



© Alexander Rath/fotolia.com

Intensiver Kontakt mit Folgen

Der Umgang mit multiresistenten Erregern ist eines der wichtigen Themen unserer Zeit und betrifft die Veterinär- genauso wie die Humanmedizin. Während in den letzten Jahren vor allem Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und ESBL im Mittelpunkt des Interesses standen, rücken inzwischen neue Infektionserreger wie *Acinetobacter baumannii* in den Fokus. In der Öffentlichkeit wird viel diskutiert und spekuliert: über Minimierungsstrategien, systematische Überwachung, Zoonosen und einiges mehr. Die Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift (BMTW) befasst sich in ihrer Ausgabe September/Oktober 2014 mit Trends, Strategien und Studien rund um das Thema „Multiresistenz und Antibiotika“. Der Praktische Tierarzt gibt einen kleinen Einblick in Inhalte des Themenheftes und präsentiert ein Interview mit dem Gasteditor.

► Seit der Entdeckung des Penicillins sind Antibiotika zu einem der wichtigsten Instrumente in der Therapie bakterieller Infektionskrankheiten geworden – sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Doch mit jedem Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe wächst die Fähigkeit der Mikroorganismen, den Behandlungen zu widerstehen. Antibiotikaresistenzen sind die Folge. Als Teil der natürlichen Abwehrmechanismen von Mikroorganismen gibt es sie seit Milliarden von Jahren und sie sind in der Natur weitverbreitet. Viele Bakterien weisen intrinsische Resistenzen auf, denen die natürlichen Angriffspunkte für bestimmte Wirkstoffe fehlen. Resistente Bakterien können sich über verschiedene Wege ausbreiten. In der Veterinärmedizin lag die Aufmerksamkeit zunächst vor allem auf dem zoonotischen Potenzial von Nutztieren. Inzwischen haben Multiresistenzen aber auch Einzug in den Kleintiersektor gehalten, wo immer mehr Intensivpatienten in Kliniken

betreut werden. „Excellent patient care can never be achieved unless we control risks for healthcare-associated infection“, wird der Direktor des „Animal Population Health Institute (APHI)“ der Colorado State University, Professor Paul S. Morley, zitiert (Morley, 2013). Dieses Zitat zieht sich wie ein roter Faden durch die Beiträge und Diskussionen.

MRSA: Auch Haustiere sind betroffen

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) verursachen Besiedlungen und Infektionen bei Mensch und Tier. Eine Übersicht über den Einfluss von zoonotischen MRSA geben Robin Köck und Mitautoren in ihrem Beitrag „MRSA als Erreger von Zoonosen in Deutschland“. Demnach ist die korrekte Anwendung von Antibiotika zur Verhinderung weiterer Resistenzen nicht nur zum Schutz ►►

» der Tiere von entscheidender Bedeutung, sondern auch zum Schutz von Menschen.

Nutztiere sind häufig Träger von MRSA-Keimen, ohne selbst an ihnen zu erkranken. Bei ihnen wird überwiegend der klonale Komplex (CC) 398 gefunden, neben CC9 und CC97. Nasale Besiedlungen finden vor allem auf zwei spezifische Risikogruppen im Humanbereich statt: Dazu gehören Personen, die direkten Kontakt zu Nutztieren pflegen, wie Bauern, Tierärzte oder Schlachthofpersonal. Die zweite Gruppe setzt sich aus Menschen zusammen, die mit den genannten in einem Haushalt leben. Es hat sich jedoch gezeigt, dass nicht alle mit CC398 kolonisierten Menschen Nutztierkontakt hatten, was darauf schließen lässt, dass weitere Übertragungswege existieren müssen.

Anders sieht die Situation bei Haustieren aus, hier scheinen Menschen die Keime durch Kontakt auf die Tiere zu übertragen. Studienergebnisse haben gezeigt, dass die bei Hund und kleinen Haustieren vorgefundenen Erreger mit den zirkulierenden klonalen Linien aus humanen Gesundheitseinrichtungen identisch sind. Was weitgehend fehlt, sind Maßnahmen, um eine Ausbreitung multiresistenter Keime und die dadurch häufig hervorgerufenen Komplikationen in veterinärmedizinischen Kliniken einzudämmen.

Das Bewusstsein für Hygienemaßnahmen schaffen

Fallbeispiele, wie Birgit Walther und Autoren sie in ihrer Studie „Infektionsprävention und Hygienemanagement in Pferdekliniken“ beschreiben, rütteln das Bewusstsein von Tierärzten, Helfern und Patientenbesitzern wach. Denn Multiresistenzen stellen leider auch hier eine ernste und zunehmende Herausforderung dar. Bisher werden die Risiken jedoch teilweise ignoriert, geleugnet oder als gegeben akzeptiert – oder, um im Wortlaut der Autoren zu bleiben, „vergleichbar mit der allgemeinen Reaktion auf die Nacktheit des Kaisers in dem Märchen ‚Des Kaisers neue Kleider‘ von Hans Christian Andersen“. Dabei sei genau dieses Bewusstsein nötig, um Konzepte zur Infektionsprävention und -kontrolle in den Klinikalltag zu integrieren.

Werden die relevanten Einflussfaktoren für die Entstehung einer Infektion schon früh, zum Beispiel bei der Aufnahme des Patienten in die Klinik, berücksichtigt, kann auch eine Einschätzung über die potenzielle Gefährdung des Tieres erfolgen. Pferde mit offenen Wunden, Husten oder Durchfall sind demnach sepa-



© Monkey Business - Fotolia.com



© contrastwerkstatt - Fotolia.com



© Marius Graf - Fotolia.com



© focus finder - Fotolia.com

riert aufzustellen. Grundsätzlich sollte jeder Patient allerdings unabhängig vom Vorstellungsgrund so behandelt werden, dass zu keiner Zeit eine Gefahr im Hinblick auf die Transmission von Infektionserregern besteht.

Neben dem Patientenmanagement spielt auch das Hygiene- und Antibiotikamanagement eine bedeutsame Rolle in der Pferdeklinte. Mit der Einführung eines strikten Hygieneregimes, unter anderem durch individuelle Zuordnung von Gebrauchsgegenständen sowie das Tragen von Einmalschutzkleidung, kann nach Ansicht der Autoren die direkte (Körpersekrete, Eihäute) und indirekte (kontaminierte Gegenstände) Übertragung von Infektionserregern gesenkt werden. Ein Problem stellen allerdings weiterhin latent infizierte Tiere dar. Für sie müssten in Zukunft diagnostische Tests zur Verfügung gestellt werden.

Acinetobacter baumannii: Ein häufig (noch) unterschätztes Problem

Acinetobacter (A.) baumannii und andere Spezies der *A. baumannii*-Gruppe zählen zu den resistentesten humanpathogenen Erregern. Besonders für Intensivpatienten sind sie gefährlich. Der Erreger verursacht beim Menschen Sepsis, Pneumonien und Meningitis und zeichnet sich durch die Bildung von Mehrfachresistenzen aus. Eine Therapie ist durch die intrinsische und die erworbene Resistenz in der Regel schwierig. Da auch gegen Reserveantibiotika wie Carbapeneme sowie gegen neue Substanzen wie Tigecyclin zunehmende Resistenzen beobachtet werden, kann nach Hilmar Wisplinghoff und Harald Seifert bei keiner der zugelassenen Substanzen derzeit von einer uneingeschränkten Wirksamkeit gegen *A. baumannii* ausgegangen werden. Wie die Autoren in ihrem Beitrag „Infektionen mit *Acinetobacter baumannii* beim Menschen – Epidemiologie und klinische Bedeutung“ beschreiben, sind klinische Studien zur Untersuchung neuer Behandlungsoptionen eine der wichtigsten Aufgaben in nächster Zeit.

Auch in der Veterinärmedizin werden aus klinischen Proben immer häufiger *A. baumannii* isoliert. Wie Stefanie Müller, Traute Janssen und Lothar H. Wieler in ihrem Beitrag „Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in veterinary medicine – emergence of an underestimated pathogen?“ erläutern, ist jedoch das Wissen über »



» multiresistente *A. baumannii*-Stämme in der Tiermedizin gering – und das, obwohl das Transmissionsrisiko zwischen Mensch und Tier bekannt ist.

Eine wichtige Rolle spielt dabei die veränderte Beziehung zwischen Tieren und ihren Besitzern: Immer häufiger werden Tiere zum Familienmitglied, oftmals sind sie sogar Kinder- oder Partnerersatz. Tierbesitzer nehmen verstärkt medizinische Hilfe für ihren Liebling in Anspruch – auch in schweren medizinischen Fällen sowie im hohen Alter des Tieres. Wie die Autoren weiter darlegen, führt das zu einer Weiterentwicklung der Veterinär-Intensivmedizin sowie zu einer wachsenden Zahl an Tierkliniken. Infolgedessen wird die Zahl an Patienten größer, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, an nosokomialen Infektionen zu erkranken. Die Autoren befürchten, dass sich *A. baumannii* zu einem vergleichbaren Erreger wie MRSA entwickeln wird, und halten weitere Untersuchungen, vor allem im Hinblick auf Epidemiologie und Resistenzmechanismen, für dringend erforderlich.

Besorgnis über verstärkten Einsatz von Reserveantibiotika

Voraussetzung für den Aufbau eines funktionierenden Risikomanagements, um weitere Resistenzentstehung zu verhindern, sind Kenntnisse über die Mengen angewandter Antibiotika in der Veterinärmedizin. Rüdiger Hauck und Kollegen stellen eine „Auswertung der Abgabemengen veterinärmedizinischer Antibiotika an Tierärzte in Deutschland 2011 und 2012“ vor. Möglich wurde dies, da seit 2011 Pharmazeuten und Großunternehmer verpflichtet sind, die Abgabemengen an Tierärzte zu melden.

Ein erfreuliches Ergebnis ist die rückläufige Gesamtabgabemenge von Antibiotika, wobei diese auch auf eine verstärkte Nutzung von Langzeit- oder niedrig zu dosierenden Präparaten zurückgeführt werden könnte. Der verstärkte Einsatz von Reserveantibiotika

ist nach Auffassung der Autoren hingegen besorgniserregend. Zudem sei zu bemängeln, dass Antibiotika zu 95 Prozent oral verabreicht wurden, obwohl eine parenterale Applikation zuverlässiger ist. Einen Grund dafür sehen sie darin, dass diese Applikationsform schlichtweg die Einfachere ist. Große Tiergruppen, wie sie zum Beispiel auf Putenfarmen anzutreffen sind, machten einen anderen Weg der Verabreichung nahezu unmöglich.

Einen wichtigen Beitrag in der Diskussion um Antibiotikareduzierung liefern daher Lisa van Rennings und Kollegen mit ihrer Studie „Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaverkauf in Deutschland im Jahr 2011 – Zur Situation des Arzneimittelensatzes in der Veterinärmedizin“. Demnach gilt zu bedenken, dass „alte“ Antibiotika wie Tetracycline in viel höheren Dosierungen eingesetzt werden als neuere Wirkstoffe. Da inzwischen aber auch die neuen, niedrig dosierten Medikamente zur Therapie herangezogen werden, kann eine alleinige Aussage über reduzierte Antibiotikamengen irreführend sein. Die Autoren plädieren dafür, neben den Verbrauchs- und Verkaufsmengen die Behandlungshäufigkeit auf Betriebs- bzw. Tierebene sowie den wirkstoffbezogenen Einsatz von Antibiotika in der Nutztierpraxis zu betrachten. „Zu klären ist, welche Antibiotika wie oft bei welchen Tieren eingesetzt werden“, so Mitautor Prof. Lothar Kreienbrock. Nurso könne beurteilt werden, ob sich der Antibiotikaeinsatz tatsächlich verringert und nicht gegebenenfalls durch Einsatz anderer Wirkstoffe faktisch vergrößert habe.

Intrinsische Resistenz

Die ausbleibende Wirksamkeit eines Antibiotikums aufgrund eines fehlenden Wirkungsortes im Bakterium bzw. die Unfähigkeit des Wirkstoffes, diesen zu erreichen. So können zum Beispiel Beta-Lactame, die die Zellwandsynthese hemmen, bei zellwandfreien Bakterien keinen Effekt erzielen. Darüber hinaus kann die Bildung speziesspezifischer, inaktivierender Enzyme eine intrinsische Resistenz hervorrufen.

Erworbene Resistenz

Beruhet auf resistenzvermittelnden Mutationen chromosomaler Gene oder dem Erwerb von Resistenzgenen durch das Bakterium. Resistenzgene können via Gentransfer horizontal zwischen Bakterien übertragen werden. Die erworbene Resistenz ist eine spezifische Eigenschaft einzelner Bakterienstämme. Von ihr betroffenen können ganze Wirkstoffklassen oder einzelne Vertreter einer Wirkstoffklasse sein. Gemäß den Vorgaben des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) sollen für Aussagen über Resistenzen und Multiresistenzen bakterieller Erreger nur erworbene Resistenzeigenschaften in Betracht gezogen werden.

Multiresistenz

Bakterien, die erworbene Resistenzen gegenüber mindestens drei unterschiedlichen Klassen antimikrobieller Wirkstoffe aufweisen.

Surveillance

Ein vereinheitlichtes Klinik- oder Praxis-internes Infektionskontrollprogramm zur Überwachung nosokomialer Infektionen. Unter der Berücksichtigung von Einfluss- und Risikofaktoren werden relevante Daten systematisch erfasst, ausgewertet und interpretiert. Das Augenmerk liegt auf besonderen Risikobereichen, zum Beispiel Intensivpatienten, die einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Die Daten werden in zusammengefasster, anonymisierter Form als Referenzdaten zur Verfügung gestellt.

Wenig Hoffnung durch neue Wirkstoffe

Auf der Suche nach einem Ausweg aus dem Dilemma Multiresistenz zerbrechen sich Forscher nicht erst seit Kurzem ihre Köpfe. Als Ultima Ratio zieht auch Autor Peter Schmid in seiner Veröffentlichung „Die Suche nach neuen Antibiotika – mögliche Strategien und aktuelle Ansätze“ die Entwicklung weiterer Antibiotika in Betracht. Allerdings wird nach seinen Worten die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die möglichst viele Erreger und Indikationen abdecken, immer schwieriger. Außerdem sei davon auszugehen, dass erfolgreich entwickelte medikamentöse Alternativen ausschließlich für die Humanmedizin zugelassen werden. Tierärzte müssen demnach mit den aktuell zur Verfügung stehenden Antibiotika auskommen –

„Eine Frage des Bewusstseins“

Über die Entstehung und den Umgang mit Multiresistenzen sprach die Redaktion von Der Praktische Tierarzt mit dem Gastautor des BMTW-Themenheftes, Prof. Dr. rer. nat. Lothar Kreienbrock, Leiter des Instituts für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.

In der Humanmedizin sind Multiresistenzen schon lange bekannt. Inzwischen haben tiermedizinische Kliniken mit den gleichen nosokomialen Erregern zu kämpfen. Was bedeutet das für die Forschung?

In der Diskussion über Resistenzen ist es wichtig, Nutztiere und Individualtiere getrennt voneinander zu betrachten. Die Art des Transfers und die Art der Berührung sind sehr unterschiedlich, sodass keine generellen Schlussfolgerungen gezogen werden können.

In der Medizin, die sich mit Individualtieren wie Hund, Katze oder Pferd beschäftigt, sind viele Probleme und Prozesse analog denen in der Humanmedizin, beispielsweise die Antibiotika-Testung im Vorfeld sowie das Entwickeln von Hygienemaßnahmen. Im Nutztierbereich unterscheiden sich Diagnostik und Therapie, weil wir es mit Beständen zu tun haben – und das Handeln auch die epidemiologischen Rahmenbedingungen des Bestandes berücksichtigen muss.

In der Resistenzforschung gibt es Programme, die bereits erfolgreich eingesetzt wurden, es ist aber wichtig, aktuelle Erkenntnisse zu berücksichtigen. Wenn beispielsweise ein Resistenztransfer stattfindet, weil Hygienemaßnahmen nicht greifen, dann müssen neue Konzepte, wie zum Beispiel neue Arten des Stallbaus, entwickelt werden. Diese müssen vor allem praxisnah und umsetzbar sein.

Staphylococcus aureus ist ein wichtiges Pathogen in der Human- und Veterinärmedizin. Welche Rolle spielt der zoonotische Austausch von MRSA zwischen Mensch und Tier?

Bei der Übertragung von MRSA lassen sich drei Gruppen unterscheiden:

- Übertragung innerhalb der Community, hier findet eine Besiedlung aus der Population heraus statt
- Übertragung im Krankenhaus oder in einer Pflegeeinrichtung
- Übertragung durch Kontakt zwischen Mensch und Tier

Bei MRSA handelt es sich um einen Hautkeim, hier kommt es sehr intensiv auf den Umgang oder Kontakt an. Auch Menschen oder Tiere, die MRSA-Bakterien tragen, ohne Symptome zu zeigen, können den Erreger an andere übertragen. Durch die oftmals sehr enge Bindung zwischen Mensch und Haustier – manche Besitzer lassen ihre Tiere sogar in ihrem Bett schlafen –

ein Fakt, der es in die Köpfe von Praktikern, Forschern und Klinikern schaffen muss.

Antje Todt, Lisa-Marie Petersen

Einige Beiträge des hochaktuellen BMTW-Themenheftes „Multi-resistant bacteria – recent trends in emerging zoonotic agents“ sind online auf www.vetline.de zugänglich. Sie finden die Texte im Kasten „Open Access“ auf der Startseite.



kommt es immer häufiger zu einer Besiedlung. Damit steigt auch das Risiko der Übertragung resistenter Keime.

Neben Nutztieren rücken jetzt verstärkt Haustiere in den Fokus. Welche Erkenntnisse sind hier besonders von Interesse?

Vom Grundsatz her besteht bei engem Kontakt immer ein größeres Risiko, mit Keimen besiedelt zu werden. Die Höhe dieses Risikos muss allerdings noch evaluiert werden. Was dafür fehlt, sind Studien, die zur gleichen Zeit den Tierbesitzer und ihre Tiere untersuchen und feststellen, wie hoch der Anteil der Transmissionen vom Mensch auf das Tier und umgekehrt ist. Nur so lassen sich das Risiko besser einschätzen und notwendige Maßnahmen entwickeln.

Was versteckt sich hinter dem Begriff „Surveillance“?

Der Begriff wird häufig mit Monitoring verwechselt. Dabei besteht ein klarer Unterschied: Monitoring beschreibt die reine Beobachtung bzw. das Protokollieren eines Sachverhalts, zum Beispiel das Auftreten von bakteriellen Zoonoseerregern. Surveillance hingegen greift viel weiter und verknüpft die Beobachtung mit einer Aktivität.

Ein Beispiel: Carbapeneme sind wichtige Antibiotika in der Humanmedizin, sollen aber in der Tiermedizin nicht angewendet werden. Trotzdem können Resistenzfälle bei Tieren auftreten. Häufen sich diese Fälle, würde im Hinblick auf Surveillance ein Resistenzplan mit Maßnahmen zur Vermeidung der Resistenzen hinterlegt – hier geht es somit um den Managementgedanken.

Fallberichte und Studien unterstreichen die große Bedeutung von Hygienemaßnahmen. Wie geht die Praxis mit dieser Forderung um?

Hygiene ist ein Thema, das extrem vielfältig ist – und sollte im Hinblick auf Individualtiere und Nutztiere wieder unterschiedlich betrachtet werden. Die individualmedizinische Hygiene ist aus tierärztlicher Sicht fast mit der Krankenhaushygiene in der Humanmedizin gleichzusetzen. Hier existieren bereits klare Konzepte, sie müssen nur auch umgesetzt werden.

Eine Schwachstelle liegt häufig beim Tierbesitzer. Um das Bewusstsein für das Thema zu schärfen, ist eine gute Kommunikation zwischen Tierarzt und Besitzern erforderlich.

Was die Hygiene in der Bestandsmedizin angeht, gibt es durchaus klare Forderungen an die Landwirtschaft, Maßnahmen durchzuführen. Allerdings wissen wir auch, dass sich viele Landwirte damit schwertun. Sicher haben viele gesundheitliche Probleme mit mangelnder Hygiene zu tun, aber nicht alle! Hier sehe ich großen Handlungsbedarf, nicht nur theoretisch richtige Konzepte zu entwickeln, sondern auch für eine praktische Umsetzung zu sorgen. Letztendlich ist es auch eine Frage des Bewusstseins, wie unsere Gesellschaft mit dem großen Thema Resistenzentstehung umgeht.