

RESET-Verbund – epidemiologische und bakteriologische Kooperation zur Bewertung ESBL-resistenter Bakterien in Deutschland

Lothar Kreienbrock, Tierärztliche Hochschule Hannover

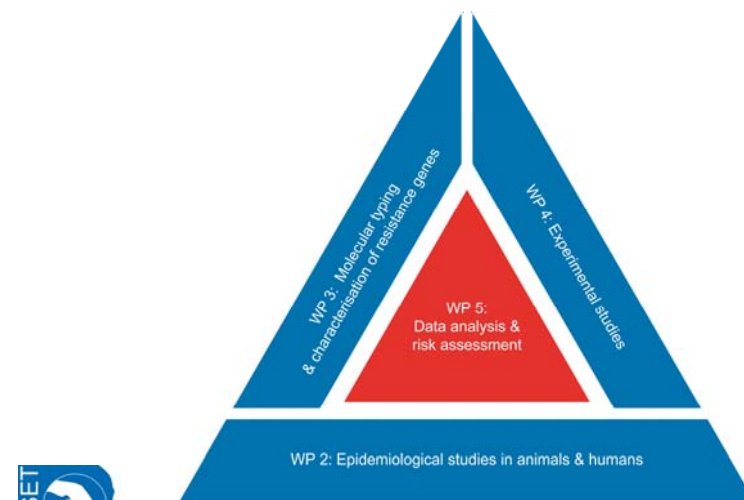


Hypothesen

- ▶ dynamische Resistenzentwicklungen
werden charakterisiert durch
 - ▶ Resistenzgene
 - ▶ Plasmide
 - ▶ Resistenzen breiten sich aus
 - ▶ zeitlich
 - ▶ räumlich
 - ▶ zwischen Populationen
- (molekulare)
Charakterisierung

Epidemiologie

Konzept



Fachliche Kompetenz

	Epidemiologie	Mikrobiologie	Pharmakologie
Humanmedizin	Charité BfR-Epi	RKI Uni Gießen	
Tiermedizin	FU Berlin TiHo-Epi	BfR-Resi FLI	TiHo-Pharma
Naturwissens.	Uni Paderborn		TiHo-Toxi

aus Universitäten und Bundesressortforschungseinrichtungen
sowie assoziierten Partnern aus Behörden, Fachhochschulen



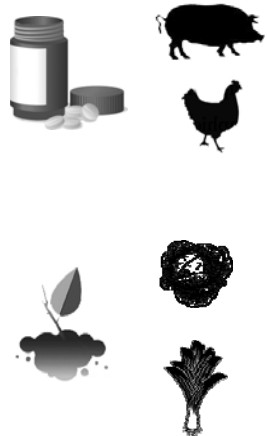
11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

5



Experimentelle Studien



Experimentelle Studien

- ▶ Therapeutischer Einsatz von (Fluoro)Quinolonen in Broilern
- ▶ Therapeutischer Einsatz von β -Laktam-Antibiotika in Schweinen
- ▶ Antibiotikaaufnahme durch Ackerfrüchte
- ▶ TiHo-Pharma
- ▶ TiHo-Toxi
- ▶ Ass. Uni Leipzig
- ▶ Uni Paderborn
- ▶ Ass. FH Soest



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

8

Ergebnisse der ersten Förderphase

- ▶ die Ausbringung von Gülle mit Antibiotika und resistenten Keimen führt zu Rückständen antimikrobieller Substanzen in essbaren Pflanzenteilen
- ▶ Exposition mit niedrigen Konzentrationen von Antibiotika steigert das Vorkommen von resistenten Bakterien



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

9

Epidemiologische Studien an Tieren (Lebensmitteln)



10

Epidemiologische Studien in Lebensmitteln, Tier und Umwelt

- ▶ Epidemiologische Prävalenzstudie in landwirtschaftlichen Betrieben in mehreren Landkreisen in Deutschland
 - ▶ Tiere
 - ▶ Umgebung
 - ▶ TiHo-Epi
- ▶ Longitudinalstudie in Schweine und Geflügel haltenden Betrieben
 - ▶ Umgebung von Tierhaltungen
 - ▶ Tiere
 - ▶ Haltungsbedingungen & Medikation
 - ▶ Wiederholte Bestandsbesuche
 - ▶ FU Berlin
- ▶ Querschnittserhebung in Lebensmitteln in Bayern, Hessen, Sachsen und Niedersachsen
 - ▶ Ass. LGL, Sächsisches LL, Hess. LL, LAVES



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

11

Ergebnisse der ersten Förderphase

- ▶ weite Verbreitung in Nutztierpopulationen
- ▶ hohe Betriebsprävalenzen
- ▶ Betriebsstatus → Sammelkotprobe ausreichend
- ▶ Ursachen sind komplex
- ▶ zusätzliche Informationen sind erforderlich
 - ▶ weitere Charakterisierung und Sequenzierung



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

12

Epidemiologische Studien an Menschen



13

Epidemiologische Studien bei Menschen

- ▶ Querschnittstudie bei gesunden Patienten in Bayern
- ▶ Fall-Kontroll-Studie an Patienten der Charité
- ▶ Analyse der Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems und der Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen

▶ Charité

▶ Ass. LGL



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

14

Ergebnisse der ersten Förderphase

- ▶ in sämtlichen Altersklassen der Bevölkerung kann ein Anteil von mehr als 5% Trägern von resistenten Keimen beobachtet werden
- ▶ Besiedlung mit ESBL-*E. coli* beim Menschen kann mit einzelnen Faktoren assoziiert werden
 - ▶ Ursachen sind komplex
 - ▶ zusätzliche Informationen sind erforderlich
 - ▶ weitere Charakterisierung und Sequenzierung

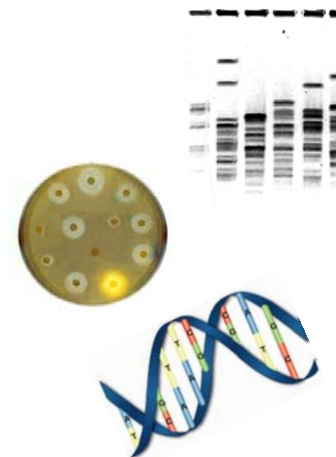


11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

15

Molekulare und Genanalysen

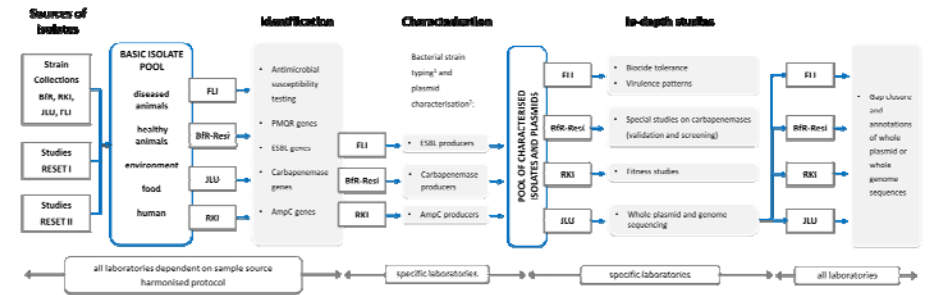


Molekulare Typisierung und Charakterisierung von Resistenzgenen

- ▶ Identifizierung möglicher ESBL-Gen-Reservoirs in Tieren und Menschen
- ▶ Identifizierung ähnlicher Stämme oder Gene bei Menschen und Tieren
- ▶ Identifizierung korrespondierender Resistenzplasmide
- ▶ Transfer von Stämmen, Plasmiden oder Genen vom Tier über die Lebensmittelkette zum Menschen
 - ▶ BfR-Resi
 - ▶ FLI
 - ▶ RKI
 - ▶ Uni Gießen



Workflow Laboruntersuchungen



Vergleich von Resistenzprofilen (erster Entwurf)

- ▶ **Definition von Resistenzmustern**
 - ▶ Kombination aus Resistenzgenen TEM, SHV, CTX-M
 - ▶ Phylogruppe
 - ▶ Resistenzmuster (von ausgewählten Antibiotika)
- ▶ **Klassifikation von Isolaten**
 - ▶ Subtyp ist **in Tierpopulationen** (verschiedene Ebenen) und /oder **in Humanpopulationen** vorhanden
 - ▶ Subtyp ist **nur in einer Tier- und in Humanpopulationen** vorhanden
 - ▶ Subtyp ist **nur in einer Tier- und nicht in Humanpopulationen** vorhanden
 - ▶ Subtyp ist **nur Humanpopulationen** vorhanden

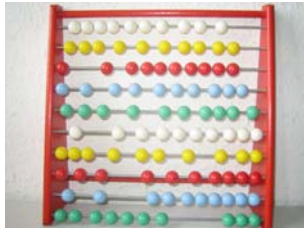


Ergebnisse der ersten Förderphase

- ▶ Isolate mit den gleichen Subtypen (Resistenzphänotyp, ESBL-Gene, Phylogruppen) treten bei Menschen wie auch in Tierpopulationen auf
- ▶ verschiedene Populationen haben verschiedene Häufigkeitsverteilungen und damit "typische" Resistenzmuster
- ▶ Erstmalig Carbapenemase bildende Keime in Geflügelbeständen in D gefunden



Datenanalyse und Risikobewertung



Risiken erkennen – Gesundheit schützen



UNIVERSITÄT LEIPZIG

Datenanalyse und Risikobewertung

- ▶ Analyse der einzelnen Studien
- ▶ Vergleichende Untersuchungen zwischen den Studien
- ▶ Meta-Analysen
- ▶ Expositionsschätzung für ausgewählte Kombinationen
- ▶ Konzept einer Risikobewertung

- ▶ individuelle Projektpartner
- ▶ Ass. Uni Leipzig
- ▶ TiHo-Epi
- ▶ BfR-Epi



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

22

Ergebnisse der ersten Förderphase

- ▶ verschiedene Populationen haben verschiedene Häufigkeitsverteilungen und damit "typische" Resistenzmuster
- ▶ Source Attribution lässt sich auf Resistenzcharakteristika generell übertragen
 - ▶ Informationstiefe muss noch definiert werden
 - ▶ Datenbewertung muss noch abgeschlossen werden
- ▶ Expositionspfade IN bzw. VON der Bevölkerung müssen noch weiter entwickelt werden



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

23



Fazit RESET 1. Förderphase

- ▶ Prävalenzen
 - ▶ in Tierbeständen sehr hoch
 - ▶ bei Menschen steigend (in Population und Klinik)
- ▶ Charakterisierung in Isolaten
 - ▶ erst in Teilen abgeschlossen
 - ▶ neue Resistenzen in Tierbeständen
- ▶ Übertragung
 - ▶ bei geringsten Mengen möglich
 - ▶ via Ackerfrüchte möglich



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

25

Ausblick RESET 2. Förderphase

- ▶ Charakterisierung
 - ▶ Prüfung auf spezielle Mechanismen (z.B. Fitness etc.)
 - ▶ Sequenzierung
 - ▶ vertiefende Analyse zu Übertragungswegen in der Geflügelhaltung
 - ▶ Verbindung von molekularer und epidemiologischer Information
 - ▶ Integration und Entwicklung bioinformatischer Algorithmen
 - ▶ vertiefende Analyse der Korrelationsstruktur der Einflussfaktoren auf Resistenzmuster
 - ▶ Risikobewertung
- Präventionsstrategien



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

26

Perspektiven über RESET hinaus

- ▶ Erforschung von Resistenztransfer zwischen Menschen und Tieren durch simultane Beprobung
 - ▶ Nutzung der nationalen Kohorte und Resistenzverbünde
- ▶ kontinuierliches Monitoring von Resistenzen
 - ▶ bei Menschen und Tieren
 - ▶ bei Kranken und Gesunden
 - ▶ in speziellen Reservoiren
- ▶ Harmonisierung von Labor- und Auswertungsmethoden unter Praxisbedingungen
 - ▶ Etablierung von praxistauglichen SOP's zur Diagnostik
 - ▶ Austausch / gemeinsame Nutzung von Daten
 - ▶ Etablierung von Algorithmen zur Interpretation von (Sequenz-) daten



11. Februar 2014
Lothar Kreienbrock

RESET – Verbund
Epidemiologische und bakteriologische Kooperation

27



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**



© Logo: RESET-Verbund, Koordination Tierärztliche Hochschule Hannover
© Bilder: Lothar Kreienbrock