

BioFokus

Antibiotika-resistente Bakterien – ein Damoklesschwert auch aus Sicht der Lebensmittelsicherheit

Prof. Dr. Roger Stephan

Prof. Dr. Herbert Hächler

Bactéries résistantes aux antibiotiques – une épée de Damoclès du point de vue de la sécurité sanitaire des aliments aussi

Prof. Dr. Roger Stephan

Prof. Dr. Herbert Hächler

Forschung für Leben



www.forschung-leben.ch

«Forschung für Leben» wurde 1990 gegründet. Der Verein informiert über die Ziele, Aufgaben und die Bedeutung der molekularbiologischen, medizinischen und pflanzenphysiologischen Forschung. Er ist bestrebt, auch ethische Fragen des mit diesen Bereichen verbundenen Fortschritts aufzugreifen und zu diskutieren.

IMPRESSUM

BioFokus

ISSN 1661-9854
26. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»
Präsident: Prof. Dr. Michael Hottiger
www.forschung-leben.ch

Autoren

Prof. Dr. Roger Stephan und Prof. Dr. Herbert Hächler
Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene,
Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Redaktion

Prof. Dr. Felix Ehrensperger
Prof. Dr. Martin Schwyzer
Astrid Kugler

Gestaltung

Pomcanys Marketing AG, www.pomcanys.ch

Geschäftsstelle

«Forschung für Leben»
Aargauerstrasse 250
8048 Zürich
www.forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon, IBAN: CH27 0070 0111 5012 7795 2

Bactéries résistantes aux antibiotiques – une épée de Damoclès du point de vue de la sécurité sanitaire des aliments aussi

Résumé

Les antibiotiques sont des substances soit naturelles soit fabriquées artificiellement. La découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 a fait que des maladies infectieuses d'origine bactérienne jusque là mortelles sont devenues guérissables. Toutefois, de nombreuses bactéries sont depuis devenues résistantes aux antibiotiques. L'utilisation très large et aujourd'hui encore souvent insuffisamment ciblée des antibiotiques conduit à une sélection massive des bactéries résistantes aux antibiotiques que, pour finir, ceux-ci ne peuvent plus combattre – un cercle vicieux.

Les travaux de recherche des prof. Roger Stephan et Herbert Hächler montrent l'ampleur, dans l'environnement et la chaîne alimentaire, de la propagation des bactéries résistantes. En particulier des bactéries qui produisent ce qu'on appelle les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) capables d'inhiber les antibiotiques de type bêta-lactame. Un représentant typique de ces bactéries qui produisent des BLSE est *Escherichia coli*.

Cette bactérie a été trouvée dans des échantillons de matières fécales d'animaux de boucherie (vaches/veaux, porcs, moutons, poulets), dans de la chair de poulet et dans des poissons pêchés dans les lacs de Thoune et Zurich. En Suisse alémanique, la présence d'agents générateurs de BLSE a également pu être démontrée dans plus d'un tiers des eaux de surface analysées.

Ces résultats indiquent combien la situation se trouve déjà hors de contrôle. Il est urgent de prendre des mesures.

Antibiotika-resistente Bakterien – ein Damoklesschwert auch aus Sicht der Lebensmittelsicherheit

Antibiotika sind natürlich vorkommende (von Pilzen und von gewissen Bakterien gebildete) oder künstlich hergestellte Substanzen, die in der Humanmedizin und in der Tiermedizin zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet werden. Gegen Infektionen mit Viren wirken solche Substanzen nicht.

Alexander Fleming entdeckte 1928 per Zufall, dass Schimmelpilze der Gattung *Penicillium*, die auf Bakterienagarplatten gewachsen waren, eine abtötende Wirkung auf Bakterien hatten. Dies war die Entdeckung des Penicillins, das einige Jahre später dann in der Humanmedizin als erstes Antibiotikum auch angewendet werden konnte und dazu führte, dass bakterielle Infektionskrankheiten, die bis dahin tödlich verliefen, plötzlich heilbar wurden. Es wurde aber schnell klar, dass nicht ein Antibiotikum gegen sämtliche Bakterienarten wirksam war. So wurden seither verschiedenste Wirksubstanzen, die sich in ihrer chemischen Struktur und auch am Angriffsort bei den Bakterien unterscheiden, künstlich hergestellt oder in der Natur entdeckt. Doch die Anzahl solcher Substanzen für den medizinischen Einsatz ist begrenzt, da viele dieser Substanzen auch Nebenwirkungen (wie z. B. Nierenschädigungen) haben können. Zudem ist die Entwicklung neuer hochwirksamer Substanzen für die Pharmaindustrie heute nicht sehr attraktiv, da sie – kaum in die Praxis eingeführt – zu Reserveantibiotika werden, d.h., sie dürfen nur mit strenger Indikation eingesetzt werden. Dies schränkt den breiten Verkauf während der Zeit des Patentschutzes stark ein und gefährdet damit den «return on investment» für die grossen Forschungs- und Entwicklungs-Aufwendungen. Zudem werden Antibiotika im Vergleich zu andern Medikamenten wie z. B. einem Krebsmedikament oder einem Medikament gegen Bluthochdruck nur über eine relativ kurze Zeit eingenommen, was die Gewinnmargen weiter schmälert.

Bakterien können sich so verändern, dass ihnen Antibiotika nichts mehr anhaben können; sie werden antibiotika-resistent. Dies geschieht durch zufällige Veränderungen (Mutationen) im Genom

(Erbmaterial-Abschnitt) der Bakterien. Diese sogenannte Resistenzgene, welche für eine bestimmte, aber hohe Resistenz verantwortlich sind, können zum Teil auch von einem Bakterium auf ein anderes übertragen werden (horizontaler Gentransfer). Dies ist eine sehr effektive Art, Antibiotikaresistenzen weiterzugeben, vor allem, weil so mehrere Resistenzgene gegen ganz unterschiedliche Antibiotika-Klassen auf einem kurzen zusätzlichen Stück Erbmaterial – einem Plasmid – zusammengefasst und sehr leicht en bloc übertragen werden können. Eine rasche Verbreitung solcher übertragbarer Resistenzgene geschieht vor allem dort, wo sehr viele Bakterien zusammenleben (z. B. im Darm von Mensch und Tier, in Abwasser, Gülle usw.).

Die Anwendung eines Antibiotikums führt dann beim Vorhandensein von resistenten Bakterien zur Selektion und damit zu einer massiven Vermehrung dieser Bakterien. Dies führt einerseits zu Therapieversagen und ist andererseits der weiteren Verbreitung der Resistenzfaktoren sehr förderlich.

Antibiotika-resistente Bakterien sind heute weltweit eine sehr ernst zu nehmende Bedrohung.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht nach neusten Zahlen pro Jahr in der Europäischen Union von 25 000 Todesfällen und 2,5 Millionen zusätzlichen Spitaltagen bedingt durch antibiotika-resistente Bakterien aus.

Eine ganz besondere Bedeutung kommt heute multiresistenten (resistent gegen ≥ 3 Wirkstoffklassen) Gram negativen Bakterien zu. Speziell zu nennen sind Produzenten von Enzymen der Gruppe der Extended-Spectrum beta-Laktamasen (ESBL). Diese Enzyme führen dazu, dass Bakterien, v.a. *Escherichia coli* (Abbildung 1) und Klebsiellen, gegen alle beta-Lactam Antibiotika mit Ausnahme der Carbapeneme resistent werden. Beta-Lactam-Antibiotika (auch Betalactame genannt) sind eine Gruppe von Antibiotika, welche die Zellwandsynthese der Bakterien hemmen. Ihre Grundstruktur ist der beta-Lactamring. Sie umfassen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame.

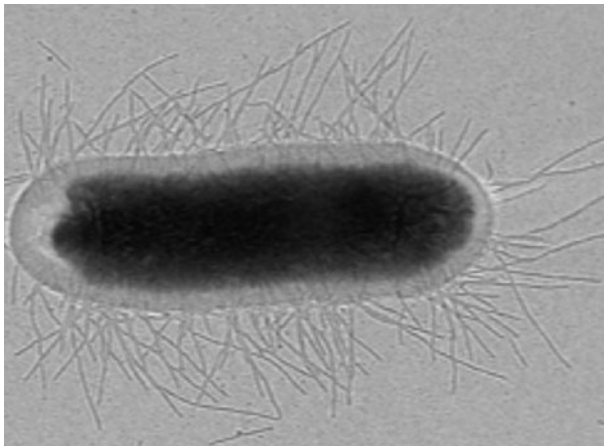


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines *Escherichia coli*

Beta-Laktamasen sind Enzyme, welche den beta-Lactamring dieser Antibiotika durch Hydrolyse schädigen und dadurch die Wirkung dieser Arzneimittel verhindern. ESBL sind geringfügig veränderte Abkömmlinge von Broad-Spectrum beta-Laktamasen (Enzyme wie TEM-1 und SHV-1, die zu einer Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine der 1. Generation führen), welche schon seit den 1960er-Jahren bei Gram-negativen Stäbchen – vornehmlich Angehörigen der Enterobacteriaceae (grosse Bakteriengruppe, v.a. typische Darmbewohner) – gefunden wurden. Auf die erste ESBL 1982, SHV-2, folgten von 1987–2014 über 700 weitere Strukturen zumeist aus den 4 Hauptfamilien, TEM, SHV, OXA und CTX-M. Während bis Ende des Jahrhunderts TEM- und SHV-ESBL vorherrschten, dominierten ab ca. 2001 CTX-M-ESBL.

eingesetzt werden müssen. Eine grundlegende Basis für solche Massnahmen bieten das vertiefte Verständnis und das Wissen über Aus- und Verbreitungswege solcher multiresistenter Bakterien.

Wir fokussieren im Rahmen unserer Forschung insbesondere auf die Lebensmittelkette als Schnittstelle der Übertragung multiresistenter Gram-negativer Bakterien aus dem landwirtschaftlichen Umfeld und der Umwelt hin zum Menschen (Abbildung 2). Insbesondere interessieren dabei auch Fragestellungen zu den Charakteristika von isolierten Bakterienstämmen, die schlussendlich auch Antworten zu Fragen der Bedeutung solcher Erreger in Lebensmitteln für den Menschen, der Bedeutung von Nutztieren und der Umwelt als Reservoir solcher multiresistenter Bakterien geben sollen.

In den letzten 5 Jahren wurden am Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene der Universität Zürich eine ganze Reihe von Studien vor dem Hintergrund der gesamten Lebensmittelkette (inkl. aller Schnittstellen; Abbildung 2) zur Vorkommenshäufigkeit von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae, sowie Isolat-, ESBL-Gen- und Plasmid-Charakterisierungen durchgeführt. Zur Isolation der Erreger wie auch zur Resistenzprofilbestimmung (Abbildung 3) wurden kulturell-mikrobiologische Methoden angewendet. Die Feincharakterisierung der Bakterienisolate erfolgte anschliessend mittels molekularer Methoden.

	Enzyme	Entdeckung	Inaktivieren
Broad-Spectrum beta-Laktamasen (BSBL)	TEM-1 SHV-1	1960	Penicilline und 1. Generation Cephalosporine
Extended-Spectrum beta-Laktamasen (ESBL)	SHV-2 4 Hauptfamilien: TEM, SHV, OXA und CTX-M	1982 1987–2014	Penicilline und 1.–4. Generation Cephalosporine

Tabelle 1: Beispiele für BSBL und ESBL beta-Laktamasen

Die Situation bei den Bakterien, welche Extended-Spectrum beta-Laktamase (ESBL) produzieren, ist in den letzten Jahren immer mehr ausser Kontrolle geraten. Dringende Gegenmassnahmen sind erforderlich, um die Situation zu stabilisieren oder zu verbessern und damit zu verhindern, dass vermehrt Carbapeneme als letzte Reserve-Antibiotika aus der unverzichtbaren beta-Laktam-Klasse zur Therapie

Die wichtigsten Erkenntnisse aus den Studien werden im Folgenden kurz aufgelistet. Sie zeigen in ihrer Gesamtheit eine alarmierende Situation.

ESBL-Produzenten, überwiegend der Species *Escherichia coli* (E. coli-ESBL), wurden in 13.7%, 15.3%, 8.6% und 63.4% der Kotproben von Rindern/Kälbern, Schweinen, Schafen und Hühner-

beständen bei der Schlachtung gefunden. Total 167 Milch- und 104 Fleischproben von den 3 erstgenannten Haar- und Borstentieren blieben negativ. Hingegen fanden sich auf einem hohen Prozentsatz der Pouletfleischproben vor allem CTX-M-1-bildende *E. coli*-ESBL, und auch gesunde Menschen waren zu 5.8% im Darm mit *E. coli*-ESBL kolonisiert. Interessanterweise herrschte bei den Nutztieren die ESBL CTX-M-1 (> 65%) vor, während bei den Menschen eindeutig CTX-M-15 vor CTX-M-1 überwog. Trotzdem erscheint ein möglicher Zusammenhang zwischen der hohen Belastung mit CTX-M-1-Bildnern von Pouletfleisch einerseits und der Kolonisierung von gesunden Menschen andererseits plausibel. Dies, obwohl die genaue Herkunft der CTX-M-1-Bildner bei Letzteren unbekannt ist. Wichtig ist allerdings anzumerken, dass kontaminierende CTX-M-1-Produzenten auf Pouletfleisch durch korrekte Erhitzung vollständig eliminiert werden und demzufolge nur durch mangelnde Küchenhygiene via Kreuzkontamination auf den Teller der Konsumenten gelangen können.

Aber nicht nur tierische Lebensmittel, sondern auch Gemüse und Salate können betroffen sein, insbesondere Importware, wie eine kürzlich durchgeführte Studie gezeigt hat. Rund 25% der untersuchten Proben aus Südostasien und der Dominikanischen Republik waren belastet mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae.

Kotproben (Schlachttiere)	Rinder/Kälber	13.7 % pos.	(n=124)
	Schweine	15.3 % pos.	(n=59)
	Schafe	8.6 % pos.	(n=58)
	Hühnerbestände	63.4 % pos.	(n=93)
Fleischproben	Hackfleisch Rinder/Schwein	alle negativ	(n=80)
	Pouletfleisch	41.3 % pos.	(n=80)
Milchproben	Rind	alle negativ	(n=167)

Tabelle 2: Nachweis von ESBL produzierenden *Escherichia coli* (*E. coli*-ESBL)

Weiterführende Studien an Fischen und Oberflächengewässern zeigten ebenfalls besorgniserregende Resultate: Von 139 im Thuner- und im Zürichsee gefangenen Fischen, die 8 Fischarten angehörten, waren 18.7% mit ESBL-Bildnern kolonisiert, 23% davon sogar mit mehreren verschiedenen Stämmen. Die mit 40.6% häufigste dabei gefundene ESBL war CTX-M-15. Die Abschlussstudie zu Oberflächengewässern, bei der 40 Seen und 18 Flüsse der Deutschschweiz von 286 bis >2000 m ü. M. beprobt wurden, lieferte die erstaunlichsten Resultate: 36.2% der Gewässer enthielten ESBL-bildende Enterobacteriaceae. Aus den 21 positiven Proben wurden insgesamt 73 ESBL-Bildner isoliert. Mit 62% war CTX-M-15 die häufigste ESBL. Dies, sowie die Tatsache, dass praktisch ausschliesslich siedlungsnaher Gewässer des Flachlandes betroffen waren, legte den Schluss nahe, dass die Gewässerbelastung mit ESBL-Produzenten überwiegend durch Abwasser humanen Ursprungs verursacht wird, welche Letztere durch die Abwasser-Reinigung nicht eliminiert werden können. Im Gegensatz zu den Niederungen war kein Gewässer über 1000 m ü. M. belastet, obwohl die Probenahme im Juli – also zur Zeit der Alp-Bestossung – stattfand.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die Ausbreitung von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae in der Schweiz sehr weit fortgeschritten ist.

Aufgrund dieser Ausführungen, die beispielhaft nur auf ESBL-bildende Enterobacteriaceae fokussieren, wird klar, dass die Problematik der Ver- und Ausbreitung (mehrfach) antibiotika-resistenter Bakterien dringend angegangen werden muss, um zu verhindern, dass normale bakterielle Infektionen von Menschen und Tieren in Zukunft nicht mehr mit Antibiotika geheilt werden können.

Um den Selektionsdruck zur Resistenzausbreitung zu vermindern, bedingt dies einen möglichst zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika beim Menschen und beim Tier. Zudem braucht es in der Tierproduktion Produktionssysteme, in denen die Tiere möglichst nicht krank werden. Gesunde Tiere müssen nicht mit Antibiotika behandelt werden, vor allem nicht prophylaktisch. Solche Systemumstellungen kosten Geld. Hier ist auch die Bereitschaft der Konsumentin/des Konsumenten gefordert, für Lebensmittel aus solcher Produktion etwas mehr zu bezahlen und solche Systeme mitzutragen und zu forcieren.

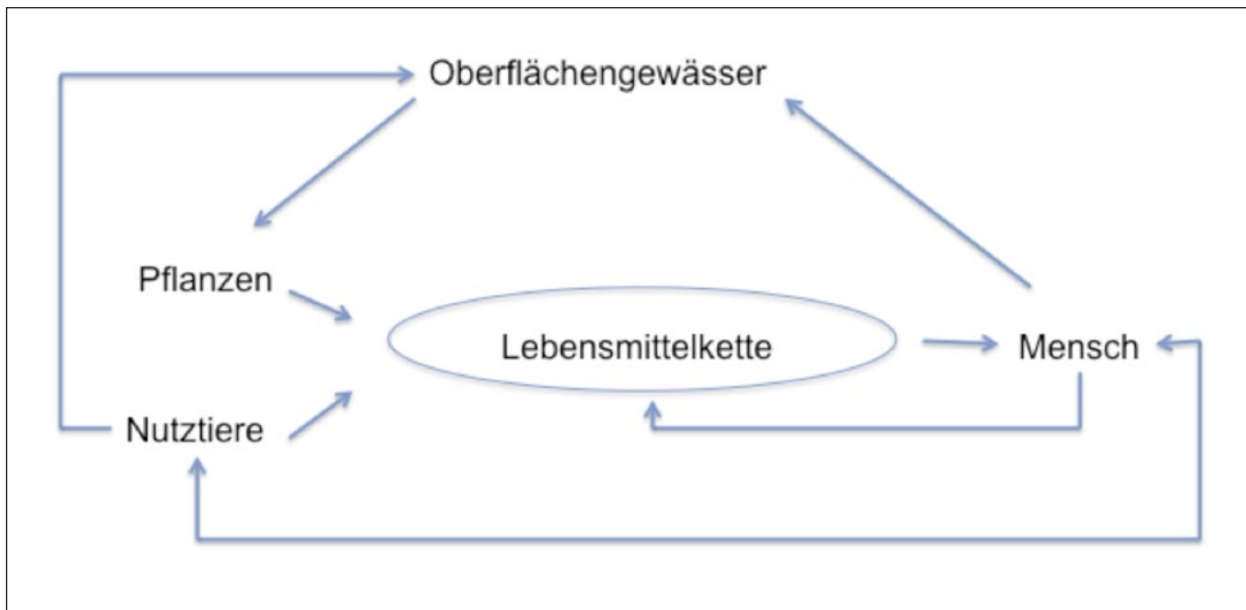


Abbildung 2: Komplexe Ausbreitungswege multiresistenter Bakterien an den Schnittstellen der Lebensmittelkette mit der landwirtschaftlichen Produktion, der Umwelt und dem Menschen

Müssen Antibiotika beim Menschen oder beim Tier dann dennoch eingesetzt werden, erfordert dies eine absolut zielgerichtete Therapie. Die Wirksubstanz soll, wenn möglich, basierend auf einer vorgängigen Resistenzbestimmung des Erregers verordnet werden und so breit wie notwendig, aber so eng wie möglich wirken. Der A-priori-Einsatz eines Breitbandantibiotikums, wie dies leider immer noch viel zu häufig geschieht, ist sicherlich nicht angezeigt.

Schweizweit wurde vor Kurzem durch den Bundesrat die Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR) lanciert. Diese umfasst 8 Handlungsfelder, in denen insbesondere auch unter Einbezug der Forschung und basierend auf Forschungsdaten, auf allen Ebenen zielführende Interventionsmassnahmen eingeführt und umgesetzt werden sollen. Diese 8 definierten Handlungsfelder sind: Überwachung, Prävention, sachgemässer Einsatz von Antibiotika, Resistenzbekämpfung, Forschung und Entwicklung, Kooperation, Information und Bildung sowie Rahmenbedingungen.

Antibiotikaresistenzen gehen uns alle an! Es ist nun höchste Zeit, in einem gesamtheitlichen Ansatz (One Health) dieses Problem anzugehen, und dieser sehr ernststen Bedrohung möglichst rasch Gegensteuer zu geben; dies ganz nach dem Motto: Es müssen alle an einem Strang in die gleiche Richtung ziehen!

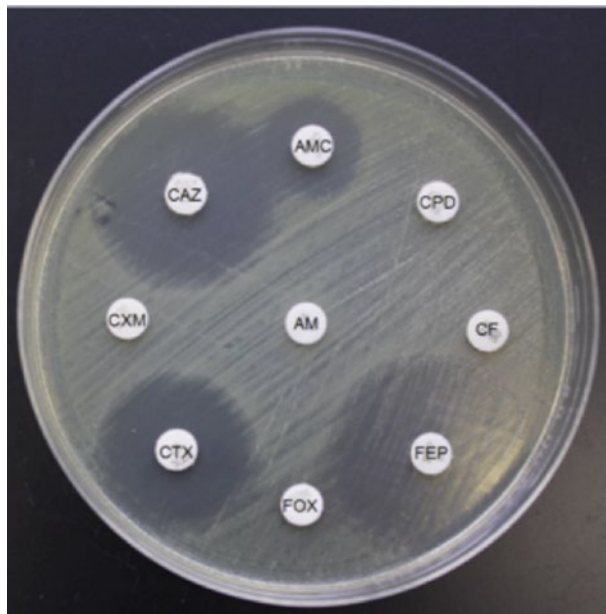


Abbildung 3: Resistenzprofil von Bakterien (die kleinen weissen Plättchen auf der Agarplatte sind mit einem Antibiotikum imprägniert; wenn die Bakterien zum Plättchen heranwachsen, sind sie gegen das jeweilige Antibiotikum resistent)



Werden Sie Mitglied bei «Forschung für Leben»

elektronisch auf:

www.forschung-leben.ch/verein/mitgliedschaft/

oder per Schneckenpost an:

«Forschung für Leben», Aargauerstr. 250, 8048 Zürich
Telefon 044 365 30 93, E-Mail: info@forschung-leben.ch

Ich werde gerne Mitglied
des Vereins «Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
(Studierende sind gratis, bitte Fotokopie der
aktuellen Legi dieser Anmeldung beilegen.)

Ich/wir werde(n) gerne Gönner
des Vereins «Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name

Vorname

Adresse

PLZ/Ort

Telefon

E-Mail