

# ANTIMIKROBIELLE RESISTENZ:

## RESISTENZMECHANISMEN, RESISTENZGENE UND ÜBERTRAGUNGSWEGE

STEFAN SCHWARZ UND CORINNA KEHRENBURG

### URSPRUNG DER ANTIBIOTIKARESISTENZ

Antimikrobielle Wirkstoffe stellen niedermolekulare Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen dar, die andere Mikroorganismen in ihrer Vermehrung hemmen und so den Wirkstoffproduzenten im Kampf um ökologische Nischen einen Vorteil verschaffen. Da Bakterien seit Urzeiten der Konfrontation mit derartigen Substanzen ausgesetzt sind, liegen die Ursprünge der bakteriellen Resistenzentwicklung in einer Zeit lange vor der klinischen Anwendung antimikrobieller Substanzen in Human- oder Veterinärmedizin. Zwei Wege zur Entstehung bakterieller Resistenzen werden derzeit als wahrscheinlich angenommen und lassen sich mit Hilfe molekulargenetischer Verfahren belegen. So können Resistenzgene, die aus den Wirkstoffproduzenten (z.B. Bodenbakterien des Genus *Streptomyces*) stammen und diese vor den inhibitorischen Wirkungen ihrer eigenen Stoffwechselprodukte schützen, nach Integration in mobile genetische Elemente über horizontale Gentransferprozesse in andere Mikroorganismen gelangt sein. In diesen neuen Wirten erfolgen dann in der Regel Anpassungsprozesse mit dem Ziel, eine möglichst optimale Funktion des Resistenzgenproduktes und damit verbunden einen bestmöglichen Schutz des neuen Wirtes zu erreichen. Im Verlauf solcher Anpassungsvorgänge treten mehr oder minder ausgeprägte strukturelle Veränderungen im betreffenden Resistenzgen auf, so daß sich nach entsprechenden Entwicklungsphasen eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher, aber funktionell einheitlicher Resistenzdeterminanten nachweisen lassen. Diese Theorie gilt unter anderem für die im Rahmen der Tetracyclinresistenz bekannten Effluxsysteme und Schutzproteine. Andererseits können aber auch Gene, die eine Funktion im physiologischen Stoffwechsel der Bakterien (z.B. Acetyl-, Nukleotidyl- und Phosphotransferasen) besitzen, im Zuge schrittweiser Mutationen derart verändert werden, daß ihr Substratspektrum mittlerweile ausschließlich bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe umfaßt. Diese Entwicklung wird beispielsweise für die bei der Aminoglykosid- und Chloramphenicolresistenz beobachteten inaktivierenden Enzyme angenommen [4, 5].

### GRUNDLAGEN DER BAKTERIELLEN RESISTENZ

Der Begriff „Resistenz“ bezeichnet eine graduell variierende Unempfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen. Der Grad der Unempfindlichkeit, meßbar als minimale Hemmkonzentration, variiert dabei in Abhängigkeit von: (a) den zu untersuchenden Wirkstoffen, (b) den zu untersuchenden Bakterien und (c) den jeweils vorliegenden Resistenzmechanismen. Hieraus ergibt sich, daß Aussagen zur bakteriellen Resistenz gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen eine ausgesprochen feindifferenzierte Betrachtungsweise zugrunde liegen sollte. Grundsätzlich kann man zwischen intrinsischen und erworbenen Resistenzeigenschaften unterscheiden [6]. *Intrinsische Resistenz* bezeichnet eine für bestimmte Bakteriengattungen oder -arten spezifische Eigenschaft, die meist auf dem Fehlen oder der Unzugänglichkeit der Wirkungsstelle der Antibiotika bei den jeweiligen Bakterien beruht. Im Gegensatz dazu stellt die *erworbene Resistenz* eine für einzelne Bakterienstämme spezifische Eigenschaft dar, die entweder auf resistenzvermittelnden Mutationen chromosomaler Gene oder auf dem Erwerb von Resistenzgenen beruht. Resistenzgene sind häufig auf mobilen DNA-Elementen, wie Plasmiden oder Transposons, lokalisiert und lassen sich durch Gentransfermechanismen horizontal zwischen Bakterien übertragen. Die Genprodukte der Resistenzgene können entweder Resistenz gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Vertretern der gleichen Wirkstoffklasse (z.B. gewisse  $\beta$ -Laktamantibiotika, Tetracycline oder Aminoglykoside), Resistenz gegenüber Vertretern unterschiedlicher Wirkstoffklassen, die jedoch die gleiche zelluläre Angriffsstelle besitzen (z.B. Makrolide, Lincosamide und B-Komponenten der Streptogramine) oder aber Resistenz gegenüber strukturell und funktionell verschiedenen antimikrobiellen Wirkstoffen, nukleinsäurebindenden Substanzen und Detergentien (z.B. „Multidrug-Transporter“) vermitteln.

### RESISTENZMECHANISMEN

Drei Hauptgruppen von Resistenzmechanismen lassen sich unterscheiden: (a) enzymatische Inaktivierung der Wirkstoffe, (b) ver-

minderte intrazelluläre Akkumulation der Wirkstoffe und (c) Veränderungen an den zellulären Angriffsstellen [8]. Mitunter basiert Resistenz gegenüber Vertretern der gleichen Wirkstoffklasse auf mehreren verschiedenen Mechanismen [6, 8].

Die *enzymatische Inaktivierung antimikrobieller Wirkstoffe* erfolgt meistens durch hydrolytische Spaltung der Substanzen ( $\beta$ -Laktamantibiotika, Makrolide) oder aber durch chemische Veränderung der Wirkstoffe. Letztere beruht in der Regel auf dem Transfer von Acetyl-, Adenyl- oder Phosphorgruppen an spezifische Stellen der Wirkstoffmoleküle, wodurch die derart veränderten Wirkstoffmoleküle (Aminoglykoside, Chloramphenicol) ihre antimikrobiellen Eigenschaften verlieren. Inaktivierende Enzyme besitzen häufig nur ein auf die jeweiligen Wirkstoffe beschränktes Substratspektrum. Gene für inaktivierende Enzyme sind häufig auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert (Tabelle 1).

Die *verminderte intrazelluläre Anhäufung der Wirkstoffe* basiert entweder auf einer verminderten Aufnahme der Wirkstoffe in die Bakterienzelle oder einem gesteigerten Transport der Substanzen aus der Bakterienzelle; letzterer wird meist durch energieabhängige Ausschleusysteme (Effluxsysteme) vermittelt. Viele dieser Effluxsysteme besitzen – ähnlich wie die inaktivierenden Enzyme – ein relativ enges Substratspektrum, welches beispielsweise nur bestimmte Makrolide oder Tetracycline umfaßt. Im Gegensatz dazu sind auch unspezifische Transportsysteme, sogenannte „Multidrug-Transporter“ bekannt. Diese sind in der Lage, strukturell und funktionell unterschiedliche Substanzen (Antibiotika, Detergentien, nukleinsäurebindende Substanzen, etc.) aus der Bakterienzelle zu befördern. Die Gene für spezifische Effluxproteine wurden als Bestandteile von Plasmiden oder Transposons nachgewiesen, während die Gene für „Multidrug-Transporter“ in der Regel chromosomal verankert vorliegen. Die äußere Membran gramnegativer Bakterien kann innerhalb bestimmter Konzentrationsbereiche für gewisse Wirkstoffe eine Permeabilitätsbarriere darstellen. Verminderte Wirkstoffaufnahme kann auch auf einer verminderten Bil-

RESISTENZ-MECHANISMUS	VIA	RESISTENZSPEKTRUM	BAKTERIEN	GEN(E)	GENORT*
hydrolytische Spaltung der Wirkstoffe	$\beta$ -Laktamasen	$\beta$ -Laktamantibiotika	grampositive und gramnegative Bakterien	<i>bla</i>	P, T, GK, C
	Lactonhydrolasen	B-Komponenten der Streptogramine	<i>Staphylococcus</i>	<i>vgb, vgbB</i>	P
chemische Modifikation der Wirkstoffe	Acetyl-, Adenyl (Nukleotidyl)- oder Phosphotransferasen	Aminoglykoside	grampositive und gramnegative Bakterien	<i>aac, aad (ant), aph</i>	P, T, GK
	Acetyltransferasen	A-Komponenten der Streptogramine	<i>Staphylococcus Enterococcus</i>	<i>satA, satG, vat, vatB, vatC</i>	P, C
	Acetyltransferasen	Chloramphenicol	grampositive und gramnegative Bakterien	<i>cat</i>	P, T, C

\* P = Plasmid, T = Transposon, GK = Genkassette, C = Chromosomale DNA

Tabelle 1: Antimikrobielle Resistenz durch enzymatische Inaktivierung der Wirkstoffe

RESISTENZ-MECHANISMUS	VIA	RESISTENZSPEKTRUM	BAKTERIEN	GEN(E)	GENORT*
Ausschleusung durch spezifische Effluxsysteme	Effluxsysteme	Tetracycline	grampositive und gramnegative Bakterien	<i>tetA-E, G, H, J, K, L</i>	P, T, C
	Effluxsysteme	Makrolide und B-Komponenten der Streptogramine	<i>Staphylococcus</i>	<i>msrA, B</i>	P
	Effluxsysteme	Chloramphenicol, Florfenicol	<i>Pseudomonas, Rhodococcus, Photobacterium, Salmonella</i>	<i>cmlA, cmlB, pp-flo, flo</i>	P, T, C
Efflux durch "Multidrug-Transporter"	"Multidrug-Effluxproteine"	Chloramphenicol, Fluorchinolone, nukleinsäurebindende Substanzen	<i>Bacillus, Staphylococcus</i>	<i>blt, norA</i>	C
	"Multidrug-Effluxproteine" in Kombination mit spezifischen Membranproteinen (OMP's)	Chloramphenicol, $\beta$ -Laktamantibiotika, Fluorchinolone, Tetracycline	<i>Pseudomonas</i>	<i>mexB-mexA-oprM</i>	C
reduzierte Aufnahme durch Veränderungen der äußeren Membran	Änderung der Ladung der Lipopolysaccharide	Aminoglykoside	<i>Pseudomonas</i>	-	C
	Verlust spezifischer Porine der äußeren Membran	Imipenem	<i>Pseudomonas</i>	-	C

\* P = Plasmid, T = Transposon, C = Chromosomale DNA

Tabelle 2: Antimikrobielle Resistenz durch verminderte intrazelluläre Ansammlung der Wirkstoffe

derung oder dem Verlust gewisser Porine, welche bestimmten Wirkstoffen als Eintrittspforte in die Bakterienzelle dienen, beruhen (Tabelle 2).

Veränderungen der zellulären Angriffsstelle der Wirkstoffe können auf unterschiedliche Weise erfolgen (Tabelle 3). So wird bei der Resistenz gegenüber Makroliden, Lincosamiden und B-Komponenten der Streptogramine durch enzymatische Verände-

rung (Methylierung) der zellulären Angriffsstelle das Anheften der Wirkstoffe an ihre Zielstrukturen verhindert. Bei der Tetracyclinresistenz sind spezifische Schutzproteine bekannt, die die Ribosomen der Bakterien vor den inhibitorischen Effekten der Tetracycline schützen. Gene für ribosomale Schutzproteine und modifizierende Enzyme wurden bislang auf Plasmiden und Transposons nachgewiesen. Das Ersetzen empfindlicher

Zielstrukturen durch solche mit reduzierter Empfindlichkeit für die jeweiligen Wirkstoffe stellt eine weitere Möglichkeit der Bakterien dar, in Gegenwart antimikrobieller Wirkstoffe zu überleben. Beispiele hierfür sind im Rahmen von Resistenzen gegenüber Sulfonamiden, Trimethoprim oder Mupirocin bekannt; die entsprechenden Resistenzgene sind in der Mehrzahl der Fälle auf Plasmiden, Transposons und Genkassetten lokalisiert.

RESISTENZ-MECHANISMUS	VIA	RESISTENZSPEKTRUM	BAKTERIEN	GEN(E)	GENORT*
chemische Modifizierung der Angriffsstelle	rRNA-Methylasen	Makrolide, Lincosamide, B-Komponenten der Streptogramine	grampositive und gramnegative Bakterien	ermA, B, C, F	P, T, C
Schutz der Angriffsstelle	ribosomale Schutzproteine	Tetracycline	grampositive und gramnegative Bakterien	tetM, O, P, Q, S, T, W	P, T, C
Mutationen an der Angriffsstelle	Mutation im Gen für das ribosomale Protein S12	Streptomycin	grampositive und gramnegative Bakterien	-	C
	Mutation in der 23S rRNA	Makrolide	Mycobacterium	-	C
	Mutationen in den Genen für die DNA-Gyrase und Topoisomerase IV	Fluorchinolone	grampositive und gramnegative Bakterien	-	C
Ersatz einer sensitiven Angriffsstelle durch eine unempfindliche Angriffsstelle	penicillinbindende Proteine mit veränderter Substratspezifität	alle $\beta$ -Laktamantibiotika inkl. der Cephalosporine, Carbapeneme und Monobaktame	Staphylococcus	mecA	C
	resistente Dihydrofolatreduktasen	Trimethoprim	Enterobacteriaceae	dhfrI-XII	P, T, GK, C
	resistente Dihydropteroat-synthetasen	Sulfonamide	Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae	sulI, sulII	P, T, GK, C

\* P = Plasmid, T = Transposon, GK = Genkassette, C = Chromosomale DNA

**Tabelle 3:** Antimikrobielle Resistenz durch Veränderung der zellulären Angriffsstellen der Wirkstoffe

siert. Auch chromosomale Gene können durch Mutationen derart verändert werden, daß daraus Resistenz gegenüber bestimmten Wirkstoffen resultiert. Solche Mutationen umfassen meist nur den Austausch weniger Basenpaare und bewirken dementsprechend geringe Veränderungen in der Aminosäuresequenz der jeweiligen Genprodukte. Diese Veränderungen haben in der Regel wenig oder keinen Einfluß auf die biologische Aktivität der Genprodukte, schützen diese aber vor den inhibitorischen Einflüssen der Antibiotika. Beispiele für derartige resistenzvermittelnde Mutationen sind Streptomycinresistenz, basierend auf Mutationen im Gen für das streptomycinspezifische ribosomale Bindungsprotein oder Resistenz gegenüber Fluorchinolonen durch Mutationen in den Genen für die DNA-Gyrase bzw. Topoisomerase IV [3]. Die Ausbreitung von Resistenzen, die auf Mutationen chromosomaler Gene beruhen, erfolgt nahezu ausschließlich klonal (vertikal), d.h. die Resistenzeigenschaft wird bei der Zellteilung zwar an die Tochterzellen vererbt, die Resistenzeigenschaft kann aber nicht horizontal an andere Bakterien weitergegeben werden.

#### AUSBREITUNG VON RESISTENZGENEN

Bei der raschen Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen spielt der *horizontale Gentrans-*

*fer* unter wesentlicher Mitwirkung von resistenztragenden Plasmiden, Transposons und Genkassetten eine wesentliche Rolle [12]. Plasmide und Transposons können dabei zwischen unterschiedlichen Bakterien ausgetauscht werden und nach dem Transfer in einen neuen Wirt auch dort die entsprechende Resistenzeigenschaft ausbilden. Bei der Zellteilung werden Resistenzplasmide und -transposons auch vertikal an die Tochterzellen weitergegeben.

*Plasmide* repräsentieren extrachromosomale, doppelsträngige, meist ringförmige DNA-Moleküle unterschiedlicher Größe. Sie sind zur eigenständigen Vermehrung unabhängig von der chromosomalen DNA befähigt. Je nach Größe liegen sie in unterschiedlicher Kopienzahl pro Bakterienzelle vor und tragen häufig Antibiotikaresistenzgene [12]. Während kleine Plasmide (< 10 kbp) meist nur ein oder zwei Resistenzgene tragen, können größere Plasmide mehrere Resistenzgene, aber auch Gene für ihre Übertragung in andere Bakterienzellen, Virulenzgene oder Gene für metabolische Eigenschaften besitzen. Insbesondere größere Plasmide (> 30 kbp) können auch kleinere Plasmide oder Transposons als Integrate aufweisen. *Transposons* („springende Gene“) stellen mobile genetische Elemente dar, die ebenfalls aus doppelsträngiger DNA bestehen und

prinzipiell zum Ortswechsel (Transposition) befähigt sind. Im Gegensatz zu Plasmiden verfügen Transposons nicht über die Fähigkeit zur eigenständigen Vermehrung; sie sind daher immer auf ein vermehrungsfähiges Vektormolekül (chromosomale DNA oder Plasmide), in das sie integrieren, angewiesen [12]. Transposons variieren in ihren Größen und in ihrem Aufbau und können ein oder mehrere Antibiotikaresistenzgene tragen. Größere Transposons können ebenfalls Gene besitzen, deren Genprodukte einen eigenständigen Transfer in andere Bakterienzellen ermöglichen. *Genkassetten* stellen kleine mobile genetische Elemente dar, die üblicherweise lediglich ein Gen, meist ein Antibiotikaresistenzgen, und eine spezifische Rekombinationsstelle besitzen [2]. Sie unterscheiden sich von Plasmiden durch das Fehlen von Replikationssystemen und von Transposons durch das Fehlen von Transpositionssystemen. Genkassetten liegen meist an einer spezifischen Stelle in ein „Integron“ integriert vor. Ihre Mobilität basiert auf ortsspezifischen Rekombinationsprozessen, welche von einer Integrase des jeweiligen Empfängerintegrans katalysiert werden. Die Genkassetten besitzen in der Regel keine Promotorstrukturen, sondern werden von einem Promotor im jeweiligen Integron aus transkribiert. Da intakte, aber auch defekte Transpo-

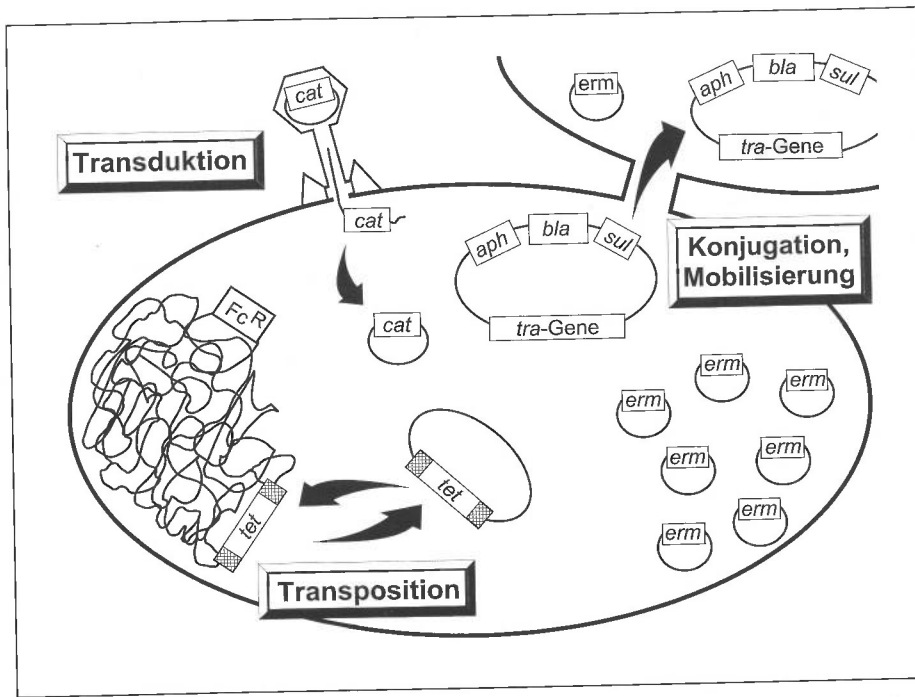


Abb. 1: Schematische Darstellung der Transferprozesse mobiler genetischer Elemente. Die Transduktion ist am Beispiel eines aus einem Pseudophagen freigesetzten Chloramphenicolresistenzplasmids dargestellt. Die Transposition ist am Beispiel des Ortswechsels eines Tetracyclinresistenztransposons zwischen einer chromosomalen und einer plasmidären Lokalisation erläutert. Die Konjugation ist exemplarisch als Selbsttransfer eines Multiresistenzplasmids, das Resistenzen gegenüber Streptomycin, Ampicillin und Sulfonamiden vermittelt, dargestellt. Fluorchinolonesistenz ( $FC^R$ ) vermittelnde Mutationen in der chromosomalen DNA sind mit einem Kästchen gekennzeichnet. Kleine mobilisierbare Plasmide, die Resistenz gegenüber Makroliden vermitteln, sind im rechten unteren Quadranten der Bakterienzelle zu finden. Die auf den jeweiligen Elementen dargestellten Resistenzgene sind folgendermaßen abgekürzt: *aph* = Streptomycinresistenz, *bla* = Ampicillinresistenz, *cat* = Chloramphenicolresistenz, *erm* = Makrolidresistenz, *sul* = Sulfonamidresistenz, *tet* = Tetracyclinresistenz.

sons häufig als Integrons fungieren, findet man Integronstrukturen, die Genkassetten enthalten, sowohl in der chromosomalen DNA der Bakterien als auch auf Plasmiden.

Der Transfer von Plasmiden und Transposons unter *in-vivo* Bedingungen erfolgt bei den meisten Bakterien entweder in Form einer Transduktion oder in Form einer Konjugation/Mobilisierung [5, 12, Abb. 1]. Die Transduktion beschreibt den Transfer von Resistenzplasmiden mittels Bakteriophagen. Hierbei kommt es beim Zusammensetzen der Phagen im Zytoplasma der Bakterienzelle zur irrtümlichen Verpackung von Plasmiden in den Phagenkopf. Die daraus resultierenden Pseudophagen sind in der Lage, nach ihrer Freisetzung an neue Bakterienzellen anzuheften. Anstelle ihrer eigenen Erbinformation injizieren sie aber die fehlverpackte Plasmid-DNA in die neue Wirtszelle und ermöglichen so die Verbreitung der Resistenzplasmide in neue bakterielle Wirte [12]. Die Möglichkeit zur Transduktion chromosomal lokalisierter Resistenzgene besteht immer dann, wenn diese in unmittelbarer Nähe eines chromosomal integrierten Prophagen lo-

kalisiert sind, bei einer ungenauen Exzision des Prophagen Bestandteil des Phagen-genoms werden und mit dem Phagen in neue Wirtszellen verbreitet werden. Die Konjugation beschreibt den eigenständigen Transfer eines selbstübertragbaren (konjugativen) Plasmides oder Transposons aus einer Spenderzelle in eine Empfängerzelle [12]. Konjugative Plasmide oder Transposons verfügen über einen sogenannten *tra*-Genkomplex. Die Produkte dieses Genkomplexes stellen einzelne Komponenten des Transferapparates dar, mit dessen Hilfe sich die Plasmide oder Transposons von einer Bakterienzelle in die nächste bewegen. Der konjugative Transfer verläuft in der Regel so, daß eine Kopie des betreffenden resistenzvermittelnden Elementes in der Spenderzelle verbleibt und eine weitere Kopie in die Empfängerzelle gelangt. Konjugative Plasmide und Transposons können kleinen nicht-konjugativen Plasmiden, die sich in der gleichen Bakterienzelle befinden, den Wechsel in die neue Wirtszelle ermöglichen, indem sie diesen Plasmiden ihren Transferapparat zur Verfügung stellen. Diesen Vorgang bezeichnet

man als *Mobilisierung*. Die Übertragung von reiner Plasmid-DNA in aufnahmebereite Empfängerzellen erfolgt unter Laborbedingungen meist in Form der *Transformation*. Bei einigen Bakterien, wie verschiedenen *Streptococcus*- oder *Bacillus*-Arten, spielt die Transformation auch unter *in-vivo* Bedingungen eine nicht unerhebliche Rolle [12].

#### AUSTAUSCH VON RESISTENZGENEN ZWISCHEN BAKTERIEN VON TIEREN UND MENSCHEN

Plasmide und Transposons spielen eine Schlüsselrolle für die Ausbreitung von Resistenzgenen bei den meisten veterinärmedizinisch, humanmedizinisch und zoonotisch bedeutsamen Bakterien. Je nach der Spezies- und Genuszuordnung der beteiligten Bakterien unterscheidet man Transferprozesse zwischen Bakterien der gleichen Spezies (*Intraspezies*transfer), unterschiedlicher Spezies innerhalb des gleichen Genus (*Interspezies*transfer) oder aber unterschiedlicher Genera (*Intergenustransfer*). Der Intergenustransfer ist für die rasche Ausbreitung von Resistenzgenen innerhalb einer bakteriellen Mischpopulation, wie sie unter anderem im Darm, Respirationstrakt oder auf der Haut von Menschen und Tieren zu finden ist, von großer Bedeutung. Für einen effizienten Transfer sind verschiedene Faktoren unverzichtbar: (a) die Resistenzgene müssen auf mobilen genetischen Elementen (Plasmide, Transposons) lokalisiert sein, (b) es muß ein enger räumlicher Kontakt zwischen den Bakterien bestehen und (c) ein entsprechender Selektionsdruck, welcher im wesentlichen auf der Anwendung der entsprechenden antimikrobiellen Wirkstoffe beruht, ist erforderlich [4]. Die Tatsache, daß Plasmide und Transposons mitunter mehrere unterschiedliche Resistenzgene tragen, birgt die Gefahr, daß unter dem Einsatz eines Wirkstoffes, im Zuge des Transfers solcher Plasmide und Transposons Resistenzen gegenüber anderen Wirkstoffen mitübertragen werden. Unter solchen Umständen ist selbst bei einem kompletten Verzicht auf den Einsatz des betreffenden Wirkstoffes kein Rückgang der Resistenzraten zu erwarten. Ein Beispiel aus Dänemark zeigte, daß nach dem Einsatzstop für das Glycopeptidantibiotikum Avoparcin bei Enterokokken von Broilern die Glycopeptidresistenz stark abnahm, während sie bei Enterokokken von Schweinen auf einem annähernd gleichen Niveau blieb. Da die betreffenden Glycopeptidresistenzplasmide auch über Makrolidresistenzgene verfügten, erscheint der seinerzeit durch den Einsatz des Makrolidantibiotikums Tylosin bei Schweinen hervorgerufene Co-Selektionseffekt als wahrscheinlichster Grund für den ausbleibenden Rückgang der Glycopeptidresistenzrate.

Die vorab erläuterten horizontalen Gen-transferprozesse (Transduktion, Konjugation, Mobilisierung) erfolgen innerhalb von Bakterienpopulationen des gleichen Wirtes, unabhängig davon, ob dieser Wirt Mensch oder Tier ist. Resistente Bakterien können aber auch zwischen verschiedenen Wirtstieren oder aber zwischen Menschen und Tieren übertragen werden. Diese resistenten Bakterien können dann ihre Resistenzgene – sofern diese auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert sind – im Zuge von Intraspezies-, Interspezies- und Intergenustransferprozessen auch an Bakterien des neuen Wirtes weitergeben [2]. Dies erfordert nicht nur das Eindringen und Haften, sondern auch zumindest die zeitweise Vermehrung der resistenten Bakterien im neuen Wirt. Während der Austausch resistenter Bakterien zwischen verschiedenen Wirten meist problemlos durch direkten Kontakt oder orale/aerogene Aufnahme erfolgt, setzen Haften und Vermehrung der Erreger im neuen Wirt eine fehlende oder zumindest stark reduzierte Wirtsspezifität der Erreger (wie bei *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Enteritidis oder *Campylobacter jejuni*), geeignete Milieubedingungen und ein Durchsetzungsvermögen der übertragenen Bakterien gegenüber der Infektionsabwehr, aber auch gegenüber der natürlichen Flora des neuen Wirtes voraus [2].

Vor diesem Hintergrund muß auch die Problematik des Transfers resistenter Bakterien vom Tier auf den Menschen betrachtet werden, die in der jüngeren Vergangenheit einen zunehmenden Stellenwert in der öffentlichen Diskussion einnimmt. Eine Gefährdung des Menschen durch resistente Bakterien animaler Herkunft ist prinzipiell mög-

lich, wobei allerdings das Gefährdungspotential schwer zu quantifizieren ist und von Fall zu Fall variiert. Menschen, die in einem häufigen und engen Kontakt mit Tieren stehen, sind zwangsläufig einem höheren Gefährdungsrisiko ausgesetzt als solche, die keinen oder nur selten Kontakt zu Tieren aufweisen. Dieses Risiko erhöht sich zusätzlich beim Vorliegen immunsuppressiver Prozesse (Krankheiten, medikamentelle Immunsuppression) oder Verletzungen bei den betreffenden Menschen. Weiterhin sind bestimmte Berufsgruppen, wie Tierärzte, die bei der Ausübung ihres Berufes häufig mit kranken Tieren in engem Kontakt stehen, stärker gefährdet als andere Gruppen. Bei der Diskussion über die Rolle animaler Wirte als Resistenzgenereservoir und die daraus erwachsende mögliche Gefährdung des Menschen sollte jedoch beachtet werden, daß die Resistenzeigenschaften häufig nur eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu Virulenzeigenschaften der betreffenden zoonotischen Erreger, ausgenommen multiresistente *S. Typhimurium* DT104 Isolate, spielen.

Zum Nachweis der Übertragung resistenter Bakterien zwischen verschiedenen Individuen (Mensch ↔ Mensch, Tier ↔ Tier, Mensch ↔ Tier) oder aber der Übertragung bestimmter Resistenzgene bzw. resistenzvermittelnder Plasmide und Transposons zwischen verschiedenen Bakterien stellen molekularbiologische Verfahren die Methoden der Wahl dar [7, 9]. Probleme ergeben sich jedoch mitunter bei der Analyse der mit diesen Verfahren erzielten Ergebnisse. Der Nachweis identischer Resistenzgene oder identischer resistenzvermittelnder Plasmide und Transposons bei Bakterien von Men-

schen und Tieren ist ein wichtiger Hinweis auf den Austausch der betreffenden Gene bzw. mobilen genetischen Elemente. Da viele antimikrobielle Wirkstoffe bereits seit vielen Jahren in beiden Bereichen, Human- und Veterinärmedizin, eingesetzt werden, ist in den meisten Fällen jedoch retrospektiv nicht mehr zu klären, wann und in welcher Richtung der Austausch erfolgte. Chromosomal multiresistente Zoonoseerreger, wie *S. Typhimurium* DT104, haben sicherlich ihren Ursprung im animalen Bereich. Nach Eintrag in den humanmedizinischen Bereich erfolgt jedoch auch eine Ausbreitung von Mensch zu Mensch. Aufgrund ihrer klonalen Struktur läßt sich bei diesen Erregern häufig die exakte Herkunft selbst unter Verwendung hochsensitiver molekularbiologischer Verfahren, wie der Makrorestriktionsanalyse, nicht eindeutig bestimmen. Bei anderen Erregern, die sich durch eine große genomische Diversität auszeichnen, wie *Campylobacter jejuni* und Enterokokken, gestaltet sich der Nachweis des Transfers zwischen Tieren und Menschen ebenfalls sehr problematisch. Folglich gibt es bislang in der Literatur zwar eine Vielzahl von Hinweisen auf den Transfer von Resistenzgenen und resistenten Bakterien zwischen Tieren und Menschen, aber nur eine sehr geringe Anzahl zweifelsfreier Beweise für den Transfer resistenter Isolate vom Tier zum Mensch [11, 13], aber auch vom Mensch zum Tier [9].

### Ausblick

Vor dem Hintergrund der Erkenntnis, daß der Einsatz jeder antimikrobiell wirksamen Substanz zur Selektion resistenter Bakterien führen kann, ist ein rationaler Umgang mit



RIEMSER Arzneimittel GmbH

## Riemser IBR/IPV-Vakzine

– wo es aufs „Ganze“ ankommt

- Ein bewährter BHV1-Lebendvirusimpfstoff, mit dem man den Erreger verdrängen und selbst große Bestände auch sanieren kann.
- Insbesondere für Mastherden stellt der Einsatz der Riemser IBR/IPV-Vakzine eine kostengünstige und effektive Alternative dar.
- Die ausgeprägte paramunisierende Wirkung bei lokaler Anwendung kann ein sehr willkommener Nebeneffekt sein.

RIEMSER Arzneimittel GmbH, An der Wiek 7, D-17498 Insel Riems,  
Telefon: 038351/81213, Telefax: 038351/81171

**Zusammensetzung:** Eine Impfdosis enthält mindestens  $10^{5.1}$  KID<sub>50</sub> attenuiertes IPV-Virus.

**Wirtssystem:** Neonatale Kälbernierenzellen.

**Anwendungsgebiete:** Zur aktiven Immunisierung gegen die BHV1-Virusinfektion.

**Gegenanzeige:** Klinisch akut kranke Tiere dürfen nicht geimpft werden.

**Nebenwirkungen:** Geringgradige Nasensekretion nach intranasaler Applikation

**Wechselwirkungen:** Eine gleichzeitige Verabreichung von immunsuppressiven Medikamenten und Riemser IBR/IPV-Vakzine ist zu vermeiden.

**Wartezeit:** Keine.

Verschreibungspflichtig

Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin zwingend erforderlich [10]. In Deutschland sind bereits in den vergangenen Jahren entsprechende Aufklärungs- und Forschungsinitiativen in Human- und Veterinärmedizin, u.a. durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft, die Akademie für Tiergesundheit und die Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, erfolgt. Die Umsetzung entsprechender Empfehlungen darf aber nicht national beschränkt sein, sondern muß EU-weit einheitlich geregelt sein. Die sog. „Copenhagen Recommendations“ [1] stellen einen ersten wichtigen Schritt in Richtung effizienter Strategien basierend auf gemeinschaftlich anerkannten Forderungen dar. Diese Forderungen umfassen unter anderem (a) die Erhebung epidemiologisch abgesicherter Daten zum Monitoring resistenter Mikroorganismen von Menschen und Tieren, wobei der Zusammenarbeit medizinischer und veterinärmedizinischer Institutionen eine zentrale Rolle zukommt, (b) die Erhebung bislang fehlender oder unzureichender Daten hinsichtlich des Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe bei Menschen und Tieren, aber auch in Pflanzenbau und Fischzucht in den verschiedenen Ländern, (c) die Einführung von Richtlinien zum rationalen Umgang mit antimikrobiellen Substanzen („prudent use guidelines“) in allen Bereichen der human- und veterinärmedizinischen Praxis, (d) Aufklärungsinitiativen hinsichtlich der Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe und der daraus erwachsenden Möglichkeiten und Gefahren und (e) multidisziplinäre Forschungsinitiativen zu vielfältigen Aspekten der Resistenzentstehung und -bekämpfung, aber auch zu möglichen Alternativen zum Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe. Die Zukunft wird zeigen, in welchem Umfang diese Empfehlungen in den einzelnen EU Mitgliedstaaten umgesetzt werden. Ungeachtet aller nationalen und EU-weiten Initiativen werden jedoch die persönlichen Bemühungen der in Human- und Veterinärmedizin tätigen Personen in Hinblick auf einen verantwortungsbewußten Umgang mit antimikrobiellen Wirkstoffen die wesentliche Komponente im Kampf gegen resistente Bakterien sein.

(Literatur bei den Verfassern)

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. Stefan Schwarz und Tierärztin Corinna Kehrenberg, Institut für Tierzucht und Tiervershalten der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig (FAL), Dörnbergstr. 25-27, 29223 Celle; Tel. 05141-384673; Fax: 05141-381849; E-mail: schwarz@ktf.fal.de

## Redaktionsschluß

für die nächste Ausgabe

„Amtstierärztlicher Dienst  
und  
Lebensmittelkontrolle“

ist der

**20. April 2000**

## SCHIMMELPILZE

„Schimmelpilze“, *Vorkommen, Gesundheitsgefahren, Schutzmaßnahmen von W. Mücke/Ch. Lemmen, ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG, Landsberg, 1999, ISBN 3-609-68000-9, DM 68,-, gebunden, 192 Seiten*

Das Schimmelpilze, bzw. ihre Sporen, ubiquitär verbreitet sind, ist dem Fachmann bekannt, irritiert aber zuweilen den Laien. Die Inhalation von Sporen und die Aufnahme von Mykotoxinen zusammen mit Lebensmitteln wird sich nie vollständig vermeiden lassen; wenn gleich sich das Risiko einer Mykotoxinkontamination von Lebens-/Futtermitteln durch Präventivmaßnahmen bei deren Produktion/Lagerung minimieren läßt. Gleiches gilt aber auch für sonstige Bereiche des täglichen (beruflichen, wie privaten) Lebens – Produktionsstätten jedweder Art, Wohnräume, ...

Mit dem vorliegenden Buch greifen die Autoren das Thema „Schimmelpilze“ weniger von der (Lebensmittel-)technologischen Seite auf, sondern vorrangig unter dem Aspekt möglicher Atemwegserkrankungen und Mykosen durch luftgetragene Schimmelpilze, sowie Mykotoxikosen – Vergiftungen durch Schimmelpilze. Vorangestellt sind einleitende Ausführungen zur Taxonomie und Systematik der Schimmelpilze mit Erläuterungen zu deren Stoffwechselleistungen und Beschreibung

wichtiger Schimmelpilzgattungen. Den Schwerpunkt bilden Beschreibungen der durch diese Organismen ausgelösten allergischen/nicht allergischen Erkrankungen, bzw. Vergiftungen, wobei gemessene Sporenbelastungen/nachgewiesene Schimmelpilze in den verschiedenen Expositionsräumen (Innenräume, Holzverarbeitung, Landwirtschaft, Komptierungsanlagen, ...) damit in Bezug gesetzt werden. Entsprechend werden Grenzkonzentrationen, Wirkungen und Metabolismus der verschiedenen Toxine diskutiert. Auf die eingesetzten analytischen Verfahren wird ebenfalls eingegangen.

Verhaltensempfehlungen und Maßnahmenkataloge zur Vermeidung von Schimmelpilzwachstum, zur Reduzierung der aerogenen (luftgetragenen) Belastung mit Schimmelpilzen runden dieses gelungene Buch ab.

Mit dem vorliegenden Buch erhält der Leser eine sehr umfassende Informationsquelle zur Schimmelpilzproblematik. Die systematische Gliederung, die klaren und leicht lesbaren Formulierungen, ergänzt um zahlreiche Tabellen und ausführliche Quellenangaben, sowie einem Glossar, ermöglichen es nicht nur dem Fachpublikum einem Überblick zu gewinnen, sondern auch interessierten Laien, sich in diese komplexe Materie einzulesen. Es ist „ohne wenn und aber“ zu empfehlen.