

Gedanken zur zukünftigen Anwendung antimikrobieller Stoffe aus der Sicht des Mikrobiologen

Autor(en): **Bertschinger, H.U.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591302>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

IV. Gedanken zur zukünftigen Anwendung antimikrobieller Stoffe

Gedanken zur zukünftigen Anwendung antimikrobieller Stoffe aus der Sicht des Mikrobiologen

H. U. Bertschinger

Antimikrobielle Stoffe lösen beim Publikum irrationale Reaktionen aus: Einerseits gelten die Antibiotika auch heute noch als Wunderdrogen – andererseits sollen sie eine schwere Gefahr für die menschliche Gesundheit bilden. Bei der Darstellung der Problematik muss man sich bewusst sein, dass die Beurteilung potentieller Risiken dieser Stoffe dem freien Ermessen immer noch weiten Spielraum belässt. Daran haben die phantastischen Fortschritte in der Erforschung der Resistenzentwicklung bei Bakterien nichts geändert.

Differenzierte Betrachtungsweise

Die Diskussion wird durch die Vielzahl unterschiedlicher Substanzen erschwert. Diese unterscheiden sich nicht nur im Wirkungsspektrum und in der Resistenzentwicklung, sondern auch in ihrer Kinetik. Hinzu kommen verschiedene Anwendungsformen sowie tierartliche, alters- und krankheitsbedingte Besonderheiten.

Kosten-Nutzen-Analyse

Bei den als Wachstumsförderern verwendeten Substanzen lässt sich der ökonomische Nutzen im Versuch eindeutig berechnen. Viel komplexer gestaltet sich die Abschätzung des wirtschaftlichen Erfolges therapeutisch eingesetzter Stoffe. Es ist auffallend, wie spärlich die Angaben über experimentell ermittelte Heilerfolge bei Massenbehandlungen sind. Günstige Wirkungen werden nicht selten bei Dosierungen beschrieben, bei denen am Sitz der Infektion keine genügenden Wirkstoffkonzentrationen resultieren können. Dies zeigt, wie schwierig es bei den therapeutisch einzusetzenden Stoffen ist, die eigentliche Heilwirkung von der Wachstumsverbesserung zu trennen. Die Zuordnung antimikrobieller Substanzen zu den Wachstumsförderern oder zu den Heilmitteln beruht nicht auf verschiedenen Wirkungsmechanismen. Alle Wachstumsförderer sind auch antimikrobiell aktiv. Für ihre Zulassung ist neben genügender Wirksamkeit vor allem die Unbedenklichkeit für Mensch, Tier und Umwelt entscheidend.

Beim therapeutischen Masseneinsatz antimikrobieller Stoffe ist eine kritischere Einstellung von Tierarzt *und* Landwirt vonnöten. Der Tierarzt wird in seinen Entscheidungen durch die Erwartungshaltung des Tierbesitzers wesentlich mitbeein-

flusst. Auch wenn die Verantwortung für das Rezept rechtlich allein beim Tierarzt liegt, tragen doch der Tierhalter und seine Fachberater mit an der Verantwortung für den manchmal unüberlegten Einsatz von Medizinalfuttern. Durch Intensivierung der Forschung sollte für den Heilmittleinsatz über das Futter ein solideres Fundament geschaffen werden.

Risiken für den Konsumenten

Hier interessiert vor allem die Beeinflussung der *Resistenzlage menschlicher Krankheitserreger*. Die heutigen gesetzlichen Regelungen gehen im wesentlichen auf die Empfehlungen im Swann Report zurück. Sie zielen insbesondere auf den Schutz des Konsumenten vor dieser Gefahr. Mehrere grössere Untersuchungen anfangs der 70er Jahre ergaben keine sicheren Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Resistenz der menschlichen Flora durch den Verzehr tierischer Lebensmittel. Hingegen zeigte es sich, dass der enge Kontakt mit behandelten Tieren oder mit supplementierten Futtermitteln eine Zunahme der Resistenz zur Folge hat.

Im Jahre 1979 führte die Antibiotikakommission der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie eine landesweite Studie über die Resistenzsituation bei Mensch und Tier durch (*Vischer u. M., 1982*). Im allgemeinen ist die Lage bei den tierischen Bakterienstämmen günstiger als bei jenen vom Menschen. Die Resistenzprobleme beim Menschen scheinen ihren Ursprung im wesentlichen in der humanmedizinischen Anwendung von Antibiotika zu haben. Nun zeichnet sich in jüngster Zeit eine Zunahme der Chloramphenicolresistenz bei den Salmonellen ab. Plasmiduntersuchungen sprechen dafür, dass diese Chloramphenicolresistenz – zumindest in England – von mehrfachresistenten Colibakterien des Kalbes stammt (*Linton et al., 1981*). Typhus ist in Europa nach wie vor heimisch. Bakteriengenetiker warnen daher vor den Gefahren einer weiteren Ausbreitung von Salmonellen mit übertragbarer Chloramphenicolresistenz. Die moderne Form der Kälbermast in spezialisierten Betrieben begünstigt die Vermischung der Kälber und damit die Verbreitung dieser Resistenz (*Linton, 1981*).

Auch in anderer Hinsicht beunruhigen neuere Forschungsergebnisse. In einem gut kontrollierten Experiment gelang der Nachweis, dass bei der Zubereitung von Poulet mehrfachresistente Colibakterien vom Lebensmittel auf die Versuchsperson übergehen und deren Darm massiv besiedeln können (*Linton et al., 1977*). Die Bedeutung mehrfachresistenter Bakterien für die menschliche Gesundheit wird recht unterschiedlich beurteilt. Auch in der Humanmedizin nehmen die Warner vor unkritischer oder gar missbräuchlicher Anwendung von Antibiotika zu. Das undisziplinierte Verhalten der Mehrheit der Ärzteschaft darf nicht als ein Freibrief für ein gleiches Verhalten auf unserer Seite aufgefasst werden. Selbst wenn die tierischen Lebensmittel nur zu einem geringen Teil zum Resistenzproblem beitragen, hat doch der Lebensmittelproduzent eine ganz andere Verantwortung für die Unbedenklichkeit seines Produktes als der Arzt, der Antibiotika im Auftrag seines Patienten und im Einvernehmen mit ihm anwendet.

Nachteile für die Tierhaltung

Beim behandelten *Einzel tier* kann die orale Gabe antimikrobieller Stoffe je nach Substanz, Dosis und Tierart die Darmflora völlig durcheinanderbringen. Empfindliche Anteile der Körperflora werden verdrängt und früher oder später durch resistente ersetzt. Das Phänomen der Resistenz ist nicht auf pathogene Keime beschränkt, sondern findet sich auch bei harmlosen Bewohnern, die für die Stabilität beispielsweise der Darm- oder Hautfunktion jedoch wesentlich sein können (*Smith*, 1970).

Nach Anwendung antimikrobieller Stoffe auf *Bestandesebene* ist mit dem Auftreten resistenter Krankheitserreger zu rechnen. Man vergisst leicht, dass nicht nur der Zielkeim, sondern auch andere Krankheitserreger der Wirkung der Substanz ausgesetzt sind. Die Ausbreitung von bakteriellen Resistenzen lässt sich bei neu eingeführten Wirkstoffen besonders gut verfolgen. Bei Lebensmittelvergiftungen mit Salmonellen in der BRD, die durch Truthahnfleisch bedingt waren, erwies sich die zentrale Brüterei als die Infektionsquelle. Man versuchte, der Epidemie durch eine Gentamicinbehandlung der Bruteier und der Eintagskücken Herr zu werden. Statt einer Sanierung wurde die Verbreitung einer bei Salmonellen vom Tier bisher nicht beobachteten Gentamicinresistenz über grosse Teile des Landes erreicht (*Bulling*, 1981). Die Resistenz ging auch auf Salmonellen bei anderen Tierarten und in Futtermitteln über.

Seit Beginn der antibiotischen Aera ist die Häufigkeit resistenter Bakterien stark angestiegen. Tabelle 1 zeigt die Zunahme resistenter *E. coli* im Kot gesunder Schlachtschweine in England (*Smith*, 1980). Die Rezeptpflicht für therapeutisch einzusetzende Substanzen hat den Siegeszug der Resistenzen nicht aufzuhalten vermocht. Das kann niemanden erstaunen. Nach einer Schätzung von *Braude* (1978) war der Tetrazyklin-Einsatz in der britischen Tierhaltung schon 1975 wieder gleich hoch wie vor der Einführung der Rezeptpflicht. Auch in der Schweiz ist die Häufigkeit in-

Tabelle 1: Zunahme der bakteriellen Resistenz in den Jahren 1956 bis 1979, illustriert am Prozentsatz der Träger resistenter *E. coli* unter gesunden Schlachtschweinen. Tabelle modifiziert nach *Smith* (1980)

	1956	1972	1979
Tetracyclin	53	93	100
Chloramphenicol	0	4	10
Ampicillin	NU	30	49
Streptomycin	2	79	91
Neomycin	NU	2	1
Spectinomycin	NU	49	64
Polymyxin	NU	0	0
Sulfonamid	8	75	91
Trimethoprim	NU	0	42
Furazolidon	NU	8	12

NU = nicht untersucht

Tabelle 2: Vergleich der Resistenzhäufigkeit bei pathogenen *E. coli*, die im Jahr 1982 bzw. 10 Jahre zuvor von Ferkeln mit Ödemkrankheit aus dem Raum Zürich angezüchtet wurden

Substanz	Beladung der Testplättchen	Resistente Stämme in %	
		1971/72 (n = 43)	1982 (n = 29)
Tetracyclin	30 IE	91	41
Cephalotin	30 mcg	0	0
Gentamicin	10 mcg	0	0
Colistin	50 mcg	0	0
Chloramphenicol	30 mcg	16	31
Streptomycin	10 IE	19	52
Spectinomycin	10 mcg	35	76
Furazolidon	50 mcg	5	21
Sulfonamid	200 mcg	42	66
Trimethoprim	1, 25 mcg	0	28
Ampicillin	10 mcg	0	14
Cefoxitin	30 mcg	0	10
Neomycin	30 IE	0	24
Carbadox	20 mcg	0	38

infektiöser Resistenzen trotz des Verbotes selektierender Substanzen als Wachstumsförderer nicht zurückgegangen (*Lebek und Gubelmann, 1979*).

Als weiteres Beispiel kann ein Vergleich der Resistenzhäufigkeit bei typisierbaren hämolysierenden Colistämmen von Schweinen mit Oedemkrankheit aus den Jahren 1971/72 und aus dem Jahre 1982 herangezogen werden (Tabelle 2). In diesem Jahrzehnt sollte der positive Effekt des Verbotes therapeutisch genutzter Substanzen als Wachstumsförderer sichtbar werden. Einzig bei den Tetrazyklinen hat sich die Resistenzlage günstig entwickelt. Bei weiteren drei Substanzen blieb die Situation unverändert. Alle übrigen zeigen eine Verschlechterung. Fünf Resistenzen sind in diesem Jahrzehnt neu hinzugekommen, teilweise auch gegen Stoffe, die in der Tiermedizin noch nie angewandt wurden, wie Cefoxitin. Die Häufung von Mehrfachresistenzen spricht für einen hohen Anteil infektiöser Resistenzen. Man beachte die eindruckliche Zunahme der bei einem Stamm gleichzeitig vorhandenen Resistenzmerkmale (Tabelle 3). Konnte man sich früher über die Resistenzentwicklung hinwegtrösten mit der Möglichkeit, die Substanzen bei Resistenz zu wechseln, so muss man heute damit rechnen, dass schon nach der ersten Behandlung die meisten Substanzen auf einen Schlag unwirksam werden. Diese Daten sollen zeigen, dass die Verhältnisse in der Schweiz und bei Krankheiten, die oft chemotherapeutisch angegangen werden, genau so katastrophal sind wie im Ausland.

Ein weiterer Aspekt ist die Entwicklung bakterieller Resistenz auch gegen die Wachstumsförderer Furazolidon und Carbadox. Während infektiöse Furazolidon-Resistenz noch nie beschrieben wurde, liegen aus Japan Berichte über R-Faktoren

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Zahl von Resistenzmerkmalen bei Stämmen von pathogenen *E. coli*, die im Jahr 1982 bzw. 10 Jahre zuvor von Ferkeln mit Ödemkrankheit aus dem Raum Zürich angezüchtet wurden

Anzahl Resistenzen pro Stamm	Prozentuale Häufigkeit	
	1971/72 (n = 43)	1982 (n = 29)
0	4,7	6,9
1	51,1	10,3
2	4,7	10,3
3	14,0	13,8
4	20,9	13,8
5	4,7	13,8
6	–	20,7
7	–	6,9
8	–	–
9	–	3,4

Tabelle 4: Salmonellenbefund im Blinddarm von 7–8 Wochen alten Poulets, die während des ganzen Lebens ein Futter ohne bzw. mit einem von 8 Wachstumsförderern erhielten und am 4. Tag künstlich mit *Salmonella typhimurium* angesteckt wurden (Smith and Tucker, 1978)

Substanz	ppm	Salmonellen positiv %
Avoparcin	10	90
”	10	100
Nitrovin	100	70
”	10	70
Tylosin	100	41
”	10	59
Lincomycin	100	67
”	10	26
Dimetridazol	150	40
Monensin	100	11
Amprolium	125	4
Arsanilsäure	250	18
”	250	18
”	250	0
Kein Zusatz	–	4
”	–	0
”	–	0
”	–	0

mit Carbadox-Resistenz vor (Ohmae et al., 1981). Bei uns scheint die infektiöse Carbadox-Resistenz für den Augenblick noch keine Rolle zu spielen.

Ein Teil der Wachstumsförderer begünstigt zumindest bei Mastkücken und unter den Bedingungen der zitierten Versuche sowohl die *Besiedlung mit Salmonellen* als auch die Ausscheidungsdauer (Tabelle 4). Das Phänomen wird so erklärt, dass die

Wachstumsförderer die Entwicklung der normalen Darmflora stören, wodurch das Haften von Salmonellen begünstigt wird. Die gleiche Autorengruppe hat zahlreiche weitere Experimente durchgeführt, welche die in der Tabelle 4 gezeigten Ergebnisse untermauern (*Smith and Tucker, 1978*). Im Hinblick auf die Rolle des Geflügelfleisches bei Lebensmittelvergiftungen sollte diesem Aspekt vermehrte Beachtung geschenkt werden. Eine analoge Beobachtung beim Schwein haben *Pohl et al. (1975)* geschildert und auch beim Kalb liegen entsprechende Hinweise vor (*Linton, 1981*).

Schlussfolgerungen

Seit Einführung der gesetzlichen Unterscheidung zwischen Wachstumsförderern und rezeptpflichtigen Heilmitteln sind nahezu 10 Jahre vergangen. Der erwartete Erfolg ist ausgeblieben. Die gleiche Beobachtung wurde auch in England gemacht, wo eine analoge Regelung in Kraft ist. «Has Swann failed?» (*Linton, 1981*). Was sollen wir in dieser Situation tun? Wenn auch noch unsere Enkel die Heilwirkung der Antibiotika in der Veterinärmedizin nutzen wollen, gilt es, unser Handeln sehr kritisch zu überprüfen und die Situation dauernd aufmerksam zu überwachen.

Bei den *nutritiv genutzten Substanzen* ist die Lage insofern beruhigend, als die gesetzlichen Regelungen veränderten Erkenntnissen und sprunghaften Ereignissen, wie dem Auftreten von R-Faktoren, angepasst werden können. Insbesondere ist laufend zu beachten, dass diese Stoffe weder

- auf direktem oder indirektem Weg die Häufigkeit von infektiösen Resistenzen gegen therapeutisch genutzte Substanzen erhöhen, noch
- zu einer verstärkten Besiedlung unserer Nutztiere mit Krankheitserregern, z. B. Salmonellen, führen.

Wir stehen unter dem Eindruck, die Zunahme der bakteriellen Resistenz sei in erster Linie dem Einsatz *rezeptpflichtiger Wirkstoffe* zuzuschreiben. Hier sind einige Forderungen dringend zu verwirklichen:

- Generelle Zurückhaltung bei der Verschreibung antimikrobieller Substanzen für Massenbehandlungen.
- Übergang zur Applikation im Trinkwasser, um so zu vermeiden, dass Restposten von supplementiertem Futter an gesunde Tiere verfüttert werden.
- Substanzen, die neue Resistenzen selektieren, nur in schweren Notfällen verwenden.
- Bevorzugung alternativer Formen der Verhütung und Behandlung bakterieller Infektionen (Gesundheitsdienste, Hygiene, Umwelt, Schutzimpfung) in Forschung und Praxis.

Zusammenfassung

Trotz gesetzlicher Beschränkung der für nutritive Zwecke im Futter eingesetzten Stoffe haben der Anteil resistenter Bakterienstämme und die Anzahl der Resistenzen pro Stamm zugenommen. Zudem sind Resistenzen gegen neue Substanzen aufgetreten. Wenn dieser Entwicklung nicht energisch Einhalt geboten wird, werden zur Behandlung mancher Tierkrankheiten bald keine wirksamen Stoffe mehr verfügbar sein.

Résumé

Malgré les nouvelles dispositions légales concernant la restriction des antibiotiques employés comme additifs alimentaires, le pourcentage de bactéries résistantes n'a cessé d'augmenter et le spectre des résistances multiples s'est élargi de plus en plus. En outre, des résistances à de nouvelles substances ont fait leur apparition. Il est absolument nécessaire de trouver un moyen de contrer cette évolution, sans quoi il sera bientôt impossible de trouver des médicaments efficaces pour traiter de nombreuses maladies animales qui requièrent un traitement aux antibiotiques.

Literatur

Braude R.: Antibiotics in animal feeds in Great Britain. *J. Anim. Sci.* 46, 1425 (1978). – *Bulling E.*: Spread of gentamicin resistance in turkey salmonellosis. In: FEMS Symposium «Salmonella», Istanbul (1981). – *Jukes T.H.*: Public health significance of feeding low levels of antibiotics to animals. *Adv. Appl. Microbiol.* 16, 1 (1973). – *Lebek G. und Gubelmann P.*: Sechs Jahre gesetzlich angeordnete Abstinenz von therapeutisch genutzten Antibiotika als nutritive Futterzusätze in der Schweiz – Tierfäzes-Stichproben in einigen landwirtschaftlichen Betrieben. *Schweiz. Arch. Thkde* 121, 295 (1979). – *Linton A.H.*: Antibiotic resistance: The present situation reviewed. *Vet. Rec.* 100, 354 (1977). – *Linton A.H.*: Has Swann failed? *Vet. Rec.* 108, 328 (1981). – *Linton A.H., Howe K., Bennett P.M., Richmond M.H. and Whiteside E.J.*: The colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens. *J. Appl. Bact.* 43, 465 (1977). – *Linton A.H., Timoney J.F. and Hinton M.*: The ecology of chloramphenicol-resistance in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* in calves with endemic *Salmonella* infection. *J. Appl. Bact.* 50, 115 (1981). – *Ohmae K., Yonezawa S. and Terakado N.*: R plasmid with carbadox resistance from *Escherichia coli* of porcine origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19, 86 (1981). – *Pohl P., Laub-Kupersztejn R. et Thomas J.*: Sélection d'un facteur R au sein d'une flore colibacillaire instable. *Méd. Malad. Infect.* 5, 457 (1975). – *Smith, Williams H.*: Effect of antibiotics on bacterial ecology in animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 23, 1472 (1970). – *Smith, Williams H.*: Antibiotic-resistant *Escherichia coli* in market pigs in 1956–1979: the emergence of organisms with plasmid-borne trimethoprim resistance. *J. Hyg. Camb.* 84, 467 (1980). – *Smith, Williams H. and Tucker J.F.*: The effect of antimicrobial feed additives on the colonization of the alimentary tract of chickens by *Salmonella typhimurium*. *J. Hyg. Camb.* 80, 217 (1978). – *Vischer W.A., Piguet J.D., Pitton J.S., Lüthy R. und Nicolet J.*: Multizentrische Studie über die Situation der Antibiotika- und Chemotherapeutika-Resistenz in der Schweiz 1979. *Schweiz. Med. Wschr.* 112, 404 (1982).