

Ein komplexes Problem gemeinsam angehen

Antibiotikaresistenz bei Mensch, Tier und Umwelt

Antibiotika sind aus der täglichen Praxis nicht mehr wegzudenken. Sie sind eine unverzichtbare Hilfe bei lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen, aber auch ein Garant für schnelle Linderung bei alltäglichen Erkrankungen. Allerdings warnen Experten der Weltgesundheitsorganisation, dass wir vor dem Beginn einer Post-Antibiotika-Ära stehen könnten, in der für viele Infektionserreger keine wirksamen Antibiotika mehr zur Verfügung stehen. Die Ursachen für die weltweite Zunahme von Infektionen mit resistenten Bakterien sind vielfältig. Eine Lösung des Problems ist nur möglich, wenn neben dem Menschen auch Tiere und die Umwelt mit einbezogen werden.

Antibiotikaresistenz ist ein Thema, das regelmässig in den Schlagzeilen der Medien auftaucht. Dabei scheint es, dass in immer kürzeren Abständen immer noch bedrohlichere neue Resistenzgene oder Kombinationen von Mehrfachresistenz gefunden werden. Angesichts der Schlagzeilen von «Killerkeimen» und «Superbugs» fragt man sich, welche Bedeutung diese Entwicklung für die zukünftige Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten haben wird.

Antibiotikaresistenz ist nicht nur ein Problem der Humanmedizin. Auch beim Tier und in der Umwelt kommen resistente Bakterien vor. Über diverse Kontaktmöglichkeiten können resistente Bakterien und Resistenzgene zwischen Mensch, Tier und Umwelt ausgetauscht werden. Es sollte sowohl für die Medizin als auch für die Tiermedizin und Landwirtschaft ein wichtiges Ziel sein, die weitere Ausbreitung resistenter Keime zu verhindern. Der vorliegende Beitrag soll einige Aspekte dieser Problematik aus der Sicht von «One Health» beschreiben, also mit Schwerpunkt auf den Gemeinsamkeiten von Human- und Tiermedizin.

Die Entwicklung von Resistenzen liegt in der Natur der Bakterien

Schon kurz nachdem Sir Alexander Fleming 1928 das Penicillin entdeckt hatte, wurden auch die ersten Resistenzen gegen das «Wundermittel» beschrieben. Untersuchungen von

Bakterien aus tiefen Höhlensystemen und arktischen Bohrkernen zeigen, dass Antibiotikaresistenz vermutlich sogar älter ist als die menschliche Zivilisation. Bakterien haben eine sehr hohe Vermehrungs- und Mutationsrate, sodass sie sich rasch an veränderte Umweltbedingungen anpassen können. Sobald antibiotische Wirkstoffe im Lebensraum der Bakterien vorhanden sind, bieten Resistenzgene einen entscheidenden Selektionsvorteil. Mit mobilen Genelementen, den sogenannten Plasmiden, die zwischen Bakterien ausgetauscht werden können, können solche Selektionsvorteile schnell an andere Bakterien weitergegeben werden. Dies funktioniert sogar zwischen Bakterien unterschiedlicher Arten.

Prof. Dr. med. vet.

Gertraud Schüpbach-Regula

Dipl. ECVPH

Veterinary Public Health Institut
Vetsuisse Fakultät Universität Bern



Stiefkind Antibiotikaforschung

Für die Behandlung bakterieller Infektionen stehen zirka zehn verschiedene Antibiotikaklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Seit mehr als 20 Jahren wurden keine grundlegend neuen antibiotischen Wirkstoffe mehr auf den Markt gebracht. Die meisten Antibiotika sind relativ günstige Medikamente, die nur für einen begrenzten Zeitraum eingenommen werden. Für die Pharmaindustrie verspricht dies deutlich geringere Gewinnmargen als Medikamente gegen chronische Erkrankungen. Die Aussicht, dass

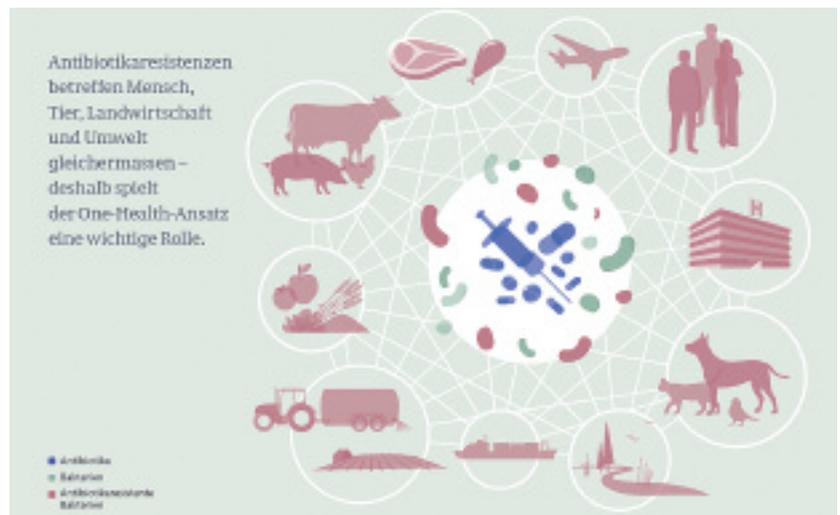


Abbildung aus der BAG-Broschüre «Strategie Antibiotikaresistenzen (STAR)», mit freundlicher Genehmigung.

ein neu entdecktes Antibiotikum als Reserveantibiotikum klassifiziert und entsprechend selten eingesetzt würde, stellt ebenfalls keinen Anreiz für Pharmafirmen dar, viel Geld in die Forschung auf diesem Gebiet zu investieren. Auch wenn die Forschung nach neuen Substanzen in den letzten Jahren intensiviert wurde, müssen wir doch davon ausgehen, dass wir noch eine Weile mit den bekannten Wirkstoffen auskommen müssen.

Um resistente Bakterien zu reduzieren, müssen Selektion und die Verbreitung verhindert werden

Einerseits ist es wichtig, die Gesamtmenge an eingesetzten Antibiotika zu vermindern, da jeder Einsatz von Antibiotika zur Selektion resistenter Bakterien führen kann. Andererseits ist es wichtig, mit einer ausreichend hohen Dosis und lange genug zu behandeln. Bei einigen Antibiotikaklassen sind mehrere Mutationen nötig, damit eine vollständige Resistenz gegen eine hohe Antibiotikadosis erreicht wird. Der Einsatz von Antibiotika in geringer Dosis über längere Zeit fördert die Entstehung solcher schrittweise erworbenen Resistenzen, da in dieser Umgebung auch Bakterien einen Überlebensvorteil haben, die gegen hohe Antibiotikumdosen noch empfänglich wären.

Gelegentlich wird in der Diskussion um Antibiotikaresistenz fast vergessen, dass es sich bei resistenten Bakterien in erster Linie um Auslöser einer Infektionskrankheit handelt. Alle Massnahmen zur Prävention von Erkrankungen wirken gleich doppelt gegen Antibiotikaresistenz. Die Verbreitung der Erreger wird verhindert und es müssen weniger Antibiotika eingesetzt werden. Der Spitalhygiene kommt eine Schlüsselrolle für die Kontrolle multiresistenter Keime in Krankenhäusern zu. Gezielte Massnahmen in den Schweizer Spitälern haben dazu geführt, dass der Anteil von methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) von 10 Prozent im Jahr 2005 auf 4 Prozent im Jahr 2015 gesunken ist.

Weltweite Verbreitung multiresistenter Keime durch Reisen und internationalen Handel

Durch die zunehmende Reisetätigkeit und die Globalisierung des Handels mit Lebensmitteln können sich multiresistente Bakterien, die in einem Land durch unsachgemässen Einsatz von Antibiotika entstanden sind, innerhalb von kurzer Zeit weltweit ausbreiten. Viele neue Resistenzgene wie NDM-1 (Neu-Delhi Metallo-Beta-Lactamase-1), das für Resistenz gegen Carbapenem kodiert, wurden zuerst in Asien beschrieben. In Dänemark wurden deutlich mehr verschiedene Resis-

tenzgene im Inhalt von Flugzeugtoiletten nach Flügen aus Südasien gefunden als in solchen aus Nordamerika.

Antibiotika – bei Mensch und Tier in grossen Mengen eingesetzt

Antibiotika werden für die Therapie vieler bakterieller Tierkrankheiten benötigt. Auch bei Tieren gilt, dass der Einsatz nur gezielt erfolgen sollte. Der grösste Teil der Antibiotika wird über das Futter oder das Trinkwasser an ganze Gruppen von Nutztieren verabreicht. Leider gibt es wenige wirtschaftliche Anreize für die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes bei Nutztieren. Während Massnahmen zur Prävention wie eine verbesserte Haltung und Betreuung der Tiere teuer sein können, sind Antibiotika zu relativ günstigen Preisen verfügbar.

Die Gesamtmenge der bei Tieren eingesetzten Antibiotika ist zwar seit 2008 um 32 Prozent gesunken, ist aber mit 49 250 kg Antibiotika im Jahr 2014 immer noch zu hoch. Selbst im Pflanzenschutz wurden in der Vergangenheit Antibiotika eingesetzt. So wurde der Feuerbrand bei Obstbäumen im Jahr 2008 mit Streptomycin bekämpft.

MRSA und Extended Spektrum Beta-Laktamasen (ESBL) waren ursprünglich vor allem ein Problem in der Humanmedizin. In den letzten Jahren sind jedoch zunehmend auch gesunde Tiere Träger dieser Keime. Für beide Arten von Problemkeimen konnte gezeigt werden, dass sie sich über den Tierhandel verbreiten. Durch direkten Kontakt oder über Lebensmittel stellt dies eine mögliche Gefährdung des Menschen dar.

Antibiotika in der Umwelt

In der Umwelt finden sich die Überreste aus all den verschiedenen Einsatzgebieten der Antibiotika wieder. Rückstände aus der Humanmedizin werden mit dem Abwasser entsorgt. Die in der Tierzucht eingesetzten Antibiotika werden mit der Gülle auf die Felder ausgebracht. Eine vor kurzem erschienene Studie des Wasserforschungsinstituts EAWAG fand vermehrt Resistenzgene in Seen, in die gereinigte Abwässer aus Kläranlagen eingeleitet werden. Eine andere Studie der EAWAG zeigte, dass von der in zwei Spitälern eingesetzten Menge an Clarithromycin mehr als die Hälfte im Abwasser des jeweiligen Spitals wiedergefunden werden konnte.

Wie lässt sich die Wirksamkeit der Antibiotika erhalten?

Ein Teil der Resistenzgene bringt den Bakterien Nachteile, wenn sie in einer Umgebung ohne das entsprechende Antibiotikum leben. Solche Resistenzen verschwinden wieder, wenn längere Zeit kein Antibiotikum derselben Wirkstoff-

«Bei einigen Antibiotikaklassen sind mehrere Mutationen nötig, damit eine vollständige Resistenz gegen eine hohe Antibiotikadosis erreicht wird.»

klasse eingesetzt wird. Andere Resistenzgene bleiben jedoch auch ohne Selektionsdruck über längere Zeit in der Bakterienpopulation erhalten. Sie können sich sogar weiter ausbreiten, wenn sie auf einem mobilen Genelement in der Nachbarschaft eines anderen für das Bakterium günstigen Gens vorkommen. Häufig sind das Gene für Resistenzen gegen andere Antibiotika oder Desinfektionsmittel. Wenn wir solche multiresistenten Bakterien bekämpfen wollen, ist es wichtig, nicht nur spezifische Antibiotika als Reserveantibiotika zu definieren, sondern den Einsatz von Antibiotika insgesamt zu reduzieren.

In der vom BAG lancierten nationalen Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR) wurden acht Handlungsfelder definiert, die für eine erfolgreiche Bekämpfung der Antibiotikaresistenz in der Schweiz bearbeitet werden sollten (www.bag.admin.ch/star).

1. Überwachung

Die Resistenzsituation und der Antibiotikaverbrauch müssen in allen Bereichen systematisch überwacht werden. Nur so lassen sich Zusammenhänge zwischen Verbrauch, Art der Antibiotika und Resistenzbildung erkennen und der Erfolg der Massnahmen bewerten.

2. Prävention

Ein geringerer Antibiotikaverbrauch trägt am meisten zur Bekämpfung von Resistenzen bei. Es gilt die Devise «Vorbeugen ist besser als Behandeln»: Je weniger Menschen und Tiere an Infektionen erkranken, desto weniger Antibiotika müssen eingesetzt werden. Präventive Massnahmen wie bessere Hygiene, gezielte Diagnostik, Impfungen und eine optimierte Tierhaltung können den Einsatz von Antibiotika auf ein notwendiges Minimum reduzieren.

3. Sachgemässer Antibiotikaeinsatz

Hauptverantwortlich für die zunehmenden Resistenzen ist der übermässige und unsachgemässe Einsatz von Antibiotika. Es braucht klare Richtlinien zu Verschreibung, Abgabe und Anwendung in der Medizin für Mensch und Tier, insbesondere für neu entwickelte oder als kritisch eingestufte Antibiotika.

4. Resistenzbekämpfung

Resistenzen müssen rasch erkannt und ihre Weiterverbreitung verhindert werden. In der Humanmedizin geht es darum, das Risiko einer Einschleppung resistenter Keime beim Eintritt von Patientinnen und Patienten in ein Spital oder Pflegeheim zu senken – etwa durch vorsorgliche Untersuchungen. In der Veterinärmedizin steht im Vordergrund, die Verbreitung resistenter Erreger zwischen den Tierbeständen einzuschränken.

5. Forschung und Entwicklung

Grundlage für wirksame Massnahmen ist das Verständnis von Ursachen und Zusammenhängen. Mittels gezielter und interdisziplinärer Forschung werden Wissenslücken geschlossen. Neue Erkenntnisse bilden die Grundlagen für Produktentwicklungen, beispielsweise in der Diagnostik oder im Bereich antimikrobieller Substanzen.

6. Kooperation

Eine erfolgreiche Problembekämpfung bedingt Zusammenarbeit. Daher ist die fach- und bereichsübergreifende Koordination unerlässlich. Ein Koordinations- und ein Expertengremium begleiten die Umsetzung der Strategie. Darüber hinaus werden die internationale Vernetzung und der Austausch von Wissen weiter gefördert.

7. Information und Bildung

Auch der Bevölkerung kommt eine wichtige Rolle zu. Durch Information auf allen Stufen soll der/die Einzelne sensibilisiert werden, die eigene Verantwortung im Umgang mit Antibiotika wahrzunehmen. Bei Fachpersonen gilt es, das spezifische Wissen über Resistenzen, präventive Massnahmen, Diagnostik sowie den fachgerechten Einsatz von Antibiotika zu erhöhen.

8. Rahmenbedingungen

Damit Antibiotika auch in Zukunft wirksam bleiben, müssen die Rahmenbedingungen stimmen. Geeignete Massnahmen auf politischer und auf Gesetzesebene sollen die Entwicklung neuer Antibiotika und ihren sinnvollen Einsatz unterstützen. Zudem wird überprüft, welche Anreize in der Tierhaltung zu einer besseren Tiergesundheit und weniger Antibiotikaeinsatz führen.

Fazit

Mit StAR wurde in der Schweiz ein erster Schritt in die richtige Richtung gemacht. Die Herausforderungen lassen sich jedoch nur bewältigen, wenn alle Beteiligten auf dieses Ziel hin zusammenarbeiten. Damit sind nicht nur wir Ärzte/-innen und Tierärzte/-innen gemeint – auch Patienten und Tierbesitzer müssen ihren Beitrag leisten, damit die Wirksamkeit der Antibiotika auch für die nächsten 100 Jahre sichergestellt werden kann.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. vet. Gertraud Schüpbach-Regula, Dipl. ECVPH
Veterinary Public Health Institut
Vetsuisse Fakultät Universität Bern
Schwarzenburgstrasse 155
3003 Bern-Liebefeld
Tel. 031-631 57 30, Fax 031-631 57 49
E-Mail: Gertraud.Schuepbach@vetsuisse.unibe.ch
Internet: www.vphi.ch