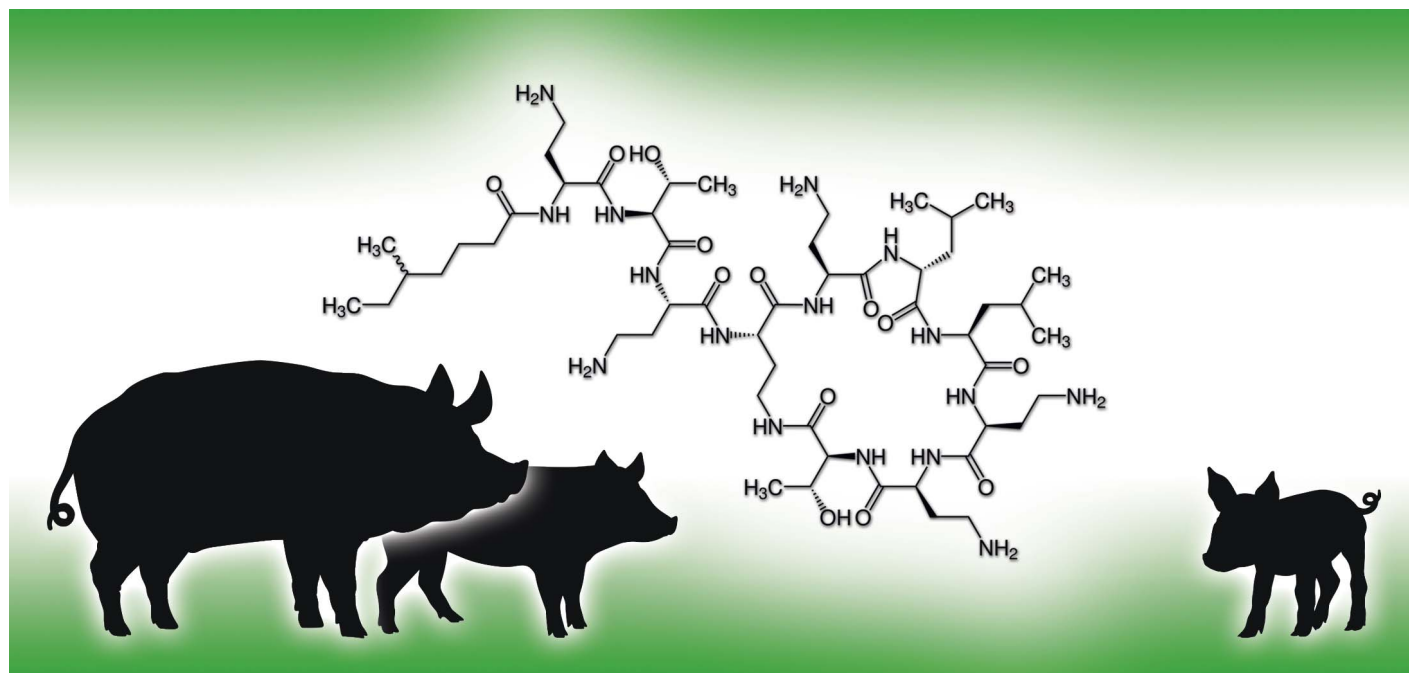


Anmerkungen zur Verwendung von Colistin beim Schwein

Mögliche Alternativen und vorbeugende Maßnahmen

Manfred Kietzmann¹, Hendrik Nienhoff², Stefan Schwarz³, Karl-Heinz Waldmann⁴ und Ilka Emmerich⁵



Strukturformel des Colistins.

Vor dem Hintergrund der von der Europäischen Arzneimittelbehörde empfohlenen Beschränkung des Einsatzes von Colistin werden hier unter kritischer Würdigung der Resistenzlage mögliche Alternativen für Colistin beim Schwein sowie vorbeugende Maßnahmen dargestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat ihre Empfehlungen zum Einsatz von Colistin überarbeitet und eine Beschränkung des Verbrauchs auf maximal 5 mg/kg PCU (*Population Correction Unit*) empfohlen (s. DTBl. 11/2016, S. 1644–1648). Für die deutschen Tierärzte bedeutet dies, dass im Vergleich zum Verbrauch im Jahr 2015 eine weitere Reduktion um etwa 50 Prozent erreicht werden müsste.

Derzeit wird Colistin beim Schwein überwiegend oral über das Futter oder mit dem Tränkwasser verabreicht. Ebenfalls zugelassene Injektionslösungen zur intramuskulären Anwendung werden nur in vergleichsweise geringem Umfang eingesetzt. Anwendungsgebiet

sind „Darminfektionen, verursacht durch gegen Colistin empfindliche Erreger“. Nach Information aus dem Antibiotikamonitoring der QS Qualität und Sicherheit GmbH wurde 2015 etwa ein Siebtel der insgesamt an Tierärzte abgegebenen Colistinmenge von etwa 82 Tonnen bei Läufern und Mastschweinen angewendet.

Das für Colistin für das Schwein beanspruchte Indikationsgebiet ist die „Behandlung von Darmerkrankungen, welche durch nicht invasive, gegenüber Colistin empfindliche *Escherichia (E.) coli* verursacht werden“. Bei einzelnen Präparaten findet sich der Zusatz: „Bei septikämischen Verlaufsformen sollte eine entsprechende Zusatzbehandlung durchgeführt werden. Aufgrund des begrenzten Wirkungsspektrums sollte sowohl die Diagnose bakteriologisch gesichert als auch die Sensitivität der Erreger durch ein Antibiogramm abgeklärt werden.“ Zur Behandlung bzw. Metaphylaxe wird zusätzlich ausgeführt: „Das Vorliegen einer Erkrankung in der Herde sollte vor Einleitung

einer metaphylaktischen Behandlung festgestellt werden.“

Aus dem aktuellen Sachverhalt ergeben sich verschiedene Fragen, auf die nachfolgend eingegangen werden soll.

- Wie ist die aktuelle Resistenzlage in der Human- und Tiermedizin bezogen auf Colistin einzuschätzen?
- Kann die Verwendung von Colistin beim Schwein die Resistenzlage in der Human- und Tiermedizin beeinflussen?
- Welche vorstellbaren Therapieoptionen könnten zur Einsparung von Colistin beitragen?

Wie ist die aktuelle Resistenzlage in der Human- und Tiermedizin bezogen auf Colistin einzuschätzen?

Derzeit gibt es keine klinischen Grenzwerte, die eine Klassifizierung bakterieller Erreger von Tieren als resistent oder empfindlich gegen-

¹ Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

² Schweinegesundheitsdienst, Landwirtschaftskammer Niedersachsen, Hannover

³ Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Fachbereich Veterinärmedizin, FU Berlin

⁴ Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

⁵ Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

über Colistin erlauben. Gemäß den neuesten Angaben aus dem Nationalen Resistenzmonitoring GERM-Vet aus den Jahren 2014–2015 (Resistenzdaten zu tierpathogenen Bakterien) ist der MHK₉₀-Wert (= die minimalen Hemmkonzentrationen, bei denen mindestens 90 Prozent der untersuchten Bakterienisolate im Wachstum gehemmt oder abgetötet werden) bei *E.-coli*-Isolaten aus an Enteritis erkrankten Ferkeln von 4 mg/l im Zeitraum 2006/2007 auf 8 mg/l im Jahr 2015 angestiegen. Der Anteil von *E.-coli*-Isolaten mit erhöhten MHK-Werten von 4 mg/l betrug im Jahr 2015 bei den Isolat von Ferkeln 14,9 Prozent (20/134), von Läufern 14,6 Prozent (7/48) und von Mastschweinen 9,6 Prozent (7/73). Gemäß den Angaben aus GERMAP 2015 (Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland) liegt der Anteil von colistinresistenten *E.-coli*-Isolaten aus dem humanmedizinisch stationären Bereich weiterhin unter 1 Prozent. Das Resistenzniveau im ambulanten Bereich ist im Allgemeinen noch deutlich niedriger einzustufen.

Kann die Verwendung von Colistin beim Schwein die Resistenzlage in der Human- und Tiermedizin beeinflussen?

Jeder Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen in der Human- und Veterinärmedizin setzt die entsprechenden Bakterien einem Selektionsdruck aus, unter dem Bakterienisolate mit erhöhten MHK-Werten entstehen können. Im Fall von Colistin gibt es eine Vielzahl von Bakterien, die bereits intrinsisch resistent sind (z. B. die meisten Gram-positiven Bakterien, aber auch Gram-negative Bakterien, wie *Proteus* spp., *Serratia* spp. oder *Burkholderia* spp.). *E. coli* und andere Enterobacteriaceae, aber auch andere Bakterien, wie *Moraxella* spp. und *Aeromonas* spp., können Colistinresistenz erwerben. Hierzu gibt es zwei Möglichkeiten: 1. Sie entwickeln Mutationen in unterschiedlichen chromosomal lokalisierten Genen, die an der Lipopolysaccharidsynthese beteiligt sind und/oder 2. Sie erwerben mobile Colistin-Resistenzgene (*mcr*). Derzeit gibt es nur unzureichende Informationen darüber, wie häufig bei *E. coli* von Tieren mit erhöhten Colistin-MHK-Werten chromosomale Mutationen und/oder plasmidlokalisierte übertragbare *mcr*-Gene vorkommen. Resistenzplasmide können prinzipiell zwischen Bakterien der gleichen Spezies, aber auch unterschiedlicher Spezies und Genera übertragen werden. Bisherige Untersuchungen bei entsprechenden Isolat von Menschen und Tieren haben gezeigt, dass *mcr*-Gene zusammen mit anderen Resistenzgenen auf dem gleichen Plasmid vorkommen können. Daraus ergibt sich, dass *mcr*-Gene auch unter dem

Selektionsdruck, der auf der Anwendung anderer antimikrobieller Wirkstoffe als Colistin beruht, co-selektiert werden. Wenn *mcr*-positive *E. coli* zwischen Menschen und Tieren übertragen werden, so ist es grundsätzlich möglich, dass sie ihre *mcr*-Plasmide auch an andere Bakterien des jeweiligen neuen Wirts weitergeben. Daher ist eine gegenseitige Beeinflussung der Resistenzlage in der Human- und Veterinärmedizin durch den Einsatz von Colistin nicht auszuschließen.

Welche vorstellbaren Therapieoptionen könnten zur Einsparung von Colistin beitragen?

Andere antibakterielle Wirkstoffe als mögliche Alternativen zu Colistin

Das oben zitierte Anwendungsgebiet wird in gleicher oder ähnlicher Weise für verschiedene andere Arzneimittel mit antibakteriell wirksamen Inhaltsstoffen beansprucht. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die damit gemäß Zulassungsstatus grundsätzlich infrage kommenden Alternativen aus dem Bereich der antibakteriell wirksamen Stoffe.

Aus der Gruppe der **Aminoglykoside** könnten Neomycinsulfat und Paromomycinsulfat als Monopräparate über Futter oder Tränkwasser verwendet werden. Gentamicin steht nur als Bestandteil von Injektionspräparaten zur Verfügung und ist aufgrund der extrem langen Wartezeit von 146 Tagen nur sehr beschränkt einsetzbar. Spectinomycin ist als Injektionslösung in Monozubereitung und in fixer Kombination mit Lincomycin sowohl als Pulver zum Eingeben als auch als Injektionslösung verfügbar. Die Wirksamkeit oral verabreichter Aminoglykoside bleibt auf das Darmlumen beschränkt, da keine Resorption stattfindet. Liegen bei erkrankten Tieren bereits Symptome einer Enterotoxämie vor, so wird mit diesen Wirkstoffen keine ausreichende Wirkung mehr erzielt werden können. Ob die für Colistin beschriebene endotoxinbindende Wirkung den für diesen Wirkstoff gesehenen therapeutischen Vorteil begründet, bleibt zu prüfen.

Aus der Gruppe der **Penicilline** wird für Amoxicillin und Ampicillin – teilweise in Kombination mit Clavulansäure – das Indikationsgebiet „Darminfektionen verursacht durch entsprechend empfindliche Erreger“ beansprucht. Eine ausreichende klinische Wirksamkeit gilt in diesem Bereich als wenig belegt.

Die **Fluorchinolone** sollten aufgrund der Resistenzproblematik grundsätzlich *keine Alternativen* darstellen. Für sie gilt die WHO-Einstufung als „critically important“, was im Sinne eines „prudent use“ (umsichtige Verwendung) einen möglichst zurückhaltenden Einsatz bedeutet. Die Stoffe kommen somit erst dann ernsthaft als Alternativen infrage, wenn keine andere aussichtsreiche Therapieoption gegeben ist.

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff
Aminoglykoside	Gentamicinsulfat
	Neomycinsulfat
	Spectinomycinsulfat ¹
	Paromomycinsulfat
Aminopenicilline²	Amoxicillin-Natrium
	Amoxicillin-Trihydrat
	Ampicillin-Trihydrat
Fluorchinolone	Danofloxacinmesilat
	Enrofloxacin
	Marbofloxacin
Sulfonamide³	Sulfadimidin
Tetracycline	Chlortetracyclinhydrochlorid
	Oxytetracyclinhydrochlorid
	Tetracyclinhydrochlorid

¹ Teilweise in Kombination mit Lincomycinhydrochlorid

² Teilweise in Kombination mit Clavulansäure

³ Verfügbar als Monopräparate sowie in Kombination mit Trimethoprim

Tab. 1: Antimikrobielle Wirkstoffe als mögliche Alternativen für Colistin.

Schließlich böten sich mit **Sulfonamiden** bzw. Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen und **Tetracyclinen** weitere Alternativen. In Anbetracht der Resistenzlage können diese Stoffe jedoch nicht als eine wirkliche Lösung des Problems gesehen werden.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass **Colistin** bei Darminfektionen des Schweins – gerade mit systemischer Komponente (z. B. Coli-Enterotoxämie) – bezüglich der klinischen Wirksamkeit durchaus ein gewisses **Alleinstellungsmerkmal** aufweist. Valide Studien, die eindeutig ausweisen, dass Aminoglykoside oder auch Aminopenicilline keine dem Colistin in ihrer Wirksamkeit vergleichbare Alternative darstellen, fehlen jedoch.

Zinkoxid

In verschiedenen Ländern Europas wird Zinkoxid – zumeist präventiv – als Mittel gegen Darminfektionen eingesetzt. Die vergleichsweise großen Zinkoxiddosen, die an die Tiere verabreicht werden und letztlich in die Umwelt gelangen, müssen jedoch sehr kritisch gesehen werden. In Deutschland steht Zinkoxid für die orale Anwendung beim Schwein als Pulver zum Eingeben und als Zinkoxid enthaltende Arzneimittelvormischung zur Verfügung. Für die Prä-

parate werden als Indikationsgebiete die „Behandlung und Metaphylaxe von Darminfektionen, verursacht durch nicht invasive gegenüber Colistin empfindliche *E. coli*“ bzw. die „Vorbeugung gegen Diarrhö nach dem Absetzen“ angegeben. Für eine therapeutische Anwendung erkrankter Tiere durch den Tierarzt ist die Arzneimittelvormischung nicht zugelassen, sie darf nur zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln verwendet werden. Einer breiten Anwendung der Arzneimittelvormischung steht auch entgegen, dass die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln aus unterschiedlichen Gründen (u. a.

lassungen für Zinkoxid enthaltende Tierarzneimittel aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bilanz zu empfehlen. Die Vorteile von Zinkoxid zur Verhinderung von Durchfällen bei Schweinen würden die Risiken für die Umwelt nicht überwiegen; zudem bestehe im Moment ein nicht quantifizierbares Risiko einer Co-Selektion resistenter Bakterien.

Andere, nicht antibakteriell wirksame Stoffe

Die Datenlage bezüglich einer Nutzung anderer nicht antibakteriell wirksamer Stoffe bei Darminfektionen ist unzureichend. Es sei jedoch an-



Arbeitsgruppe Colistin – Schwein – (v.l.n.r.): Prof. Dr. Karl-Heinz Waldmann, Dr. Hendrik Nienhoff, Dr. Ute Tietjen, Prof. Dr. Manfred Kietzmann, Dr. Ilka Emmerich.

rechtliche Vorgaben bezüglich der Herstellung von Fütterungsarzneimitteln) in Deutschland praktisch nicht mehr erfolgt.

Es ist anzumerken, dass eine umfängliche Nutzung von Zinkoxid eine erhebliche Umweltbelastung darstellen würde. Würden alle in Deutschland produzierten Schlachtschweine während der ersten 14 Tage nach dem Absetzen entsprechend behandelt, ergäbe sich pro Jahr eine Menge von bis zu 1 000 Tonnen Zinkoxid, die an die Tiere verabreicht werden und damit letztlich in die Umwelt gelangen würde. Nach der Bodenschutz-Verordnung dürfen pro Jahr maximal 1 200 g Zink pro Hektar ausgebracht werden. Dies bedeutet, dass ein Ausbringen auf etwa 800 000 ha landwirtschaftlich genutzter Fläche eine komplette Ausschöpfung des Grenzwerts bedeuten würde. Obwohl Zinkoxid in verschiedenen europäischen Ländern bei Schweinen seit längerer Zeit in recht großem Umfang eingesetzt wird, erscheint dies gerade in Anbetracht der resultierenden Umweltbelastung als keine wirkliche Alternative. Entsprechende Bedenken bezüglich der Umweltbelastung veranlassten das Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) dazu, in seiner Sitzung vom 06. bis 08.12.2016 die Verweigerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Rücknahme der bestehenden Zu-

gemerk, dass verschiedene nicht steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) bei durch *E. coli* hervorgerufenen Infektionen eingesetzt werden können. So sind beispielsweise Flunixin, Ketoprofen und Meloxicam in Indikationsgebieten wie „Unterstützung einer geeigneten Antibiotikatherapie bei der Behandlung der puerperalen Septikämie und Toxämie“ bei unterschiedlichen Tierarten zugelassen. Ob diese Wirkstoffe auch bei entsprechenden Darminfektionen des Schweins sinnvoll angewendet werden könnten, um das pathophysiologische Geschehen positiv zu beeinflussen, bedarf des wissenschaftlich geführten Belegs.

Impfstoffe

Mit den teilweise erst seit kürzerer Zeit im Handel verfügbaren Muttertierimpfungen und Impfstoffen für Ferkel ist eine prophylaktische Behandlungsmöglichkeit gegeben, die wesentlich zur Antibiotikaeinsparung beitragen soll, deren Wirksamkeit allerdings infrage gestellt wird. Entsprechende Behandlungskonzepte sind zu entwickeln. Sowohl für durch *E. coli* vom Fimbrientyp F4 als auch Typ F18 bedingte Durchfälle bei Absetzferkeln steht ein Impfstoff zur Verfügung. Bei dem Impfstoff handelt es sich um einen Lebendimpfstoff, der in der ersten Lebenswoche oral verabreicht wird. Nach bisherigen Erfahrungen stellt die Anwendung des

Impfstoffs bei entsprechender Erregerlage (*E. coli* F4/F18) durchaus eine Alternative zur Colistinbehandlung bei *E. coli*-bedingten Absetzdurchfällen dar. Für die sog. Coli-Enterotoxämie, bedingt durch das Shiga Toxin STx2e einzelner *E. coli*-Stämme, steht ein Toxoidimpfstoff zur Verfügung, der in der ersten Lebenswoche intramuskulär injiziert wird. Der Impfstoff ist schon einige Jahre auf dem Markt und die Felderfahrungen sind positiv. Er ist in der Lage, die klinischen Erkrankungen deutlich zu reduzieren. Voraussetzung für den wirksamen Impfstoffeinsatz ist das Vorliegen des Shiga-Toxins in den entsprechenden *E. coli*-Stämmen. Bei beiden Impfstoffen ist vor dem Einsatz eine gezielte Diagnostik erforderlich, da durch die Impfung nur bestimmte *E. coli*-Stämme erfasst werden.

Diätetische Maßnahmen, Probiotika

Zahlreiche diätetische Maßnahmen (Verwendung von Säuerungsmitteln, Zusatzstoffe) werden vorgeschlagen, um die Darmflora zu stabilisieren und einen Schutz gegen Darminfektionen aufzubauen. Im Sinne einer *evidenzbasierten Medizin* machen derartige diätetische Maßnahmen den Einsatz von Colistin im entsprechenden Krankheitsfall nicht entbehrlich. Dennoch bieten sich in diesem Bereich verschiedene interessante Ansätze zur Einsparung von Antibiotika, die weitergehend untersucht werden müssen.

Fazit

Colistin stellt beim Schwein bezüglich der Behandlung von Darminfektionen, die durch *E. coli* verursacht sind, einen wichtigen und nach derzeitigem Kenntnisstand nicht einfach ersetzbaren antibakteriellen Wirkstoff dar. Mit zusätzlichen diätetischen Maßnahmen und der möglichen Anwendung von Impfstoffen bieten sich jedoch Möglichkeiten einer weiteren Reduzierung der Zahl von Fällen an, in denen eine antibakterielle Behandlung notwendig wird. Es sollte durch experimentelle und klinische Studien zusätzlich geprüft werden, ob andere antibakterielle Wirkstoffe oder eine kombinierte Verabreichung mit Wirkstoffen, die über andere Mechanismen in das Krankheitsgeschehen eingreifen (z. B. NSAIDs), eine weitere Minimierung der insgesamt beim Schwein verwendeten Colistinmenge bewirken können.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Manfred Kietzmann

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie,
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover,
Bünteweg 17, 30559 Hannover,
manfred.kietzmann@tiho-hannover.de