

Rahmen einer gemeinsamen Surveillance. Neben der Methode sind die Datenbanken / Schnittstellen / Erfassungslogiken aktuell jedoch sehr unterschiedlich.

- Kann man heute Aussagen treffen über die Verbreitungswege von Resistenzgenen beim Menschen über die Tierbestände, wenn man lokale/regional Geschehnisse betrachtet? Wie ist der Stand des Wissens? Bei MRSA ist die Situation am einfachsten zu zeigen. Sie ist schwieriger darstellbar für multi-resistente gramnegative Erreger, weil man dabei zusätzlich zu klonalen Linien auch Resistenzplasmide verfolgen müsste, um zu einer Risikobewertung zu kommen. Eine klare Aussage zum Anteil der ESBL-Fälle beim Menschen, der sich auf verschiedene Nutztiere zurückführen lasse, sei derzeit nicht möglich.

3.5 Austausch von Resistenzgenen, Resistom und Co-Selektion dargestellt am Beispiel 'Staphylokokken'

Staphylokokken sind häufig harmlose Besiedler von Haut und Schleimhäuten bei Menschen und Tieren. Sie können jedoch auch lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen, die unter dem Selektionsdruck von Antibiotika teilweise schwer zu beherrschen sind. **Stefan Schwarz** (Friedrich-Loeffler-Institut) referierte am Beispiel der Staphylokokken über den Austausch von Resistenzgenen zwischen Bakterien von Menschen und Tieren.

Der Kontakt zwischen Menschen und Tieren hat sich über die Jahre gewandelt und intensiviert.¹¹ Daraus ergeben sich viele Möglichkeiten des Austauschs von Bakterien. Daten über den Transfer von Staphylokokken zwischen Tieren und Menschen existieren sowohl für Lebensmittel liefernde Tiere, insbesondere für Schweine¹², aber auch für sogenannte „companion animals“, wie Hunde¹³. Der Transfer erfolgt von Tier auf den Menschen und umgekehrt

¹¹ Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Abou Elnaga Y, ... Lübke-Becker A (2012): Sharing More than Friendship — Nasal Colonization with Coagulase-Positive Staphylococci (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners. PLoS ONE, 7(4), e35197. doi:10.1371/journal.pone.0035197.

¹² Smith TC., Gebreyes WA, Abley MJ, Harper AL, Forshey BM, Male, MJ, ... Davies PR (2013): Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. PLoS ONE, 8(5), e63704. doi:10.1371/journal.pone.0063704

¹³ Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Abou Elnaga Y, ... Lübke-Becker A (2012): Sharing More than Friendship — Nasal Colonization with Coagulase-Positive Staphylococci (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners. PLoS ONE, 7(4), e35197. doi:10.1371/journal.pone.0035197

über direkten Kontakt, über die Luft (Staub), aber auch über die von Tieren gewonnenen Lebensmittel.

Voraussetzung für einen effizienten Resistenzgentransfer ist der enge räumliche Kontakt der Partner in einem polymikrobiellen Umfeld, welches sich auf der äußeren Haut oder auf den Schleimhäuten von Menschen und Tieren findet. Weiterhin ist es von Vorteil, wenn die Resistenzgene möglichst auf mobilen genetischen Elementen (Plasmide, Genkassetten, Transposons, Integrative und konjugative Elements (ICEs)) zu finden sind und nicht fest auf dem Chromosom verankert sind. Hinzu kommt der Selektionsdruck durch die Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe.

Vergleicht man die Resistenzgene von Staphylokokken bei Menschen und Tieren, so gibt es eine sehr große Schnittmenge zwischen beiden.¹⁴ Von den gemeinsamen Resistenzgenen ist der Großteil auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert.

Beim wechselseitigen Transfer von Resistenzen zwischen Staphylokokken von Menschen und Tieren spielen Plasmide eine besondere Rolle. Plasmide lassen sich in Stammsammlungen finden, die bis in die 70er Jahre zurückreichen. Bei den Resistenzplasmiden, die wir heute bei Staphylokokken finden, ist es nicht bekannt, wann und wo sie sich erstmalig entwickelt haben und welche Transferwege sie von da ab beschritten haben. Aktuell sieht man, dass einige der neu bei Staphylokokken gefundenen Resistenzgene ursprünglich aus Enterokokken stammen und aus einer Rekombination unterschiedlicher Plasmide, entstanden sind.

Da Resistenzplasmide häufig mehr als ein Resistenzgen tragen, werden beim Transfer auch alle Resistenzgene auf das neue Wirtsbakterium übertragen. Der Selektionsdruck, der durch die Anwendung eines einzigen Antibiotikums entsteht, reicht aus, dass Bakterien ein Multi-Resistenzplasmid nicht verlieren. Das hat Konsequenzen für Maßnahmen. Denn selbst bei Anwendungsverbot bzw. –verzicht wäre nicht immer mit einem Rückgang der Resistenzraten zu rechnen. Kenntnisse zur Resistenzgenetik sind wichtig, um die Persistenz und Co-Selektion von Resistenzgenen zu verstehen und auch zu erklären, warum selbst nach Anwendungsstopp Resistenzen bestehen bleiben.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Worin besteht die Bedeutung des Selektionsdrucks im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung? Gibt es Befunde, die diese

¹⁴ Wendlandt S, Feßler AT, Monecke S, Ehrlich R, Schwarz S., Kadlec K (2013): The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6–7), 338–349. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.006

Mechanismen charakterisieren? Es gibt plausible Daten für diverse Elemente, die Resistenzgene tragen. Diese besagen beispielsweise, dass für Tetracyclin subinhibitorische Antibiotika-Konzentrationen den Resistenzgen-Transferapparat anschalten und bewirken, dass unter diesem Selektionsdruck bestimmte Transposons leichter ausgetauscht werden. Subinhibitorische Konzentrationen erzeugen eine Art SOS-Antwort des Bakteriums. Jede Anwendung eines Antibiotikums tötet die Bakterien ab, deren minimale inhibitorische Konzentration unter der Konzentration liegt, die im Tier erreicht wird. Damit wird Platz für die resistenten Bakterien geschaffen. Bei Fluorchinolonen spielen Mutationen für die Resistenzbildung eine Rolle. Bakterien, bei denen eine Mutation stattgefunden hat, überleben deutlich länger. Damit wird die Ausprägung von Folgemutationen mit verstärkter Resistenzbildung wahrscheinlicher. Die Keime sind damit völlig resistent gegen Konzentrationen, die man im Tier mit Fluorchinolonen erreichen kann.

- Chloramphenicol wird seit einigen Jahren nicht mehr gegeben. Wie hoch ist dennoch die Resistenzrate? Können Referenzlabors entsprechende Daten beibringen? Im Schnitt ist die Resistenzrate niedrig, aber resistente Stämme lassen sich noch finden. Die Resistenzen sind alle Bestandteile eines Multi-Resistenz-Genclusters, zusammen mit einem Sulfonamid- und einem Streptomycin-Resistenzgen. Da Sulfonamide nach wie vor häufig eingesetzt werden, bleiben Resistenzgene gegen Chloramphenicol erhalten. In klinischen Experimenten hat man festgestellt, dass die *E.coli*-Gruppe gegenüber Chloramphenicol schon immer empfindlich war. Die Problematik war und ist nach wie vor, dass es bei Nutztieren im 12-Stunden-Abstand gespritzt werden muss, was häufig vernachlässigt wird. Bei Wiedertzulassung würden schnell wieder Resistenzen entstehen. Als Chloramphenicol verboten wurde, kam kurze Zeit darauf Florphenicol auf den Markt. Florphenicol-Resistenz beinhaltet gleichzeitig auch Chloramphenicol-Resistenz. Zusammenfassend wird festgehalten, dass der Selektionsdruck durch die Gabe von Antibiotika Langzeitwirkungen haben kann, indem die Gene und die mobilen genetischen Elemente in der Population über eine lange Zeit hinweg überleben.
- Resistenzgene halten sich aufgrund der normalen Physiologie der Bakterien. Es kostet die Bakterien nichts, wenn das Gen im Chromosom repliziert wird, es wird erst dann angeschaltet, wenn ein entsprechendes Antibiotikum in die Bakterienzelle kommt. Das ist ein „wirtschaftlich“ günstiger Mechanismus der Bakterien.