DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 17; Ausgabe 03 / 2013

Infektionen mit Antibiotika-resistenten Gram-negativen Bakterien nehmen zu – die Rolle der Umwelt

Zusammenfassung: Der übermäßige Gebrauch von Antibiotika in der Medizin und in der Massentierhaltung hat besonders bei Gram-negativen Bakterien zu komplexen Resistenzen geführt, die sich rasch verbreiten. Hierbei spielt der Austausch mobiler, Resistenzinformationen tragender Gene von Bakterium zu Bakterium (horizontaler Austausch) eine entscheidende Rolle. Diese spezielle Form der Resistenzentwicklung findet in unserer Umwelt zunehmend dort statt, wo Bakterien aus medizinischen Einrichtungen und aus der Massentierhaltung zusammentreffen, z.B. in Kläranlagen und Gewässern. Insbesondere die ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases)- und die Carbapenem-Resistenzen sind auf diesem Weg entstanden. Infektionen mit diesen Erregern nehmen zu und sind zum Teil schwer zu behandeln. Immer wieder neue (und teurere) Antibiotika zu entwickeln, wird diese Probleme letztlich nicht verringern. Es muss auch Einfluss auf die ökologische Gesamtsituation genommen werden.

Bakterielle Resistenzen gegenüber Antibiotika haben bei Patienten mit schweren Infektionen zu einem Anstieg der Letalität geführt (1). Solche Infektionen wurden vom „World Economic Forum (WEF)" als eines der größten Gesundheitsrisiken der Zukunft eingestuft (2, 3). Resistenzen sind das Ergebnis komplexer biologischer Vorgänge mit vielen äußeren Einflüssen. So können Resistenzen durch De-novo-Mutationen unter dem Selektionsdruck von Antibiotika entstehen, andererseits können Bakterien mobile Gene (Mobilome, u.a. Plasmide) untereinander austauschen und damit Resistenzen gegen Antibiotika weitergeben. Solche Resistenzgene sind im Laufe der Zeit in Bakterien unserer Umwelt entstanden.

Das Reservoir Antibiotika-resistenter Gram-negativer Keime in unserer Umwelt entsteht teils spontan, viel häufiger aber durch Kontamination aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung und durch den Eintrag von humanen Fäkalien und Abwässern aus Krankenhäusern. Die resistenten Erreger stammen also ganz überwiegend aus dem Darm von Mensch und Tier, wobei die Gefahr dramatisch steigt, dass Bakterien infolge der Antibiotikatherapie bei Mensch und Tier resistent werden. Auf diese Weise werden Wasser, Nahrungsmittel und Umwelt mit Erregern, aber auch mit Antibiotika kontaminiert. Dies ist für die multi-resistenten Gram-negativen Bakterien auch ein wichtiger Weg der Ausbreitung. Deshalb sind Kontrolle und Eindämmung der Ausbreitungswege klinisch von Bedeutung. Multiresistente Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* haben in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen und die bisher erfolgreiche Therapie von Erkrankungen durch diese Keime stark beeinträchtigt (4). Die Entwicklung neuer Antibiotika ist zwar dringend nötig, aber dieser Weg allein – d.h. ohne auch Einfluss auf die ökologische Gesamtsituation zu nehmen – erscheint unzureichend, um die Situation zu verbessern.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die Einführung halbsynthetischer Penicilline (z.B. Ampicillin, Carbenicillin) in den 1960ern und die Kombination von Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (z.B. Amoxicillin plus Clavulansäure) verbesserte die Therapie von Infektionen mit Enterobacteriaceae. Allerdings entwickelten sich in den folgenden zehn Jahren zunehmend Plasmid-kodierte resistente Beta-Laktamasen, weshalb vermehrt Aminoglykoside (z.B. Gentamicin, Amikacin) und Drittgeneration-Cefalosporine (z.B. Cefotaxim, Ceftazidim) sowie Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) eingesetzt wurden. Aber auch gegen diese Medikamente entwickelten die Bakterien Resistenzen. In den späten 1970ern traten vermehrt Plasmid-kodierte Resistenzen gegen Aminoglykoside auf. Das Aufkommen von Resistenzen gegen mehrere Beta-Laktamasen (Extended-spectrum beta-lactamases = ESBL) am Anfang dieses Jahrtausends war eine alarmierende Entwicklung (4). Die ESBL-Bakterienstämme werden in der Regel horizontal, d.h. von Bakterium zu Bakterium, verbreitet. Einige sind aus Mutationen der bereits bekannten Beta-Laktamase-Resistenzen entstanden, andere Resistenzen, besonders die gegen Cefotaxim (CTX-M), wurden durch Umweltbakterien (*Kluyvera spp*.) übertragen (5).

Seit 2004 haben Infektionen mit ESBL- bzw. CTX-M-Bakterien deutlich zugenommen (4, 6): ESBL-Bakterien in Europa von 10% in den Jahren 2004-2006 auf 11,6% bei *Escherichia coli* und auf 17,6% bei *Klebsiella ssp.* im Jahr 2008 (7). Innerhalb der CTX-M-Bakterien wurden vier wichtige genetische Gruppen (Gruppen 1, 2, 8 und 9) identifiziert, wobei die Resistenz von verschiedenen *Kluyvera spp.* übertragen wurde (5). Die genetischen Gruppen können bestimmten geographischen Regionen zugeordnet werden. So ist z.B. CTX-M-14 (aus der Genogruppe 9) in China weit verbreitet (7). CTX-M-15 (aus der Genogruppe 1) ist der häufigste Vertreter und hat endemische Ausmaße in Asien, Südeuropa und Südamerika erreicht (8, 9).

Bei der Ausbreitung dieser resistenten Erreger scheinen fäkale Kontaminationen eine wichtige Rolle zu spielen. Das könnte die schnellere Verbreitung in Ländern mit schlechter Hygiene (z.B. Indien und China) erklären. Wie häufig die Menschen dort diese Erreger bereits tragen, ist nicht gut untersucht, aber erste Daten ergaben bei Indern 22% und bei älteren Chinesen 7% (10, 11).

Die Ausbreitung der oben genannten resistenten Bakterien hatte zur Folge, dass zunehmend Reserveantibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme (z.B. Imipenem, Meropenem) eingesetzt wurden. Dies wiederum führte zu einem Anstieg Carbapenem-resistenter Erreger (meist bei *Klebsiellen ssp*.), besonders in Griechenland, Indien und China. Eines dieser Resistenzgene aus Indien wurde NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) genannt und gelangte mit dem Medizintourismus nach Europa, wo es durch Abwässer verbreitet wurde (12, 13). Eine andere Carbapenem-Resistenz (KPC-2) hat sich in den USA, Israel und Südamerika ausgebreitet (4). Inzwischen geschieht dies aber bereits weltweit. Dabei spielt der Austausch von Plasmiden durch Konjugation Gram-negativer Bakterien eine große Rolle. Er wird stark gefördert durch Stressfaktoren, wie z.B. Antibiotika oder Schadstoffe in der bakteriellen Umwelt. Auf diese Weise können Antibiotika-Resistenzen nicht nur innerhalb einer Bakterienspezies, sondern auch von einer Spezies an eine andere weitergegeben werden.Mit jedem Gebrauch von Antibiotika, sei es beim Menschen oder beim Tier, gelangen diese und ihre Abbauprodukte über Abwasser in unsere Umwelt und zum Teil auch wieder in die Nahrungsketten von Mensch und Tier. Zudem treffen durch den Menschen manipulierte Bakterien mit den in der Umwelt heimischen Bakterien zusammen, die zum Teil selbst antibiotisch wirkende

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Substanzen produzieren. Dabei entstehen ideale selektierende ökologische Verhältnisse zu Austausch und Neubildung von Resistenzen (14). Antibiotika-Resistenzgene und Resistenzgen-tragende Bakterien können auf mehreren Wegen in den Menschen gelangen:

- über landwirtschaftliche Produkte von Feldern, die mit Fäkalien gedüngt und/oder mit Abwasser in Kontakt waren (4),
- durch Verzehr von Nutztieren (5), die Antibiotika erhalten haben,
- durch Verzehr von Fischen (8, 15), die diese Bakterien und Gene über Abwasser aufgenommen haben,
- über Trinkwasser, das aus kontaminiertem Grundwasser gewonnen wurde, und
- durch kontaminiertes Küstenwasser, das in zunehmendem Maße zur Aquakultur benutzt wird (vgl. Tab. 1).

Fische sind bisher kaum auf den Gehalt von Antibiotika untersucht worden, aber Tetrazyklin wurde gefunden (Tab. 1; 15). Es ist zu erwarten, dass weitere Antibiotika nachgewiesen werden, vor allem in Gewässern. Eine Anreicherung von Antibiotika am Ende der Nahrungskette (wie z.B. beim Thunfisch) ist zu erwarten.Bisher wurde den Auswirkungen von Antibiotika in unseren Abwässern kaum Beachtung geschenkt (16). Viele Antibiotika sind nicht leicht abbaubar, andere – z.B. manche synthetische – können über einen längeren Zeitraum in hohen Konzentrationen in der Umwelt nachgewiesen werden (17). In einem Fluss in Indien, der auch die Abwässer von Antibiotikafabriken aufnimmt, wurden 2-5 mg/l Ciprofloxacin gefunden (18). Aber auch andere Antibiotika wurden in Flüssen entdeckt, z.B. Ofloxacin oder Trimethoprim. Auch im Schlamm bereits behandelter Abwässer konnten in Deutschland Plasmide mit Beta-Laktam- und Aminoglykosid-Resistenz-Informationen nachgewiesen werden (19). Dieser Schlamm wird als Endprodukt der Abwasserreinigung wieder auf die Felder gebracht und darin enthaltene resistente Bakterien können über die Feldfrüchte in die Nahrungskette gelangen. Durch die herkömmliche Abwasseraufarbeitung werden resistente Erreger und auch Resistenzgene nicht eliminiert.In Großbritannien wurden in den Jahren 2006-2011 jährlich 350-400 Tonnen Antibiotika in der Tierzucht und -haltung verbraucht (23). Es wird geschätzt, dass davon jährlich 70 Mio. Tonnen über Abwässer wieder auf die Felder gelangen (20). Resistente Erreger werden immer wieder aus den Fäkalien von Nutztieren isoliert, wie z.B. CTX-M-2 von Kälbern in Japan (21), ESBL bei Hühnchen und Schweinen in Spanien (22). Auch bei Wildtieren konnten verschiedene resistente Erreger nachgewiesen werden, und besonders Vögel könnten zu einer weiten Verbreitung beitragen (vgl. Tab. 2; 23).

Möglichkeiten, die Entstehung und Verbreitung resistenter Bakterien bzw. von Resistenzgenen zu vermindern, gibt es an mehreren Stellen: im Bereich der Medizin, der Veterinärmedizin, der Landwirtschaft und der Abwasserentsorgung (s. Tab. 3). In Industrieländern wird die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, Antibiotika zurückhaltender bzw. indikationsgerechter zu verschreiben. Diese Maßnahmen haben teilweise zu einem Rückgang der Antibiotikaverschreibungen geführt (24). Dennoch gibt es weiterhin einen inadäquat hohen Verbrauch an Antibiotika in der Humanmedizin (25). Dies liegt zum Teil daran, dass solche Verschreibungen von Patienten eingefordert werden (26), aber auch daran, dass durch Werbung für neue Antibiotika Druck auf Ärzte und Patienten ausgeübt wird (27, 28). In einigen Ländern kommt hinzu, dass einige Antibiotika frei verkäuflich sind, und somit

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

keinerlei medizinische Kontrolle besteht. Der leichte Zugang über das Internet hat den Verbrauch weiter gesteigert (für Details s. 23).

Literatur

1. Paul, M., etal.: Antimicrob. Agents Chemother. 2010, **54**, 4851. Link zur Quelle
2. Howell,L.: World Economic Forum, 2013. Link zur Quelle
3. Spielberg, B., etal.: N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 299. Link zur Quelle
4. Hawkey, P.M.,und Jones, A.M.: J. Antimicrob. Chemother. 2009, **64 Suppl. 1**, i3. Link zur Quelle
5. Humeniuk, C.,et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2002, **46**, 3045. Link zur Quelle
6. AMB 2007, **41**,57. Link zur Quelle
7. Hawser, S.P.,et al. (SMART = **S**tudy for **M**onitoring **A**ntimicrobial **R**esistance**T**rends): Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010, **30**, 173. Link zur Quelle
8. Hawkey, P.M.,et al.: Clin. Microbiol. Infect. 2008, **14 Suppl. 1**, 159. Link zur Quelle
9. Cantón, R.,und Coque, T.M.: Curr. Opin. Microbiol. 2006, **9**, 466. Link zur Quelle
10. Muzaheed,D.Y., et al.: Ind. J. Med. Res. 2009, **129**, 599. Link zur Quelle
11. Tian, S.F.,et al.: Can. J. Microbiol. 2008, **54**, 781. Link zur Quelle
12. Walsh, T.R.,et al.: Lancet Infect. Dis. 2011, **11**, 355. Link zur Quelle
13. AMB 2010, **44**,76b. Link zur Quelle
14. van Elsas,J.D., und Bailey, M.J.: FEMS Microbiol. Ecol. 2002, **42**, 187. Link zur Quelle
15. Ramirez,A.J., et al.: Environ. Toxicol. Chem. 2009, **28**, 2587. Link zur Quelle
16. Kümmerer,K.: Chemosphere 2009, **75**, 417. Link zur Quelle
17. Jjemba, P.K.,und Robertson, B.K.: Ecohealth 2005, **2**, 171.
18. Fick, J., etal.: Eviron. Toxicol. Chem. 2009, **28**, 2522. Link zur Quelle
19. Trennstedt,T., et al.: Plasmid 2005, **53**, 218. Link zur Quelle
20. Hutchinson,M.L., et al.: Appl. Environ. Microbiol. 2004, **70**, 5111. Link zur Quelle
21. Shiraki, Y.,et al.: Emerg. Infect. Dis. 2004, **10**, 69. Link zur Quelle
22. Briñas, L.,et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2003, **47**, 2056. Link zur Quelle
23. Wellington,E.M.H., et al.: Lancet Infect. Dis. 2013, **13**, 155. Link zur Quelle
24. Goossens, H.,et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2006, **62**, 373. Link zur Quelle
25. Altiner, A.,et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2010, **65**, 1521. Link zur Quelle
26. Faber, M. S.,et al.: Link zur Quelle
27. Ferech, M.,et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2006, **58**, 401. Link zur Quelle
28. Goossens, H.,et al.: Lancet 2005, **365**, 579. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 3
Strategien zur Verminderung der Umweltbelastung durch Antibiotika

Abwasserbehandlung

- Besondere Entsorgung der Krankenhausabwässer
- Reduktion der mikrobiellen Kontamination durch neue Technologien, z.B. UV-Behandlung
- Membran- und Ozontechnologie zur Entfernung von Arzneimitteln aus dem Abwasser

Landwirtschaft

- Reduktion des Antibiotikaverbrauchs in der Nutztierhaltung
- Massentierhaltung vermeiden
- Viehhaltung nur in genügendem Abstand zu Fließgewässern
- Düngung der Felder mit Fäkalien von Mensch und Tier verringern
- Besondere Behandlung des Abwassers aus der Viehhaltung

Medizin, Veterinärmedizin

- Zielgerichteter und reduzierter Einsatz von Antibiotika
- Verwendung von abbaubaren Antibiotika
- Entwicklung von Alternativen zur Antibiotikatherapie

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.