Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 93 (2002)

Heft: 1

Artikel: Vorkommen, Mechanismen und Bedeutung der Antibiotikaresistenz bei Campylobacter

Autor: Burnens, André P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-981708

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Vorkommen, Mechanismen und Bedeutung der Antibiotikaresistenz bei *Campylobacter**

André P. Burnens, MCL Laboratorien, Düdingen

Einleitung

Campylobacter jejuni und *C. coli* zählen gegenwärtig weltweit zu den häufigsten Erregern einer bakteriellen Gastroenteritis beim Menschen. Diese Erkrankung, welche mit Fieber und schmerzhaften Durchfällen einhergeht, heilt bei immunkompetenten Patienten in der Regel spontan aus. Trotzdem werden häufig Antibiotika verabreicht und diese verkürzen, wenn sie rechtzeitig gegeben werden, nachweislich die Dauer der Erkrankung. Erythromycin gilt als Mittel der Wahl, setzt aber den Erregernachweis voraus, weil die Substanz gegen andere bakterielle Gastroenteritiserreger unwirksam ist. Empirisch werden sehr häufig Fluorochinolone eingesetzt, weil sie in der Regel bei allen bakteriellen Formen der Gastroenteritis wirksam sind.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die Resistenzlage von *C. jejuni* und *C. coli* gegenüber Erythromycin und Fluorochinolonen.

Epidemiologie der Fluorochinolon-Resistenz bei Campylobacter

Weltweit ist in den letzten zehn Jahren eine deutliche Zunahme der Resistenz humaner Isolate gegenüber Fluorochinolonen zu beobachten (1). Gegenwärtig sind im südlichen Europa und in Ostasien bis zu 80 % der klinischen Isolate resistent gegen Fluorochinolone. Auch in anderen Ländern ist eine deutliche Zunahme zu verzeichnen. So waren 1986 in der Schweiz weniger als 1 %, 1990 bereits 3 % und 1998 15 % der menschlichen Campylobacterstämme resistent gegen Fluorochinolone (2). Diese Zunahme wurde immer wieder in Zusammenhang gebracht mit der Anwendung von Fluorochinolonen in der Veterinärmedizin (3). Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu bemerken, dass 1998 in der Schweiz die Fluorochinolon-Resistenz im Veterinärbereich deutlich seltener zu beobachten war als beim Menschen. So waren 4 % der *C. jejuni*-Stämme vom Geflügel, 8 % der *C. coli*-Stämme

* Vortrag gehalten an der 34. Arbeitstagung der Schweiz. Gesellschaft für Lebensmittelhygiene, Zürich, 15. November 2001

beim Geflügel und 5 % der *C. coli*-Stämme bei Schweinen fluorochinolonresistent. Keine Resistenzen waren bei Stämmen von Rindvieh und verschiedenen Haustieren nachzuweisen (4).

Risikofaktoren für humane Infekte mit fluorochinolonresistenten *C. jejuni* wurden 1998 anlässlich einer Dissertation ermittelt. Der hauptsächliche Risikofaktor war dabei eine Auslandreise in den zwei Wochen vor Erkrankungsbeginn. Die Studie umfasste 57 Patienten, welche mit einem resistenten Campylobacter infiziert waren und 61 Kontrollen, bei welchen ein sensibler Campylobacter aus den Stuhlproben isoliert worden war. Die Risikoassoziation war signifikant ($p < 0{,}0001$) mit einer odds ratio von 8,9 (CI 3,1–28,7). Die Einnahme eines Fluorochinolons vor der Entnahme der Stuhlprobe war knapp signifikant mit einer «odds ratio» von 3,6 (CI 0,8–21,7) (4).

Anlässlich der durch Trinkwasser verursachten Campylobacterepidemie von La Neuveville wurde beobachtet, dass bis zu 10 % der Patientenisolate innerhalb von wenigen Tagen nach Einnahme von Fluorochinolonen eine Resistenz entwickeln können. In der epidemiologischen Studie hatte Geflügelkonsum keinen messbaren Einfluss auf das Risiko einer Infektion mit einem resistenten Campylobacterstamm (4).

Resistenzmechanismus der Fluorochinolon-Resistenz

Zielmoleküle für die Fluorochinolone sind bei den meisten bisher studierten Mikroorganismen die DNA-Gyrase und die Topoisomerase IV.

Die kürzlich veröffentlichte Genomsequenz von *C. jejuni* und unsere eigenen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Campylobacter im Gegensatz zu Angaben in der Literatur (5) nicht über eine Topoisomerase IV verfügen. Eine Punktmutation in der *gyrA*-Untereinheit der DNA-Gyrase genügt daher für die Entwicklung einer Resistenz gegen Fluorochinolone. Diese Mutanten weisen eine vollständige Kreuzresistenz gegen alle Substanzen der Gruppe auf. Die Mutationen, welche in klinischen Isolaten gefunden wurden, waren identisch mit den Mutationen, welche nach Resistenzselektion in vitro beobachtet wurden. Die überwiegende Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen und von uns untersuchten Mutanten haben eine Punktmutation im *gyrA*-Gen. Bei diesen Mutanten ist der Threonin-Rest 86 durch Isoleucin ersetzt. Diese Mutanten wiesen minimale Hemmkonzentrationen gegenüber Nalidixinsäure von 8 mg/l bis 128 mg/l auf. Ein einzelner Stamm mit der Mutation ^{86}Thr zu Ala hatte eine minimale Hemmkonzentration von 4 mg/l. Die minimale Hemmkonzentration für eine spontane Doppelmutante ^{86}Thr zu Ile und ^{90}Asp zu Asn betrug 64 mg/l (4).

Angesichts dieser Resultate können wir nicht mit Sicherheit ausschliessen, dass neben der Mutation von *gyrA* noch weitere Mutationen zur Fluorochinolon-Resistenz beitragen. Allerdings spricht die Häufigkeit der Mutation in vitro (5×10^{-8}) eher gegen das Vorhandensein eines zweiten Zielmoleküls.

Epidemiologie der Erythromycinresistenz

Im Gegensatz zur Fluorochinolonresistenz ist die Erythromycinresistenz noch relativ wenig verbreitet. Auch hier gilt, dass die Resistenzen in Südeuropa und Asien bis zu zehnmal häufiger sind als in den USA und Westeuropa. Zudem gibt es erhebliche Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den Species *C. jejuni* und *C. coli*. So sind in der Schweiz nur etwa 0,5 % der humanen Isolate von *C. jejuni* erythromycinresistent und diese Species ist für über 90 % der Fälle von Campylobacteriose verantwortlich (4). Hingegen waren 1998 7 % der *C. coli*-Stämme vom Menschen erythromycinresistent. Es ist bemerkenswert, dass die Erythromycinresistenz im Veterinärbereich grundsätzlich viel häufiger beobachtet wurde als beim Menschen. So waren bei *C. jejuni* 2,9 % der Rinderstämme resp. 2,4 % der Geflügelstämme erythromycinresistent. Bei *C. coli* wiesen 29 % eine solche Resistenz auf. Obwohl keine sichere Aussage über die Gründe für diese Resistenz möglich ist, ist es denkbar, dass die Häufigkeit der Anwendung von Antibiotika in der Tierhaltung damit in Zusammenhang steht. So fiel auf, dass 66 % der *C. coli*-Stämme von Mastschweinen eine Erythromycinresistenz aufwiesen, während nur 15 % der Isolate von Zuchtsauen resistent waren (4).

Mechanismen der Erythromycinresistenz

Angesichts der klinischen und epidemiologischen Relevanz der Erythromycinresistenz haben verschiedene Autoren schon früh versucht, den Resistenzmechanismus zu entschlüsseln. Der Durchbruch gelang erst, nachdem *Taylor* 1997 den Mechanismus der Clarithromycin-Resistenz im verwandten Erreger *Helicobacter pylori* entdeckt hatte (7). Relativ rasch gelang es dann verschiedenen Autoren zu zeigen, dass eine Punktmutation im Gen der 23S rRNA für die überwiegende Mehrzahl der Resistenzen bei *C. jejuni* und *C. coli* verantwortlich war. Die Resistenzmutationen liegen im loop V der rRNA (Basennummern 2074 oder 2075 der Sequenz EMBL Z29326) (6).

Da *C. jejuni* über drei Kopien der rDNA verfügt, stellte sich natürlich die Frage, ob die Mutation in allen Kopien vorliegt. Sowohl bei *C. jejuni* als auch bei *C. coli* waren in klinischen Isolaten immer alle drei Kopien der rDNA mutiert. Interessanterweise gelang es bisher nicht, durch Selektion in vitro eine resistente Mutante zu erzeugen, welche diese Punktmutationen aufweist. Hingegen konnte die Resistenzmutation durch Transformation mit hoher Effizienz mittels gereinigter DNA übertragen werden. Die Transformationseffizienz war stammabhängig und erreichte Frequenzen bis zu 10^{-8}. In vitro war die Übertragung einer Erythromycinresistenz auch zwischen *C. jejuni* und *C. coli* möglich, allerdings fehlen bisher Hinweise dafür, dass dies auch in vivo geschieht (8). Bleibt anzufügen, dass die beschriebenen Mutanten nicht nur gegen Erythromycin, sondern auch gegen neuere Makrolide resistent waren. Aus den hier präsentierten Daten lassen sich jedenfalls keine Hinweise darauf ableiten, ob die klinische Wirksamkeit anderer Makrolide dem

Erythromycin für die Therapie von Infektionen mit *C. jejuni* und *C. coli* ebenbürtig sei.

Die Erkennung der Resistenzen in vitro

Die Resistenzprüfung für *C. jejuni* und *C. coli* ist gegenwärtig nicht standardisiert. Wir beimpften einen Columbia-Agar mit 5 % Schafblut mit einer Suspension 0,5 McFarland. Die Testplättchen enthielten 30 µg Nalidixinsäure resp. 15 U Erythromycin. Die Bebrütung erfolgte mikroaerophil bei 37° C während 24 Stunden.

Stämme, welche bis zum Disk wuchsen, waren grundsätzlich resistent und wiesen auch immer einen genetisch nachweisbaren Resistenzmechanismus auf. Umgekehrt waren klinisch signifikante Resistenzen selten, wenn das Wachstum um die Plättchen herum gehemmt war. Allerdings lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt ein kritischer Hemmhof-Durchmesser noch nicht festlegen (8).

Dank

Wir danken dem BAG für die finanzielle Unterstützung des NENT. Folgende Laboratorien haben Isolate für die Fallkontrollstudie beigetragen: Laboratoire Bioanalytique-Riotton, Genève; Istituto cantonale batterio-sierologico, Lugano; Labor Dr. Viollier, Basel; Labor Dr. Güntert, Luzern; Labor Bio-Analytica, Luzern; Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich. Ganz besonders danken wir Frau *I. Brodard* für die genetische Analyse der Erythromycinresistenz. Ein Teil der Arbeiten wurde im Rahmen der Inauguraldissertation von Frau Dr. med. vet. *S. Weber* durchgeführt.

Zusammenfassung

Die Häufigkeit klinisch signifikanter Resistenzen gegen Erythromycin und Fluorochinolone nimmt bei *C. jejuni* und *C. coli* weltweit zu. Die hier präsentierten Untersuchungen zeigten, dass klinische Isolate fluorochinolonresistenter Campylobacter fast immer die Mutation ^{86}Thr→Ile im *gyrA*-Gen aufwiesen. Die minimalen Hemmkonzentrationen dieser Stämme gegenüber Nalidixinsäure (einschliesslich eines Stammes mit der zusätzlichen Mutation ^{90}Asp→Asn) lagen bei 8 mg/l bis 128 mg/l. In vitro gegen Fluorochinolone auf Resistenz gezüchtete Isolate wiesen die gleiche Mutation auf. Resistenzraten humaner Stämme von *C. jejuni* gegenüber Erythromycin lagen in den meisten Ländern unter wenigen Prozentpunkten. Hingegen war diese Resistenz bei porcinen Stämmen von *C. coli* sehr verbreitet und erreichte in gewissen Ländern auch bei humanen Isolaten Raten von bis zu 50 %. Die ganz überwiegende Mehrheit resistenter klinischer Isolate wies eine Punktmutation im Gen der 23S rDNA auf. Durch Selektion in vitro konnte diese Mutation nicht erzeugt werden, hingegen konnte die Resistenz mittels Transformation mit einer Effizienz von 10^{-8} auf empfindliche Stämme übertragen werden.

Résumé

La prévalence de résistances cliniquement significatives chez *C. jejuni* et *C. coli* envers les fluorochinolones et l'érythromycine sont en augmentation mondialement. Ainsi le taux de résistance envers les fluorochinolones pour les souches humaines dépasse les 80 % dans certains pays en Asie et en Europe du Sud et atteint entre 10 % et 30 % dans la majorité des autres régions. Le mécanisme de la résistance aux fluorochinolones consistait en une mutation de la ^{86}The en Ile dans la sous-unité *gyrA* de la DNA-gyrase pour toutes les souches analysées sauf une. Des mutants obtenus in vitro montraient une mutation identique. La résistance de souches humaines de *C. jejuni* à l'érythromycine est encore rare dans la majorité des pays mais atteint déjà jusqu'à 10 % en Asie. En revanche les taux de résistance sont très élevés pour *C. coli*, atteignant jusqu'à 50 % pour les souches humaines dans certains pays et dépassant ce seuil pour les souches porcines mondialement. Le mécanisme de résistance consiste en une mutation de l'ARN ribosomique 23S similaire à celle observée pour les *Helicobacter pylori* résistants à la clarithromycine. In vitro cette mutation peut être transmise par transformation avec une efficacité de 10^{-8}.

Summary "Epidemiology and Clinical Significance of Antimicrobial Resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*"

The prevalence of clinically significant resistance against erythromycin and fluoroquinolones in *Campylobacter* is increasing worldwide. The resistance rates for fluoroquinolones in human isolates reach up to 80 % in Southern Europe and some Asian countries and are between 10 and 30 % in Western Europe and North America. All fluoroquinolone resistant strains of *C. jejuni* (except for one clinical isolate of from poultry) showed a ^{86}Thr→Ile mutation in the *gyrA* gene and MIC values against nalidixic acid of 8 mg/l to 128 mg/l. Identical mutations were obtained after in vitro selection of mutants for resistance against fluoroquinolones, whereas selection with nalidixic acid also yielded other mutations in the *gyrA* gene. Resistance rates for erythromycin in human isolates of *C. jejuni* are still well below a few percent in most countries, but increasing in Asia and Southern Europe. Resistance rates in *C. coli* are much higher and exceed 50 % in human isolates in some countries and porcine isolates worldwide. The erythromycin resistance for a vast majority of resistant clinical isolates is due to a point mutation of the 23S rRNA in both species. The mutation can be efficiently transformed into susceptible strains of *C. jejuni* using DNA of resistant clinical isolates.

Key words

Campylobacter, Epidemiology, Antimicrobial resistance, Fluoroquinolones, Macrolides

Literatur

1 *Nachamkin, I., Engberg, J.* and *Aarestrup, F.M.:* Diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. In: *Nachamkin, I.* and *Blaser, M.J.* (eds.), *Campylobacter,* 2nd ed. ASM Press, Washington D.C. 2000.

2 *Liassine, N., Burnens, A.P., Fournier, C.* and *Auckenthaler, R.:* Species identification and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. and related organisms: a 2-year survey in a tertiary university hospital. Clin. Microbiol. Infect. **5**, 718–723 (1999).

3 *Smith, K.E., Bender, J.E.* and *Osterholm, M.T.:* Antimicrobial resistance in animals and relevance to human infections. In: Nachamkin, I. and Blaser, M.J. (eds.), *Campylobacter,* 2nd ed. ASM Press, Washington D.C. 2000.

4 *Weber, S.S.:* Etude épidémiologique de la résistance aux fluoroquinolones des *Campylobacter jejuni* et des *C. coli* en Suisse. Dissertation Vet.-med. Fakultät, Universität Bern 1999.

5 *Gibreel, A., Sjogren, E., Kaijser, B., Wretlind, B.* and *Skold, O.:* Rapid emergence of high-level resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni* associated with mutational changes in *gyrA* and *parC*. Antimicrob. Agents Chemother. **42**, 3276–3278 (1998).

6 *Trieber, C.A.* and *Taylor, D.E.:* Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter*. In: Nachamkin, I. and Blaser, M.J. (eds.), *Campylobacter*, 2nd ed. ASM Press, Washington D.C. 2000.

7 *Taylor, D.E., Ge, Z., Purych, D., Lo, T.* and *Hiratsuka, K.:* Cloning and sequence analysis of two copies of a 23S rRNA gene from *Helicobacter pylori* and association of clarithromycin resistance with 23S rRNA mutations. Antimicrob. Agents Chemother. **41**, 2621–2628 (1997).

8 *Burnens, A.P.:* 2. Workshop *Campylobacter*, Freising, Deutschland 2000.

PD Dr. med. André Burnens, MCL Laboratorien, Chännelmattstrasse 9, CH-3186 Düdingen, E-mail: abu@mcl.ch