

Eine Antwort auf resistente Bakterien?

One-Health-Konzept: Die bessere Vernetzung zwischen Tier- und Humanmedizin soll abgestimmte Interventionen gewährleisten und evidenzbasierte Maßnahmen ermöglichen.

Die globale Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien ist im medizinischen Alltag eine zunehmende Herausforderung bei der Therapie bakterieller Infektionskrankheiten. Resistenzen gegen Antibiotika sind Teil der natürlichen Mikrobiota von Mensch, Tier und Umwelt. Bakterien existieren seit mehreren Milliarden Jahren in beeindruckender Vielfalt. Wir müssen davon ausgehen, dass Resistenzmechanismen selbst gegen zukünftig entwickelte Antibiotika bereits heute existieren (1). Folgerichtig kön-

nen antibiotikaresistente Bakterien niemals eliminiert werden und auch die **Entwicklung neuer Antibiotika löst das Problem nicht.**

Da jeder Antibiotikaeinsatz die Anreicherung von resistenten Erregern fördert, ist der breite und häufig ungerechtfertigte Einsatz von Antibiotika in der landwirtschaftlichen Tierproduktion sowie der Tier- und Humanmedizin der wesentliche Treiber für die Zunahme von Antibiotikaresistenzen.

Neben dieser Problematik ist der adäquate Zugang zu wirksamen Antibiotika in vielen Ländern nicht gewährleistet. Deshalb erarbeiten seit einigen Jahren Wissenschaftler und Politiker auf nationaler und internationaler Ebene zunehmend Lösungsstrategien zur Eindämmung resistenter Erreger. Auch die UN-Generalversammlung hatte im September 2016 das Thema auf ihrer Agenda.

Die Ausbreitung von Resistenzmechanismen erfolgt prinzipiell auf 2 Wegen, die beispielhaft beleuchtet werden:

- Übertragung von resistenten Bakterien zwischen den genannten Habitaten (Zoonosen) und
- Übertragung von Resistenz vermittelnden Genen zwischen Bakterien (horizontaler Gentransfer).

Bei **Oxacillin-resistenten S. aureus (MRSA)** ist der Anteil der Erreger, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden, gut nachvollziehbar, denn die genetische Resistenzdeterminante ist chromosomal kodiert (*mec*-Genkassette). Sogenannte „live-stock-associated“ (LA-)MRSA des klonalen Komplexes CC398 besiedeln Tiere vor allem nasal. Sie werden bei etwa der Hälfte konventioneller Schweinemastanlagen in Deutschland nachgewiesen, aber auch bei anderen landwirtschaftlichen Nutztieren wie Rindern und Wirtschaftsgeflügel, selten auch bei Pferden, kleinen Haustieren und Menschen. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen im Familienkreis und gelegentlich im Krankenhaus vor (2, 3).

Die Übertragung vom Tier auf den Menschen hängt von der Tierdichte ab, besonders gefährdet sind Personen mit engem Kontakt zu Tieren. In Gebieten mit intensiver Schweinezucht, wie zum Bei-

Poster zum Dokumentarfilm „Viren, die unsichtbaren Feinde“. Janet Tobias erläutert darin an zahlreichen Beispielen, wie und warum sich dramatische Ausbrüche ereignen.

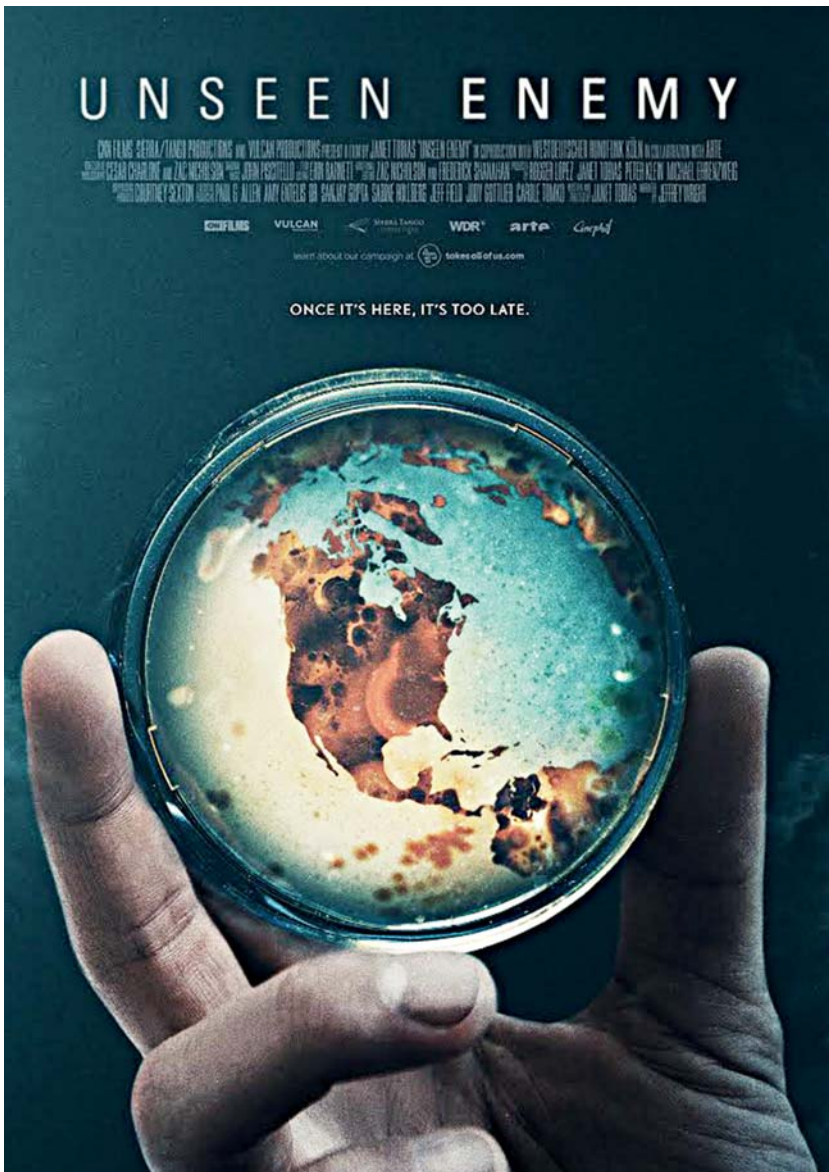
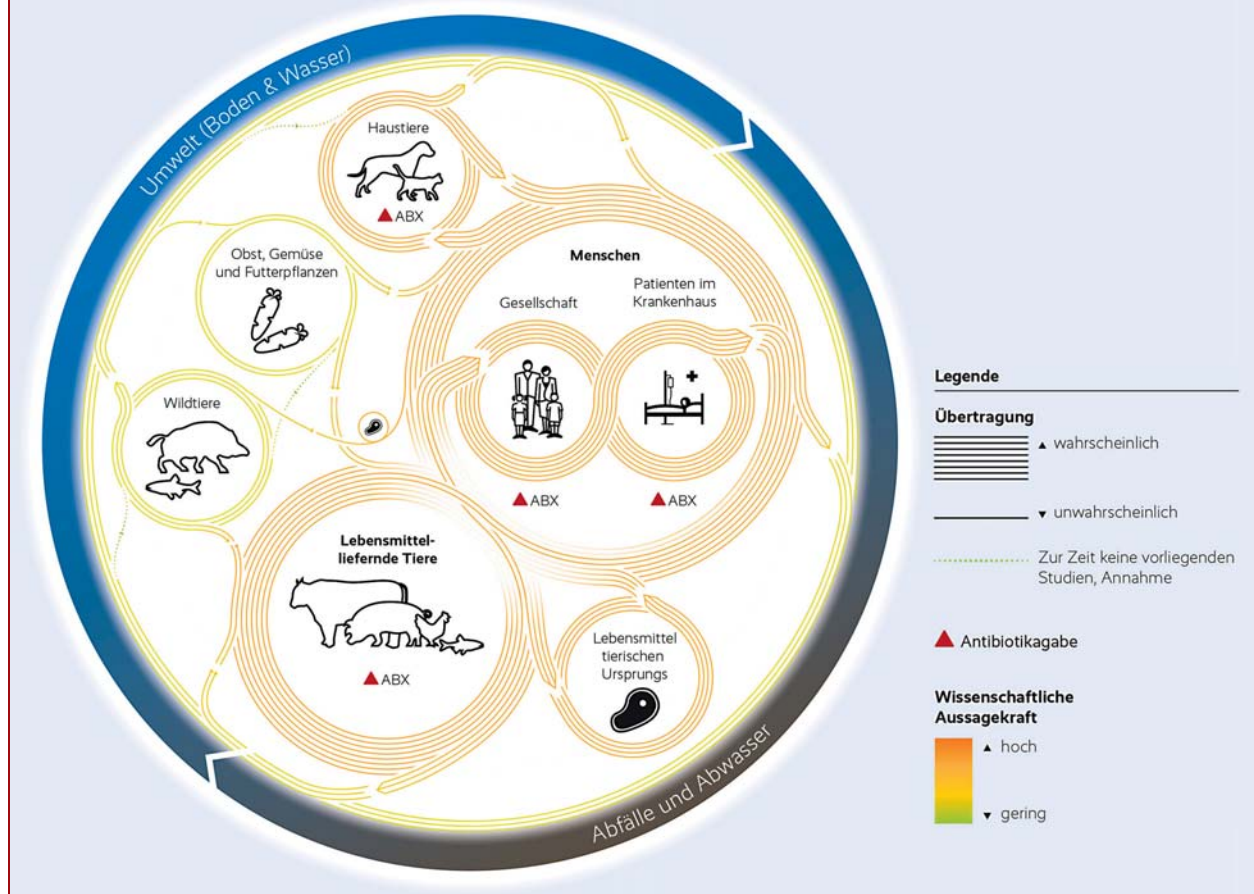


Foto: © Westdeutscher Rundfunk Köln (WDR) 2017. Basierend auf dem „One Health Konzept“ von Yvonne Algrisse, EFFORF-Projekt

GRAFIK

Relevante Übertragungswege und Gefährdungspotenziale durch multiresistente Erreger



Grafik: © Made by Lindigum GmbH, 2014

Schema der Übertragung antibiotikaresistenter Bakterien zwischen Tier und Mensch. Der tatsächliche Anteil der zwischen den einzelnen Habitats übertragenen Infektionserreger lässt sich mittels NGS-basierter molekularer Surveillance ermitteln.

spiel im Münsterland, beläuft sich der Anteil von LA-MRSA unter allen MRSA-Infektionen auf circa 15 %, in Gesamtdeutschland liegt er unter 3 % (2, 4). In den Niederlanden, wo der Anteil der MRSA an allen *S. aureus* deutlich geringer ist als in Deutschland, liegt der LA-MRSA-Anteil über 30 % (5).

Schwieriger ist die Schätzung der Übertragung von **Extended-Spectrum-Betalaktamase-bildenden (ESBL) E. coli**, denn hier werden die Resistenz vermittelnden Gene über horizontalem Gentransfer plasmidvermittelt übertragen (6, 7). Nur durch vergleichende Erbgutanalysen der Bakterien anhand Gesamtgenomsequenzanalyse kann mit hoher Sicherheit der Ursprung einzelner Stämme belegt werden. Circa 5 % der humanen ESBL-*E. coli* stammen vom Tier (8). Nur umfangreiche, miteinander vergleichbare Untersuchungen der Antibiotikaresistenz an Hühnern, Schweinen und Rindern im Vergleich zur Antibiotikaresistenz beim Menschen im Rahmen einer integrierten Surveillance ermöglichen eine Analyse der Verteilung von Antibiotikaresistenzen (7).

Das globale Ausmaß wird unter anderem dadurch belegt, dass 23 % untersuchter Hühnerfleischpro-

ben, die aus Europa sowie Nord- und Südamerika nach Gabun eingeführt wurden, mit ESBL-*E. coli* kontaminiert waren (9). Mehr als die Hälfte von Asien-Reiserückkehrern nach Deutschland mit Durchfallerkrankungen schieden ESBL-*E. coli* mit dem Stuhl aus (10).

Ein neu erkanntes Phänomen zeigt den raschen Wandel in der Antibiotikaresistenz-Risikoeinschätzung: Das kürzlich bei – an Tiere angepassten – *E. coli* entdeckte mobile **Colistin-Resistenzgen (mcr-1)** lässt befürchten, dass zukünftig ein horizontaler Gentransfer auch auf Bakterien stattfinden kann, die an den Menschen angepasst sind. Bis dato waren nur chromosomal nicht übertragbare Colistin-Resistenzdeterminanten bekannt (11). Allerdings ist anscheinend das Risiko einer schnellen Ausbreitung dieser plasmidvermittelten Colistin-Resistenz bei Menschen nicht hoch, denn retrospektive Untersuchungen von Stammsammlungen zeigten, das *mcr-1* bereits seit vielen Jahren bei animalen und gelegentlich auch bei humanen Isolaten nachweisbar ist (12). Colistin ist ein Polypeptid-Antibiotikum, das auch in Deutschland in hohem Maße bei Tieren eingesetzt wird, auch wenn

der Verbrauch hier in den vergangenen Jahren zurückgegangen ist – von 127 t in 2011 auf 82 t in 2015 (13).

Wie kann „One Health“ zur Problemlösung beitragen?

Eine entscheidende Säule zur Kontrolle der weiteren Ausbreitung von Antibiotikaresistenz sind **Surveillance-systeme** (Erfassung, Analyse und Rückmeldung von Daten) **von Resistenz- und Verbrauchsdaten im Tier- und Humanbereich**, sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor, aber auch in der Umwelt.

Diese Daten sind die Grundlage für eine rationale Antibiotikaverordnung (Antibiotic Stewardship). Eine aufeinander abgestimmte integrierte Surveillance beider Sektoren ermöglicht die Aufdeckung von Zusammenhängen und daraus die Ableitung gemeinsamer Maßnahmen. Probleme können nur gelöst werden, wenn ihre Entstehung und Verbreitung exakt analysiert werden.

Das **One-Health-Konzept** bietet die Möglichkeit, den Einsatz von Antibiotika und das Auftreten antibiotikaresistenter Bakterien in beiden Bereichen sowie deren Freisetzung in die Umwelt interdisziplinär zu betrachten. So war zum Beispiel die Konzentration von Fluorchinolonen im Boden und Brunnenwasser in einem indischen Industriegebiet (Indien und China sind die Länder mit der höchsten Antibiotika-Produktion) höher als die therapeutische Konzentration im Blut von Patienten (14). In 91 % aller Stuhluntersuchungen der dort lebenden Bevölkerung konnten Chinolon-Resistenzgene nachgewiesen werden.

Der Einsatz einer **Gesamtgenom-Sequenzanalyse** von Infektionserregern zur Surveillance mittels „Next-Generation-Sequencing“ (NGS) bietet eine Möglichkeit der breiten Analyse verschiedener Pathogene und ihres Resistenzpotenzials. In Kombination mit Mikrobiom- und Resistomanalysen können Übertragungswege besser nachvollzogen werden (15). Diese Methoden können möglicherweise in naher Zukunft einen breiteren diagnostischen Einsatz finden. Die bessere Vernetzung zwischen Tier- und Humanmedizin gewährleistet eine Abstimmung von Interventionen und ermöglicht evidenzbasierte Maßnahmen.

China hat den Einsatz von Colistin bei Tieren gestoppt

Eine entscheidende Frage ist, ob bei Tier und Mensch die gleichen Antibiotika verwendet werden sollen. Während in Europa zum Beispiel über eine Einschränkung von Colistin bei Tieren diskutiert wird, hat China den Einsatz gerade völlig gestoppt (16).

Ein gemeinsames Vorgehen und internationale Solidarität können aus der Gefahr antibiotikaresistenter Bakterien eine Chance zur kooperativen Zusammenarbeit für Gesundheitssysteme und Menschen machen.

Insgesamt sind die weltweiten Entwicklungen zur Eindämmung antibiotikaresistenter Bakterien posi-

tiv. Seit einigen Jahren befasst sich ein Zusammenschluss mehrerer internationaler Organisationen – die Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO), die Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) – mit dem One-Health-Konzept.

Die WHO hat im Jahr 2015 einen Global Action Plan (GAP-AMR) veröffentlicht, und alle 198 Mitgliedsländer haben sich verpflichtet, bis 2017 einen Nationalen Aktionsplan zu entwickeln.

Deutschland hat mit der Antibiotika-Resistenzstrategie DART bereits seit 2008 einen solchen Plan, der vor 3 Jahren aktualisiert wurde (Antibiotikaresistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier) und in dem der One-Health-Ansatz bereits berücksichtigt wurde.

Zudem werden hierzulande seit einigen Jahren transsektorale One-Health-Lösungsansätze mit konkreten Forschungsprojekten wie MedVet-Staph^(*), RESET^(*) und InfectControl 2020^(**) bearbeitet, die über die Tier- und Humanmedizin hinaus auch Umweltfaktoren und sozialwissenschaftliche Aspekte integrieren sowie Patienten und die Öffentlichkeit einbeziehen. Dies beinhaltet auch die verbesserte Information von Ärzten und Patienten bezüglich des sinnvollen Einsatzes von Antibiotika.

Maßnahmen zur Prävention der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen und der Verminderung des Selektionsdrucks sind das One-Health-Ziel von Human- und Tiermedizin.

Fazit

- Antibiotikaresistenzen erfordern einen One-Health-Ansatz.
- Eine lokale Eindämmung kann nur durch Einbeziehung der Human- und der Veterinärbereiche und nationaler und globaler Partner gelingen.
- NGS-basierte integrierte Surveillance-systeme bilden eine entscheidende Grundlage für die evidenzbasierte Implementierung von Maßnahmen. ■

DOI: 10.3238/PersInfek.2017.04.28.02

Prof. Dr. med. Matthias Niedrig

Koordination für Auswirkungen des Klimawandels auf die Gesundheit

Dr. med. Tim Eckmanns, MSc, DTMPH

Leiter FG37 „Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch“

Prof. Dr. med. vet. Lothar H. Wieler

Präsident Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

* www.zoonosen.net/Zoonosenforschung/BMBFZoonosenverb%C3%BCnde.aspx

** www.infectcontrol.de

Interessenkonflikt: Prof. Wieler erhielt Kongressgebühren, Reisekosten und Vortragshonorare von Campus Infektiologie, GILEAD sowie Forschungsgelder von BMBF, DFG und BLE. Dr. Eckmanns erhielt Forschungsgelder von BMG, BMBF, EU. Dr. Niedrig erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1717

Eine Antwort auf resistente Bakterien?

One-Health-Konzept: Die bessere Vernetzung zwischen Tier- und Humanmedizin soll abgestimmte Interventionen gewährleisten und evidenzbasierte Maßnahmen ermöglichen.

LITERATUR

1. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al.: Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457–61.
2. Cuny C, Wieler LH, Witte W: Livestock-associated MRSA: the impact on humans. *Antibiotics* 2015; 4: 521–43.
3. Walter J, Espelage W, Adlhoch C, et al.: Persistence of nasal colonisation with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* CC398 among participants of veterinary conferences and occurrence among their household members: A prospective cohort study, Germany 2008–2014. *Veterinary Microbiology* 2017; 200: 13–8.
4. Kock R, Ballhausen B, Bischoff M, et al.: The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2014; 127: 384–98.
5. Bosch T, van Luit M, Pluister GN, et al.: Changing characteristics of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from humans – emergence of a subclone transmitted without livestock exposure, the Netherlands, 2003 to 2014. *Euro Surveill* 2016; 21 (21).
6. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH: Extended-spectrum beta-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; 18: 646–55.
7. Valentin L, Sharp H, Hille K, et al.: Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 805–16.
8. Lazarus B, Paterson DL, Mollinger JL, Rogers BA: Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 439–52.
9. Schaumburg F, Alabi AS, Frielinghaus L, et al.: The risk to import ESBL-producing Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* through chicken meat trade in Gabon. *BMC Microbiol* 2014; 14: 286.
10. Barreto Miranda I, Ignatius R, Pfuller R, et al.: High carriage rate of ESBL-producing Enterobacteriaceae at presentation and follow-up among travellers with gastrointestinal complaints returning from India and Southeast Asia. *J Travel Med* 2016; 23: tav024.
11. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al.: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 161–8.
12. Skov RL, Monnet DL: Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill* 2016; 21 (9): 30155.
13. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Menge der abgegebenen Antibiotika in der Tiermedizin halbiert. https://www.bvl.bund.de/DE/08_PressInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarztneimittel/2016/2016_08_03_pi_Antibiotikaabgabemenge2015.html (last accessed on 30 March 2017).
14. Rutgersson C, Fick J, Marathe N, et al.: Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environ Sci Technol* 2014; 48: 7825–32.
15. Bengtsson-Palme J, Angelin M, Huss M, et al.: The human gut microbiome as a transporter of antibiotic resistance genes between continent. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6551–60.
16. Wang Y, Tian GB, Zhang R, et al.: Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of mcr-1-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (4): 390–9.