

Resistenzrisiko reduzieren bei Mensch und Tier

Potenzial der Phytotherapie für die Verminderung des Antibiotikaeinsatzes in der tierärztlichen Praxis



Johanna Fink Gremmels

Antibiotikaresistenz – ein Problem von grosser Tragweite

Seit dem ersten therapeutischen Einsatz von Penicillin ist bekannt, dass Bakterien über verschiedene Mechanismen verfügen, die sie unempfindlich oder deutlich weniger empfindlich machen gegen alle bisher therapeutisch eingesetzten Antibiotika. Jedoch ist erst im letzten Jahrzehnt die Problematik der Antibiotikaresistenz zu einem weltweiten Problem geworden (WHO 2011). Die Ursachen hierfür sind nicht immer eindeutig zu identifizieren, jedoch wird allgemein unterstellt, dass die breite Anwendung von Antibiotika in der Humanmedizin und in der Tiermedizin zu einem erhöhten Selektionsdruck und damit zum Entstehen von resistenten Bakterienpopulationen beigetragen hat. Die fortschreitende Globalisierung in Handel und Wirtschaft und die vielfältigen Reiseaktivitäten führen zudem zu einer schnellen Verbreitung von Resistenzfaktoren. In diesem Zusammenhang muss sich der Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin einer kritischen Bewertung unterziehen. Bei einer Risikoanalyse ergeben sich folgende, sehr unterschiedliche Fragestellungen:

Im Bereich der sogenannten Gesellschaftstiere (Hund, Katze, kleine Haustiere, Pferde) ist der Einsatz von Antibiotika auf die Behandlung des Einzeltiers bei akuten und chronischen bakteriellen Infektionskrank-

heiten beschränkt. Durch den vielfältigen und oft innigen Kontakt zwischen Tier und Mensch ist hier jedoch das Risiko, dass resistente Bakterien vom Tier auf den Menschen (und auch vom Menschen auf das Tier) übertragen werden, relativ hoch. Das wurde eindrucksvoll für Erreger wie MRSA (methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*) und MRSP (methicillinresistenter *Staphylococcus pseudointermedius*) nachgewiesen (Faires et al., 2009; Morris et al., 2012; van Duijkeren et al., 2011). Im Bereich der landwirtschaftlichen Nutztiere (Schweine, Kälber, Milchkühe) wurde zudem eine hohe Prävalenz von MRSA ST398 in vielen Ländern Europas nachgewiesen. Dieser Phänotyp, der auch als LA-MRSA (livestock acquired) bekannt ist, besitzt eine geringere Virulenz, kann aber für Patientengruppen mit eingeschränkter Immunkompetenz nicht als risikolos eingestuft werden. Auch Bakterien, die ESBL (extended spectrum β -Lactamasen) produzieren, sowie beispielsweise *E.-coli*-O25-ST131-Stämme, die das CTX-M-15-ESBL-Gen tragen, wurden übereinstimmend beim Menschen, bei Gesellschaftstieren und bei landwirtschaftlichen Nutztieren, aber auch bei wildlebenden Tierarten nachgewiesen (Troot, 2012). Hier besteht das Risiko, dass ESBL-produzierende Bakterien durch Lebensmittel oder ganz allgemein durch Anreicherung in der Umwelt den Menschen erreichen. Das Auftreten von Resistenzen in einigen Geflügelbeständen gegenüber Fluoroquinolon, die als unverzichtbar in der Humanmedizin gelten, wurde bereits seit den 1990er-Jahren mit Sorge beobachtet, da resistente *Campylobacter* spp. und *E.-coli*-Isolate auch über Fleischwaren vom Geflügel auf den Menschen übertragen werden können (Vieira et al., 2011; Matteus et al., 2012). Obwohl in dieser kurzen Einführung nur einige Beispiele gegeben werden konnten, zeigt sich deutlich, dass

der Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin zur Diskussion gestellt werden muss und nur dann gerechtfertigt ist, wenn Tiere an klinisch manifesten Infektionskrankheiten leiden.

Antibiotika in der Nutztiermedizin – wo sind sie vermeidbar?

Im Bereich der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung wurden bis zum Jahr 2006 in Europa Antibiotika sowohl zur Behandlung von akuten Infektionserkrankungen als auch in grossem Umfang zur Prophylaxe eingesetzt. Dieser prophylaktische Einsatz war weitestgehend eine Folge der immer grösser werdenden Nutztierbestände und des damit verbundenen erhöhten Infektionsrisikos. Gleichzeitig hatten umfangreiche Untersuchungen gezeigt, dass die Gabe von geringen (subtherapeutischen) Konzentrationen im Futter bei Schweinen und Mastgeflügel zu verbesserten Wachstumsraten führten (leistungsfördernde Eigenschaften). Antibiotika, die für diese Anwendung eingesetzt wurden, unterlagen in Europa strengen Zulassungsbedingungen. Aus Vorsorge wurde der Einsatz von Antibiotika als Leistungsförderer zu Beginn des Jahres 2006 vollständig verboten; in vielen nicht europäischen Ländern (unter anderem auch in den USA) ist dieser Einsatz von Antibiotika jedoch bis heute tägliche Praxis.

Zielsetzung dieser allgemeinen (subtherapeutischen) Antibiotikaaanwendung als Leistungsförderer war (und ist) die Stabilisierung der Darmflora unter Stressbedingungen. Heutige Untersuchungen zeigen, dass vergleichbar gute Erfolge durch Verbesserung der Haltungssysteme sowie durch verschiedene Phytotherapeutika, wie beispielsweise ätherische Öle (in Oregano, Thymian, Knoblauch), organische Säuren (Essigsäure, Ameisensäure, Milchsäure) sowie den Einsatz von Prä- und Pro-

biotika erreicht werden können. Gerade in der Jungtieraufzucht (Ferkel, Kälber) führt der frühe (prophylaktische) Einsatz von Antibiotika zu einer unerwünschten und lang anhaltenden Dysbakteriose. Bewährt haben sich in dieser ersten Lebensphase Kolostrumprodukte und Hefeextrakte, die die Darmkolonisation fördern und steuern sowie die Entwicklung des angeborenen Immunsystems unterstützen. Durch diese Massnahmen kann der Einsatz von Antibiotika im Bereich der Nutztierhaltung auf die Behandlung einzelner akut erkrankter Tiere beschränkt werden.

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet von Phytotherapeutika ist die Behandlung von Mastitiden bei Milchkühen, einer der wichtigsten Erkrankungen bei dieser Tiergattung. Die meisten Mastitiden werden verursacht durch *Staphylococcus aureus* (chronische Mastitis), verschiedene Streptokokken (*Streptococcus agalactia*, *Streptococcus uberis* u.a.) sowie durch *E. coli* (puerperale Mastitis) und *Klebsiella* sp. Die heutige konventionelle Praxis setzt auch hier, und oft mit nur unvollständigem Therapieerfolg, Antibiotika in der Form der sogenannten Euterinjektoren (intracisternale Verabreichung) ein. Verbesserung der Hygiene beim Melken, eine ausgewogene Fütterung vor allem vor und nach dem Abkalben sowie der Einsatz von Pflegemitteln mit pflanzlichen Wirkstoffen (Menthae, Camphora, Thymol, Echinacea, Arnika, Calendula, Ginseng u.a.) können hier zu einer drastischen Verminderung des Antibiotikaeinsatzes führen.

Antibiotika in der Kleintierpraxis – wiederkehrende Probleme

In der Kleintierpraxis erweisen sich vor allem dermatologische Erkrankungen sowie chronische Erkrankungen der Harnwege und der Harnblase als Problemerkrankeungen, die nicht nur zu Langzeitbehandlungen führen, sondern auch zur Therapie-resistenz neigen. Vergleichbar mit der Humanmedizin sind hier innovative, gegen Biofilme gerichtete Massnahmen (Cranberry) sowie lokale unterstützende Therapieprotokolle (siehe Übersicht durch Reuter et al., 2010) der alleinigen routinemässigen Anwendung von Antibiotika vorzuziehen. Wie bereits einleitend erwähnt, ist gerade bei der Behandlung von dermatologischen Patienten das Auftreten von MRSP als Problem anzusehen, sicher auch im Hinblick auf das

zoonotische Potenzial von *Staphylococcus pseudointermedius*.

Akzeptanz und Probleme bei der Anwendung von Phytotherapeutika in der Tiermedizin

Die bisher geringe Akzeptanz von Phytotherapeutika im Bereich der Tiermedizin hat durch die Sorge um die klare Zunahme der globalen Antibiotikaresistenz eine deutliche Trendwende erfahren. Die Frage nach phyto-genen Wirkstoffen (Heilkräutern) ist im Bereich der Nutztierhaltung exponentiell gestiegen. Gleichzeitig zeigen sich nun die jahrelangen Versäumnisse, da für die meisten in der Humanmedizin bewährten Mittel keine Anwendungs- und Dosierungsvorschriften für Tiere vorliegen. Da im Bereich der landwirtschaftlichen Nutztiere nur Arzneimittel eingesetzt werden dürfen, die für eine bestimmte Tierart registriert sind und für die Rückstandsdaten verfügbar sind (EC 37/2010), ist die Entwicklung von phyto-genen Arzneimitteln sehr kostenintensiv und in vielen Fällen nicht möglich (Wirkstoffvielfalt bei Pflanzenteilen und -extrakten). Regelmässig wurden daher nur homöopathische Formulierungen von Phytotherapeutika registriert, da diese ab einer Potenz von D4 und höher von der Rückstandsprüfung freigestellt waren. Das hat zu einer geringeren Akzeptanz und vermindertem Interesse an Phytotherapeutika in Forschung und Lehre geführt.

Von wissenschaftlicher und klinischer Relevanz sind die deutlichen Unterschiede in der Wirkstoffkinetik zwischen den einzelnen Tierarten. Ein wichtiges Beispiel ist die Behandlung von Katzen (Feliden), bei denen aufgrund eines Gendefekts die Glucuronidierungskapazität (Elimination über die Galle) derartig eingeschränkt ist, dass viele phenolhaltige Phytotherapeutika nur begrenzt und mit einem sorgfältig abgestimmten Dosierungsschema eingesetzt werden können. Zudem nehmen Katzen Wirkstoffe, die lokal verabreicht werden, nicht nur in hohem Masse durch die Haut, sondern auch durch Ablecken (Putztrieb der Katze) auf. Auch beim Hund begrenzen genetische Polymorphismen bei Biotransformationsenzymen und die bei vielen Rassen gefundenen Gendefekte im MDR-1-Gen (kodierend für das Transportprotein P-gP) den Einsatz zahlreicher Wirkstoffe. Beim Rind und anderen Wiederkäuern (Schaf, Ziege) ist die Pansenflora eine wich-

tige Barriere beim Einsatz von oral verabreichten Produkten, wobei gleichzeitig die bakterielle Pansenflora sehr empfindlich auf antibiotisch wirksame Pflanzeninhaltsstoffe reagiert (unerwünschte Pansendysbakteriose). Auch diese Faktoren erklären, warum im Gegensatz zur Humanmedizin nur ein sehr begrenztes Spektrum pflanzlicher Arzneimittel für die Tiermedizin zur Verfügung steht.

Schlussfolgerungen

Derzeit ist das Spektrum zugelassener (für eine Tierart geprüfter) pflanzlicher Tierarzneimittel ausserordentlich begrenzt. Dennoch erfreuen sich pflanzliche Arzneimittel zur Erhaltung der Tiergesundheit grossen Zuspruchs. Das zeigen die zahlreichen phyto-genen Futterzusatzstoffe oder Ergänzungsfuttermittel sowie pflanzliche Pflegemittel, für die allerdings ein Wirkungsnachweis nicht oder nur unvollständig dokumentiert ist. Das breit getragene Mandat, den Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin zu vermindern und für nicht therapeutische Indikationen vollständig zu vermeiden, hat zu einem erhöhten Interesse an alternativen Therapiekonzepten geführt. Voraussetzungen für den breiten Einsatz von Phytotherapeutika in der Tiermedizin sind verstärkte Forschungsaktivitäten unter Berücksichtigung tierartlicher Unterschiede vor allem in der Wirkstoffkinetik und eine weitere Abstimmung der Zulassungskriterien. ♦

Anschrift der Referentin:
Prof. Dr. med. vet. Johanna Fink Gremmels
Department for Veterinary Pharmacology
and Toxicology
Faculty of Veterinary Medicine
NL-3508 TD Utrecht
J.Fink@uu.nl

Literatur bei der Referentin erhältlich