

# „Nur eine gemeinsame Strategie ist effektiv“

**Bakterien, die gegen Antibiotika resistent sind, stellen ein Risiko für die öffentliche Gesundheit dar. Professorin Dr. Annemarie Käsbohrer widmet sich am BfR dieser Problematik. Im Gespräch erklärt sie, welche Faktoren bei der Ausbreitung von Resistenzen eine Rolle spielen.**

Frau Käsbohrer, ein zentrales Thema Ihrer Forschung sind Antibiotikaresistenzen. In der öffentlichen Debatte wird oft ein Zusammenhang hergestellt zwischen dem häufigen Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung und dem Auftreten resistenter Bakterien in der Humanmedizin. Doch werden bei Tieren nicht andere Antibiotika eingesetzt als bei Menschen?

Um die Unterschiede zu erläutern, muss man zwischen Präparaten und den antibiotischen Wirkstoffgruppen unterscheiden. Beim Tier verwenden Veterinärmediziner andere Präparate als Ärzte beim Menschen. Der wirksame Inhaltsstoff, das Antibiotikum, kann aber dasselbe sein. Die Antibiotika lassen sich wiederum in Wirkstoffgruppen einteilen. Mit Blick auf die Wirkstoffgruppen gilt: Die meisten Antibiotika, die beim Menschen eingesetzt werden, gehören zu Wirkstoffgruppen, die wir auch in der Veterinärmedizin nutzen. Es gibt nur ganz wenige Antibiotikagruppen, die nur auf der einen oder der anderen Seite verwendet werden. Dazu gehören zum Beispiel die Carbapeneme, die nicht beim Nutztier eingesetzt werden dürfen. In der Humanmedizin kommen sie insbesondere zum Einsatz, wenn andere Antibiotika nicht mehr wirksam sind.

“

**Eine Resistenz gegen einen bestimmten Wirkstoff kann sich auch ausbreiten, obwohl diese Wirkstoffgruppe nicht eingesetzt wurde.**



© Michael Bernkopf, Vetmeduni Vienna

**Wenn sie beim Nutztier nicht eingesetzt werden dürfen, wie kann es dann sein, dass Sie am BfR im Rahmen des Forschungsprojekts RESET Carbapenemase-bildende Bakterien in Proben aus Nutztierbeständen gefunden haben?**

Die Entstehung von Antibiotikaresistenzen ist ein natürlicher Vorgang bei Bakterien. Durch den Gebrauch von Antibiotika wird dieser Prozess beschleunigt. Eine Resistenz gegen einen bestimmten Wirkstoff kann sich auch ausbreiten, obwohl diese Wirkstoffgruppe nicht eingesetzt wurde. Dank der Selektion gilt meist: Wenn ich einen Wirkstoff einsetze, gebe ich jenen Bakterien einen Vorteil, die gegen den Wirkstoff resistent sind. Aber Carbapenemasen, also die Enzyme, die von Carbapenem-resistenten Bakterien gebildet werden, können neben den Carbapenemen auch fast alle anderen

**Professorin Dr. Annemarie Käsbohrer** leitet am BfR die Fachgruppe „Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz“, die unter anderem auch das Nationale Referenzlabor für Antibiotikaresistenzen umfasst. Seit April 2016 ist sie außerdem Professorin an der Vetmeduni Vienna und leitet dort das Institut „Öffentliches Veterinärwesen“.

$\beta$ -Laktam-Antibiotika inaktivieren. Theoretisch ist es daher möglich, dass sich eine Resistenz gegen Carbapeneme ausbreitet, obwohl der Tierarzt beim Nutztier eine andere Wirkstoffgruppe eingesetzt hat. Ist die Resistenz bei Bakterien vorhanden, gibt es viele Ausbreitungswege. Ein Stall ist kein steriler Ort, sondern belebte Umwelt. Mögliche Eintragswege für resistente Bakterien in einen Stall sind z. B. belebte Vektoren wie neu eingestellte Tiere, Mäuse, Fliegen oder Vögel, aber auch unbelebte Vektoren wie Futter, Wasser, Staub oder Gerätschaften.

**Was hat sich seit dem Fund der Carbapenemase-bildenden Enterobakterien in Proben aus Nutztierbeständen für Ihre Arbeit beim BfR geändert?**

Der Fund hatte vielfältige Konsequenzen. Wir haben vor allem die gezielten Untersuchungsaktivitäten verstärkt. Bakterien-Isolate aus Tierbeständen und Lebensmitteln werden seit 2014 im Rahmen des Resistenzmonitorings im BfR routinemäßig auf eine Carbapenem-Resistenz getestet. Außerdem steht seit 2015 für den Nachweis von Carbapenemase-bildenden Bakterien ein weiteres gezieltes Nachweisverfahren zur Verfügung. Hierzu müssen die Labore geschult werden. Zusätzlich werden im Nationalen Referenzlabor für Antibiotikaresistenz am BfR Carbapenemase-verdächtige Bakterien auf die charakteristischen Resistenzgene hin untersucht. Am BfR wurden hierfür verschiedene Methoden für die Untersuchung von *E. coli* und *Salmonella* etabliert. Bisher wurden sehr selten solche Resistenzgene nachgewiesen: bei Nutztieren das Gen *bla<sub>VIM-1</sub>*, bei einem Wildvogel das Gen *bla<sub>NDM-1</sub>*.

**Oftmals sind die Resistenzgene gegen Carbapeneme zusammen mit anderen Resistenzgenen auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert. Warum ist hier besondere Vorsicht geboten?**

Zunächst ist die Trefferwahrscheinlichkeit für eine Selektion höher, wenn mehrere Resistenzgene auf einem genetischen Element liegen, d. h., der Einsatz verschiedener Antibiotika kann zu einem Selektionsvorteil führen. Die Lokalisation von Resistenzgenen auf mobilen genetischen Elementen spielt für die Übertragbarkeit von Resistenzen eine wichtige Rolle. Denn: Diese Resistenzgene können mittels horizontalem Gentransfer auf ganz unterschiedliche Bakteriengruppen übertragen werden. Diese Erkenntnis hat eine Art Revolution ausgelöst. Lange Zeit wurde ein Erreger mit all seinen Eigenschaften als Einheit betrachtet. Kann die Resistenz aber zwischen Bakteriengruppen hin

und her übertragen werden, verfälscht das möglicherweise den Blick auf eine Gruppe. Folglich mussten die Nachweisverfahren umgestellt und die Übertragbarkeit von Resistenzen mit analysiert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Resistenzgen auf einem grundsätzlich ungefährlichen

”

## **Sammelt ein Infektionserreger über die Zeit mehrere Resistenzmechanismen, kann es sein, dass am Ende gar keine Therapie mehr wirkt.**

Bakterium zum Problem werden kann. Manche Bakterien, wie beispielsweise *E. coli*, gehören zur normalen Darmflora. Trägt so ein Bakterium eine Resistenzeigenschaft, ist das erstmal nicht gefährlich. Aber: Es kann diese Eigenschaft möglicherweise an einen Infektionserreger weitergeben.

**Welche konkreten Folgen kann eine solche Weitergabe von Resistenzeigenschaften haben?**

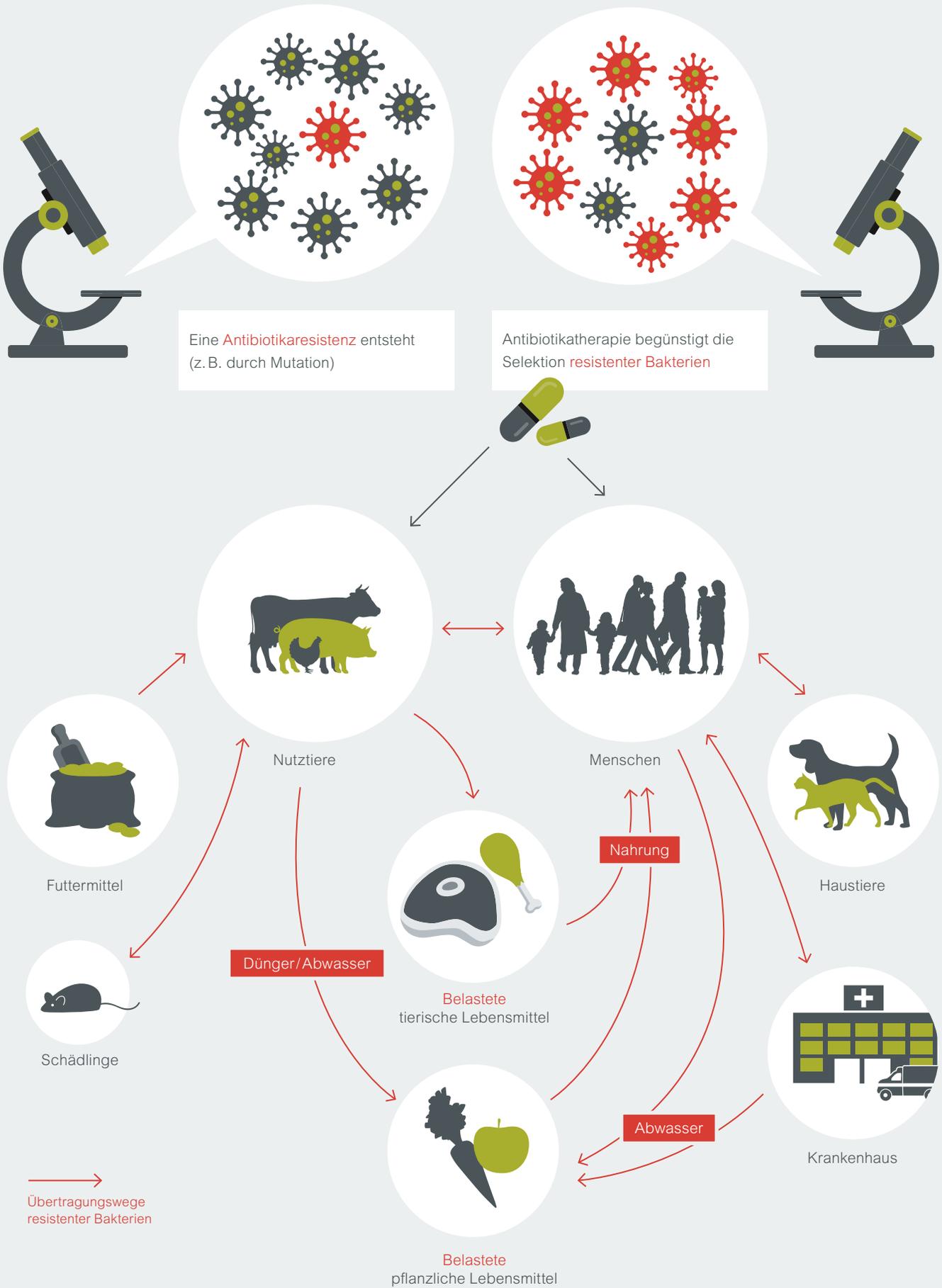
Sammelt ein Infektionserreger über die Zeit mehrere Resistenzmechanismen, kann es sein, dass am Ende gar keine Therapie mehr wirkt. Schon jetzt weichen Ärzte auf Wirkstoffgruppen aus, die in der Humanmedizin lange verpönt waren. Dies gilt zum Beispiel für Colistin. Für den Menschen ist es nicht gut verträglich, mögliche Nebenwirkungen sind beispielsweise die Schädigung der Nieren oder des Nervensystems. In der Veterinärmedizin hat Colistin seit Jahrzehnten eine erhebliche Bedeutung, vor allem für die Behandlung von Infektionen des Magen-Darm-Traktes bei Nutztieren, auch um andere Wirkstoffgruppen zu vermeiden.

**Spielt im Fall von Colistin die Mobilität des Resistenzgens auch eine besondere Rolle?**

Inzwischen ja. Bis Ende 2015 waren sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler einig: Eine Colistin-Resistenz ist nicht übertragbar. Das heißt, kommt eine solche Resistenz bei einem Infektionserreger beim Nutztier vor, ist sie nicht per se auf ein humanpathogenes Bakterium übertragbar. Doch Ende 2015 wurde in China erstmals das übertragbare Gen *mcr-1* beschrieben. Untersuchungen in Belgien haben später zur Beschreibung eines weiteren mobilen Gens für die Colistin-Resistenz bei Nutztieren



# Ausbreitung von Resistenzen



geführt, *mcr-2*. Das bedeutet, eine Übertragung der durch diese Gene vermittelten Resistenz auf ein humanpathogenes Bakterium ist theoretisch möglich. Allerdings scheint dies bisher selten der Fall zu sein.

**Diese Erkenntnisse offenbaren einen großen Forschungsbedarf. Was tun Sie in der Abteilung „Biologische Sicherheit“, um das Risiko zu bewerten?**

Als 2015 klar wurde, dass es eine übertragbare Colistin-Resistenz gibt, haben wir diese neue Erkenntnis in den laufenden Projekten natürlich sofort aufgegriffen. Im Rahmen des Forschungsprojekts RESET haben wir zum Beispiel vorhandenes Bakterienmaterial und die bei unseren Kooperationspartnern verfügbaren Gesamtgenominformationen auf das Vorkommen dieses neuen Resistenzgens geprüft. Schnell war klar: Ja, dieses Gen finden wir in den Sequenzen. Und die Prüfung von Colistin-resistenten Isolaten aus unserer Stammsammlung hat bestätigt, dass dieses Resistenzgen bereits weit verbreitet ist.

**Müssen nun neue Forschungsprojekte zu dem Thema initiiert werden?**

Ja, denn viele Fragen bleiben bislang offen: Wie häufig wird die Resistenz tatsächlich übertragen? Was triggert diese Übertragung? Es gibt auch diagnostische Probleme. Das übliche Verfahren in der Humanmedizin, um Resistenzen zu testen, umfasst in der Regel nicht die Resistenz gegen Colistin. Es gibt also viel zu tun: Neue Diagnose- und Typisierungsverfahren aufbauen, unser Resistenzmonitoring erweitern und routinemäßig phänotypisch resistente Isolate auf das Gen prüfen. Die Ergebnisse müssen wir dann übergreifend bewerten, um Handlungsoptionen aufzuzeigen.

**Welche Übertragungswege spielen bei der Colistin-Resistenz für den Menschen eine Rolle?**

Mit Sicherheit können wir das derzeit nicht sagen. Die chinesische Arbeitsgruppe hat Colistin-Resistenzen sowohl im Schweinefleisch als auch beim Menschen gefunden. Daher liegt die Hypothese nahe, dass es eine Übertragung über Lebensmittel gibt. Gleichzeitig gibt es generell die Beobachtung von nosokomialen Ausbreitungen resistenter Bakterien. Das sind Ausbreitungen von Antibiotikaresistenzen im Krankenhaus.

**Resistenzen breiten sich aus, Wunderwaffen verlieren ihre Wirkung, selbst im Krankenhaus sind wir nicht sicher. Gibt es überhaupt eine effiziente Strategie gegen die Ausbreitung der Antibiotikaresistenzen? Und wer ist dabei gefordert?**

Um die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu verhindern, braucht es eine gemeinsame Strategie. Schließlich sind hier komplexe Zusammenhänge zwischen Mensch, Tier und Umwelt am Werk. Am BfR streben wir deswegen eine enge Zusammenarbeit mit allen Akteuren im öffentlichen Gesundheits- und Veterinärwesen an. Bei diesem „One Health-Ansatz“ sind sowohl Veterinär- als auch Humanmediziner gefordert. Auch Verbraucherinnen und Verbraucher können das Risiko, sich mit einem resistenten Bakterium anzustecken, minimieren.

**Was sollten Verbraucherinnen und Verbraucher beachten?**

Hier gelten dieselben Hygieneregeln, die auch für andere vom Tier oder vom Lebensmittel auf den Menschen übertragbare Krankheitserreger gelten. Zum Beispiel sollten sie sich nach dem Kontakt mit Tieren die Hände mit warmem Wasser und Seife waschen. Auch nach der Zubereitung von rohem Fleisch sollten die Hände gründlich gewaschen werden. Fleisch, Eier und Rohmilch sollten vor dem Verzehr durcherhitzt werden, Rohkost und Obst sollten vor dem Verzehr gründlich mit Trinkwasser gewaschen oder geschält werden. Weiterhin wichtig ist, den direkten oder indirekten Kontakt von rohem Fleisch und rohen Eiern mit verzehrfertigen Speisen, die später nicht mehr erhitzt werden, zu vermeiden. Durch die Einhaltung der Hygieneregeln kann man einer Übertragung von resistenten und/oder pathogenen Bakterien auf andere Lebensmittel vorbeugen. ■

**Mehr erfahren:**  
Irrgang et al. 2017. Recurrent detection of VIM-1-producing *Escherichia coli* clone in German pig production. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72: 3, 944–946.

”

**Verbraucherinnen und Verbraucher können das Risiko, sich mit einem resistenten Bakterium anzustecken, minimieren.**

## RESET

Der Forschungsverbund RESET – Antibiotika-Resistenzen bei Tier und Mensch – beschäftigte sich von 2010 bis 2017 mit Resistenzen gegen die besonders wichtigen Antibiotika-Klassen der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und (Fluor-)Chinolone bei Darmbakterien wie *Escherichia (E.) coli*. Sind Bakterien gegen beide Wirkstoffklassen resistent, werden die therapeutischen Möglichkeiten drastisch eingeschränkt. Bei *E. coli* und *Salmonella enterica* wurden derartige Resistenzen bereits nachgewiesen. Das BfR beteiligte sich mit zwei Projekten an dem Forschungsverbund. Durch das konsequente Zusammenführen von Ergebnissen der unterschiedlichen Forschungsgebiete in einer gemeinsamen Datenbank konnten Erkenntnislücken geschlossen und Risiken bewertet werden. Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.