

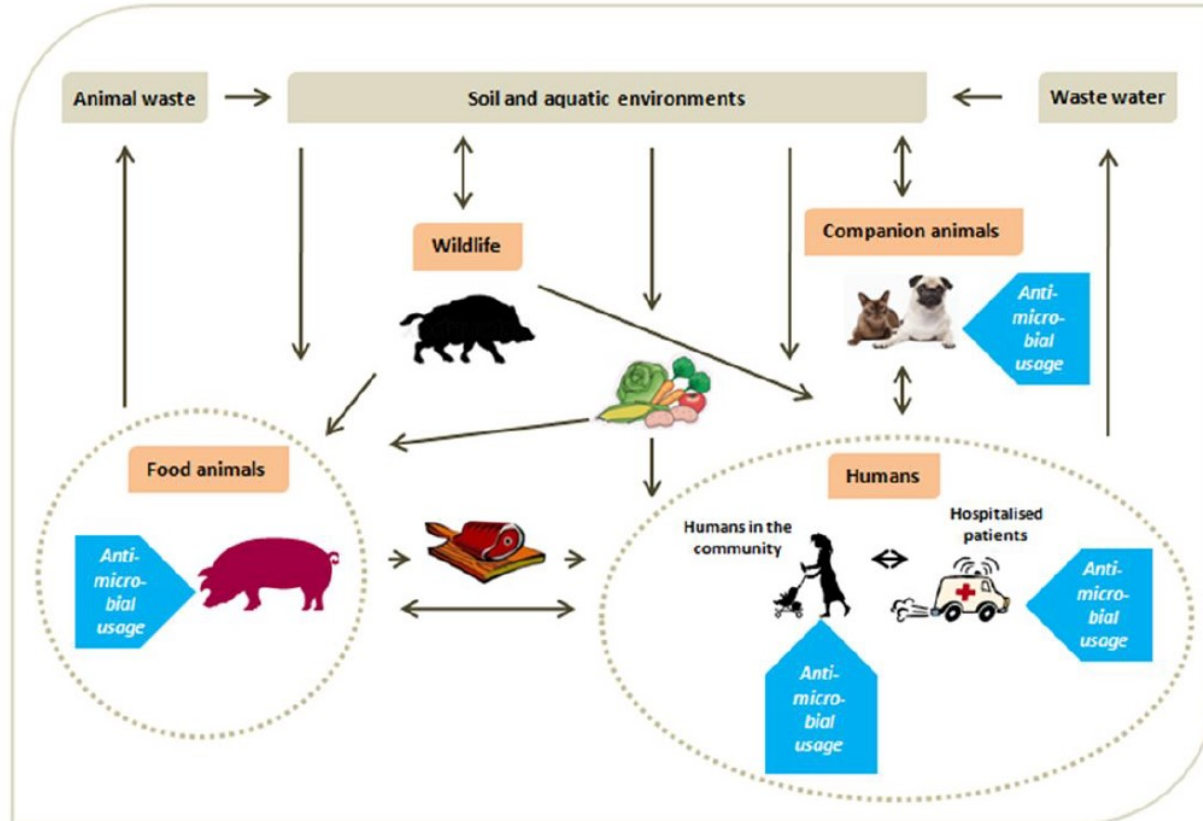
Antimikrobielle Resistenzen und One Health: Vergleich von Resistenzdaten aus Surveillance und Monitoring- Systemen

Beneditta Suwono

FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von
Antibiotikaresistenz und –verbrauch



One Health und Antibiotikaresistenzen



EFSA/ECDC/EMA JIACRA 2015 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ecdc/efsa/ema-first-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence-antimicrobial_en.pdf)

Fragestellungen

- Wie unterscheiden sich die Resistenzdaten zwischen Isolaten von Menschen und Tieren?
- Gibt es gemeinsame Resistenzmuster?



Antibiotikaresistenzen in Deutschland: Surveillance und Monitoring-Systeme

Zoonosen-Monitoring



Zoonoseerreger und
kommensale Bakterien
("nicht-klinisch / gesunde Tiere")



ROBERT KOCH INSTITUT



Daten zu Humanpathogenen
("klinische / kranke Menschen")



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit



Tierpathogene
("klinische / kranke Tiere")

Variablen in ARS, Zoonosen-Monitoring und GERM-Vet



Variable	ARS	Zoonosen-Monitoring	GERM-Vet
Art von Daten	Klinische Human-Isolate	Nicht-klinische Tier/Lebensmittel- Isolate (kommensale <i>E. coli</i>)	Klinische Tierisolate
Teilnahme der Labore	Freiwillig	Pflicht	Freiwillig
Populationen	Menschen	Unterschiedliche Tierarten und Lebensmittel	Unterschiedliche Tierarten
Antibiotikapanel	Kein harmonisiertes Panel	Harmonisiertes Panel 14 Antibiotika für <i>Enterobacteriaceae</i>	Harmonisiertes Panel 24 Antibiotika
Methode der Empfindlichkeitsprüfung	Bouillon-Mikrodilution (kinetische Wachstumskurve)	Bouillon-Mikrodilution	Bouillon-Mikrodilution
Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung	SIR oder MHK-Werte	MHK-Werte	MHK-Werte
Evaluationkriterium	EUCAST / CLSI	EUCAST - ECOFFs	CLSI für Tierpathogene
Akkreditierung	Alle Labore	Alle Labore	Alle Labore



Studienziele: Vergleich der Antibiotikaresistenzdaten von *Escherichia coli* (*E. coli*)-Isolaten

- Erste Studie: Vergleich der MHK-Werte von *E. coli*-Isolaten aus dem medizinischen Routinelabor mit denen aus der Bouillon-Mikrodilution
- Zweite Studie: Resistenzkombinationen bei *E. coli*-Isolaten aus verschiedenen Human- und Tierpopulationen gegen vier Antibiotika (Ampicillin, Cefotaxim, Ciprofloxacin und Gentamicin)

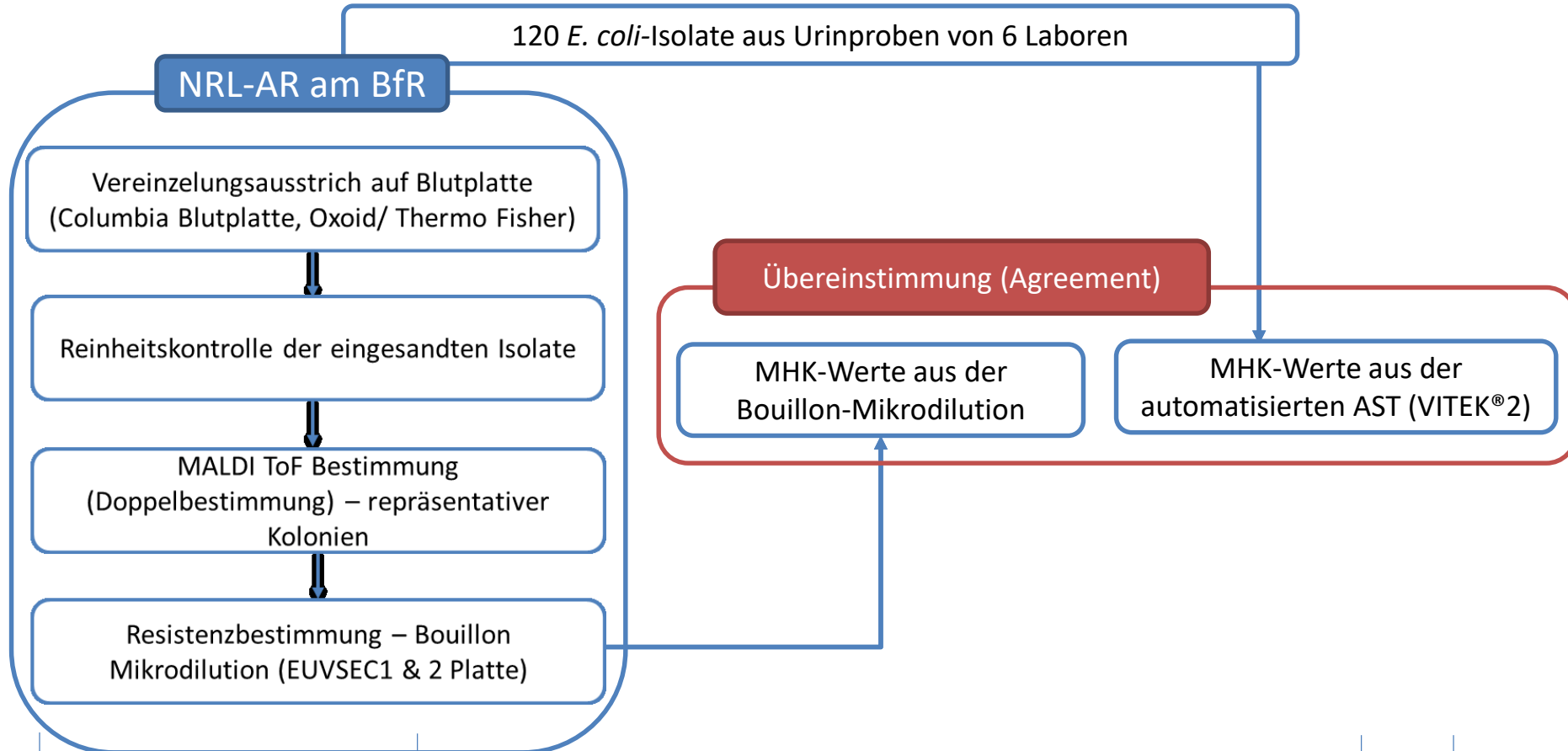


Erste Studie: Vergleich der MHK-Werte von *E. coli*-Isolaten aus dem medizinischen Routinelabor mit denen aus der Bouillon-Mikrodilution

- Studie mit sechs Human-Laboren aus ARS (2019):
 - Jeweils 20 *E. coli*-Isolate aus Urinproben
 - MHK-Werte aus der automatisierten Empfindlichkeitsprüfung (VITEK®2 und MicroScan)
- Testung der Isolate mit Bouillon-Mikrodilution beim Nationalen Referenzlabor für Antibiotikaresistenzen (NRL-AR) am BfR



Erste Studie: Methodik





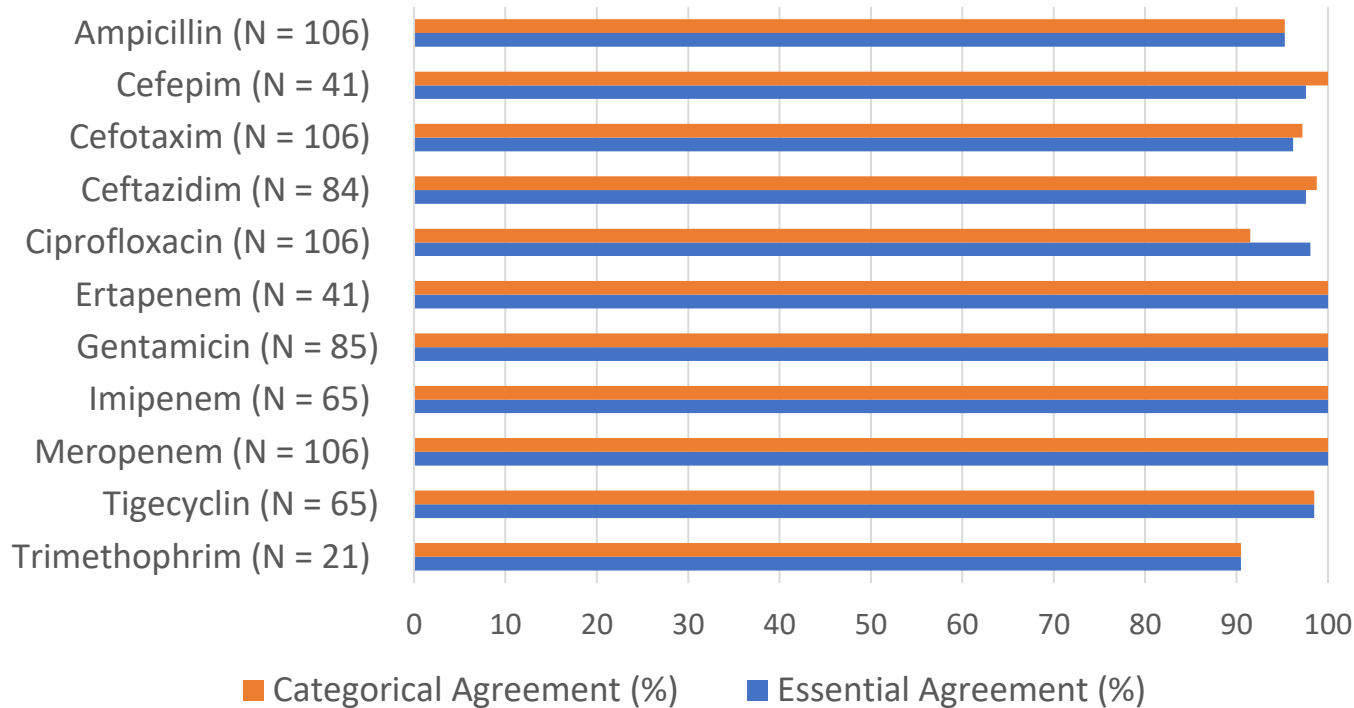
Übereinstimmung (Agreement)

- Referenzmethode: Bouillon-Mikrodilution (BMD)
- Essential Agreement: MHK Werte stimmen überein mit ± 1 Verdünnungsstufe
- Categorical Agreement: Sensibel, Intermediär, Resistent (SIR) -Interpretation nach EUCAST stimmt überein

		BMD (Ref)	
		Resistent	Sensibel
VITEK®2	Resistent	Categorical Agreement	Major Error
	Sensibel	Very Major Error	Categorical Agreement



Ergebnisse: Übereinstimmung der MHK-Werte für 11 Antibiotika





Erste Studie: Schlussfolgerung

MHK Werte von *E. coli*-Isolate aus der automatisierten Empfindlichkeitsprüfung im humanmedizinischen Routinelabor sind **vergleichbar** mit den MHK Werten aus der Bouillon Mikrodilution.

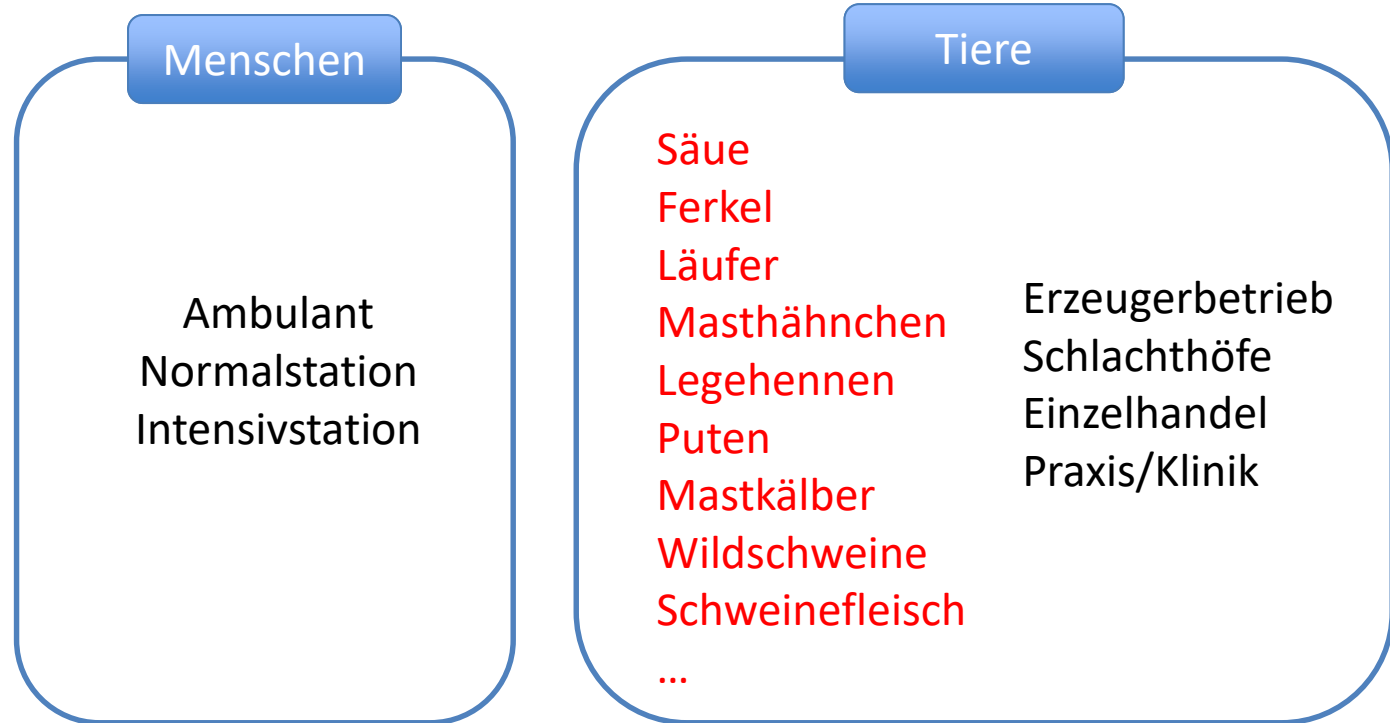


Zweite Studie: Resistenzkombinationen bei *E. coli*-Isolaten aus verschiedenen Human- und Tierpopulationen, 2014 - 2017

- Fragestellung:
 - Wie unterscheiden sich die Resistenzproportionen bei *E. coli*-Isolaten von Menschen und verschiedenen Tierpopulationen?
 - Wie stellen sich die Resistenzprofile (Resistenzkombinationen) in unterschiedlichen Human- und Tierpopulationen (inkl. Lebensmittel) dar?
 - Ist es möglich, anhand der phänotypischen Daten eine mögliche Übertragung zwischen Menschen und Tieren erkennen?



Zweite Studie: Studie Populationen





Zweite Studie: Antibiotika

Für diese Studie wurden 4 häufig getestete Antibiotika in ARS, Zoonosen-Monitoring und GERM-Vet verwendet

- Ampicillin (AMP) – EUCAST > 8 µg/µl*
- Cefotaxim (CTX) – EUCAST > 2 µg/µl*
- Ciprofloxacin (CIP) – EUCAST > 0.5 µg/µl*
- Gentamicin (GEN) – EUCAST > 4 µg/µl*

*Vor der neuen Definition von EUCAST für „Intermediär“ in 2019



Zweite Studie: Ergebnisse

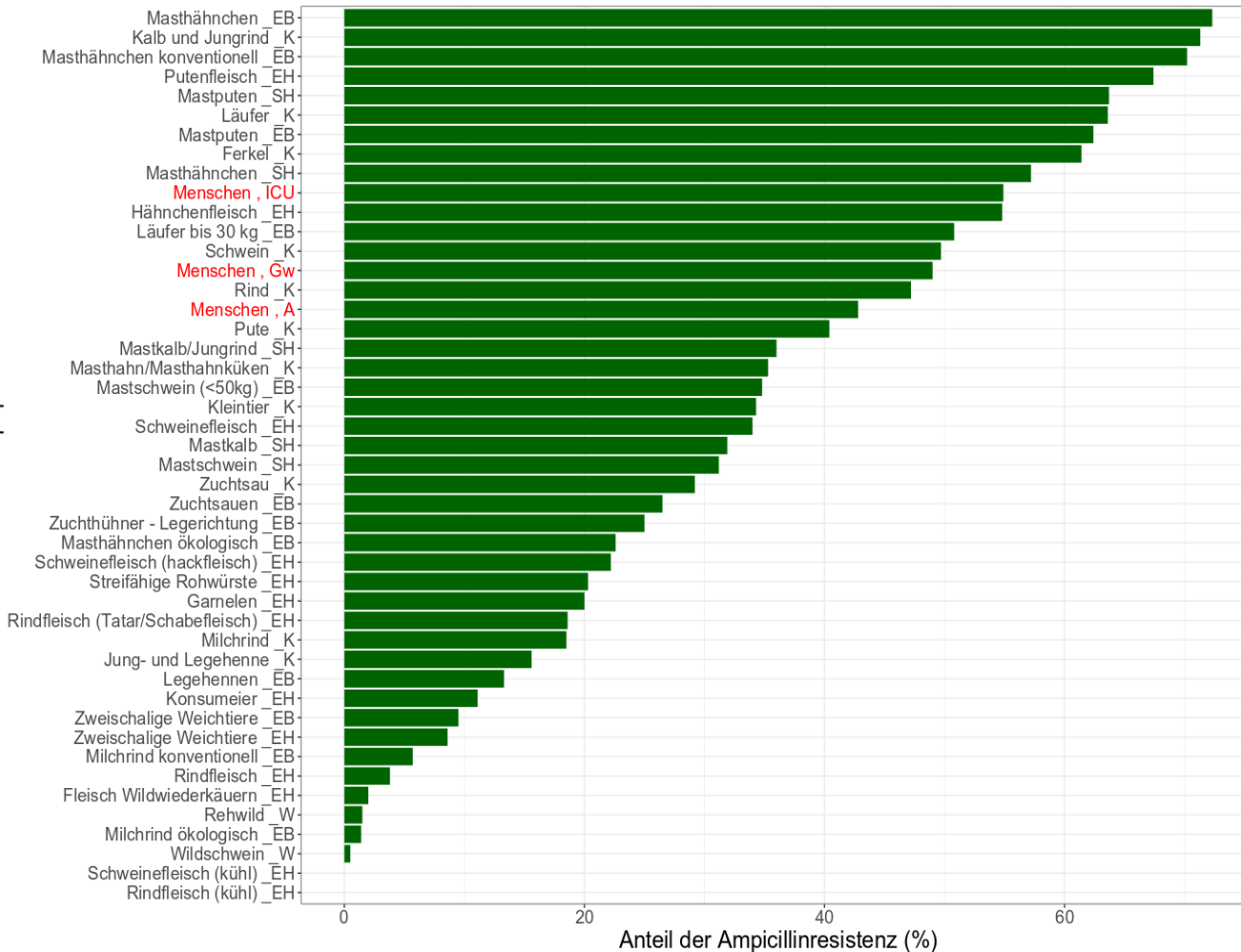
- Insgesamt 547.095 *E. coli*-Isolate zwischen 2014 und 2017
- 333.496 Isolate (61%) wurden gegen alle Antibiotika getestet
- 41 Populationen:
 - 27 aus nicht-klinischen Tierisolaten inkl. Lebensmitteln
 - 11 aus klinischen Tierisolaten
 - 3 aus klinischen Humanisolaten



Resistenzproportionen in Human- und Tierpopulationen: Ampicillin

EB : Erzeugerbetrieb
SH : Schlachthof
EH : Einzelhandel
K : Klinische Isolate von Tieren
A : klinische Isolate - ambulanz
Gw : klinische Isolate -
Normalstation
ICU : klinische Isolate -
Intensivstation

Human- und Tierpopulationen





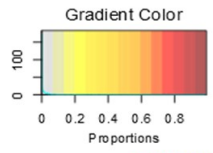
Zweite Studie: Cluster Analyse

- „0“ sensibel und „1“ resistent
- 16 Resistenzkombinationen aus 4 Antibiotika – AMP, CTX, CIP und GEN
- Bsp. 0000 – sensibel gegen alle Antibiotika

Resistenzkombinationen
(Bsp. 0000, 1000, 1100, 1110, 1111)

**Clustering-Methode: Euclidische Distanz,
average linkage (R : hcut)**

Darstellung:
Heatmap and Phylogenetischer Baum



- Cluster 1
- Cluster 2
- Cluster 3

41 Populationen

3 unterschiedliche Cluster

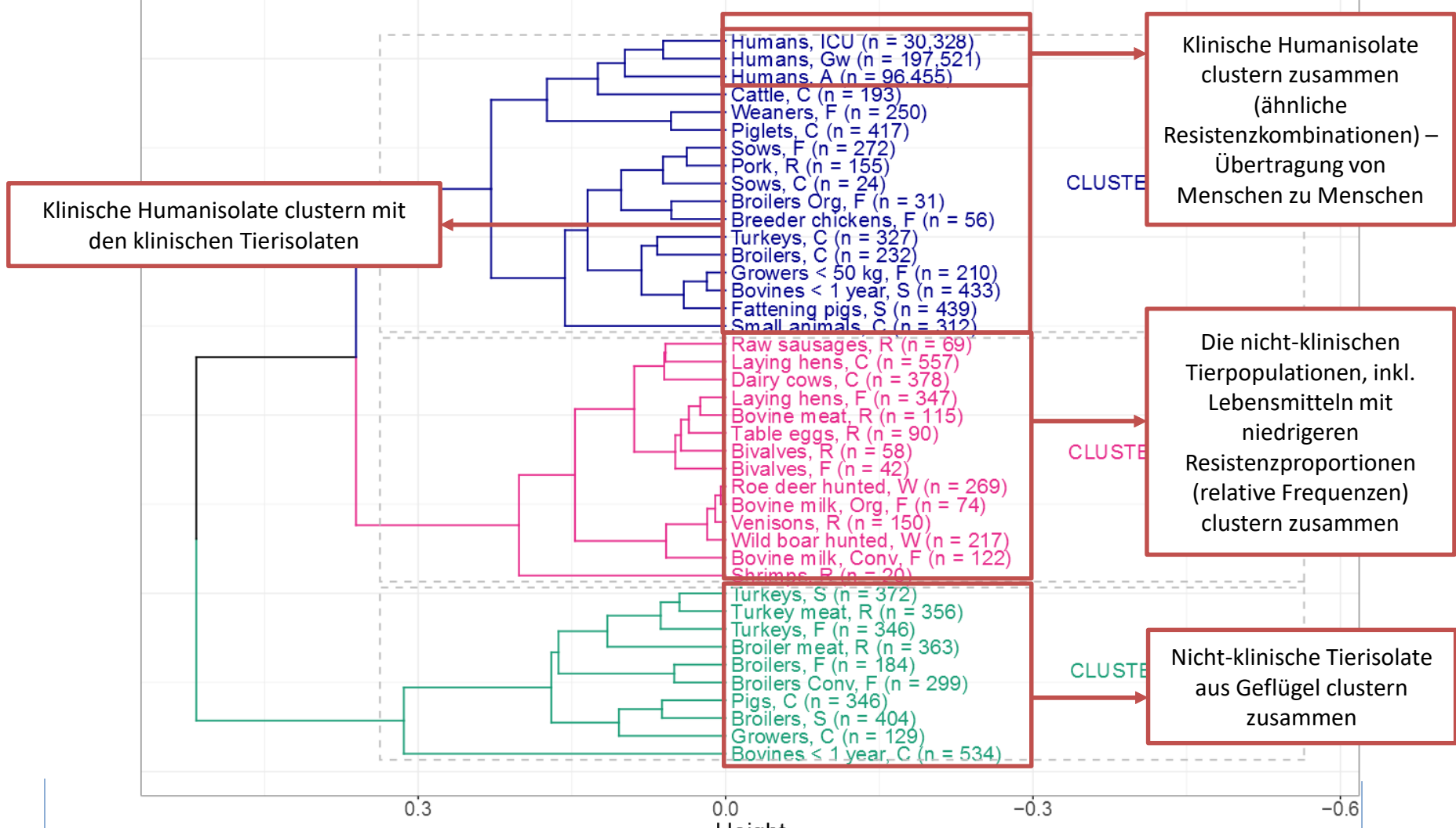
Erzeugerbetrieb (F),
Schlachthof (S),
Einzelhandel (R), klinischen
Tierisolate (C), klinische
Humanisolaten aus
Intensivstation (ICU),
Normalstation (Gw) und
ambulatem Bereich (A)

Populationen

42.7	29.03	0	2.18	0.12	4.73	7.38	1.15	0.01	0	0.12	7.21	0.85	1.68	0	2.84
48.05	27.47	0	2.61	0.18	3.42	7.35	1.17	0	0	0.12	5.34	0.53	1.61	0	2.15
54.22	25.83	0	2.71	0.22	2.31	6.41	1.25	0	0	0.1	3.56	0.36	1.42	0	1.62
51.81	18.13	0	1.04	0	3.11	7.25	2.59	0	0	0	3.63	1.55	4.66	0	6.22
49.2	42	0	0	0	3.2	2.4	1.6	0	0	0	0.8	0	0.4	0	0.4
47.69	37.86	0.29	0.58	1.45	4.05	4.62	2.02	0	0.29	0	0.29	0.29	0.58	0	0
72.43	23.16	0.37	0.37	0.37	0.37	1.1	1.1	0	0	0	0	0.37	0	0	0.37
74.84	21.94	0	0	0	2.58	0	0.65	0	0	0	0	0	0	0	0
70.83	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.17	0	0
70.97	16.13	0	3.23	3.23	0	6.45	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69.64	17.86	0	3.57	1.79	0	3.57	3.57	0	0	0	0	0	0	0	0
58.1	32.42	0	0.61	0.92	0	4.28	3.06	0	0	0	0.31	0	0.31	0	0
60.78	27.59	0.43	1.72	1.72	1.29	3.45	0.86	0	0	0	0	2.16	0	0	0
65.24	30	0	0	0	0.48	1.9	1.9	0	0	0	0.48	0	0	0	0
65.13	29.56	0	0.46	0.23	1.62	2.08	0.69	0	0	0	0.23	0	0	0	0
68.11	28.02	0	0.68	0	1.37	0.46	0.23	0	0	0	0.91	0.23	0	0	0
63.78	14.1	0.32	1.28	0.32	3.21	8.01	0.96	0	0	0	3.53	0.96	1.28	0	2.24
79.71	11.59	0	0	0	1.45	5.8	0	0	0	0	0	0	1.45	0	0
82.76	12.93	0	0.36	0.9	0.54	1.44	0.54	0	0.18	0	0.18	0	0	0.18	0
81.22	8.73	0	0	0.26	3.17	1.85	0.26	0	0	0	1.59	0.26	0.53	0	2.12
86.46	8.65	0	0.29	0	2.59	0.86	0.29	0	0	0	0.29	0	0.29	0	0.29
88.7	7.83	0	0	0	2.61	0.87	0	0	0	0	0	0	0	0	0
87.78	10	0	0	1.11	0	1.11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
87.93	8.62	0	3.45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90.48	7.14	0	0	0	0	0	2.38	0	0	0	0	0	0	0	0
98.51	1.12	0	0	0	0.37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98.65	1.35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99.08	0	0	0.46	0	0	0.46	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94.26	4.92	0	0	0	0	0.82	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	5	0	5	0	10	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
33.87	41.4	0	1.34	0.81	0	14.52	4.3	0	0.27	0.81	0	1.88	0	0.81	0
30.06	42.7	0	1.69	0.84	0.84	14.04	4.21	0	0	1.97	0	3.09	0	0.56	0
34.39	37.86	0	1.45	1.45	0	17.34	3.18	0	0.29	0.58	0	3.47	0	0	0
40.77	34.99	0	3.58	0.55	3.31	13.5	1.1	0	0.28	0.83	0.28	0.83	0	0	0
23.91	50.54	0	3.8	0	1.63	18.48	1.09	0	0	0.54	0	0	0	0	0
27.76	51.84	0	1.67	0.33	0.67	17.06	0.33	0	0	0	0.33	0	0	0	0
35.25	46.76	0	1.92	0.96	4.56	4.08	3.6	0	0.48	0.24	0	0.48	0	1.68	0
36.88	46.53	0	2.97	2.97	0.25	6.93	2.72	0	0	0	0	0.74	0	0	0
34.11	54.26	0	1.55	0.78	4.65	0.78	1.55	0	0	0	2.33	0	0	0	0
26.22	20.97	0.19	1.31	0.56	5.62	8.43	5.24	0	0.37	7.87	5.24	6.37	0	11.61	0

all susceptible	ONE resistant				TWO resistant				THREE resistant				ALL resistant		
	1000	0100	0010	0001	1100	1010	1001	0110	0101	0011	1110	1101	1011	0111	
GEN CTX AMP	0000														1111

Resistant Combinations **16 Resistenzkombinationen**





Die zwei Studien: Zusammenfassung

Erster systematischer Vergleich von Daten aus humanen und tierärztlichen Surveillance- und Monitoring-Systemen in Deutschland

- Erste Studie: MHK-Werte für *E. coli*-Isolate sind vergleichbar
- Zweite Studie:
 - Resistenzen unterscheiden sich stark zwischen verschiedenen Tierpopulationen
 - Resistenzmuster aus verschiedenen Humanpopulationen clustern gemeinsam
 - Resistenzmuster aus verschiedenen Geflügelpopulationen clustern gemeinsam
 - Resistenzmuster von klinischen Isolaten aus Human- und Tiermedizin sind ähnlich



Limitationen

- Die Vergleichsanalyse beschränkt sich auf *E. coli*-Isolate
→ Bei anderen Spezies könnte es anders sein
- Erste Studie: nur 6 Labore beteiligt
- Resistenzkombinationen nur für die vier am häufigsten getestete Antibiotika



Ausblick

- Vergleich für weitere wichtige Pathogene, z.B. *Campylobacter spp.* (Daten aus ARS und Zoonosen-Monitoring)
- Weitere wichtige Antibiotika: Colistin (nur Daten aus der Bouillon-Mikrodilution aus NRZ und von Tieren/Lebensmitteln)
- Andere Stratifizierung, wie z.B. Region („städtisch und ländlich“) und Altersgruppe



Danksagung

BfR:

PD Dr Bernd-Alois Tenhagen

Dr Jens Andre Hammerl

Dr Armin A. Weiser

Dr Chris Kollas

NRL-AR

FG 43

RKI:

Dr Tim Eckmanns

Dr Benedikt Zacher

Ines Noll

Marcel Feig

ARS Labore

FG 37

BVL:

Dr Heike Kaspar

FU Berlin:

PD Dr Roswitha Merle



Kontakt

Beneditta Suwono

Robert Koch-Institut

Abt 3 Infektionsepidemiologie

FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch

Email: SuwonoB@rki.de