Forschungsinitiativen zu antimikrobiellen Resistenzen im One Health Kontext – Was gibt es und was benötigt der öffentliche Gesundheitsdienst?

Lothar Kreienbrock & Nicole Werner

Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung
WHO-Collaborating Center for Research and Training
for Health at the Human-Animal-Environment Interface

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Die "klassischen" Strategien (z.B. Stellungnahme der Leopoldina)

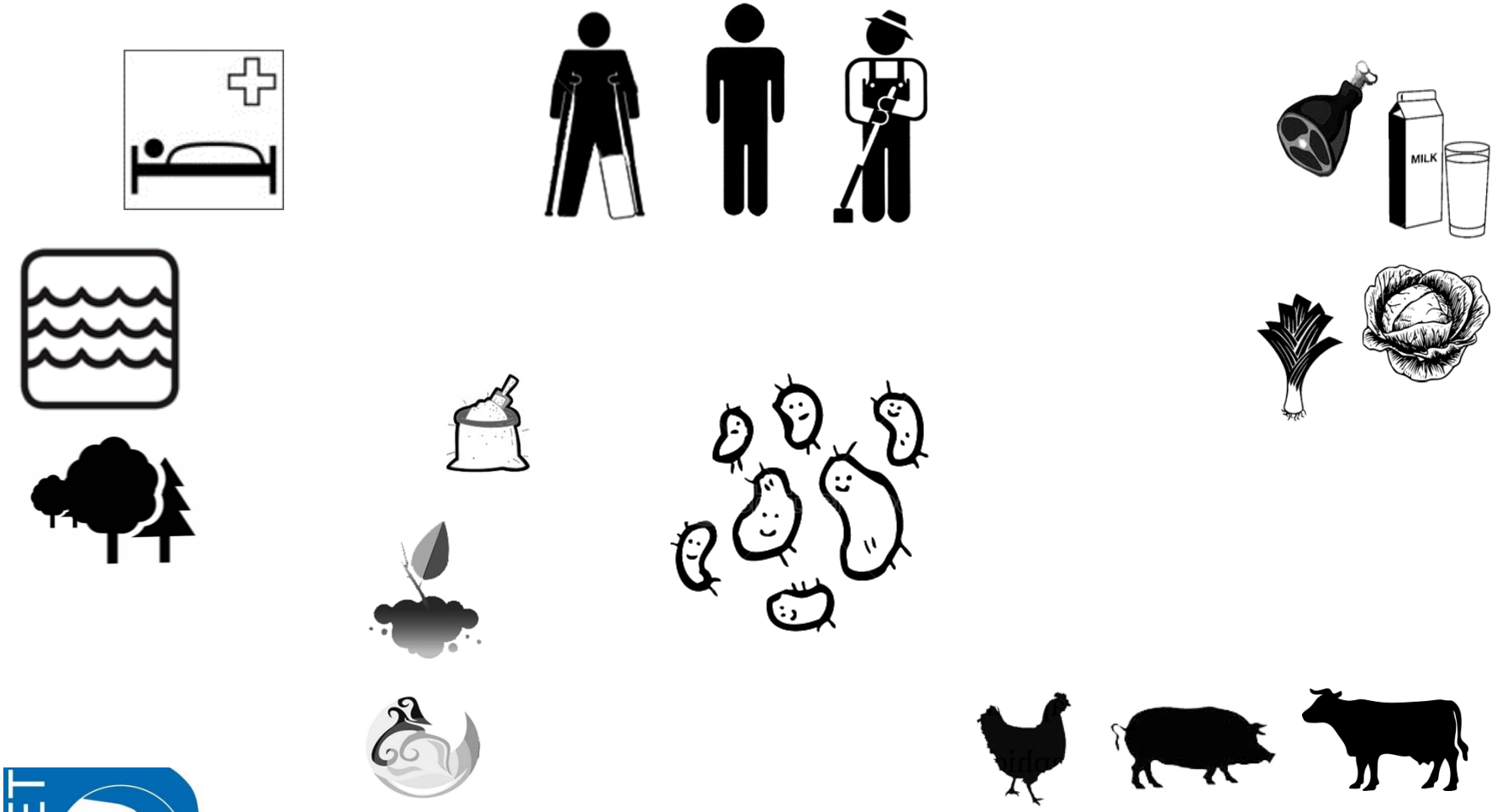
- Stärkung der Grundlagenforschung
- Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen für Innovationen
- Erleichterungen für die klinische Forschung
- Weiterentwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen
- Einschränkung des Einsatzes von Antibiotika in der Tiermedizin und im Pflanzenschutz
- Konsequente Durchführung einer Surveillance, Antibiotika-Verbrauchserfassung und -reduktion, Förderung der Aus- und Weiterbildung
- Stärkung der sozio-ökonomischen Forschung
- Einrichtung eines Runden Tisches zu Antibiotika-Resistenzen und neuen Antibiotika

Was ist Resistenz und wie entsteht diese?

Die Antwort der Epidemiologie: Selektion und Resistenz

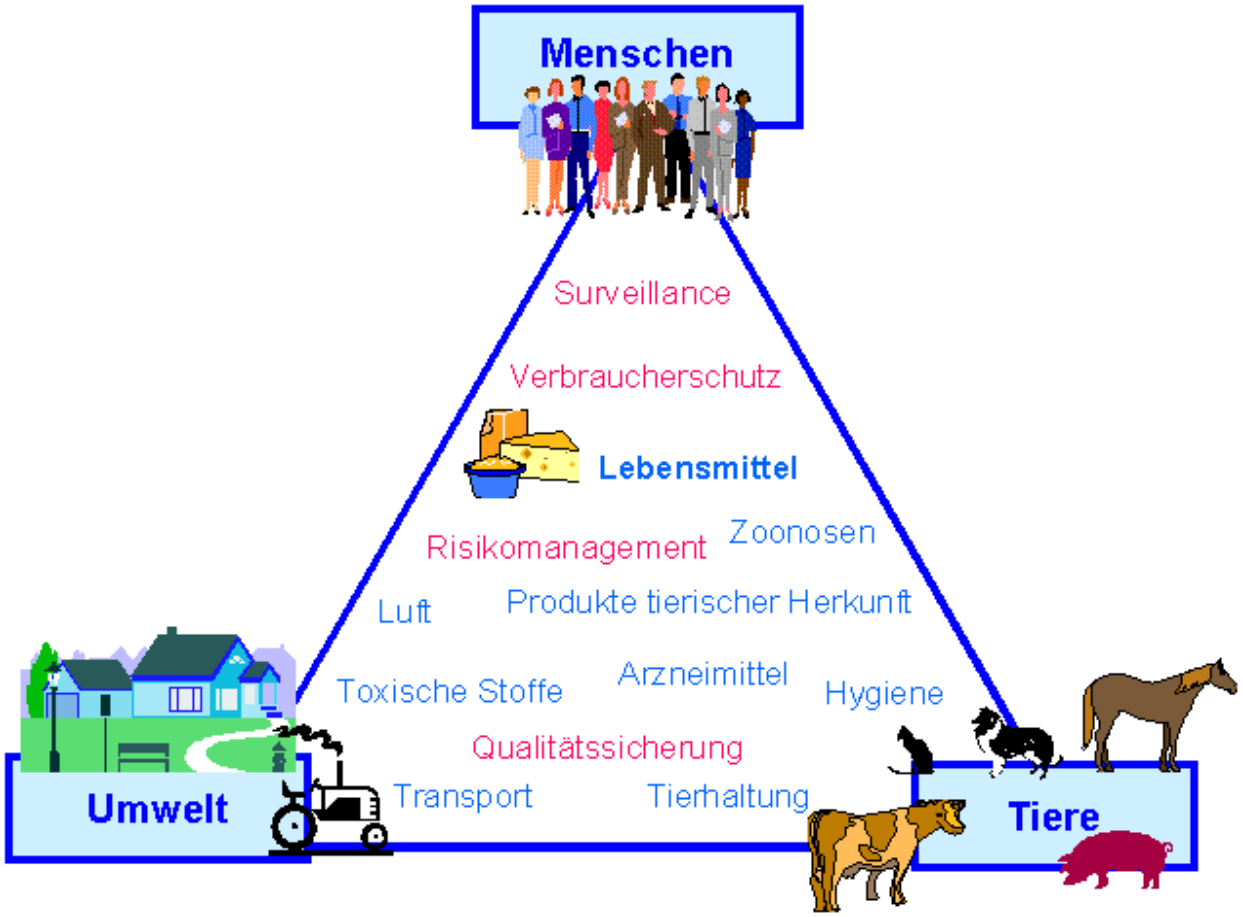
- Resistenzen werden vertikal und horizontal vermittelt
- Neben der Selektion (durch Einsatz von Antibiotika) können andere Faktoren das Entstehen von Resistenzen begünstigen
- Identifikation dieser Faktoren führt zur Identifizierung von Präventionsmaßnahmen zur Verringerung von Resistenz

Übertragung von Bakterien / Übertragung von Resistenzen



Resistenz im One Health Kontext

Übertragungswege – Berührungspunkte - Strategien



Veterinary Public Health

"Veterinary Public Health is the contribution to the complete physical, mental, and social well-being of humans through an understanding and application of veterinary medical science."

(WHO 1999; erstmals 1952)

One Health

"Da die Auslöser von Zoonosen vielfältig sind und wechselseitige Übertragungswege zwischen Tier und Mensch auftreten, ist die menschliche Gesundheit direkt mit der Tiergesundheit und Tierhaltung verknüpft, was gleichbedeutend mit dem „One Health“ Konzept ist."

Anonymous

One Health

"One Health recognizes that the health of humans, animals and ecosystems are interconnected. It involves applying a coordinated, collaborative, multidisciplinary and cross-sectoral approach to address potential or existing risks that originate at the animal-human-ecosystems interface."

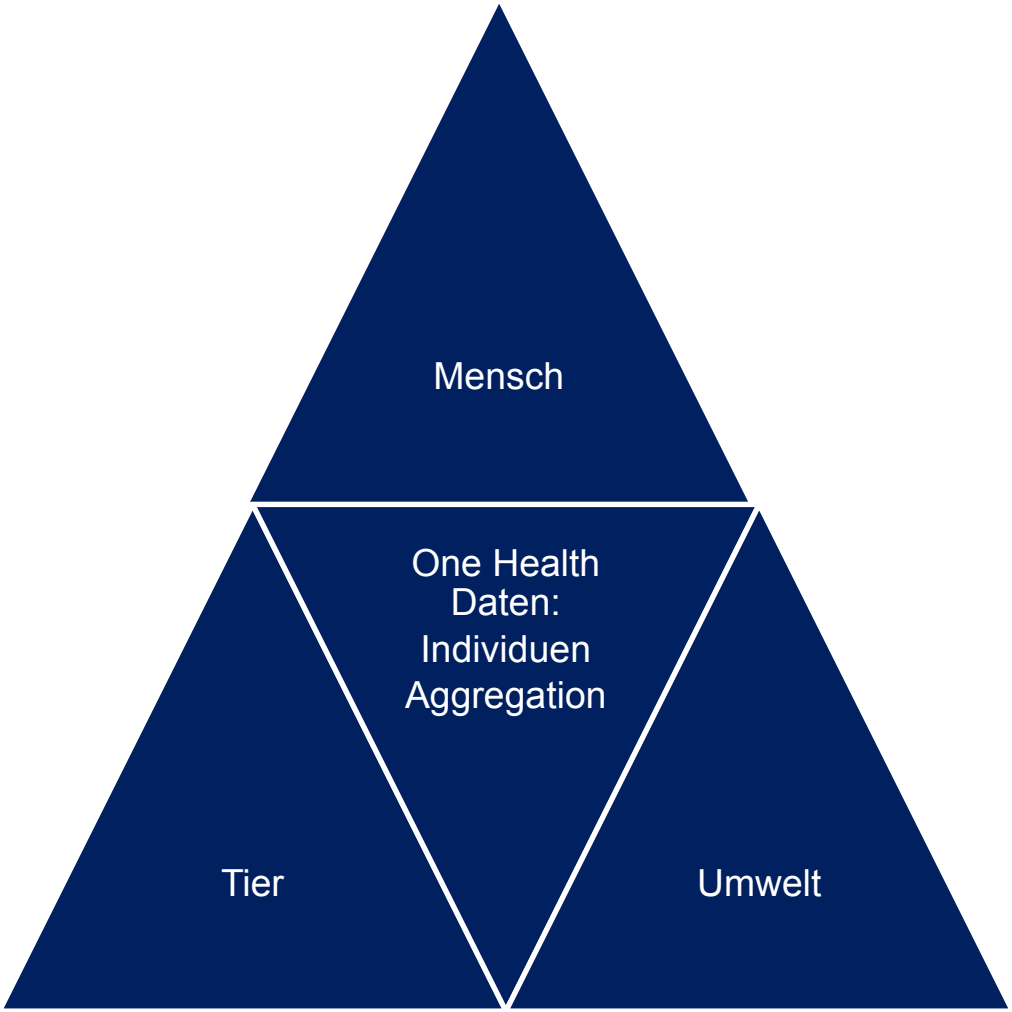
Quelle: http://www.onehealthglobal.net/what-is-one-health/

One Health

- Was ist One Health nicht?
  - Wenn man (als Humanmediziner, Tiermediziner, Umweltforscher, …) an einem Erreger / an einem Resistenzmechanismus forscht, der das Vermögen hat, in Menschen oder Tieren oder in der Umwelt vorzukommen

- Was ist One Health?
  - Wenn man (als Humanmediziner, Tiermediziner, Umweltforscher, …) gemeinsam handelt!
  - Gemeinsam handeln benötigt gemeinsame Information

Das Zentrum von One Health



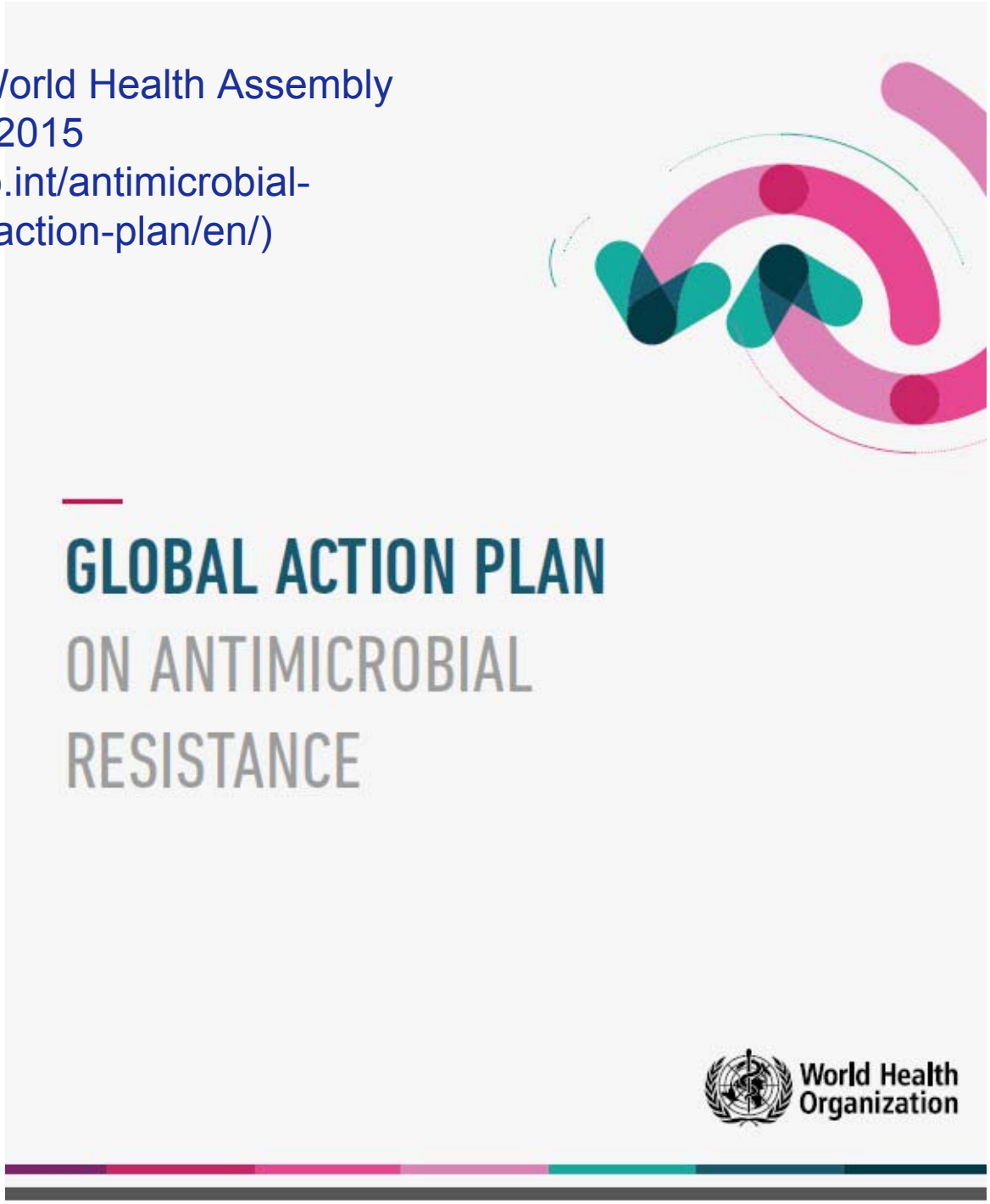
One Health Informationen

- Das gesamthafte Betrachten von Mensch, Tier und Umwelt setzt gesamthafte Informationen voraus
- Gemeinsame Resistenzinformationen aus Mikrobiologie und Epidemiologie
- Identifikation von Faktoren führt zur Identifizierung von Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen zur Verringerung von Resistenz

Resistenz im One Health Kontext

- Die Sicht der WHO

Verabschiedet von der World Health Assembly
im Mai 2015
(see http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/)



WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance - Goal

- "To ensure, for as long as possible, continuity of successful treatment and prevention of infectious diseases with effective and safe medicines that are quality-assured, used in a responsible way, and accessible to all who need them.

- It is expected that countries will develop their own national action plans on antimicrobial resistance in line with the global plan."

WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance - strategic objectives

(1) to improve **awareness** and understanding of antimicrobial resistance

(2) to strengthen knowledge through **surveillance** and research

(3) to **reduce** the **incidence** of infection

(4) to **optimize** the **use** of antimicrobial agents

(5) to ensure **sustainable investment** in countering antimicrobial resistance.

Die "klassischen" Strategien (z.B. Stellungnahme der Leopoldina)

WHO (?)	Stärkung der Grundlagenforschung
WHO (5)	Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen für Innovationen
WHO (?)	Erleichterungen für die klinische Forschung
WHO (?)	Weiterentwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen
WHO (?)	Einschränkung des Einsatzes von Antibiotika in der Tiermedizin und im Pflanzenschutz
WHO (2)	Konsequente Durchführung einer Surveillance, Antibiotika-Verbrauchserfassung und -reduktion, Förderung der Aus- und Weiterbildung
WHO (1)	Stärkung der sozio-ökonomischen Forschung
WHO (1)	Einrichtung eines Runden Tisches zu Antibiotika-Resistenzen und neuen Antibiotika

Strategic Objective (2): Information

World Health Organization

Health topics | Data | Media centre | Publications | Countries | Programmes | Governance | About WHO

Food safety

Food safety

WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR)

Integrierte One Health Information

Integration von Information

- zu Antibiotikaeinsatz und –resistenz
- zu Mensch und Tier und Umwelt
- (simultan) in den verschiedenen Habitaten
- von Mikrobiologie und Epidemiologie
- in den verschiedenen Regionen

Wo stehen wir aktuell in Deutschland?

Status Quo One Health Information

- wissenschaftliche Studien, Monitoring und Surveillance von
  - Antibiotikaverbrauch
  - Antibiotikaresistenz

  in nicht gleichzeitig untersuchten Populationen
- detaillierte Dokumentation von phäno- und genotypischen Eigenschaften
- (un-) strukturierte Stammsammlungen

Bereich:

Antibiotika-Verbrauch

Antibiotika-Verbrauch

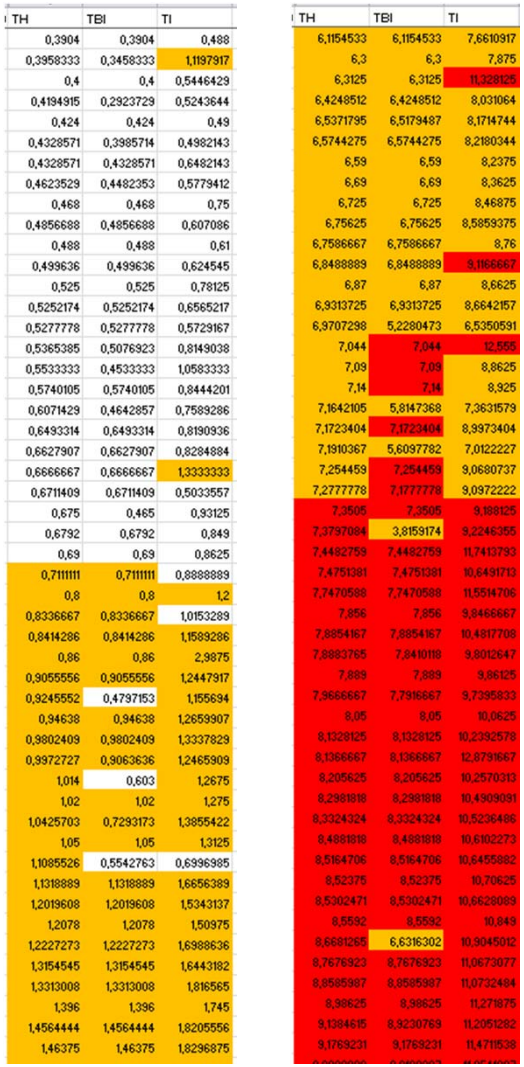
- Humanmedizin
  - wissenschaftliche Untersuchungen
  - Datensammlungen Krankenkassen
  - Datensammlungen Krankenhäuser
- Tiermedizin
  - wissenschaftliche Untersuchungen
  - Verkaufsdaten DIMDI
  - Verbrauch QS GmbH (nur Mitglieder)
  - Verbrauch 16. Novelle AMG (nur spezielle Betriebe)
- Umwelt
  - wissenschaftliche Untersuchungen
- kein gemeinsames System

Antibiotika-Verbrauch: keine Vergleichbarkeit der Maßzahlen (Beispiel: Tiermedizin)

$$\text{Maßzahl} = \frac{\#\,\text{behandelte Individuen} \times \#\,\text{Behandlungstage}}{\text{Bezugspopulation}}$$

- Unterschiede
  - Einzelgaben ("Behandlung" oder Präparat)
  - Wirkstoffe (Anzahl und "Wertigkeit")
  - Behandlungstage (Anwendungstage oder Wirktage)
  - Bezugspopulation (Tier, Stallplatz,…)…

Vergleich der Kategorisierung



TH	TBI	TI
0,3904	0,3904	0,488
0,3958333	0,3458333	1,1197917
0,4	0,4	0,5446429
0,4194915	0,2923729	0,5243644
0,424	0,424	0,49
0,4328571	0,3985714	0,4982143
0,4328571	0,4328571	0,6482143
0,4623529	0,4482353	0,5779412
0,468	0,468	0,75
0,4856688	0,4856688	0,607086
0,488	0,488	0,61
0,499636	0,499636	0,624545
0,525	0,525	0,78125
0,5252174	0,5252174	0,6565217
0,5277778	0,5277778	0,5729167
0,5365385	0,5076923	0,8149038
0,5533333	0,4533333	1,0583333
0,5740105	0,5740105	0,8444201
0,6071429	0,4642857	0,7589286
0,6493314	0,6493314	0,8190936
0,6627907	0,6627907	0,8284884
0,6666667	0,6666667	1,3333333
0,6711409	0,6711409	0,5033557
0,675	0,465	0,93125
0,6792	0,6792	0,849
0,69	0,69	0,8625
0,7111111	0,7111111	0,8888889
0,8	0,8	1,2
0,8336667	0,8336667	1,0153289
0,8414286	0,8414286	1,1589286
0,86	0,86	2,9875
0,9055556	0,9055556	1,2447917
0,9245552	0,4797153	1,155694
0,94638	0,94638	1,2659907
0,9802409	0,9802409	1,3337829
0,9972727	0,9063636	1,2465909
1,014	0,603	1,2675
1,02	1,02	1,275
1,0425703	0,7293173	1,3855422
1,05	1,05	1,3125
1,1085526	0,5542763	0,6996985
1,1318889	1,1318889	1,6656389
1,2019608	1,2019608	1,5343137
1,2078	1,2078	1,50975
1,2227273	1,2227273	1,6988636
1,3154545	1,3154545	1,6443182
1,3313008	1,3313008	1,816565
1,396	1,396	1,745
1,4564444	1,4564444	1,8205556
1,46375	1,46375	1,8296875

TH	TBI	TI
6,1154533	6,1154533	7,6610917
6,3	6,3	7,875
6,3125	6,3125	11,328125
6,4248512	6,4248512	8,031064
6,5371795	6,5179487	8,1714744
6,5744275	6,5744275	8,2180344
6,59	6,59	8,2375
6,69	6,69	8,3625
6,725	6,725	8,46875
6,75625	6,75625	8,5859375
6,7586667	6,7586667	8,76
6,8488889	6,8488889	9,1166667
6,87	6,87	8,6625
6,9313725	6,9313725	8,6642157
6,9707298	5,2280473	6,5350591
7,044	7,044	12,555
7,09	7,09	8,8625
7,14	7,14	8,925
7,1642105	5,8147368	7,3631579
7,1723404	7,1723404	8,9973404
7,1910367	5,6097782	7,0122227
7,254459	7,254459	9,0680737
7,2777778	7,1777778	9,0972222
7,3505	7,3505	9,188125
7,3797084	3,8159174	9,2246355
7,4482759	7,4482759	11,7413793
7,4751381	7,4751381	10,6491713
7,7470588	7,7470588	11,5514706
7,856	7,856	9,8466667
7,8854167	7,8854167	10,4817708
7,8883765	7,8410118	9,8012647
7,889	7,889	9,86125
7,9666667	7,7916667	9,7395833
8,05	8,05	10,0625
8,1328125	8,1328125	10,2392578
8,1366667	8,1366667	12,8791667
8,205625	8,205625	10,2570313
8,2381818	8,2381818	10,4909091
8,3324324	8,3324324	10,5236486
8,4881818	8,4881818	10,6102273
8,5164706	8,5164706	10,6455882
8,52375	8,52375	10,70625
8,5302471	8,5302471	10,6628089
8,5592	8,5592	10,849
8,6681265	6,6316302	10,9045012
8,7676923	8,7676923	11,0673077
8,8585987	8,8585987	11,0732484
8,98625	8,98625	11,271875
9,1384615	8,9230769	11,2051282
9,1769231	9,1769231	11,4711538

- Kategorisierung
  - unter Median
  - Median bis 3. Quartil
  - über 3. Quartil

- Im Einzelfall unterschiedliche Kategorisierung:
  - TH-TI 2%
  - TH-TBI 2,5%
  - TBI-TI 3,1%

One Health Informationen Antibiotika-Verbrauch

- kein gemeinsames System
- keine direkten Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Systemen
- keine strukturierten Informationen aus dem Bereich Umwelt

One Health Informationen Antibiotika-Verbrauch

- Tiermedizin
  - hohe Informationsdichte für Deutschland insgesamt
  - grundsätzliche Abstimmung über die zu dokumentierenden Informationen
  - keine detaillierte Abstimmung über die zu ermittelnden Maßzahlen
  - keine Standards bei der Festlegung von Vergleichsgrößen
    - DDDA, Tiergewichte, …

One Health Informationen Antibiotika-Verbrauch

- Humanmedizin
  - variierende Informationsdichte für Deutschland insgesamt
  - grundsätzliche Abstimmung über die zu dokumentierenden Informationen
  - grundsätzliche Abstimmung über die zu ermittelnden Maßzahlen, aber kein Informationen über den tatsächlichen Gebrauch sondern Hochrechnung über DDD

Bereich:

Antibiotika-Resistenz

Forschung zu Antibiotika-Resistenz in Deutschland

- Einzelvorhaben
  - Human- und Tiermedizin, Agrar- und Umweltforschung
  - Grundlagenforschung
  - epidemiologische Untersuchungen
  - Studien zu Prävention und Hygiene
  - …

(hohe) unbekannte Anzahl von Projekten

- Kooperative Forschungsverbünde
  - des BMBF
  - des BMG
  - des BMEL
  - …

große Anzahl von Verbünden, aber wenig interdisziplinär

Interdisziplinäre Forschungsverbünde zu Antibiotika-Resistenz in Deutschland - Auswahl

- InfectControl 2020: zu Strategien zur Infektionsbekämpfung
- RESET: zur ESBL (Extended Spectrum β-Laktamasen)-Problematik
- MedVetStaph: zur MRSA (methicillin-resistenter *S. aureus*)-Problematik

RESET

gefördert durch

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

RESET-Verbund: Kooperative epidemiologische und bakteriologische Resistenzforschung zwischen Human- und Tiermedizin

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Universität Paderborn
Die Universität der Informationsgesellschaft

Freie Universität Berlin

Charité
Universitätsmedizin Berlin

Justus-Liebig-Universität Giessen

Friedrich-Loeffler-Institut
FLI
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

Robert Koch Institut

BfR
Risiken erkennen – Gesundheit schützen

Fachliche Kompetenz

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

aus Universitäten und Bundesressortforschungseinrichtungen

sowie assoziierten Partnern aus Behörden, Fachhochschulen

Untersuchungsziele (Auswahl)

- Quantifizierung resistenter Erreger in verschiedenen Populationen
  - Tier
  - Umwelt
  - Lebensmittel
  - Mensch

WHO (2)

- populationsübergreifende und vergleichende (aktuelle) Typisierung und Charakterisierung der Erreger und ihrer Resistenzgene

Gemeinsame übergreifende Forschungskonzepte

- gemeinsame Laborprotokoll ESBL-Diagnostik
- gemeinsame Datenbank
- vergleichende Untersuchung von Ergebnissen
- gemeinsame Publikation von Ergebnissen
- neue Formen der Aus- und Bewertung
- gemeinsame Risikobewertung

ABER

- getrennte Populationen
- "ätiologische Lücke"

Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Veterinary Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/prevetmed

Prevalence and potential risk factors for the occurrence of cefotaxime resistant *Escherichia coli* in German fattening pig farms—A cross-sectional study

Johanna Hering[a], Katja Hille[a], Cornelia Frömke[a], Christiane von Münchhausen[a], Maria Hartmann[a], Bettina Schneider[a], Anika Friese[b], Uwe Roesler[b], Roswitha Merle[a], Lothar Kreienbrock[a,*]

[a] *Department of Biometry, Epidemiology and Information Processing, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health, University of Veterinary Medicine Hanover, Foundation, Buenteweg 2, D-30559 Hannover, Germany*
[b] *Institute for Animal Hygiene and Environmental Health, Department of Veterinary Medicine, Free University Berlin, Robert-von-Ostertag-Str. 7–13, D-14163 Berlin, Germany*

Preventive Veterinary Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/prevetmed

Short communication

Cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in broiler farms—A cross-sectional investigation in Germany

Johanna Hering[a], Cornelia Frömke[a], Christiane von Münchhausen[a], Maria Hartmann[a], Bettina Schneider[a], Anika Friese[b], Uwe Rösler[b], Lothar Kreienbrock[a], Katja Hille[a,*]

[a] *Department of Biometry, Epidemiology and Information Processing, University of Veterinary Medicine Hannover, Buenteweg 2, D-30559 Hannover, Germany*
[b] *Institute for Animal Hygiene and Environmental Health, Department of Veterinary Medicine, Free University Berlin, Robert-von-Ostertag-Str. 7-13, D-14163 Berlin, Germany*

Assoziierte Faktoren - Auswertungsstrategie

	Faktor		
ESBL	**ja**	**nein**	**Gesamt**
Positiv			
Negativ			**0**
Gesamt			**n**

Molekulare Typisierung

- entdeckt und bestätigt Charakteristika der Bakterien bzw. Plasmide und deren Muster

- identifiziert Similaritäten in Untersuchungskollektiven

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Circulation of clonal populations of fluoroquinolone-resistant CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST410 in humans and animals in Germany

Linda Falgenhauer [a,b,1], Can Imirzalioglu [a,b,1], Hiren Ghosh [a,b], Konrad Gwozdzinski [a,b], Judith Schmiedel [a,b], Katrin Gentil [a,b], Rolf Bauerfeind [c], Peter Kämpfer [d], Harald Seifert [b,e], Geovana Brenner Michael [f], Stefan Schwarz [f], Yvonne Pfeifer [g], Guido Werner [g], Michael Pietsch [g], Uwe Roesler [h], Beatriz Guerra [i,2], Jennie Fischer [i], Hannah Sharp [i], Annemarie Käsbohrer [i], Alexander Goesmann [j], Katja Hille [k], Lothar Kreienbrock [k], Trinad Chakraborty [a,b,*]

Bereich:

Simultane Information und Transmission

Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

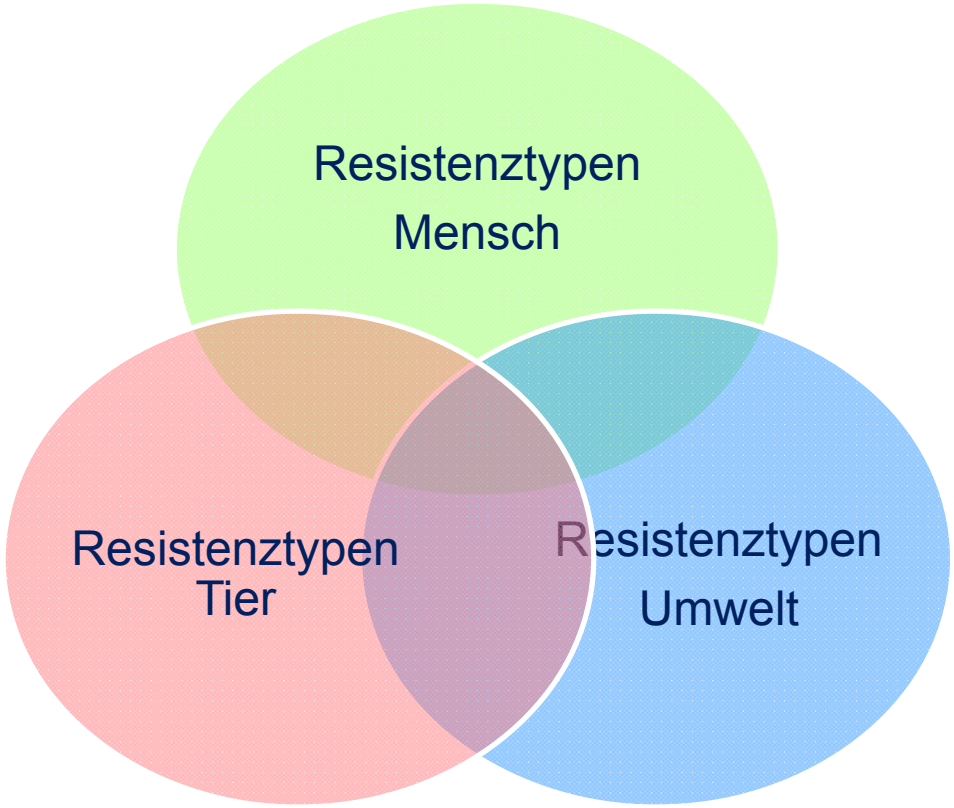
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic

Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing *Enterobacteriaceae* on pig farms and in nasal and stool samples from farmers

Julia Fischer[a,b], Katja Hille[a], Inga Ruddat[a], Alexander Mellmann[b], Robin Köck[c,d], Lothar Kreienbrock[a,*]

[a] *Department of Biometry, Epidemiology and Information Processing, University of Veterinary Medicine Hannover, Bünteweg 2, 30559 Hannover, Germany*
[b] *Institute of Hygiene, University Hospital Münster, Robert-Koch-Str. 41, 48149 Münster, Germany*
[c] *Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Domagkstr. 10, 48149 Münster, Germany*
[d] *Institute of Hospital Hygiene Oldenburg, Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg, Germany*

Ätiologische Lücke



- identische Typen in den Schnittstellen sagen nichts über die Transmissionsrichtung
- epidemiologische Informationen müssen (mit Hilfe lokaler Kenntnisse) in die Surveillance-Systeme integriert werden

Resistenz im One Health Kontext

- Fazit

Ergebnisse Forschungsverbünde

- detailliertes Wissen über das Vorkommen resistenter Bakterien
  - in verschiedenen Populationen
  - bezüglich diverser assoziierter Faktoren
  - inkl. einer detaillierten molekularen Charakterisierung
- analoge Vorgehensweisen
  - Laborprotokolle
  - Datenerfassung (in Teilen)
  - Auswertungsprinzipien (in Teilen)

Offene Fragen

- keine strukturierten Informationen aus den Bereichen
  - Umwelt
  - Wildtiere
  - Haustiere, Pferde

- keine nachhaltige Dokumentation der Resistenzsituation über die Zeit verfügbar

- simultane Betrachtung von AB-Verbrauch und AB-Resistenz steht aus

Offene Fragen

- keine direkten Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Systemen
  - fachliche Harmonisierung
  - Definition der erforderlichen "diagnostischen Tiefe"
    - für forensische Fragen
    - für Surveillance-Aufgaben
  - Probleme der gemeinsamen (Sekundär-) Datennutzung
    - Datenschutz-. Datennutzungsvereinbarungen
    - amtliche und wissenschaftliche Nutzung
- kein gemeinsames System

WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance - strategic objectives

(1) to improve **awareness** and understanding of antimicrobial resistance

(2) to strengthen knowledge through **surveillance** and research

(3) to **reduce** the **incidence** of infection

(4) to **optimize** the **use** of antimicrobial agents

(5) to ensure **sustainable investment** in countering antimicrobial resistance.

WHO Global Action Plan
- die lokalen Perspektive

(1) Aufmerksamkeit - Information - Bildung

(2) Überwachung

(3) Infektionsprävention

(4) sachgemäßer Antibiotikaeinsatz

(5) Politische und wirtschaftliche Rahmenbedingungen

- GAP hat lokal unterschiedliche Ausprägungen
- benötigt harmonisierte Strategien
- erfordert lokale Kooperationen
- erfordert Forschungs-begleitung

Ziele von DART

- ZIEL 1: One Health Ansatz national und international stärken WHO (1)
- ZIEL 2: Resistenzentwicklungen frühzeitig erkennen WHO (2)
- ZIEL 3: Therapie-Optionen erhalten und verbessern WHO (4)
- ZIEL 4: Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden WHO (3)
- ZIEL 5: Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken WHO (1)
- ZIEL 6: Forschung und Entwicklung unterstützen WHO (2)

Ziele von DART und ÖGD

- ZIEL 1: One Health Ansatz national und international stärken
- ZIEL 2: Resistenzentwicklungen frühzeitig erkennen
- ZIEL 3: Therapie-Optionen erhalten und verbessern
- ZIEL 4: Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden
- ZIEL 5: Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken
- ZIEL 6: Forschung und Entwicklung unterstützen

Mitwirkung und Dank

- dem IBEI:
  - Malin Hemme, Svetlana Kasabova, Franziska Lieke, Lisa van Rennings,
  - Katja Hille, Johanna Hering, Christiane von Münchhausen, Cornelia Frömke

- dem RESET-Verbund
  - BfR Berlin, RKI Wernigerode/Berlin, FLI Neustadt-Mariensee
  - LGL Oberschleißheim, LAVES Oldenburg
  - FU Berlin, TiHo Hannover
  - Charité Berlin, JLU Gießen, Uni Paderborn

- dem MedVet Staph-Verbund

- der Zoonosenplattform

STIFTUNG · TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
17 78
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit