



**Universität  
Zürich** UZH

**Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene**

---

# **Antibiotikaresistenzen in der Nutztierpopulation - eine zunehmende Food Safety Herausforderung**

Roger Stephan

Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene

Vetsuisse-Fakultät

Universität Zürich

[www.ils.uzh.ch](http://www.ils.uzh.ch)



## Antibiotikaresistenzen („stille Pandemie“)

THE LANCET

ARTICLES | [VOLUME 399, ISSUE 10325, P629-655, FEBRUARY 12, 2022](#)

### Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

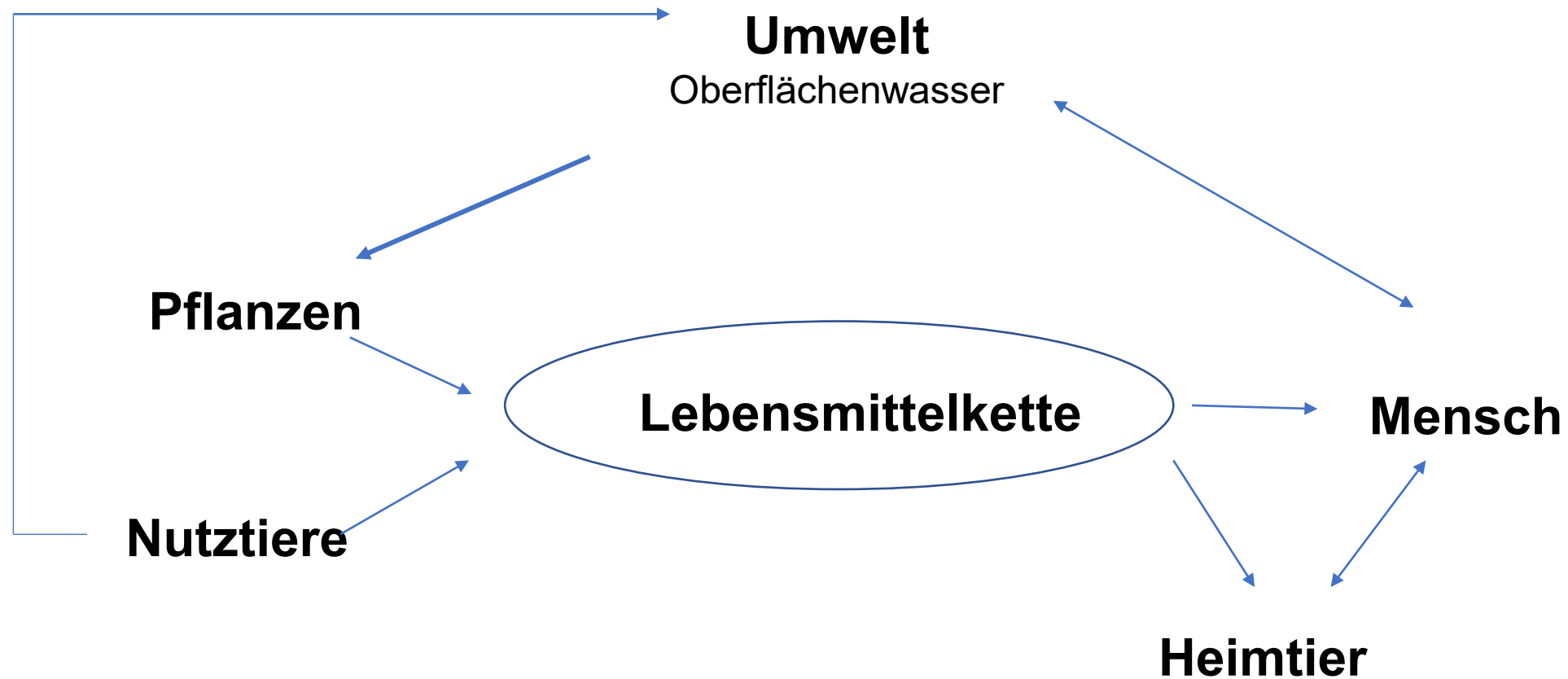
[Antimicrobial Resistance Collaborators](#) <sup>†</sup> • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: January 19, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)



Antimicrobial resistance (AMR) already ranks **third among the most important global diseases in human medicine**, with nearly 5 million AMR-associated deaths in 2019

## Im „One Health“ Ansatz: Lebensmittelkette als Drehscheibe





## Agenda

- Was muss der Interventionsansatz sein?
- Komplexität an drei Beispielen
  - ESBL-bildende Enterobacterales (Beispiel Geflügel)
  - Linezolid-resistente Enterokokken (Beispiel Rind, Schwein)
  - Vancomycin-resistente Enterokokken (Beispiel Schwein)
- Welchen Beitrag kann smarte Tierhaltung als Interventionsmassnahme bringen?



## Agenda

- **Was muss der Interventionsansatz sein?**
- Komplexität an drei Beispielen
  - ESBL-bildende Enterobacterales (Beispiel Geflügel)
  - Linezolid-resistente Enterokokken (Beispiel Rind, Schwein)
  - Vancomycin-resistente Enterokokken (Beispiel Schwein)
- Welchen Beitrag kann smarte Tierhaltung als Interventionsmassnahme bringen?



## Einsatz von Antibiotika – welche Gefahr besteht?

Das Bakterium verändert sich = Antibiotikum-resistenz („natürlicher Prozess“); **Selektion solcher Bakterien**

### Grundsatz

Nützt nichts, so schadets doch!!!

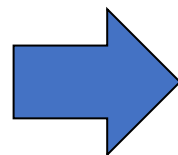


## Antibiotikaresistenzen

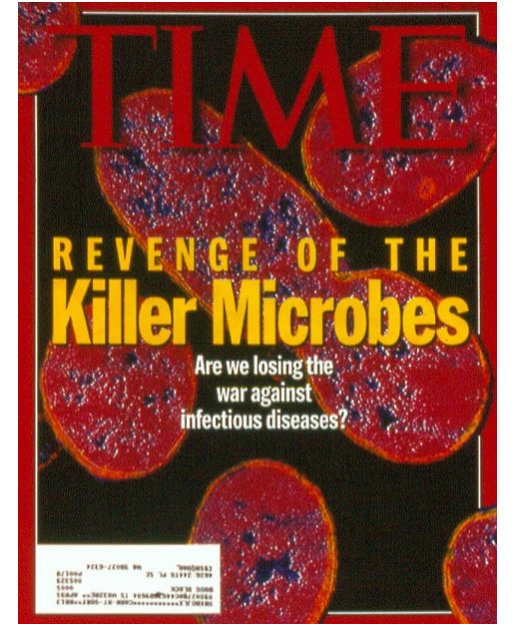
Intervention vor dem Hintergrund:

- Die Selektion von antibiotikaresistenten Bakterien hängt immer **mit der Anwendung einer Wirksubstanz** zusammen...
- **Je mehr** eingesetzt, **desto wahrscheinlicher**...
- **Je breiter** die Wirkung eines Antibiotikums, **desto schwerwiegender** eine Resistenz dagegen...

Es braucht Veränderungen



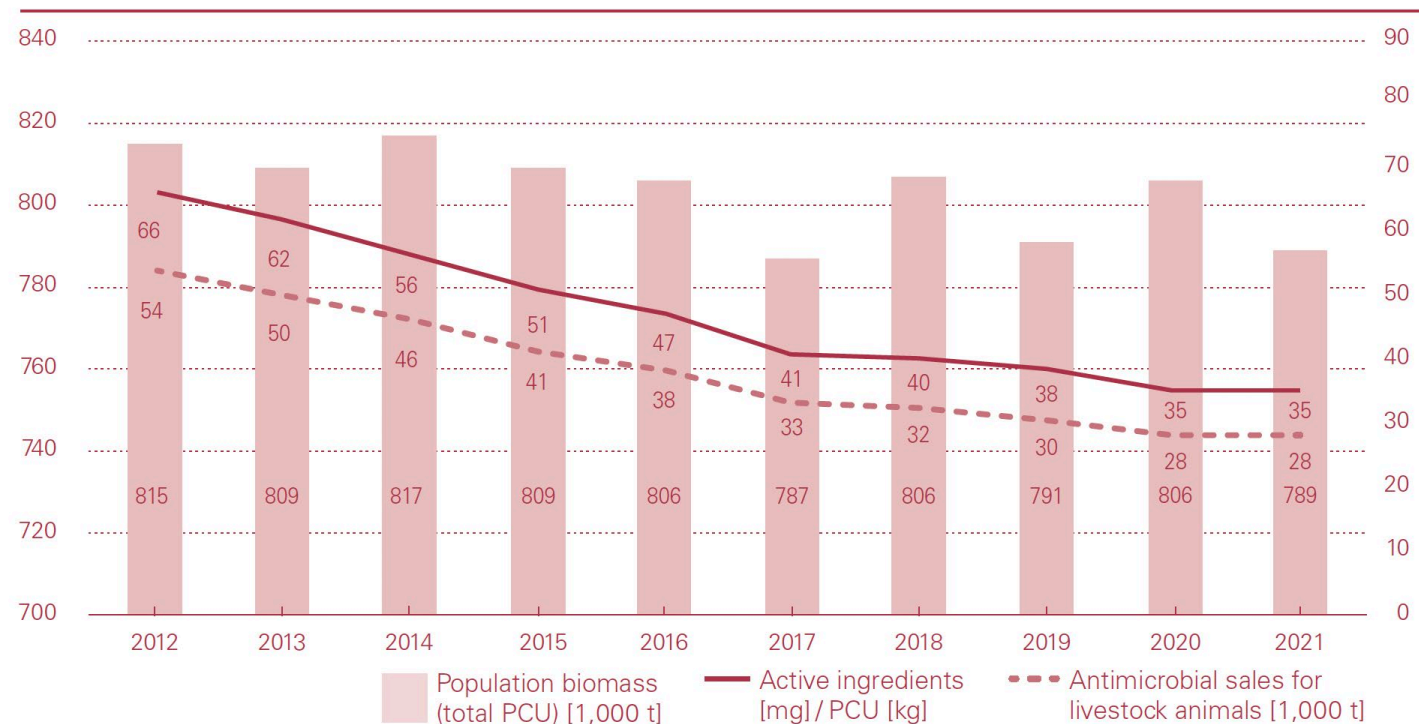
Eingesetzte Menge  
Eingesetzte Wirksubstanzen





## Mengengerüst

**Figure 6. a:** Antimicrobial sales for livestock animals between 2010 and 2019 compared to the population biomass (total PCU) and the sales of active ingredients per PCU.







## Substanzen

**Table 6. d:** Sales of antimicrobials licensed as premixes between 2012 and 2021, according to antibiotic classes.

Sales (kg)										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Sulfonamides	16,319	13,931	12,141	10,028	8,285	6,450	5,183	3,865	3,387	3,207
Tetracyclines	10,359	9,968	8,673	7,038	6,382	5,174	5,440	4,494	4,990	4,076
Penicillins	4,309	4,461	4,198	3,840	3,363	3,379	3,232	3,145	3,166	3,146
Macrolides	2,907	2,751	2,413	2,263	1,696	1,417	1,289	1,036	923	870
Colistin	1,045	844	763	500	370	326	231	203	146	80
Trimethoprim	937	740	626	453	373	322	249	167	137	149
Others*	305	326	265	215	151	156	127	140	167	38
<b>Total</b>	<b>36,181</b>	<b>33,021</b>	<b>29,079</b>	<b>24,336</b>	<b>20,621</b>	<b>17,223</b>	<b>15,750</b>	<b>13,050</b>	<b>12,916</b>	<b>11,566</b>

\* Pleuromutilins, fluoroquinolones, lincosamide (until 2017), aminoglycosides (until 2017), quinolones (until 2014)

**Table 6. e:** Sales of antimicrobials licensed for intramammary use between 2012 and 2021 according to antibiotic class.

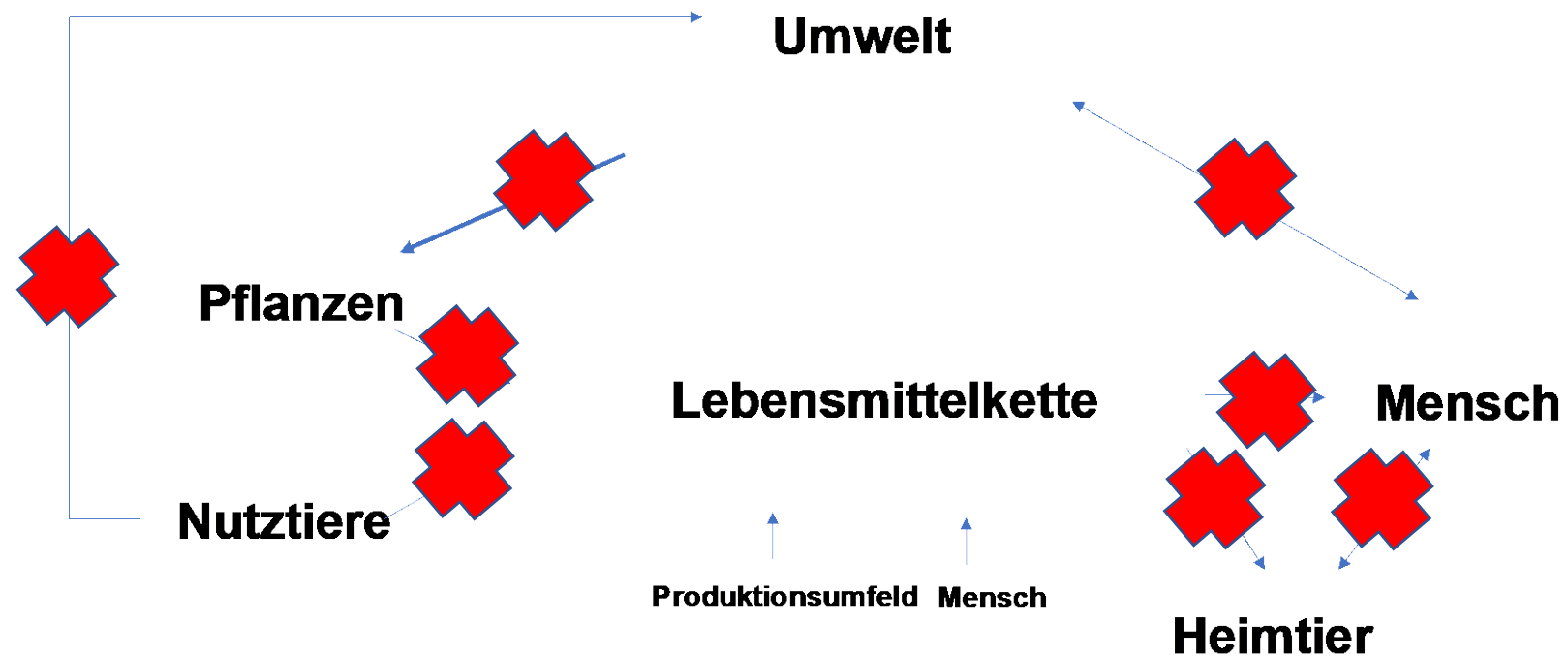
Sales (kg)										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Dry cow products</b>										
<b>Total</b>	<b>1,315</b>	<b>1,336</b>	<b>1,343</b>	<b>1,064</b>	<b>918</b>	<b>824</b>	<b>912</b>	<b>826</b>	<b>850</b>	<b>797</b>
<b>Products for use during lactation</b>										
Penicillins	1,774	1,644	1,545	1,652	1,366	1,543	1,484	1,659	1,598	1,604
Aminoglycosides	406	376	370	361	275	292	305	312	308	304
Cephalosporine	55	52	56	59	60	59	62	60	65	71
Others*	104	74	62	57	53	36	31	27	26	9
<b>Total</b>	<b>2,340</b>	<b>2,146</b>	<b>2,033</b>	<b>2,129</b>	<b>1,754</b>	<b>1,930</b>	<b>1,884</b>	<b>2,059</b>	<b>1,997</b>	<b>1,988</b>
<b>Total</b>	<b>3,655</b>	<b>3,482</b>	<b>3,375</b>	<b>3,193</b>	<b>2,672</b>	<b>2,753</b>	<b>2,795</b>	<b>2,885</b>	<b>2,847</b>	<b>2,785</b>

\* Lincosamides, macrolides, polymyxins (until 2015)



## Antibiotikaresistenzen

.... und der Verhinderung der Weiterausbreitung von resistenten Keimen





**Es ist aber noch viel komplexer als man denkt.....**

....und dafür muss ich verstehen **Was, Wo, Wie** vorkommt, um  
zielgerichtet Interventionsmassnahmen definieren zu können !



## Agenda

- Was muss der Interventionsansatz sein?
- Komplexität an drei Beispielen
  - ESBL-bildende Enterobacterales (Beispiel Geflügel)
  - Linezolid-resistente Enterokokken (Beispiel Rind, Schwein)
  - Vancomycin-resistente Enterokokken (Beispiel Schwein)
- Welchen Beitrag kann smarte Tierhaltung als Interventionsmassnahme bringen?

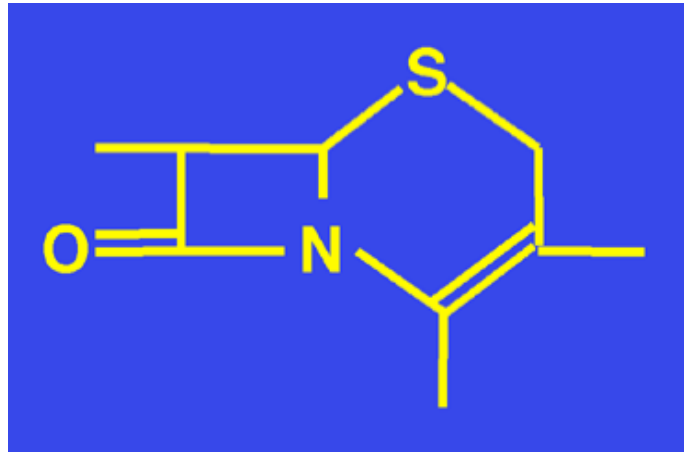


## Beispiel 1

”Komplexität” am Beispiel ESBL-bildender Enterobacterales (Geflügel)

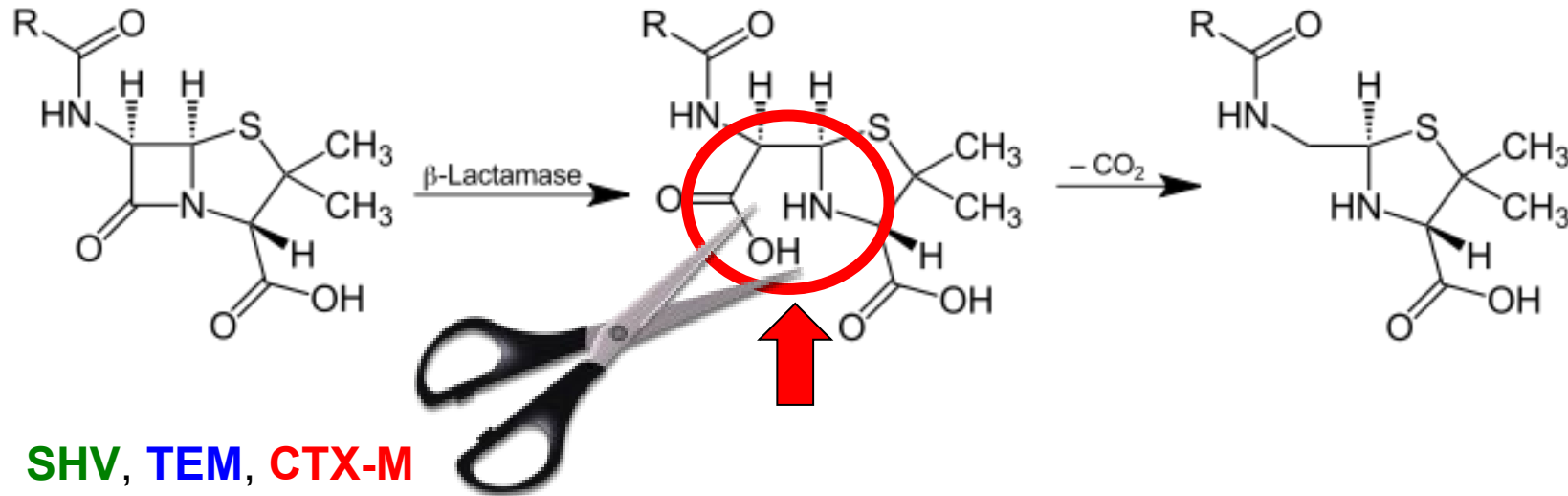


## β-Laktam Antibiotika



2/3 der human anti-infektiösen Therapien weltweit basieren auf β-Laktam Antibiotika (selektive Toxizität, hemmen Zellwandsynthese)

## ESBL- bildende Enterobacteriaceae (de quoi s'agit il?)



Der **Wirkmechanismus** besteht darin, dass von den Bakterien **Enzyme gebildet werden**, welche **Penicilline und Cephalosporine (1-4)** zerstören.



## Situation Nutztiere

Research article

Highly accessed

Open Access

### Occurrence and characteristics of extended-spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* in food producing animals, minced meat and raw milk

Nadine Geser, Roger Stephan and Herbert Hächler\*

\* Corresponding author: Herbert Hächler [haechlerh@fsafety.uzh.ch](mailto:haechlerh@fsafety.uzh.ch)

▼ Author Affiliations

Institute for Food Safety and Hygiene, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, CH-8057 Zurich, Switzerland

For all author emails, please [log on](#).

*BMC Veterinary Research* 2012, **8**:21

doi:10.1186/1746-6148-8-21

### Kotproben

59 Mastschweine (**15% positiv**)

63 Kälber (**25% positiv**)

61 Rinder (**2% positiv**)

93 Geflügelherden (**63% positiv**)





MICROBIAL DRUG RESISTANCE  
Volume 20, Number 5, 2014  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/mdr.2013.0210

VETERINARY MICROBIOLOGY

## Occurrence and Genetic Characteristics of Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* in Swiss Retail Meat

Debora Vogt,<sup>1</sup> Gudrun Overesch,<sup>1</sup> Andrea Endimiani,<sup>2</sup> Alexandra Collaud,<sup>1</sup>  
Andreas Thomann,<sup>1</sup> and Vincent Perreten<sup>1</sup>



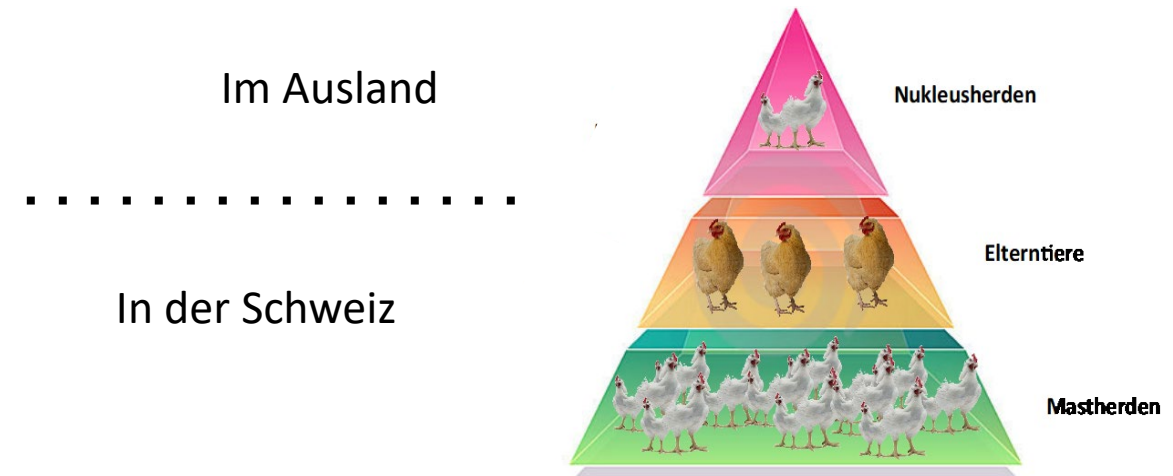
**Fleisch**  
75 Proben (**73% positiv**)

## Aber...

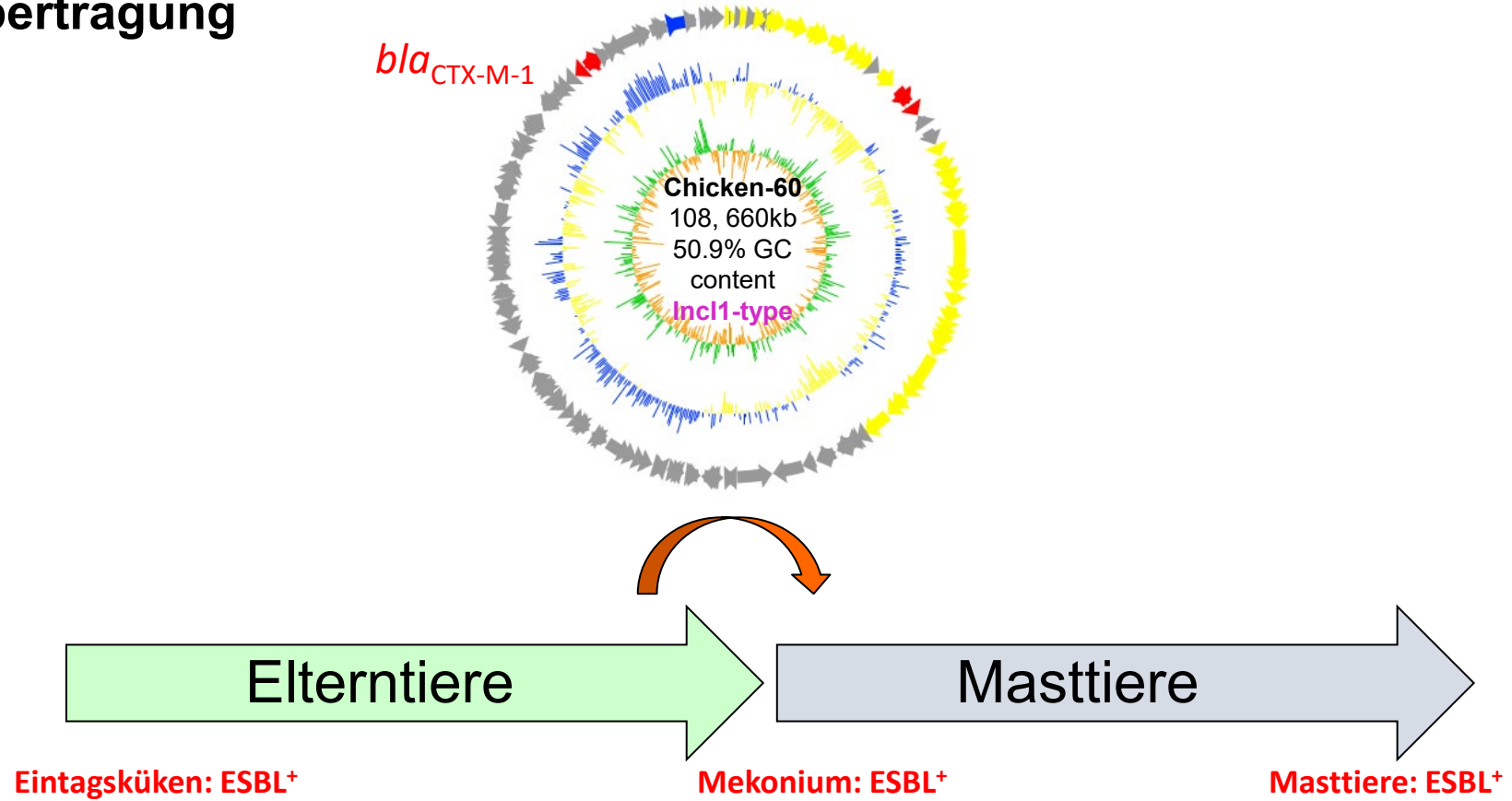
Auf Stufe Mast wird in der Schweiz nur höchstens jede 10. Herde behandelt (-> Selektionsdruck tief!)

Eingesetzte Wirksubstanzen: Fluorchinolone (ca 90%); Rest: Sulfonamid/Trimethoprim; Amoxicillin; Thylosin)

Und dennoch: sehr hohe Prävalenz von *E. coli* ESBL Bildnern auf preharvest (Tiere) und harvest Stufe (Fleisch)



## Vertikale Übertragung





## Entwicklungen Prävalenzen

**Figure 9. g:** Prevalence of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from broilers between 2013 and 2020  
(N = total number of tested isolates, values for 2015, 2017 and 2019 interpolated [n/a]).





## Und heute ....

Journal of Global Antimicrobial Resistance 33 (2023) 194–200



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

### Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jgar](http://www.elsevier.com/locate/jgar)



## Emergence of *bla*<sub>SHV-12</sub> and *qnrS1* encoded on IncX3 plasmids: Changing epidemiology of extended-spectrum $\beta$ -lactamases among Enterobacterales isolated from broilers

Magdalena Nüesch-Inderbinen<sup>a,\*</sup>, Lore Heyvaert<sup>b</sup>, Nicole Cernela<sup>a</sup>, Katrin Zurfluh<sup>a</sup>,  
Michael Biggel<sup>a</sup>, Roger Stephan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute for Food Safety and Hygiene, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Zurich, Switzerland

<sup>b</sup> Department Veterinary and Biosciences, Faculty Veterinary Medicine, University of Ghent, Ghent, Belgium



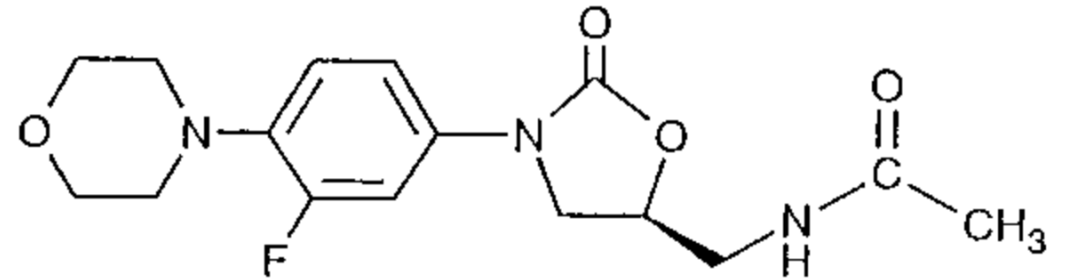


## **Beispiel 2**

Linezolid resistente Enterkokken

## Linezolid

- Eine rein synthetische Wirksubstanz
- Aus der Substanzklasse der Oxazolidinone
- Entdeckt Mitte der 1990 Jahre
- FDA Approved im Jahre 2000 für den klinischen Gebrauch
- Intravenös oder per os; Nebenwirkungen bei Kurzeinsatz gering

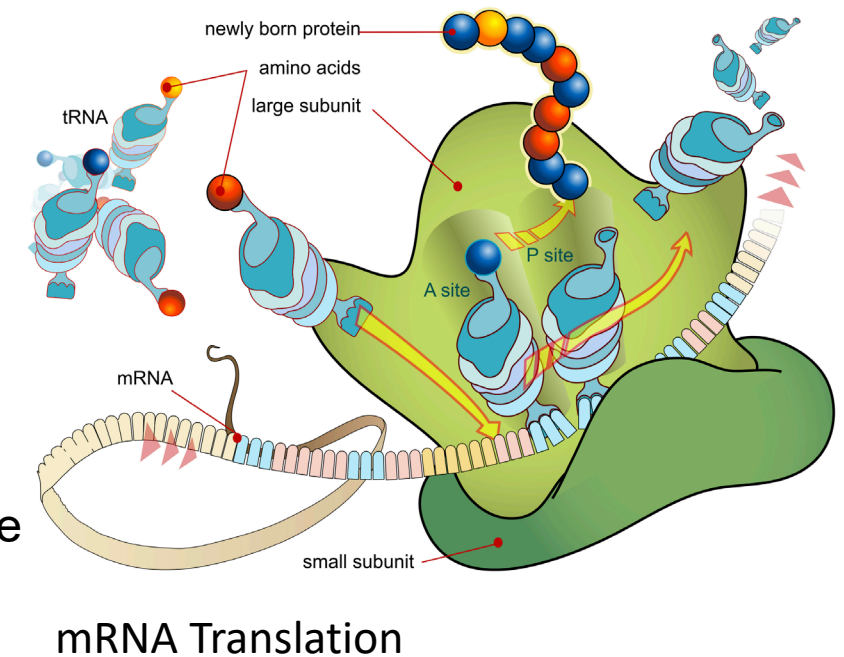


Linezolid



## Wirkmechanismus

- Proteinsyntheseinhibitor (stoppt Translation bei der Initiation\*)
- bindet an der V Domäne der 23S rRNA, 50S Untereinheit
- Bakteriostatisch
- Wirkung gegen Gram-positive
- gem. WHO: critically important (high priority) for human medicine
- Reserveantibiotikum für MDR (z.B. VRE, MRSA)



\*Initiation Komplex: 30S, 50S Untereinheiten, tRNA, mRNA





## Linezolidresistenz (de quoi s'agit il?)

### chromosomal:

- G2576T oder G2505A Mutation an der 23S rRNA Bindungsstelle
- Mutation in den Genen (*rpIC*, *rpID*) für die ribosomalen Proteine L3 oder L4

### aber auch übertragbar:

*optrA*: ATP-binding cassette (ABC)-F protein (mediates resistance through target protection)

*poxtA*: ATP-binding cassette (ABC)-F protein (mediates resistance through target protection)

*cfr* : 23S rRNA Methyltransferase



## Hypothese:

**Linezolid ist ein Reserveantibiotikum in der Humanmedizin, kein Einsatz in der Tiermedizin:**

-> „Resistenzen sind ein rein humanmedizinisches Problem“

## **ABER:**

-> *optrA*: oxazolidinone - **phenicol** transferable resistance gene A

-> Co-Selektion!! (Florfenicol >> Linezolid)



## Kalb / Rind

- **Prävalenz 34%/ 2.0%** (258 Kälber / 360 Rinder/Kühe)
- Alle Florfenicol resistenten Enterokokken tragen Phenicol-Oxazolidinone-Resistenzgene
- häufig eingebettet in mobilisierbare Einheiten
- häufig auf Plasmiden

**Schlussfolgerung:** Vor allem das Kalb ist in der Schweiz als Reservoir für *cfr+*, *optrA+* und *poxxA+* Enterokokken auffällig; Selektion wahrscheinlich über Florfenicol; Herdenclusterung sichtbar; -> Food Safety Impact



## Schwein

- **Prävalenz 5.0%** (27/565 Mastschweine; 11% der 62 Mastbetriebe positiv)
- Alle Florfenicol resistenten Enterokokken tragen Phenicol-Oxazolidinone-Resistenzgene
- häufig eingebettet in mobilisierbare Elemente
- häufig auf Plasmiden
- idR auch *tetM* positiv

**Schlussfolgerung:** Mastschwein ist ein Reservoir für *cfr+*, *optrA+* und *poxxA+* Enterokokken in der Schweiz; Co-Selektion möglicherweise über Tetracyclin; -> Food Safety Impact

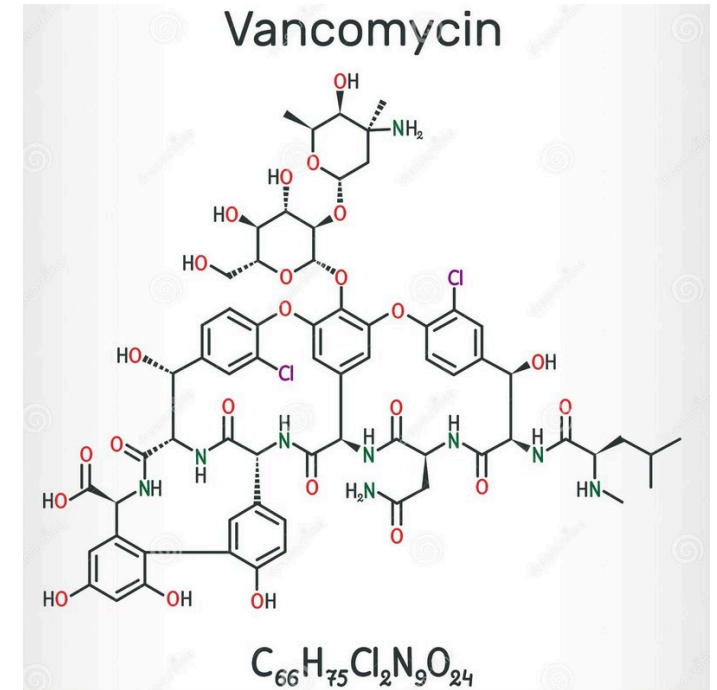


## Beispiel 3

Vancomycin resistente Enterkokken

## Vancomycin

- Glycopeptid-Antibiotikum
- Entdeckt 1955
- Hemmt Aufbau der Zellwand der Bakterien
- Reserveantibiotikum in der Humanmedizin
- Avoparcin (strukturelle Ähnlichkeit) früher Leistungsförderer in der Tiermast



## Beispiel einer anderen Co- Selektion



microorganisms



Article

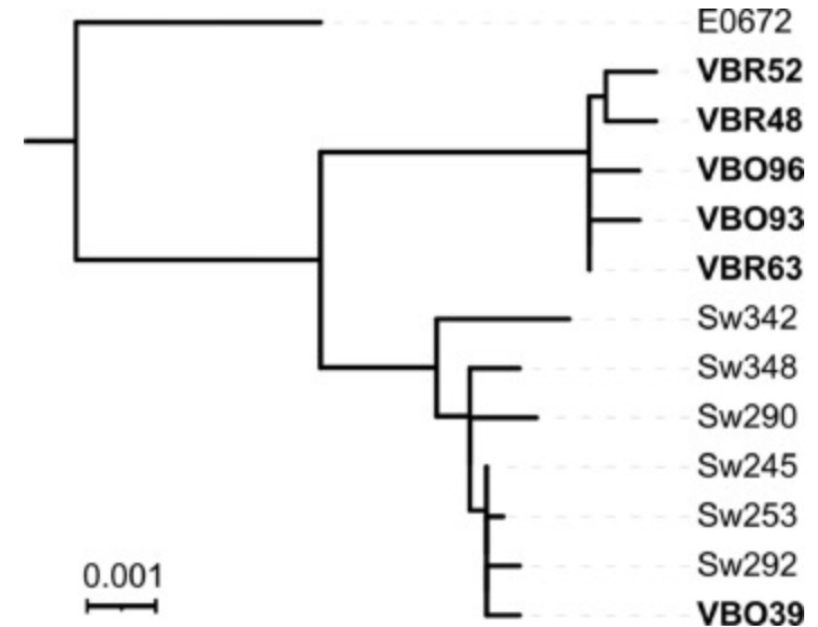
### Phenotypic and Genotypic Traits of Vancomycin-Resistant Enterococci from Healthy Food-Producing Animals

Valerie Wist, Marina Morach, Marianne Schneeberger, Nicole Cernela, Marc J.A. Stevens<sup>1</sup>,  
Katrin Zurfluh, Roger Stephan<sup>1</sup> and Magdalena Nüesch-Inderbinen \*

Institute for Food Safety and Hygiene, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Winterthurerstrasse 272,  
8057 Zurich, Switzerland; valerie.wist@uzh.ch (V.W.); mmorach@fsafety.uzh.ch (M.M.);  
marianne.schneeberger@vetbakt.uzh.ch (M.S.); n.cernela@access.uzh.ch (N.C.);  
mstevens@fsafety.uzh.ch (M.J.A.S.); katrin.zurfluh@uzh.ch (K.Z.); stephanr@fsafety.uzh.ch (R.S.)

\* Correspondence: magdalena.nueesch-inderbinen@uzh.ch

Received: 16 January 2020; Accepted: 11 February 2020; Published: 15 February 2020



The plasmid also contained the **copper resistance operon *tcr***, the multicopper oxidase *cueO*, and a putative second heavy metal resistance gene cluster, **but no antimicrobial resistance genes other than *vanA***.



## Agenda

- Was muss der Interventionsansatz sein?
- Komplexität an drei Beispielen
  - ESBL-bildende Enterobacterales (Beispiel Geflügel)
  - Linezolid-resistente Enterokokken (Beispiel Rind, Schwein)
  - Vancomycin-resistente Enterokokken (Beispiel Schwein)
- **Welchen Beitrag kann smarte Tierhaltung als Interventionsmassnahme bringen?**





## Smarte Tierhaltung / Smart Farming Konzept

Auch in der Tierhaltung kommt Smart Farming zum Einsatz – an vernetzte Computersysteme angehängte Melkroboter, die penibel die Milchleistung und die Qualität der Milch aufzeichnen oder Fütterungsroboter, die den Futterinput des Tieres genau aufzeichnen.

**Sehr viele und präzise Daten zur Tiergesundheit werden erhoben**

**Frühwarnsystem/präventiv (Einzeltier und Herdenbasis)**

Und zuletzt ist es eine Kunst, überhaupt die richtigen Daten herauszuziehen und weiterzuverarbeiten. Tatsächlich liege die Herausforderung aktuell vor allem noch in der Datenverarbeitung, sagt auch Hanspeter Lauper. Die zunehmende Digitalisierung der Landwirtschaft bringt nämlich auch eine grosse Flut an Daten und Informationen mit sich.

**Damit "Investition" in Tiergesundheit**

**Jeder dadurch nicht notwendige Einsatz von Antibiotika ist ein Gewinn**

## Smart Farming: Vielversprechend und herausfordernd

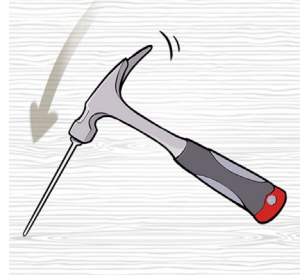
lid, Renate Hodel | 12.04.2021 08:08

Drucken Teilen





## Take home messages



- AMR sind heute eine grosse Herausforderung
- Eingesetzte Mengen Antibiotika in der Landwirtschaft wurden in den letzten Jahren in der CH deutlich reduziert
- Aber, eine „nur“ Reduktionsstrategie greift zu wenig weit. Die Herausforderungen sind unterschiedlich gelagert, es braucht spezifische Problemerkennungen (Co-Selektionen!!)
- Smarte Tierhaltung ist ein «weiteres» Puzzlestück/Werkzeug/Komponente, präventiv auf die Tiergesundheit einzuwirken und hilft damit den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren



**Universität  
Zürich** UZH

**Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene**

---



Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit