + +	- - -	- + +	- - -	- - -
3	00 -	00 +	- - -	- + +	- - 0	- + -	- - +	- + -	- + -	- - 0
4	0 - -	0 - -	- - -	- - +	- - -	- + +	- - -	+ + +	- - -	- - -
5	- + -	- + -	- + -	- + +	- - -	+ + -	- + -	+ + +	- + -	- - -
6	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	+ - +	- - +	+ + +	- - -	- - -
7	- - +	- - -	- - -	+ - -	- - +	+ + +	+ - +	000	- - -	- - -
1	000	000	+ - -	+ - -	- - +	+ + +	- - -	000	+ - -	- - +
2	000	000	- + +	- - +	- - -	+ + +	- - -	+ + +	- + +	- + -
3	000	000	- - -	- - -	- - -	+ + +	- - -	+ + +	- - -	- - -
4	000	000	+ + -	- - -	- - -	+ + +	- - -	+ + +	- - -	0 - -
5	+ - -	0 - +	- + -	+ - -	- - -	+ + +	+ - -	0 + +	- - -	- - -
6	- - -	- - -	- - -	- - -	- + -	- + +	- + +	+ + +	- - -	- - -
7	- - -	- - -	- - -	+ + -	- - -	+ + +	+ - +	000	- - -	- - -

\* drei Probenahmezeitpunkte

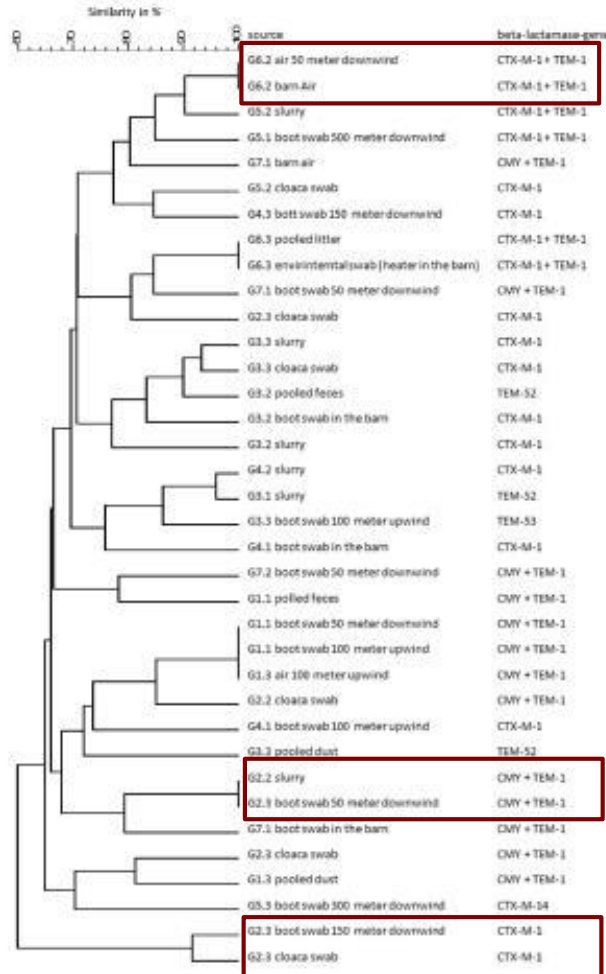
+ = ESBL positiv; - = ESBL negativ; o = Probe nicht entnommen

Laube et al., (2014); Vet.. Microbiol. von Salviati et al., (2014); Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.



# ESBL-Emissionen aus Masthähnchenställen

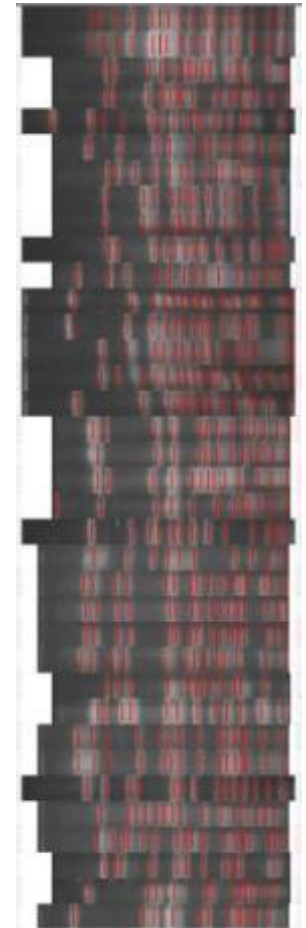
## Pulsfeld-Gel-Elektrophorese



Stallluft + Außenluft

Sockentupfer außen+ Spülwasser

Sockentupfer außen+ Kot



Laube et al. (2014): Vet. Micro.

## Austrag aus der Nutztierhaltung - Handlungsoptionen

# Antibiotikaresistenzen in der Nutztierhaltung

---

## Lösungsansätze gegen Austrag:

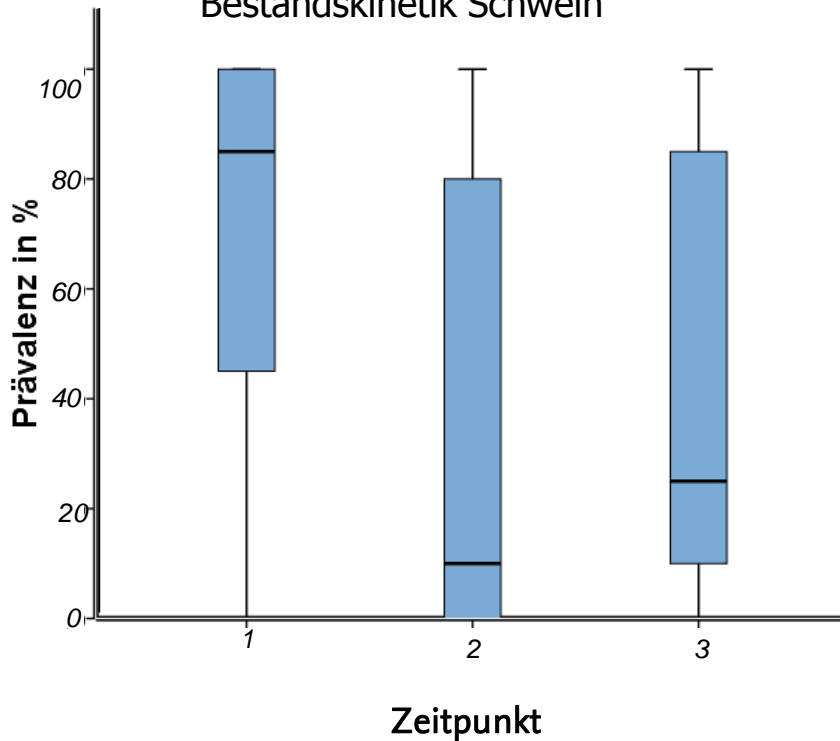
- Abluftreinigung (Bioaerosole) → freigelüftete Ställe?  
→ Effizienz
  - Abprodukte-/Fäkalien-Hygenisierung (Gülle, Mist, Spülwasser etc.) → Methoden?
  - Vektorenkontrolle (Schadnager, Insekten, Gerätschaften)?
- cave: Auslaufhaltung, Weidehaltung..... → hier Austrag nicht technisch zu vermindern

Eintrag in die Nutztierhaltung?

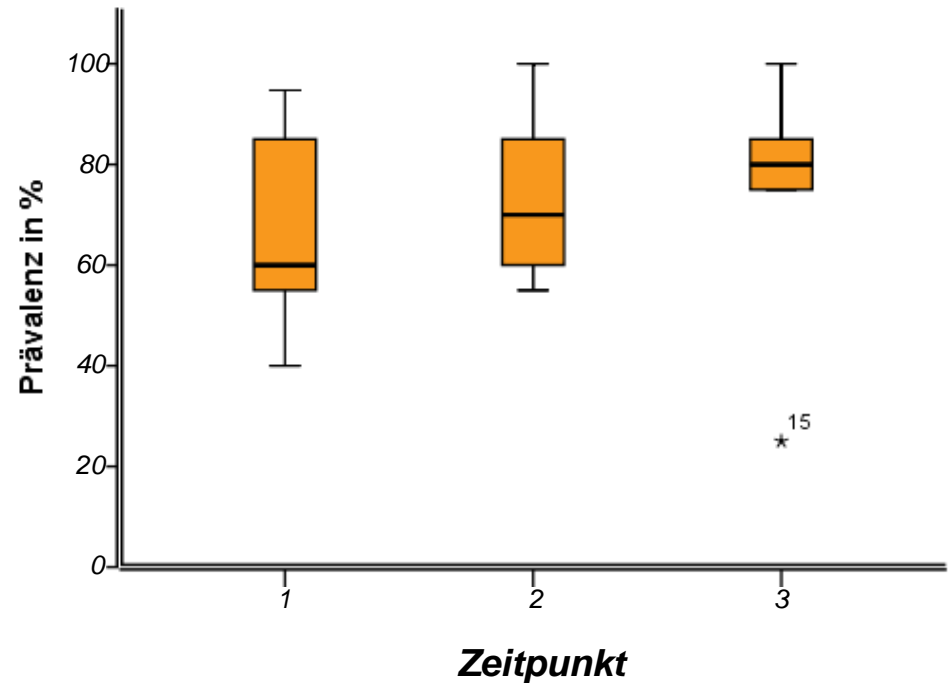
# ESBL-Kinetik im Mastverlauf



Bestandskinetik Schwein



Bestandskinetik Masthähnchen



(n = 100 Einzelkotproben je Zeitpunkt)

Zeitpunkt 1 → nach Einstallung;  
 Zeitpunkt 2 → Mitte der Mast;  
 Zeitpunkt 3 → Ende der Mast



Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published March 27, 2012

## Journal of Antimicrobial Chemotherapy

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dks108

### *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm

Jennie Fischer<sup>1</sup>, Irene Rodríguez<sup>1</sup>, Silvia Schmogger<sup>1</sup>, Anika Friese<sup>2</sup>, Uwe Roesler<sup>2</sup>, Reiner Helmuth<sup>1</sup> and Beatriz Guerra<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Federal Institute for Risk Assessment, BfR, Department for Biological Safety, Max-Dohm Strasse 8-10, D-10589 Berlin, Germany; <sup>2</sup>Free University Berlin, FU, Institute of Animal Hygiene and Environmental Health, Philippstr. 13, D-10115 Berlin, Germany

\*Corresponding author. Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Diederichsstraße 1, D-12277 Berlin, Germany. Tel: +49-30-8412-2082; Fax: +49-30-8412-2953; E-mail: beatriz.guerra@bfr.bund.de

**Keywords:** livestock, carbapenems, class 1 integrons, antimicrobial resistance, plasmids

florfenicol (30 µg), amikacin (30 µg), gentamicin (10 µg), kanamycin (30 µg), streptomycin (10 µg), spectinomycin (100 µg), nalidixic acid (30 µg), ciprofloxacin (5 µg), tetracycline (30 µg), trimethoprim (5 µg), sulfamethoxazole (300 µg), trimethoprim/sulfamethoxazole (1.25/23.75 µg) and colistin (10 µg). The results were interpreted using both CLSI clinical breakpoints (M100-S21) and, when available, the EUCAST epidemiological cut-off values (ECOFFs), which consider isolates with an acquired or mutational resistance mechanism to the drug in question as the non-wild-type population ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)). In all isolates, the characterization of the β-lactamase-encoding genes *bla<sub>TEM</sub>*, *bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>CTXβ</sub>*, *bla<sub>OXA</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*, *bla<sub>ACC</sub>*, *bla<sub>IMP</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*, *bla<sub>PER</sub>*, *bla<sub>OXA</sub>* and *bla<sub>NDM</sub>* additional resistance genes, and class 1 integrons was conducted as previously described.<sup>6</sup> The phylogenetic group, and for selected isolates the multilocus sequence type (MLST; <http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Ecoli>), was also determined.

One of the *Escherichia coli* isolates tested, R178, showed resistance to all penicillins, cephalosporins and cephalosporins and amoxicillin/clavulanic acid, but was susceptible to aztreonam. R178 also showed a zone diameter of 22 mm for imipenem (intermediate by the CLSI clinical breakpoint and non-wild-type by the EUCAST ECOFF), 24 mm for ertapenem (susceptible by the CLSI clinical breakpoint and non-wild-type by the EUCAST

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published October 2, 2012

## Journal of Antimicrobial Chemotherapy

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dks393

### *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms

Jennie Fischer<sup>1</sup>, Irene Rodríguez<sup>1</sup>, Silvia Schmogger<sup>1</sup>, Anika Friese<sup>2</sup>, Uwe Roesler<sup>2</sup>, Reiner Helmuth<sup>1</sup> and Beatriz Guerra<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department for Biological Safety, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Max-Dohm-Strasse 8-10, D-10589 Berlin, Germany; <sup>2</sup>Institute for Animal Hygiene and Environmental Health, Free University Berlin (FU), Robert-von-Ostertag-Strasse 7-13, D-14163 Berlin, Germany

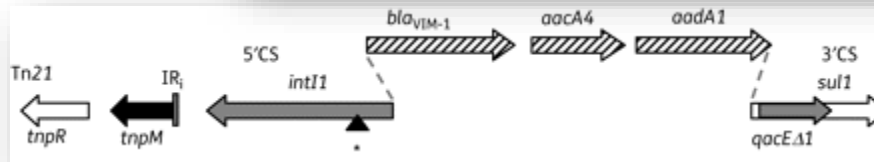
same German federal region, and although there was no apparent link between them, a common source cannot be excluded. The three isolates were tested for their susceptibility to 35 antimicrobials, including β-lactams/β-lactamase inhibitors (Table 1), phenicol, aminoglycosides, quinolones/fluoroquinolones, tetracycline, folate pathway antagonists, lipopeptides and fosfomicin, as previously described.<sup>1</sup> For the present study, tigecycline (15 µg) and nitrofurantoin (300 µg) were included as well. The presence of ESBLs, AmpC β-lactamases and/or carbapenemase-encoding genes, class 1 and 2 integrons and other resistance genes was screened by PCR/sequencing as previously described (Table S1, available as Supplementary data at [JAC Online](http://jac.oxfordjournals.org)).<sup>1,5</sup>

The MIC values for some carbapenemase producers can be lower than the currently recommended breakpoints, and the results of the carbapenem susceptibility tests can be influenced by the genetic background.<sup>1,7,8</sup> The *Salmonella* isolates R3, R25 and R27 showed decreased susceptibility to these antimicrobials [non-wild-type by the EUCAST epidemiological cut-off (ECOFF), but susceptible at intermediate according to the CLSI clinical

### CPE Nachweise in:

- Luft/Staub
- Fäzes/Mist
- Mäuse/Fliegen

➔ Eintrag/Übertrag über Vektoren



**Resistenz/Co-Selektion:** Penicilline, Cephalosporine, Streptomycin/Spektinomycin, Sulphonamide, Carbapeneme

## Einflussfaktoren auf Herdenprävalenz:

### 1. Schwein

- *Lüftungssystem*
- *Fliegenbekämpfung*
- *Stiefel-Management*
- Desinfektion
- Separierung kranker Tiere
- (Antibiotikaeinsatz)

### 2. Masthähnchen

- Keine Haltungsfaktoren und Behandlungsregime zu identifizieren
- *(Nähe zu anderen Tierhaltungen)*

*Hering et a., (2014); Prev. Vet. Med.*



Eintrag in die Nutztierhaltung

-

Handlungsoptionen

# Antibiotikaresistenzen in der Nutztierhaltung

---

## Lösungsansätze gegen Eintrag:

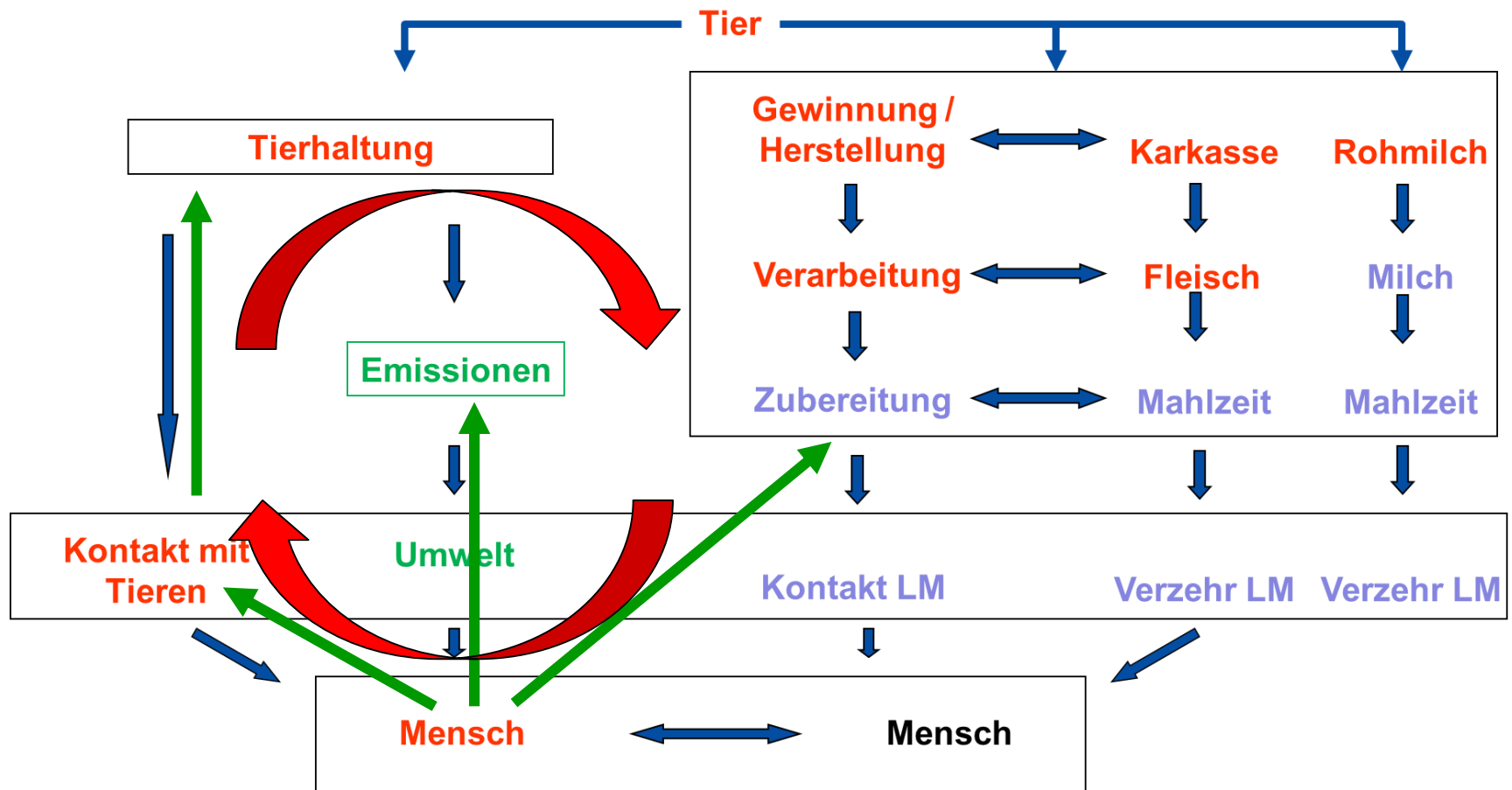
### 1. Unterbindung des Vertikalen Eintrags

- Aufbau MRSA/ESBL-freier Zuchtbestände → zu spät?
- Bruteihygiene → (cave: *anstehendes Formaldehydverbot nach Biozid-VO*)  
→ effektivstes Verfahren?

### 2. Unterbindung des horizontalen Eintrags

- Biosicherheitsmaßnahmen (cave: *naturnahe, tiergerechte Haltungssysteme*)
- Personenverkehr/Mitarbeiter (*AB-Resistenzreduktion in Humanmedizin!*)

# Übertragungspfade AB-resistenter Keime



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

- Dr. Anika Friese
- Dr. Istvan Szabó
- Laura Höhle
- Henriette Laube
- Niels Kühl
- Britta Beck
- Maja Thieck
- Heike Jansen
- Susan Sellenthin
- Karin Fiedler
- Christina von Salviati

## und allen Kooperationspartnern

- Prof. Dr. Bernd Appel
- Prof. Dr. Thomas Blaha
- Prof. Dr. Jörg Hartung
- Prof. Dr. Lothar Kreienbrock
- Prof. Dr. Stefan Schwarz
- Dr. Beatrix Guerra
- Dr. Alexandra Fetsch
- Dr. Annemarie Käsbohrer
- Dr. Bernd-Alois Tenhagen
- RESET-Forschungsverbund
- MRSA-EH-Forschungsverbund
- *den kooperierenden Betrieben*
- *und Bestandstierärzten*

