



Inke Selte: © CDC/James Archer, rechte Seite: © PestyMonkey/Stockphoto

ANTIBIOTIKARESISTENTE
ERREGER

Letzte Reserve



Antibiotika helfen gegen bakterielle Infektionen. Doch immer häufiger bleiben die Arzneimittel wirkungslos. Ihr breiter Einsatz führt dazu, dass sich Bakterien gegen sie wappnen und zunehmend resistent werden – selbst gegen Reservemittel. Am BfR beobachtet man wachsam das Geschehen.

Die Tierärztin Annemarie Käsbohrer saugt mit einer Pipette aus dünnen Röhrchen etwas wässrig-trübe Flüssigkeit. Sie streicht sie auf geleeartigen Nährboden in einer Kunststoffschale. Routine in einem mikrobiologischen Labor. Brisant ist die Arbeit dennoch. Denn in den Röhrchen sind Lebensmittelkeime, denen Antibiotika nichts anhaben können – potenziell gefährliche Krankheitserreger. Sie stammen von Lebensmittel-Untersuchungssämtern der Bundesländer, die die Mikroorganismen zur weiteren Prüfung an das Nationale Referenzlabor für Antibiotikaresistenzen gesandt haben. Professorin Annemarie Käsbohrer und ihr Team prüfen hier, wie ausgeprägt die Resistenzen sind. Ihr Labor ist eine wichtige Schaltstelle im Kampf gegen eine medizinische Geißel unserer Zeit: hartnäckige, Medikamenten trotzbare Krankheitskeime.

Jährlich 2.400 Tote

Wie gefährlich antibiotikaresistente Erreger sind, zeigt ein Blick in die Statistik: In Deutschland infizieren sich laut Robert Koch-Institut jährlich etwa 54.500 Personen mit Krankheitskeimen, die gegen mehrere Antibiotika resistent, also multiresistent, sind. Fast zwei Drittel erkranken im Krankenhaus. Etwa 2.400 Menschen sterben pro Jahr nach Infektionserkrankungen mit multiresistenten Keimen. Inzwischen ist das Thema auch im öffentlichen Bewusstsein angekommen. Laut Verbrauchermonitor des BfR haben 89 Prozent der Befragten schon von Antibiotikaresistenzen gehört. Zwei von dreien beunruhigt das Thema.

Antibiotikaresistente Bakterien gedeihen vor allem dort, wo die Medikamente häufig eingesetzt werden: bei Erkrankten im Krankenhaus, bei den Nutztieren im Stall. Während die im Krankenhaus gefürchteten methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) als Lebensmittelkeime eher unbedeutend sind, verdienen andere antibiotikaresistente Erreger, etwa Darmbakterien wie Salmonellen, *Campylobacter* und *E. coli* mehr Aufmerksamkeit. Sie werden regelmäßig auf roher Putenbrust oder Hähnchenkeulen nachgewiesen. Zwar werden sie durch ausreichendes Kochen und Braten abgetötet. Gelangen sie aber vorher auf andere



Nahrungsmittel wie Salat oder Brot, können sie im Verdauungstrakt zu Erkrankungen führen oder ihre Resistenzen an andere Bakterien übertragen. Sind solche Erreger einmal in der Welt, werden sie zum Problem – weil einige Antibiotika dann nicht mehr wirken.

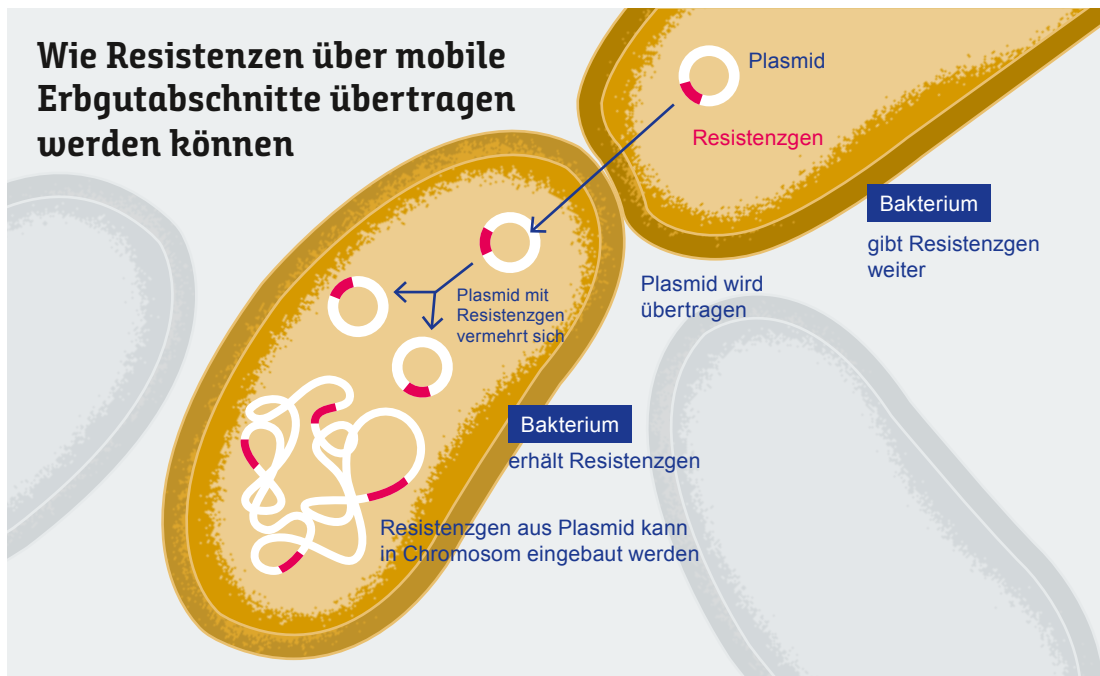
Resistenzen gegen Reservemittel im Fokus

Zurück in die Labore des BfR. Hier werden spezielle Methoden entwickelt, um antibiotikaresistente Erreger zu erkennen. Professorin Annemarie Käsbohrer ist Leiterin des Referenzlabors für Antibiotikaresistenzen und eine der Expertinnen für Krankheitserreger, die über Lebensmittel übertragen werden können. Sie und das Laborteam untersuchen Bakterien wie Salmonellen und *E. coli*, einen eigentlich harmlosen Darmbewohner, der jedoch Resistenzen auf andere krankmachende Erreger übertragen kann. Ebenso werden Bakterien getestet, die das Enzym ESBL bilden und damit Antibiotika zerstören. Bestimmte Resistenzen interessieren Annemarie Käsbohrer und ihre Kolleginnen und Kollegen besonders: die gegen Colistin und Carbapeneme. „Bakterien, denen diese Wirkstoffe nichts anhaben können, sind ein großes Problem. Medikamente mit Colistin oder Carbapenemen sind die letzte Waffe gegen bakterielle Infektionen, wenn andere Mittel nicht mehr wirken.“ – Sie sind die letzte Reserve.

99

Auf Pute oder Hähnchen können antibiotikaresistente Keime gut überleben und sich vermehren.





Ausgeklügelte Abwehr

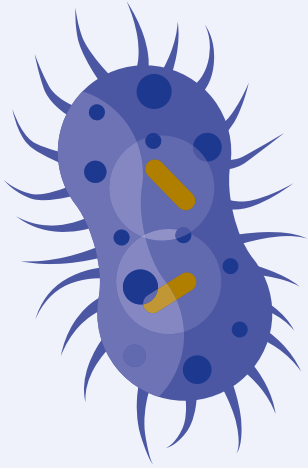
Colistin löst die äußere Zellmembran bestimmter „gramnegativer“ Bakterien auf. Mithilfe des Resistenzgens *mcr* gelingt es den Mikroben, dieser Attacke zu widerstehen. Das „Abwehrgen“ enthält die Bauanleitung für ein Eiweiß, das das Anheften von Colistin an der Zellmembran erschwert. Der Colistin-Angriff prallt ab. Die Forschung hat in den letzten Jahren gezeigt, dass das *mcr*-Gen vor allem auf übertragbaren Erbgutabschnitten vorkommt. Diese Plasmide sind unabhängig von der normalen bakteriellen Erbinformation. Damit ist die Resistenz vergleichsweise einfach auf andere Bakterienarten übertragbar (siehe Grafik). Auch auf solche, die beim Menschen vorkommen. Das Problem: Das Antibiotikum wird zunehmend zur Behandlung von Infektionen beim Menschen angewendet, wenn kein anderes mehr wirkt. Gelangen die resistenten Keime also vom Nutztier über Lebensmittel zum Menschen, sind alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft, so die Befürchtung.

Die zweite problematische Resistenz, auf die Käsbohrer und ihr Team die Bakterienproben testen, ist die gegen Carbapeneme – ebenfalls Reserveantibiotika in der Humanmedizin. „Inzwischen weisen wir vereinzelt carbapenemresistente Keime nach“, sagt Käsbohrer. „Es sind Salmonellen und *E. coli*, die in der Schweinehaltung vorkommen.“ Und das, obwohl Carbapeneme nicht bei Nutztieren eingesetzt werden. Die Bakterien bilden ein Protein, das das Carbapenem chemisch verändert, es somit ausschaltet. Auch diese Resistenz ist leicht zwischen Bakterien übertragbar. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass auch bisher nicht überwachte Erreger wie Vibrionen Träger und Verbreiter von Carbapenem-Resistenzen sein können.

Reserveantibiotika

Antibiotika lassen sich entsprechend ihrem Aufbau und ihrer Wirkungsweise in verschiedene Klassen einteilen: Wirkstoffe aus der Klasse der Carbapeneme etwa bringen Bakterien zum Platzen. Von jeder Antibiotika-Klasse gibt es Weiterentwicklungen, um trotz aufgetretener Resistenzen weiterhin wirksame Medikamente zur Verfügung zu haben. Versagen bislang angewendete Antibiotika, hält die Medizin Reserveantibiotika vor. Sie kommen erst dann zum Einsatz, wenn bei einem Erkrankten keine anderen Wirkstoffe mehr anschlagen. Resistenzen gegen diese „letzte Reserve“ müssen besonders gut überwacht werden.





Antibiotikaresistenzen eindämmen

Das BfR arbeitet in zahlreichen Forschungsprojekten an dem Ziel, das Übertragungsrisiko von antibiotikaresistenten Keimen über Lebensmittel auf den Menschen zu verringern. Dazu braucht es zum Beispiel genauere Nachweismethoden. Einige Projekte im Überblick.

Europa forscht zu übertragbaren Keimen

Infektionserreger, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden können, stehen im Fokus des Förderinstruments „One Health EJP“ (Promoting One Health in Europe through joint actions on foodborne zoonoses, antimicrobial resistance and emerging microbiological hazards). Mit diesem Instrument des über fünf Jahre laufenden „European Joint Programme“ fördert die Europäische Kommission zusammen mit den beteiligten Mitgliedstaaten Initiativen aus dem Rahmenprogramm Horizon 2020. Gemeinsame Forschungsvorhaben und integrative Projekte sowie Ausbildungs- und Trainingsmaßnahmen befassen sich mit lebensmittelbedingten Zoonosen, Antibiotikaresistenzen und neuartigen Infektionsgefahren.

<https://onehealthjep.eu/>

Genauerer Nachweis im Labor

Vorkommen und Verbreitung von Bakterien mit Antibiotikaresistenzen in Tieren und Lebensmitteln zu erfassen und zu beobachten, ist das Ziel im Forschungsprojekt IMPART (IMproving Phenotypic Antimicrobial Resistance Testing) im Rahmen von One Health EJP. Die entwickelten Nachweismethoden liefern die Grundlage für die epidemiologische Überwachung.

<https://onehealthjep.eu/projects/jrp1-impart/>

Ausdehnung von Resistenzen in Europa

Im Forschungsprojekt ARDIG (Antibiotic Resistance Dynamics) wird am Beispiel von sechs europäischen Ländern die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen vergleichend untersucht. Als Teil des One Health EJP werden Mensch, Tier, Lebensmittel und Umwelt betrachtet. Es wird erfasst, welche Auswirkungen der Antibiotikaeinsatz neben klimatischen Einflüssen auf die Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien hat.

<https://onehealthjep.eu/projects/jrp2-ardig/>

Resistente Staphylokokken und Lebensmittel

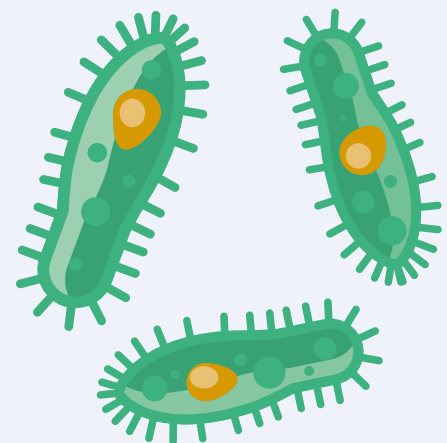
Vom Tier stammende methicillinresistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien und ihre Bedeutung für Infektionen beim Menschen sind im Forschungsprojekt MedVetStaph untersucht worden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat das interdisziplinäre Vorhaben von 2010 bis 2018 gefördert. Die am BfR durchgeführten Projekte zeigen, dass eine Übertragung von MRSA über Lebensmittel zwar möglich ist, aber keine große Bedeutung hat.

<http://medvetstaph.net/>

Antibiotika in landwirtschaftlichen Betrieben

Der Einsatz von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren wird im Rahmen des Projekts VetCAB in ausgewählten repräsentativen Betrieben erfasst und mit Informationen zum behandelten Tierbestand in Verbindung gesetzt. Diese kontinuierliche und systematische Datensammlung ermöglicht, die Risiken des Arzneimitteleinsatzes zu bewerten und Präventionsstrategien abzuleiten. Das BfR fördert das Projekt und führt es gemeinsam mit dem Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der Stiftung Tierärztliche Hochschule (IBEI-TiHo) durch.

<https://ibei.tiho-hannover.de/vetcab/>





Sie sind überall

Privatdozent Dr. Bernd-Alois Tenhagen überwacht als Epidemiologe am BfR seit Jahren, wo resistente Keime in Lebensmitteln vorkommen und wie sie sich verbreiten. Was er an Daten aus dem Labor erhält, fasst er in Trends und Berichte. „In Geflügelproben von Pute oder Hähnchen finden wir regelmäßig Bakterien mit der leicht übertragbaren Colistin-Resistenz“, sagt Tenhagen. „Geflügelfleisch sollte also nur durchgegart auf den Teller kommen.“ Tenhagens Expertise ist gefragt. Etwa bei der jährlichen Ausarbeitung des Stichprobenplans, nach dem die Überwachungsbehörden der Bundesländer Tiere und Lebensmittel gezielt auf resistente Bakterien untersuchen. Die Überwachungsprogramme werden jedes Jahr an Trends angepasst. Neben Fleisch stehen nun auch Muscheln sowie pflanzliche Lebensmittel wie Tomaten und Sprossen im Fokus. Denn auch hier tauchen resistente Bakterien auf. Dass Antibiotikaresistenzen auch auf andere Bakterienarten übertragbar sind, ist für die epidemiologische Forschung eine bedeutende Erkenntnis. Sie zeigt, wie sich Resistenzen anscheinend unaufhaltsam verbreiten – und schon verbreitet haben. In archivierten Proben, vor Jahren genommen, entdeckte das Resistenzlabor des BfR Bakterien mit der mobilen Colistin-Resistenz. Sie wurden damals nicht darauf getestet, weil die Colistin-Resistenz als nicht übertragbar galt.

Gemeinsam gegensteuern

Längst ist Fachleuten klar, dass die Wirksamkeit von Antibiotika für Mensch und Tier nur erhalten werden kann, wenn man eng zusammenarbeitet. Dafür steht das Konzept „One Health“. Damit ist gemeint, dass die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt vernetzt ist. In den Forschungsverbänden RESET (siehe BfR2GO 1/2017) und MedVetStaph (siehe BfR2GO 2/2018), an denen das BfR beteiligt war, wurden in den vergangenen Jahren grundlegende Erkenntnisse zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen und Krankheitserregern zwischen Mensch und Tier gewonnen. Darauf aufbauend arbeitet das BfR in europaweiten Projekten (siehe Seite 10) etwa an verbesserten Nachweismethoden. Es wird erforscht, wie sich die Bakterien weiter gegen Wirkstoffe wappnen, auch gegen Reserveantibiotika. Innerhalb der German One Health Initiative (siehe



Wie schützen?

Antibiotikaresistente Keime werden auch über Lebensmittel übertragen. Hier schützt nur eins: Hygiene in der Küche, also Händewaschen vor und während des Kochens, verschiedene Schneidbretter für Fleisch und Gemüse benutzen und Fleisch immer gut durchbraten.

Mehr erfahren:
BfR-Merkblatt „Schutz vor Lebensmittelinfektionen im Privathaushalt“
www.bfr.bund.de > Publikationen > Merkblätter für Verbraucher



Kasten) vergleicht das BfR beispielsweise resistente Keime, die beim Menschen vorkommen, mit denen von Nutz- und Haustieren.

Der Blick auf die Zahlen zeigt, dass der Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung in Deutschland zurückgeht: von 1.706 Tonnen im Jahr 2011 auf 733 Tonnen im Jahr 2017. Auch einen leichten Rückgang bei den Resistenzen hat Bernd-Alois Tenhagen bei den am BfR getesteten Bakterien bereits festgestellt. Um diesen Trend fortzusetzen, fordert er „weitere Verbesserungen in der Nutztierhaltung, sodass weniger Tiere erkranken und weniger Antibiotika zur Behandlung eingesetzt werden müssen“. Außerdem kann eine weiter verbesserte Schlachthygiene, vor allem bei Geflügel, Bakterien auf Lebensmitteln eindämmen, egal ob resistent oder nicht. Im hoch automatisierten Schlachtprozess gelangen häufig Keime aus dem Tierdarm auf das Geflügelfleisch – für viele Schlachthöfe noch eine große Herausforderung ▣

Mehr erfahren:

www.bfr.bund.de > A-Z-Index > Antibiotikaresistenz

Gemeinsam für Gesundheit: die German One Health Initiative (GOHI)

Mehrere Bundesinstitute haben sich 2017 zusammengeschlossen, um globale Herausforderungen wie die Antibiotikaresistenzen in den Griff zu bekommen. Neben dem BfR und dem Robert Koch-Institut finanzieren auch das Friedrich-Loeffler-Institut sowie das Paul-Ehrlich-Institut Forschungsprojekte zu One Health, die gemeinsam von den Instituten bearbeitet werden. Ziel ist zum Beispiel, kompatible Datenbanken zu entwickeln, um auf Überwachungsdaten zu Antibiotikaresistenzen aus Tier- und Humanmedizin sowie den Umweltwissenschaften künftig direkt zugreifen zu können.

Mehr erfahren:

www.gohi.online

”

Im BfR-Labor wird untersucht, welche resistenten Keime in Lebensmitteln vorkommen.



„Antibiotika sind für uns wertvoller als Gold“

Die moderne Medizin braucht Antibiotika. Aber mit jedem Einsatz droht das Risiko von Resistenzen – ein Dilemma. Der One-Health-Vorreiter Professor Lothar H. Wieler zu der Frage, wie die wertvollen Antibiotika langfristig erhalten bleiben.

Herr Professor Wieler, wird für Infektionen wie Lungenentzündungen oder Meningitis bald kein wirksames Antibiotikum mehr zur Verfügung stehen?

In Deutschland und Mitteleuropa haben wir momentan nicht so große Sorgen. Aber antibiotikaresistente Erreger muss man lokal, regional und global betrachten. Auch gesunde Menschen tragen antibiotikaresistente Erreger, etwa im Darm. Sie können ausgeschieden und transportiert werden. Durch die Globalisierung und den Reiseverkehr können Erreger weit verschleppt werden. Es ist wichtig, die Situation in jeder Region getrennt zu betrachten, aber die Überwachungsdaten miteinander zu vergleichen. Zudem sind humantherapeutisch wichtige Substanzklassen bei Nutztieren nicht zugelassen, etwa Reserveantibiotika zur Behandlung von MRSA-Infektionen beim Menschen.

Die One-Health-Strategie bearbeitet das Resistenzgeschehen in Human- und Tiermedizin übergreifend. Was weiß man inzwischen?

Dass die Mehrheit der resistenten Bakterien, etwa 90 Prozent, die bei Infektionen des Menschen nachgewiesen werden, aus humanmedizinischer Behandlung stammt. In Deutschland ist die dort eingesetzte Menge an Antibiotika in den letzten Jahren etwa gleich geblieben. Weltweit steigt sie jedoch kontinuierlich an. Übrigens gehören zu One Health nicht nur Tier und Mensch. Antibiotikaresistente Erreger werden auch über die Umwelt übertragen, vor allem über Wasser. Daher sind insbesondere Abwässer von Krankenhäusern zu beobachten und die Umgebung intensiver Tierhaltung. Die vernetzte Forschung aller Bundesinstitutionen, auch aus dem Umwelt- und Arzneimittelbereich, ist also wichtig.

Wo können sich Menschen anstecken?

Die häufigste Ansteckungsquelle mit resistenten Keimen ist das Krankenhaus. Aber auch Infektionen zum Beispiel über kontaminierte Lebensmittel sind in Deutschland häufig.

Und wie lässt sich vorbeugen?

Der wichtigste Schutz vor Ansteckung sind Hygienemaßnahmen: sich die Hände gut zu waschen und, wenn es sein muss, auch zu desinfizieren. Und sich fernhalten von kranken, ansteckenden Menschen, wenn es möglich ist. Um weniger Antibiotika anzuwenden, hilft es, sich impfen zu lassen. Vor allem ältere Menschen und



Professor Dr. Lothar H. Wieler

Als Präsident des Robert Koch-Instituts überblickt er die Probleme durch Antibiotikaresistenzen im humanmedizinischen Bereich. Da Wieler Tiermediziner und Mikrobiologe ist, weiß er aber auch: Antibiotikaresistente Erreger sind ein komplexes Phänomen. Er hat daher die deutsche Initiative GOHI (siehe Seite 12) mit auf den Weg gebracht, um mit Partnern wie dem BfR Forschungsprojekte zum gezielten Einsatz von Antibiotika ins Leben zu rufen.

solche mit geschwächtem Immunsystem sollten sich zum Beispiel gegen Pneumokokken impfen lassen, um Lungenentzündungen vorzubeugen. Auch die jährliche Grippeimpfung schützt, weil bei einer Grippe häufig bakterielle Folgeinfektionen auftreten.

Was kann getan werden, um den Antibiotikaeinsatz zu verringern?

Es gibt viele Bereiche. Der Hygiene-Aspekt in den Krankenhäusern sollte noch mehr in den Vordergrund rücken, durch mehr und weitergebildetes Fachpersonal. Kommissionen am Robert Koch-Institut erfassen Lücken, erarbeiten Vorschläge und Empfehlungen. Durch Forschung und gezielte Information kann Ärztinnen und Ärzten, aber auch Bürgerinnen und Bürgern mehr Hilfe an die Hand gegeben werden, um antibiotische Medikamente so gezielt wie möglich einzusetzen. Das ist der Kern des Problems, das wir lösen müssen: Antibiotika nur gezielt einsetzen, also nur, wenn es unbedingt nötig ist. ■