

ESBL and (fluoro)quinolone resistance in Enterobacteriaceae

Das RESET-Projekt

Dr. rer. nat. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionen, 38855 Wernigerode

In den letzten Jahren wird immer häufiger über das Vorkommen verschiedener multiresistenter gram-negativer Infektionserreger in deutschen Krankenhäusern berichtet [1]. Deutlich zugenommen haben 3. Generations Cephalosporin-resistente *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, aber auch Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* werden immer häufiger gefunden, wobei die Resistenzraten für letztere derzeit noch bei $\leq 1\%$ liegen (<http://ars.rki.de/>). Dagegen ist der Anteil Cephalosporin-resistenter nosokomialer *E. coli* in Deutschland in den letzten Jahren auf 10 – 15 % angestiegen. Ursache der Resistenz gegenüber 3. Generations Cephalosporinen (z. B. Cefotaxim und Ceftazidim) ist vor allem die Bildung bakterieller Enzyme, der sog. Extended-Spektrum β -Laktamasen (ESBL), die in der Lage sind, Cephalosporine und andere β -Laktame (z. B. Aztreonam und verschiedene Acylaminopenicilline) zu hydrolysieren. Die ESBL-Gene liegen auf ringförmigen DNA-Strukturen, den Plasmiden, welche sehr leicht zwischen Individuen einer Spezies oder zwischen verschiedenen *Enterobacteriaceae* Spezies ausgetauscht werden können.

ESBL-Bildung kann man jedoch nicht nur in klinischen Isolaten nachweisen; es werden ESBL-bildende *E. coli* im Darm gesunder Menschen (Besiedlungsisolate) [2] gefunden, und auch bei Tieren (Haustiere, Nutztiere, Wildtiere) [3] bzw. Tierprodukten (Geflügelfleisch) [4] sind ESBL-Keime vorhanden. Mit der Zielstellung, das Auftreten von Resistenzdeterminanten und deren Verbreitungswege zu erfassen, beschäftigt sich seit 2011 der BMBF-geförderte Forschungsverbund RESET. Im Rahmen dieses Verbundprojektes führen mehrere wissenschaftliche Institutionen (Bundesinstitute, Universitäten, Kliniken der Human- und Veterinärmedizin) verschiedene Studien zu ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* (v. a. *E. coli*) aus verschiedenen Quellen (Mensch gesund/krank, Nutztier gesund/krank, Tierprodukt, Haustier und Umwelt) durch und vergleichen identifizierte ESBL-Isolate in molekularepidemiologischen Untersuchungen (www.reset-verbund.de).

Erste Ergebnisse der seit 2011 durchgeführten Longitudinal- (Freie Universität Berlin) und Querschnittsstudien (Tiermedizinische Hochschule Hannover) zeigen, dass ESBL-*E. coli* bei

Nutztieren (Masthähnchen, Schweine, Rinder) sehr häufig sind, wobei ESBL der Variante CTX-M-1 überwiegen (30 – 60 % aller ESBL). Anstatt ESBL bildeten >5 % der Isolate AmpC β -Laktamasen vom Typ CMY, welche ebenfalls Resistenz gegenüber 3. Generations Cephalosporinen vermitteln. In den Studien des Robert Koch-Institutes (RKI) zu ESBL in nosokomialen bzw. ambulanten *E. coli*-Isolaten wurden vor allem zwei CTX-M Varianten (CTX-M-1 und CTX-M-15, Anteil jeweils 30 – 40 % aller ESBL) identifiziert. Ein zurzeit vom LGL Bayern durchgeführtes Screening von mehr als 3000 gesunden Probanden (Normalbevölkerung) zeigt außerdem, dass bis zu 7 % der Studienteilnehmer mit ESBL-*E. coli* besiedelt sind.

Während CTX-M-1 eine häufig nachgewiesene ESBL-Variante bei Mensch und Nutztier ist, findet man die Variante CTX-M-15 häufig in *E. coli* von Mensch und Haustier; beim Nutztier diese aber selten. Die insbesondere beim Geflügel vorkommenden AmpC β -Laktamasen vom CMY-Typ wurden im Rahmen verschiedener Studien des RKI auch in fünf *Salmonella*-Isolaten vom Mensch, mehreren nosokomialen *E. coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten sowie in 51 *Proteus mirabilis*-Isolaten nachgewiesen. Weitere detailliertere Untersuchungen sollen nun zeigen, inwieweit ein Austausch von ESBL-bildenden *E. coli*-Stämmen oder ESBL-Gen-tragenden Plasmiden zwischen Tier und Mensch über die Nahrungskette erfolgt.

[1] Hyg Med. 2012. 37(11):471-473.

[2] Meyer E. *et al.* Pet animals and foreign travel are risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. Infection. 2012 Dec;40(6):685-7.

[3] Ewers C, *et al.* Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. Clin Microbiol Infect. 2012 Jul;18(7):646-55.

[4] Kola A, *et al.* High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. J Antimicrob Chemother. 2012 Nov;67(11):2631-4.