

Tiermast

Medizinische Folgen des Einsatzes von Antibiotika

„Alles, was der Mensch den Tieren antut, kommt auf den Menschen zurück“ (Pythagoras).

Ungeheuer schnell können sich in der industriemäßigen Tiermast Infektketten ausbreiten. Aus technischen Gründen werden Prophylaxe und Therapie oft für alle Tiere eines Bestandes vorgenommen. Daneben gibt es noch einen massiven Gebrauch antibakterieller Wirkstoffe als „Leistungsförderer“, der durch folgende Zahlen verdeutlicht wird: 1994 wurden in Dänemark 24 kg Vancomycin in der Humanmedizin und 24 000 kg Avoparcin als Leistungsförderer eingesetzt, wodurch Gewichtszunahmen bis fünf Prozent bei suboptimaler Haltung erreicht werden.

Darüber, ob und in welchem Ausmaß Krankenhäuser und Tiermast als Reservoir der übertragbaren Resistenz in Verbindung stehen, gibt es seit längerer Zeit unterschiedliche Auffassungen. Vor allem die Anwendung molekularepidemiologischer Methoden hat in den letzten Jahren Belege für vielfältige Wege der Verbreitung resistenter Bakterien zwischen verschiedenen Ökosystemen aufgezeigt (siehe Grafik).

Erreger bakterieller Zoonosen erwerben Resistenz gegen Antibiotika im Bereich der Tierproduktion und werden über Fleischprodukte auf den Menschen übertragen. So gab es bei dem S.-typhimurium-Stamm DT104 in der Vergangenheit eine Resistenzentwicklung gegen Ampicillin, Oxytetracyclin, Streptomycin, Chloramphenicol und Sulfonamide. Zeitlich parallel und beim Einsatz von Enrofloxacin (einem Verwandten von Ciprofloxacin, das im Tierkörper zu diesem metabolisiert wird) wurde bei S. typhimurium in England eine Abnahme der Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beobachtet. Der veterinärmedi-

zinische Gebrauch von Fluorchinolonen in der industriemäßigen Geflügelmast hat hier zum Auftreten von chinolonresistenten *Campylobacter jejuni* geführt, die sowohl bei im Handel angebotenen Mastgeflügel als auch bei erkrankten Patienten nachgewiesen wurden.

Für die Entwicklung der Chinolonresistenz bei Salmonellen und bei *Campylobacter* spp. wurden Mutationen in den Target-Enzymen, der DNA-Gyrase und Topoisomerase IV nachgewiesen. Die Verbreitung der Resistenz erfolgt klonal – das heißt, durch die Verbreitung resistenter Stämme. *Campylobacter* spp. sind in ihrem Reservoir beim Geflügel polyklonal, deshalb ist es kaum möglich, einen beim Menschen nachgewiesenen antibiotikaresistenten Stamm mit Hilfe der Typisierung zum Tier zurückzuverfolgen (Suche nach der „Nadel im Heuhaufen“). Der Zusammenhang des Auftretens chinolonresistenter *Campylobacter*-Stämme beim Menschen mit der Tiermast ist dennoch wahrscheinlich: es gab sie nicht vor dem veterinärmedizinischen Einsatz von Enrofloxacin.

Glykopeptidresistenz

Die molekulare Epidemiologie der Resistenzentwicklung durch Ausbreitung bestimmter Resistenzgene zwischen einer Vielzahl von Stämmen wird am Beispiel der Enterokokken, insbesondere *E. faecium*, deutlich. Hier bedrohte das Auftreten der Glykopeptidresistenz ernsthaft die gegenwärtigen therapeutischen Möglichkeiten. Bei Enterokokken werden verschiedene Genotypen der Glykopeptidresistenz nachgewiesen; am häufig-

sten verbreitet ist das VanA-Gencluster. In Deutschland ist Glykopeptidresistenz bei Enterokokken aus Infektionen beim Menschen noch vergleichsweise selten (bei *E. faecium* 3,8 Prozent). Im Jahr 1996 erhielt das Robert Koch-Institut Kenntnis von vier Ausbrüchen von Krankenhausinfektionen mit glykopeptidresistenten Enterokokken (VRE). Das Auffinden von VRE in Kläranlagen kleinerer Städte in Niedersachsen und Sachsen-Anhalt, in denen sich kein Krankenhaus befindet, war Hinweis auf ein weiteres Reservoir außerhalb der Krankenhäuser.

Aufgrund des in EU-Ländern seit 1974 erfolgten Einsatzes des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin als „Leistungsförderer“ in der Tiermast war dieser Bereich als weiteres Reservoir sehr wahrscheinlich. Gezielte Studien in Mastbetrieben mit und ohne Avoparcineinsatz haben dies bestätigt. Sind VRE in der Darmflora von Schlachttieren nachweisbar, dann ist ihre Verbreitung über Fleischprodukte wahrscheinlich.

VRE des VanA-Genotyps wurden 1995 massiv im Auftauwasser von zwölf untersuchten Geflügelbroilern gefunden sowie in geringer Keimzahl in fünf von 13 Hackfleischproben verschiedener Hersteller. Wenn VRE in Fleischprodukten vorkommen, dann muß man auch eine Verbreitung beim Menschen außerhalb der Krankenhäuser annehmen. Sie wurden mit VanA-Genotyp 1995 bei zwölf von 100 nicht hospitalisierten Trägern gefunden.

Auswirkungen der Beendigung des Einsatzes von Avoparcin als Leistungsförderer (in Dänemark im Mai 1995, in Deutschland im Januar 1996, EU-weit im April 1997): Ende 1997 wurden VRE nur noch in 25 Prozent der untersuchten Geflügelbroiler gefunden. Der Nachweis von VRE in Stuhlproben von nicht hospitalisierten Probanden (n = 400) ging auf 3,3 Prozent zurück.

Für bestimmte Erregergruppen und bestimmte Resistenzgene trägt der Antibiotikeinsatz in der Tiermast ganz offensichtlich zur Resistenzentwicklung der Infektionserreger des Menschen bei. In welchem Ausmaß dies erfolgt, ist unklar. Ist ein bestimmtes Resistenzgen erst einmal

weit verbreitet, dann ist ein Zurückverfolgen zum ursprünglichen Reservoir schwer, der aktuelle Ausbreitungsweg könnte nur durch eine spezifische Markierung verfolgt werden. Günstiger ist es, eine prospektive Studie durchzuführen, die mit dem Einsatz für eine bestimmte Indikation beginnt.

Diese Situation lag vor, als in der ehemaligen DDR Oxytetracyclin als Leistungsförderer durch Nourseothricin im Jahr 1983 ersetzt wurde; es gab keinerlei andere Ein-

Kreuzresistenz gegen humanmedizinisch relevante Chemotherapeutika nachgewiesen wurde.

Weltweit sind die Unterschiede in der Zulassung von Antibiotika in der Tierproduktion beträchtlich: In China werden noch immer Rohmycelien von Antibiotikabildnern als Leistungsförderer verwendet, in Rußland ist noch immer Chloramphenicol in veterinärmedizinischem Gebrauch. In osteuropäischen Ländern werden keine Hinderungsgründe für den weiteren Einsatz von Avoparcin gesehen.

Überwachung der Antibiotikaresistenz bei relevanten Bakterienspecies aus Infektionen und Besiedlung bei Nutztieren diskutiert. Gegenwärtige Überwachungsprogramme lassen dabei den Chemotherapeutikaverbrauch in den unmittelbaren Überwachungsstrukturen außer acht.

Der Effekt von Leistungsförderern ist vorwiegend bei suboptimaler Haltung der Masttiere nachweisbar. Es gibt genügend Hinweise darauf, daß ihr Einsatz bei Verbesserung der Haltungsbedingungen der Masttiere

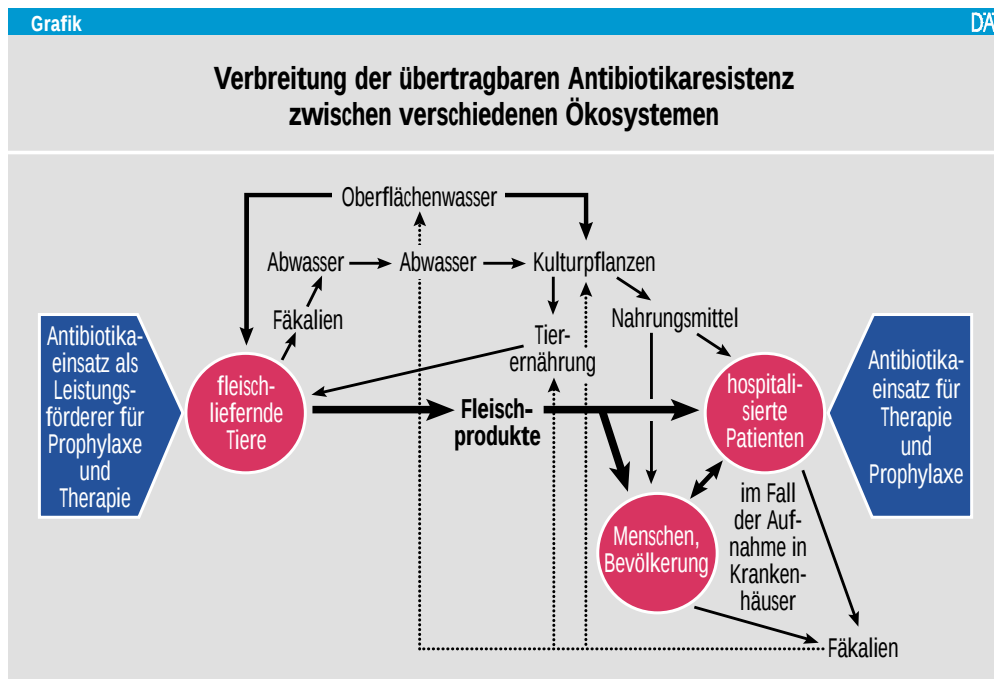
verzichtbar ist. In Schweden sind antibiotische Leistungsförderer seit 1986 verboten; nach anfänglichem Anstieg therapeutischer und prophylaktischer Verordnungen ging der Antibiotikaeinsatz bei gleichbleibendem Umfang der Tierproduktion zurück.

Daß der ungezielte Einsatz eines antibakteriellen Wirkstoffes in der Tiermast zu unerwarteten Konsequenzen für die Chemotherapie des Menschen führen kann, wird am Auftreten der Virginiamycinresistenz bei *E. faecium* deutlich. Virginiamycin gehört zu den Streptograminantibiotika. Deren Kombination Quinupristin/Dalfopristin (in klinischer Erprobung) ist eine hoffnungsvolle Alternative für

die Behandlung von Infektionen mit glykopeptidresistentem *Enterococcus faecium*. Doch schon vor der klinischen Erprobung fanden wir bei drei von 150 Stämmen vom Menschen Resistenz, vermittelt durch das Gen *satA*. Das Streptograminantibiotikum Virginiamycin wird bereits seit 1974 als Leistungsförderer eingesetzt. Wir fanden Streptograminresistenz und das *SatA*-Gen bei *E. faecium* von Masttieren und aus Fleischprodukten.

Mit Wirkung vom 1. Januar 1999 wurde von der Europäischen Kommission der weitere Einsatz der Antibiotika Virginiamycin, Tylasin, Spiramycin und Zink-Bacitracin verboten. Prof. Dr. rer. nat. habil. Wolfgang Witte

Der Autor arbeitet am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstraße 37, 38855 Wernigerode



satzgebiete! Zwei Jahre später wurden die Resistenzdeterminante(n) bei *E. coli* aus der Darmflora von Schweinen und in Fleischprodukten gefunden. Als der nutritive Einsatz mit der deutschen Wiedervereinigung beendet wurde, hatten sich die Resistenzdeterminanten auf *E. coli* beim Personal von Schweinezuchtanlagen, bei deren Familienangehörigen, Stadtbewohnern, bei Patienten aus Harnwegsinfektionen sowie bei *Shigella sonnei* (Reservoir nur beim Menschen) ausgebreitet.

Bereits im Jahr 1969 wurde vom Swann-Komitee sowie 1997 von der WHO die Empfehlung ausgesprochen, keine antibakteriellen Wirkstoffe als Leistungsförderer zu verwenden, die auch in der Humanmedizin eingesetzt werden, und/oder für die

In Südostasien erfolgt der Antibiotikaeinsatz in Hummerfarmen völlig unkontrolliert. Letzteres ist charakteristisch für weite Teile der dritten Welt, die allerdings etwa 25 Prozent zum Weltaufkommen an Fleisch beiträgt!

Die durch den unangepaßten Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft verursachten Probleme bleiben nicht auf einzelne Länder beschränkt, Fleischprodukte werden europaweit und auch interkontinental gehandelt. Deshalb ist für Aktivitäten der Zulassung oder des Verbotes von antibakteriellen Wirkstoffen eine internationale Koordinierung unverzichtbar.

Als eine Grundlage dafür wird eine auf nationaler Ebene durchgeführte und international methodisch und in der Zielstellung abgestimmte