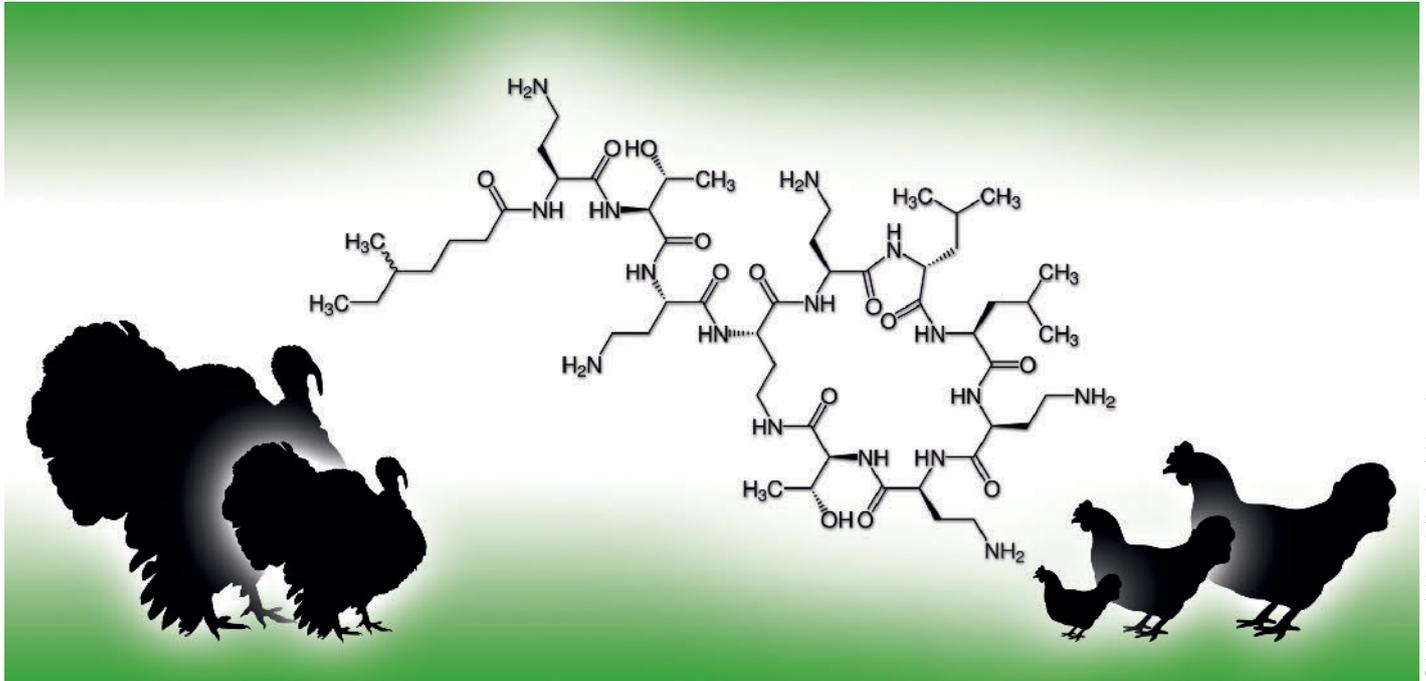


Anmerkungen zur Verwendung von Colistin beim Geflügel

Mögliche Alternativen und vorbeugende Maßnahmen

Manfred Kietzmann*, Christine Ahlers**, Thorsten Arnold***, Stefan Schwarz⁺ und Ilka Emmerich⁺⁺



Strukturformel des Colistins.

Vor dem Hintergrund der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur empfohlenen Beschränkung des Einsatzes von Colistin werden hier unter kritischer Würdigung der Resistenzlage mögliche Alternativen für Colistin beim Geflügel sowie vorbeugende Maßnahmen dargestellt. Allgemeine einführende Anmerkungen finden sich im Beitrag „Anmerkung zur Verwendung von Colistin beim Schwein“ (s. DTBl. 4/2018, S. 498–502 [1]).

Die Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zum Einsatz von Colistin (Beschränkung des Verbrauchs auf maximal 5 mg/kg PCU) bedeutet für die deutschen Tierärzte, dass im Vergleich zum Verbrauch im Jahr 2015 bzw. 2016 eine weitere Reduktion um etwa 50 bzw. 37 Prozent erreicht werden sollte. Der Begriff PCU steht für „Population Correction Unit“ und wurde im Rahmen des EU-Projekts ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) etabliert. Es berücksichtigt die Anzahl der im jeweiligen Mitglied-

staat lebenden Nutztiere, multipliziert mit der Körpermasse zum Zeitpunkt der Behandlung. Nach ESVAC-Angaben lag der Verbrauch von Colistin in Deutschland bis zum Jahr 2016 bei 7,9 mg/kg PCU, was gegenüber 2013 (ca. 15 mg/kg PCU) bereits eine sehr deutliche Verminderung bedeutet.

Beim Geflügel wird Colistin überwiegend oral über das Tränkwasser verabreicht. Das beanspruchte Anwendungsgebiet ist eine „Behandlung und Metaphylaxe von gastrointestinalen Infektionen, hervorgerufen durch nicht invasive *Escherichia (E.) coli*, die gegenüber Colistin empfindlich sind“. In der Praxis stellt Colistin in der Regel den Wirkstoff der Wahl bei durch invasive *E. coli* verursachte Darmerkrankungen mit septikämischer Verlaufsform dar. Nach Information aus dem Antibiotikamonitoring der QS – Qualität und Sicherheit GmbH wurde 2015 von den etwa 82 t Colistin, die insgesamt an Tierärzte abgegeben wurden, etwa 41 Prozent beim Geflügel angewendet.

Aus dem aktuellen Sachverhalt ergeben sich 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 Geflügel 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?

Hierzu sei auf die bereits veröffentlichten Ausführungen verwiesen [1,2]. Gemäß den neuesten Angaben aus dem Nationalen Resistenzmonitoring GERM-Vet (Resistenzdaten zu tierpathogenen Bakterien) aus dem Jahr 2016 betrug der Anteil von *E.-coli*-Isolaten mit erhöhten

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

** Geflügelgesundheitsdienst Thüringen, Victor-Goerttler-Straße 4, 07745 Jena

*** Tierärztliche Gemeinschaftspraxis Dres. Arnold, Barth

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

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

MHK-Werten von 4 mg/l im Jahr 2016 bei den Isolaten von Puten (n = 96) 8,3 Prozent. Bei Jung- und Legehennen (n = 132) sowie bei Masthähnen und Masthahnküken (n = 77) wurden dagegen keine Isolate mit MHK¹-Werten von 4 mg/l gefunden. Die entsprechenden MHK₉₀-Werte² für *E. coli* lagen für Isolate von Puten, Jung- und Legehennen sowie Masthähnen und Masthahnküken jeweils bei 0,5 mg/l. Dieser Wert wurde auch im Jahr 2015 ermittelt und entspricht den bereits in den Jahren 2006/2007 ermittelten MHK₉₀-Werten für *E. coli*-Isolate der betreffenden Tierarten und Nutzungsrichtungen.

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

Es gibt eine Vielzahl von Bakterien, die intrinsisch resistent gegenüber Colistin sind (z. B. die meisten grampositiven Bakterien, aber auch gramnegative Bakterien, wie *Proteus* spp., *Serratia* spp. oder *Burkholderia* spp.). Einige Enterobacteriaceae, aber auch andere Bakterien wie *Moraxella* spp. und *Aeromonas* spp., können Colistinresistenz durch Mutationen in unterschiedlichen chromosomal lokalisierten Genen, die an der Lipopolysaccharid-synthese beteiligt sind, oder durch Aufnahme mobiler Colistin-Resistenzgene (*mcr*-Gene) erlangen. Derzeit gibt es nur unzureichende Informationen darüber, wie häufig bei *E. coli* von Tieren mit erhöhten Colistin-MHK-Werten chromosomale Mutationen und/oder plasmid-lokalisierte übertragbare *mcr*-Gene vorkommen. Resistenzplasmide können prinzipiell zwischen Bakterien der gleichen Spezies, aber auch unterschiedlicher Spezies und Genera übertragen werden. Bisherige Untersuchungen bei entsprechenden Isolaten 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.

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 Zulas-

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe für Hühner und Puten
Aminoglykoside	Neomycinsulfat, Spectinomycinsulfat ¹
Aminopenicilline ²	Amoxicillin-Trihydrat
Fluorchinolone	Danofloxacinmesilat, Enrofloxacin
Sulfonamide ³	Sulfaclozin, Sulfadimethoxin, Sulfadimidin, Sulfamethoxazol
Tetracycline	Chlortetracyclinhydrochlorid, Doxycyclinhydrochlorid, 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

sungsstatus grundsätzlich infrage kommenden Alternativen aus dem Bereich der antibakteriell wirksamen Stoffe.

Basierend auf Erfahrungen aus der Praxis ist Neomycin aus der Gruppe der **Aminoglykoside** im beanspruchten Indikationsgebiet eine im Vergleich zu Colistin schwächere Wirksamkeit zuzuschreiben. Spectinomycin ist für die Anwendung beim Geflügel in fixer Kombination mit Lincomycin als Pulver zur Behandlung über das Tränkwasser verfügbar. Obwohl die Wirksamkeit oral verabreichter Aminoglykoside auf das Darmlumen beschränkt bleibt, da keine Resorption stattfindet, ist das beanspruchte Indikationsgebiet die „Behandlung und Metaphylaxe von chronischer Atemwegserkrankung (CRD), die durch gegenüber Lincomycin und Spectinomycin empfindliche *Mycoplasma gallisepticum* und *E. coli* hervorgerufen wird und mit einer niedrigen Mortalitätsrate einhergeht“. Es ist davon auszugehen, dass bei septikämischem Erkrankungsverlauf mit den Spectinomycin enthaltenden Arzneimitteln keine ausreichende Wirkung mehr erzielt werden kann.

Aus der Gruppe der **Penicilline** wird für Amoxicillin auch das Indikationsgebiet „Darminfektionen verursacht durch entsprechend empfindliche Erreger“ beansprucht. Auch hier gilt eine ausreichende klinische Wirksamkeit nach Erfahrung der Praxis als wenig belegt. In GERM-Vet wird Ampicillin als Stellvertreter für die Gruppe der Aminopenicilline getestet. Entsprechende Prozentwerte gelten auch für Amoxicillin. Die Daten aus GERM-Vet zeigen für das Jahr 2016 einen Anteil Ampicillin-resistenter *E. coli* von Puten von 43,7 Prozent, von Jung- und Legehennen von 20,5 Prozent und von Masthähnen und Masthahnküken von 35,1 Prozent.

Die **Fluorchinolone** stellen aufgrund der Resistenzproblematik grundsätzlich **keine Alternativen** dar. Für sie gilt die WHO-Einstufung als „critically important“, was im Sinne eines besonders verantwortungsvollen Einsatzes

(„prudent use“) einen möglichst zurückhaltenen Einsatz bedeutet. Diese Wirkstoffklasse kommt somit erst dann ernsthaft als Alternative infrage, wenn keine andere aussichtsreiche Therapieoption gegeben ist.

Schließlich böten sich mit **Sulfonamiden** bzw. Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen und **Tetracyclinen** weitere Alternativen. In Anbetracht der Resistenzlage können diese Stoffe nur teilweise als eine wirkliche Lösung des Problems gesehen werden. Aus der Praxis wird für Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen über eine vergleichsweise günstige Resistenzlage berichtet. Daten aus GERM-Vet zeigen jedoch für das Jahr 2016 einen Anteil Sulfonamid-Trimethoprim-resistenter *E. coli* von Puten von 13,5 Prozent, von Jung- und Legehennen von 3,8 Prozent und von Masthähnen und Masthahnküken von 16,9 Prozent. Die entsprechenden Daten für Tetracyclin-resistente *E. coli* von Puten, Jung- und Legehennen sowie Masthähnen und Masthahnküken betragen 25,0 Prozent, 21,2 Prozent sowie 18,2 Prozent. Oxytetracyclin wird in verschiedenen europäischen Ländern, in denen Colistin nicht zugelassen ist, beim Geflügel bei *E. coli*-Infektionen verwendet.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass **Colistin** bei Darminfektionen von Huhn und Pute gerade bei septikämischem Verlauf bezüglich der klinischen Wirksamkeit ein gewisses **Alleinstellungsmerkmal** aufweist. Valide Studien, die eindeutig ausweisen, dass Aminoglykoside, Aminopenicilline, Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen oder Tetracycline eine dem Colistin in ihrer Wirksamkeit vergleichbare Alternative darstellen können, fehlen leider.

Andere nicht antibakteriell wirksame Stoffe

Für verschiedene Behandlungsoptionen fehlt einerseits der klare Nachweis einer klinischen Wirksamkeit. Andererseits gestattet die arzneimittelrechtliche Lage keine Anwendung, da

¹ MHK: minimale Hemmkonzentration

² MHK₉₀-Wert: die minimale Hemmkonzentration, bei der mindestens 90 Prozent der untersuchten Bakterienisolate im Wachstum gehemmt oder abgetötet werden.

viele der jeweils infrage kommenden Arzneimittel keine Zulassung für die Anwendung beim Geflügel haben und somit umgewidmet werden müssten. Dies ist jedoch aufgrund der festzusetzenden Wartezeit (28 Tage für essbare Gewebe, 7 Tage für Eier) nicht realisierbar.

Dennoch sei angemerkt, dass nicht steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) bei durch *E. coli* hervorgerufene Infektionen eine interessante Behandlungsoption darstellen könnten. So finden Wirkstoffe wie Flunixin, Ketoprofen oder Meloxicam in Indikationsgebieten wie „Unterstützung einer geeigneten Antibiotikatherapie bei der Behandlung der puerperalen Septikämie und Toxämie“ bei unterschiedlichen Tierarten Anwendung. Ob diese Wirkstoffe auch bei entsprechenden Darminfektionen des Geflügels erfolgreich angewendet werden könnten, um das pathophysiologische Geschehen positiv zu beeinflussen, bedarf noch des wissenschaftlich geführten Belegs.

Impfstoffe

Ob eine Übertragung maternalen Antikörper von gegen *E. coli* geimpften Elterntieren auf das Ei erfolgt, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Eine Impfung, wie sie bei Mastelertieren und Legehennen mit stallspezifischen Vakzinen

häufiger durchgeführt wird, kann bei Broilern wegen der begrenzten Mastzeit der Tiere nicht Erfolg versprechend sein.

Diätetische Maßnahmen, Probiotika

Zahlreiche diätetische Maßnahmen (Verwendung von Säuerungsmitteln, Zusatzstoffen) 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 Geflügel bezüglich der Behandlung von Darminfektionen, die durch *E. coli* verursacht sind, einen wichtigen und nach derzeitigem Kenntnisstand kaum zu ersetzenden antibakteriellen Wirkstoff dar. Mit zusätzlichen diätetischen Maßnahmen bieten sich in begrenztem Umfang Möglichkeiten einer weiteren Reduzierung der Zahl von Fällen an,

in denen eine antibakterielle Behandlung notwendig wird. Es sollte durch experimentelle und klinische Studien geprüft werden, ob andere Wirkstoffe, die über andere Mechanismen in das Krankheitsgeschehen eingreifen (z. B. NSAIDs), eine weitere Minimierung der insgesamt beim Geflügel verwendeten Colistinmenge bewirken können.

Literatur

- [1] Kietzmann M et al. (2018): Anmerkungen zur Verwendung von Colistin beim Schwein – Mögliche Alternativen und vorbeugende Maßnahmen. DTBl. 4: 498–502.
- [2] Emmerich I, Drees M (2016): Neubewertung von Colistin durch übertragbares Resistenzgen. DTBl. 11: 1644–8.

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