

Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in Lebensmitteln und Umwelt

(Stand: Juli 2002)

Jahrzehntlang währten sich die Menschen vor bakteriellen Infektionen sicher, da sie mit Antibiotika wirksam behandelt werden konnten. Zwar wurden die Krankheitserreger rasch gegen jedes Antibiotikum resistent, aber die Forschung fand stets genügend neue Wirkstoffe. Heute verlangsamt sich die Entwicklung neuer Antibiotika. Einige Krankheitserreger weisen bereits Resistenzen gegen fast alle verwendeten Antibiotika auf und es besteht die Gefahr, dass sie auch gegen die noch wirksamen Medikamente resistent werden. In diesem Fall könnten Infektionskrankheiten nicht mehr mit Antibiotika behandelt werden.

Zunächst waren mehrfachresistente Keime nur im medizinischen Bereich (Human- und Veterinärmedizin) ein Problem. In letzter Zeit wurden sie jedoch auch in Lebensmitteln gefunden, vor allem in Milch- und Fleischprodukten, aber auch im Honig. Resistente Keime entstehen in der Tierhaltung, wo Antibiotika häufig eingesetzt werden. Sie können aber auch bei der Verarbeitung in das Lebensmittel gelangen, z.B. in Krankenhausküchen. Generell sind die meisten Keime in Lebensmitteln relativ harmlos. Jedoch können sie ihre Resistenzen an andere Keime weitergeben, z.B. an Keime der menschlichen Darmflora oder auch an Krankheitserreger.

In die Umwelt gelangen resistente Keime durch die Ausscheidungen von Mensch und Tier. Auf diesem Weg gelangen sie ins Abwasser, in den Klärschlamm und in die Gülle und werden weiträumig in der Umwelt verteilt. Mit den Lebensmitteln ist sogar eine internationale Verbreitung möglich. Daher sollten Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotika-Resistenzen alle Einsatzbereiche umfassen und international abgestimmt sein.

1. Entwicklung und Klassifizierung von Antibiotika

Generell definiert man Antibiotika als Substanzen, die Mikroorganismen hemmen oder töten, die aber keine Enzyme sind. Ursprünglich wurden darunter nur Substanzen verstanden, die von Mikroorganismen gebildet werden, heute zählen auch antibiotisch wirksame Substanzen aus Pflanzen und Tieren dazu.

Das erste Antibiotikum wurde 1929 durch unsaubere Arbeit entdeckt – eine Laborkolonie von Staphylokokken war verschimmelt. Durch diesen Unglücksfall konnte A. Fleming beobachten, dass die Staphylokokken rund um die Schimmelpilze nicht wachsen konnten. Er führte das auf eine Ausscheidung der Schimmelpilze zurück und nannte diese Substanz Penicillin, nach *Penicillium notatum*, dem Pilz in seinem Labor. Diese Ergebnisse wurden zunächst kaum beachtet, obwohl Staphylokokken wichtige Erreger von Wundinfektionen sind. Erst während des zweiten Weltkrieges, als der Bedarf an Medikamenten gegen Wundinfektionen drastisch anstieg, wurde ein produktionsreifes Syntheseverfahren für Penicillin entwickelt.

Damit begann die Ära der Antibiotika-Forschung: Bis 1961 wurden rund 500 Antibiotika natürlichen Ursprungs entdeckt, 1972 kannte man bereits über 4000. Heute rechnet man mit ca. 8000 Wirkstoffen. Dazu sind weitere 3000 antibiotisch wirksame Substanzen aus anderen Organismengruppen (z.B. Flechten, Algen, höhere Pflanzen) zu zählen. Jährlich kommen schätzungsweise 300 neue Verbindungen hinzu. Von der riesigen Zahl werden nur wenige kommerziell genutzt. So werden nur rund 120 Verbindungen durch Fermentation hergestellt, weitere 50 werden nach der Fermentation noch chemisch modifiziert. Außerdem werden einige Antibiotika heute auf rein synthetischem Weg hergestellt. Einige Antibiotika wirken selektiv gegen bestimmte Erreger, andere haben ein weites Wirkungsspektrum (Breitband-Antibiotika).

Nach ihrer chemischen Struktur unterscheidet man z.B.:

- Kohlenhydrat-Antibiotika (Aminoglykoside, z.B. Streptomycin)
- Makrocyclische Lactone (Macrolide)
- Chinone (z.B. Tetracycline)
- Aminosäuren- und Peptid-Antibiotika (β -Lactam-Antibiotika, veraltet: Penicilline)
- Glykopeptid-Antibiotika (z.B. Vancomycin, Avoparcin)
- aromatische Antibiotika (z.B. Chloramphenicol).
- Sulfonamide

2. Einsatz von Antibiotika

Schätzungen zufolge wurden in den letzten 50 Jahren mehr als 1 Mio. t Antibiotika in die Biosphäre freigesetzt. In Europa (EU plus Schweiz) wurden 1999 rund 13.000 t Antibiotika verbraucht (Tabelle 1). Davon entfielen mit 65% der größte Teil auf die Humanmedizin. In der Veterinärmedizin wurden ca. 29% eingesetzt, vor allem Tetracycline (66%), Makrolide (12%) und β -Lactame (9%). Nur 6% wurden als Leistungsförderer (Erklärung s.u.) verwandt. Dieser Anteil hat sich im Zeitraum 1997-1999 halbiert, was auf die Rücknahme der EU-Zulassung einiger Antibiotika zurückzuführen ist (vgl. Abschnitt 7.2).

Tabelle 1: Einsatz von Antibiotika in Europa (EU plus Schweiz) 1997-1999, aufgeteilt nach dem Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin sowie als Leistungsförderer (Quelle: European Federation of Animal Health 2000)

Zeitraum	Einsatz von Antibiotika in							
	Humanmedizin		Veterinärmedizin		Leistungsförderer		Gesamt	
	t	%	t	%	t	%	T	%
1997	7659	60	3494	27,5	1599	12,5	12752	100
1999	8528	65	3902	29	786	6	13216	100
Veränderung (1997-1999)		+ 11,8		+ 11,6		- 51		+ 10

In der **Humanmedizin** haben Antibiotika vielen schweren Infektionskrankheiten – wie bakteriellen Hirnhautentzündungen, Lungenentzündungen, Tuberkulose, Diphtherie, Scharlach, Harnwegsentzündungen oder Abszessen – ihren Schrecken genommen.

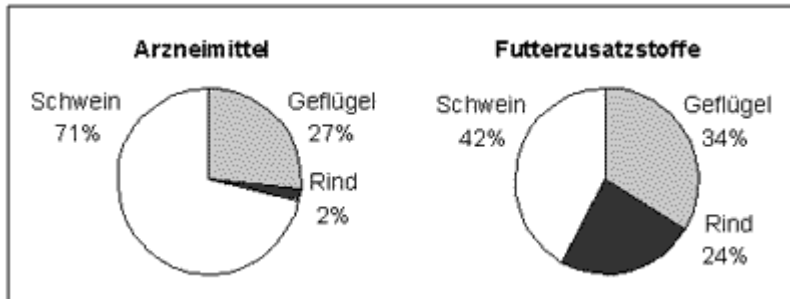
Auch in der **Veterinärmedizin** werden Antibiotika häufig angewendet, z.B. bei Therapie und Prophylaxe von Infektionskrankheiten wie Durchfällen, Lungenentzündungen, Haut- und Ohrenabszesse oder Euterentzündungen beim Milchvieh. Bei einigen Verfahrensschritten werden therapeutische Antibiotika auch prophylaktisch im ganzen Bestand eingesetzt, um eine bekannte Gefahr für die Gesundheit der Tiere zu vermeiden. Beispiele sind die Behandlung von Hühnern gegen Darminfektionen (Erreger: Coccidien) oder von Ferkeln, die aus verschiedenen Betrieben für die Mast zusammengestellt werden. Aus praktischen Gründen werden die Medikamente häufig dem Futter oder dem Trinkwasser zugesetzt. Kritisch ist dabei, dass auch nicht erkrankte Tiere behandelt werden und dass die Wirkstoffe womöglich in zu geringer Dosierung und zu lange gegeben werden.

Die meisten therapeutischen Antibiotika werden in der Schweine- und Geflügelhaltung eingesetzt (Abb. 1). Daten zum therapeutischen Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung sind derzeit nur für einige Regionen in Deutschland erhoben worden. Schätzungen existieren für den "Schweinegürtel", sechs Landkreise in Niedersachsen mit hohem Viehbesatz: Dort wurden 1997 knapp 76 t Reinwirkstoffe eingesetzt. Die Tetracycline nahmen mit über 50% den Hauptanteil ein, gefolgt von Sulfonamiden (19%). Beide Wirkstoffe werden hauptsächlich in der Schweinemast eingesetzt. An dritter Stelle stehen die Aminoglykoside (9%), die vor allem in der Geflügelmast Verwendung finden.

Antimikrobielle Leistungsförderer werden dem Futter beigemischt. Sie werden in geringeren Dosierungen als bei der therapeutischen Indikation eingesetzt, da die Keime nicht vollständig abgetötet werden sollen. Ziel ist lediglich, die Zusammensetzung der Keimflora zu verschieben und so im Verdauungstrakt der Tiere ein günstigeres Keimmilieu zu schaffen. Dann können die Tiere das Futter besser verwerten und wachsen schneller. Neben den antimikrobiellen Wirkstoffen gibt es eine

Reihe weiterer Leistungsförderer, z.B. probiotisch wirksame Keime.

Abb. 1: Anteil der Fütterungsarzneimittel (insgesamt 75.982 kg Wirkstoff) und der Futterzusatzstoffe (insgesamt 112.069 kg Wirkstoff) im Gebiet Weser-Ems 1997, aufgeschlüsselt nach Tierart (Quelle: Winckler und Grafe 2000).



Gelegentlich werden Antibiotika auch in der Phytomedizin angewendet. Zum Beispiel wird Streptomycin gegen Erwinien eingesetzt, die bei Obstbäumen den Feuerbrand auslösen. In Deutschland ist diese Anwendung nicht zugelassen. Gegenüber anderen Pflanzenschutzmitteln haben Antibiotika den Vorteil, dass sie selektiv gegen den Erreger wirken und für Warmblüter und Nutzinsekten nur wenig toxisch sind.

Auch in der Lebensmittelherstellung werden Antibiotika eingesetzt. Z.B. wird Käse in einigen Ländern oberflächlich mit Natamycin behandelt. Dies dient der Verhinderung von Schimmelpilzwachstum, ist jedoch umstritten.

3. Antibiotika-Resistenzen in Mikroorganismen

Mikroorganismen können sich gegen Antibiotika schützen, indem sie Resistenzen entwickeln. Diese Resistenzen entstehen durch die Mutation von Genen und sind im Erbgut verankert. Sie können daher an die nächste Generation weitergegeben werden. Anders als höhere Lebewesen, können Mikroorganismen einzelne Gene aber auch über Artgrenzen hinweg weitergeben.

3.1. Entstehung von Resistenzen

Einige Resistenzen sind bereits in natürlicher Umgebung entstanden, weil sich die Antibiotika-Produzenten vor den eigenen Produkten schützen mussten. Aber auch Bakterien, die mit den Produzenten eng zusammenleben, entwickelten Resistenzen. Z.B. sind bei Bodenbakterien (v.a. Actinomyceten) parallel zur Evolution der Antibiotika-Produktion auch einige Resistenzen entstanden.

In weit größerem Umfang entstehen Resistenzen aber durch die Anwendung von Antibiotika durch den Menschen, insbesondere wenn sie in zu geringer Dosierung oder nicht lange genug eingesetzt werden. Denn dann können einige Keime die Behandlung überleben und sich nach und nach anpassen. Ist eine Resistenz einmal erworben, geht sie nur sehr langsam wieder verloren.

Resistenzen gegen Antibiotika beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen: Einige Keime bilden eine undurchlässige Zellwand, andere scheiden das Antibiotikum aktiv aus. Dabei bleibt der Wirkstoff in der Regel unverändert. Dagegen kann das Antibiotikum durch die Bildung von Enzymen aber auch abgebaut oder zumindest verändert und unwirksam gemacht werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Wirkorte (Targets) in der Zelle zu verändern. Wichtige Wirkorte in der Zelle sind z.B. die Zellwand-Biosynthese, die Membranen, die Prozesse zum Ablesen der Erbinformation und der Atmungsstoffwechsel.

Kreuzresistenzen

Meist gibt es mehrere Antibiotika, die am selben Wirkort ansetzen. Bildet ein Bakterium eine Resistenz gegen eines dieser Antibiotika, werden die anderen Antibiotika ebenfalls wirkungslos. So kann z.B. ein Antibiotikum der Humanmedizin wirkungslos werden, wenn in der Tierhaltung ein anderes

Antibiotikum mit demselben Wirkmechanismus eingesetzt wird. Ein wichtiges Beispiel dafür ist die Kreuzresistenz Avoparcin-Vancomycin (vgl. Abschnitt 4.2).

3.2. Selektion und Weitergabe von Resistenzen

Beim Einsatz von Antibiotika werden vorhandene Resistenzen selektiert. Das bedeutet: Die sensiblen Keime sterben ab, während die resistenten Keime überleben und sich vermehren können. So kann ein einziges resistentes Bakterium, das eine Antibiotika-Behandlung überlebt, rasch eine ganze Population resistenter Keime produzieren. Generell erfolgen Auslese, Anreicherung und Ausbreitung resistenter Bakterien umso schneller, je häufiger ein Antibiotikum in einer Region eingesetzt wird. Anders als bei höheren Lebewesen, können Mikroorganismen Teile ihrer Erbsubstanz auch zwischen verschiedenen Arten austauschen. Auf diese Weise können Resistenz-Gene aus harmlosen Keimen auch in Krankheitserreger gelangen. Dafür bestehen mehrere Möglichkeiten:

Horizontaler Gentransfer zwischen verschiedenen Arten

Zwei Bakterien lagern sich aneinander und bilden eine Plasmabrücke (Konjugation). Durch diese Plasmabrücke werden mobile Elemente der Erbsubstanz übertragen, nämlich Plasmide und Transposons. Plasmide sind ringförmige Moleküle von Erbsubstanz, die in der Zelle frei vorliegen; Transposons werden als "springende Gene" bezeichnet und sind Teil der chromosomalen Erbsubstanz. Der horizontale Gentransfer ist besonders häufig, wenn viele Bakterien an einer Stelle vorkommen und eine Mischbiozönose bilden, z.B. im Darm, auf Schleimhäuten, im Abwasser und in Biofilmen (Lebensgemeinschaft von Mikroorganismen z.B. an der Innenwand von Wasserrohren).

Aufnahme freier Erbsubstanz (Transformation)

Außerdem können Bakterien auch freie Erbsubstanz aufnehmen. Dies kann zum Beispiel im Darm von Bedeutung sein, wenn die Zellen durch die Verdauung zerstört werden und Teile der Erbsubstanz noch unbeschädigt sind. Welchen Umfang diese Prozesse haben, ist derzeit jedoch noch nicht abzuschätzen.

3.3. Verlust von Resistenz-Genen

Noch ist unklar, ob und wie schnell resistente Keime oder Resistenz-Gene wieder verschwinden werden, wenn der Einsatz von Antibiotika reduziert wird. Gerade auch in bakteriellen Mischpopulationen, die für die Weitergabe von Resistenzen über Artgrenzen hinweg eine entscheidende Rolle spielen, ist das noch kaum untersucht. Insbesondere liegen auch zum horizontalen Gentransfer in der menschlichen Darmflora noch wenige Daten vor.

4. Resistenzentwicklung

4.1. Resistenzentwicklung bei einigen Keimarten

Die meisten Daten besitzen wir von Bakterien, die als Lebensmittelvergifter gelten. Ein Teil dieser Arten stammt vom Tier selbst, ein Teil auch aus der Umwelt oder vom Menschen.

Die verschiedenen **Salmonellen**-Arten zeigen ganz unterschiedliche Reaktionen im Resistenzgeschehen. Der häufigste Typ (*Salmonella Enteritidis*) stammt im Wesentlichen vom Huhn und entwickelt nur selten eine Resistenz. Dagegen zeigt *Salmonella Typhimurium*, der vor allem bei Schweinen und Kälbern vorkommt, eine sehr rasche Resistenzentwicklung: In fast allen Ländern kommen bereits gegen Tetracyclin resistente Stämme von *S. Typhimurium* vor. Ein spezieller Stamm, der Stamm DT 104, hat sogar Vielfachresistenzen gegen die meisten der gebräuchlichen Antibiotika gebildet: gegen Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide, Ampicillin und Streptomycin, neuerdings auch gegen Fluorchinolone. Dieser Stamm geht von England aus, in Deutschland konnte sich dieser Stamm bisher nicht verbreiten.

Escherichia coli lebt ausschließlich im Darm von Säugetieren und dient seit langem als Indikator für fäkale Verunreinigungen in der Lebensmittelmikrobiologie. Außerdem kann *E. coli* bei Mensch und Tier sogenannte Toxi-Infektionen auslösen. Das sind Infektionen, die mit einer Schädigung durch mikrobielle Gifte einhergehen. *E. coli* bildet häufig Resistenzen gegen Tetracycline und andere häufig

verwendete Antibiotika.

Enterokokken sind ebenfalls Darmbewohner, die gesunden Erwachsenen nicht schaden, aber für abwehrgeschwächte Personen gefährlich sein können. Enterokokken kommen regelmäßig in fermentierten Lebensmitteln vor, die aus Rohmilch oder rohem Fleisch hergestellt werden, z.B. Rohmilchkäse und Rohwürste. Enterokokken werden auch als "genetische Drehscheibe" bezeichnet, weil sie Antibiotika-Resistenzen sehr rasch übernehmen und sie auch rasch weitergeben. Dieser Austausch funktioniert mit fast allen anderen Darmbakterien, also z.B. mit Enterobakterien, Milchsäurebakterien, Listerien, Clostridien, Staphylokokken u.a.. Enterokokken sind häufig multiresistent – sie tragen bis zu 14 verschiedene Resistenzen gegen die gängigen Antibiotika. Gegen diese Keime helfen nur noch sogenannte Reserve-Antibiotika, z.B. Vancomycin (vgl. Abschnitt 4.2).

Staphylokokken sind normale Haut- und Schleimhautbewohner von Tieren und Menschen. Gelangen sie in Wunden, können sie Wundinfektionen hervorrufen. Weltweit treten zunehmend multiresistente Stämme auf. In einigen Ländern wurden bereits Keime gefunden, die sogar gegen Reserve-Antibiotika resistent waren, z.B. gegen Vancomycin (vgl. Abschnitt 4.2). In der Veterinärmedizin sind Staphylokokken z.B. als Erreger von Euterentzündungen beim Milchvieh von Bedeutung.

4.2. Resistenzentwicklung gegen einige Antibiotika-Gruppen

β-Lactam-Antibiotika (Penicilline)

Penicilline sind eine Gruppe von Substanzen aus der Kulturflüssigkeit verschiedener Schimmelpilze (*Penicillium species*). Sie blockieren ein Enzym, das in wachsenden Bakterien zum Aufbau der Zellwand benötigt wird. Schon bald nach der ersten klinischen Verwendung in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts fand man Bakterien, die gegen Penicillin resistent geworden waren. Sie bildeten ein Penicillin-abbauendes Enzym, die Penicillinase. Diese Entwicklung konnte z.B. bei *Staphylococcus aureus*, einem wichtigen Erreger von Wundinfektionen beobachtet werden: 1944 waren noch fast alle Stämme gegen das neue Medikament empfindlich, 1950 nur noch 30%. Daraufhin wurde das Penicillin chemisch modifiziert, so dass es von der Penicillinase nicht mehr abgebaut wird. Allerdings haben einige Stämme von *S. aureus* bereits den Wirkort verändert, so dass bei ihnen Penicilline generell unwirksam geworden sind und auf andere Wirkstoffe zurückgegriffen werden muss.

Glykopeptid-Antibiotika (Avoparcin, Vancomycin)

Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin oder Teicoplanin werden in der Humanmedizin als Reserve-Antibiotika eingesetzt, wenn Infektionen mit gängigen Antibiotika nicht behandelt werden können. Ein wichtiges Beispiel sind Enterokokken, die jedoch in zunehmendem Maß auch gegen Glykopeptid-Antibiotika resistent werden. Dafür sind zwei Ursachen verantwortlich: Zum einen der ungezielte Einsatz in der Humanmedizin und zum anderen die Anwendung strukturverwandter Glykopeptide als Leistungsförderer in der Tierernährung.

Ein wichtiges Beispiel ist Avoparcin: Dieser Wirkstoff war in Deutschland bis 1995 als Wachstumsförderer bei Hühnern und Schweinen zugelassen. Im Darm der Tiere wurden Enterokokken gefunden, die eine Kreuzresistenz gegen Avoparcin und Vancomycin gebildet hatten. Auch in der Darmflora von Konsumenten fand man diese Keime. Seit dem Verbot hat ihr Vorkommen deutlich abgenommen: 1994 wurden noch in allen Proben von im Handel befindlichen Geflügel resistente Keime gefunden. Dieser Anteil lag 1997 bei einem Viertel.

Fluorchinolone

Fluorchinolone sind in Deutschland seit 1983 für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin zugelassen. Sie gelten ebenfalls als Reserve-Antibiotika. In der Tierhaltung werden sie vor allem bei Geflügel angewandt. Seit etwa 10 Jahren wird ein Anstieg der Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen beobachtet. Ein Beispiel ist *Campylobacter*, der beim Tier selten Erkrankungen auslöst, beim Menschen jedoch schwere Magen-Darm-Infektionen hervorrufen kann. Die Resistenzlage ist regional sehr unterschiedlich: In Dänemark wurden kaum resistente Keime gefunden, in England jedoch bei rund 11% des Geflügels und bei 20% der Menschen. In Deutschland sind die Werte mit ca. 40% bei Geflügel und beim Menschen relativ hoch.

5. Rückstände und Keimbelastung in Lebensmitteln tierischer Herkunft

5.1. Antibiotika-Rückstände in Lebensmitteln

Grundsätzlich sollen unnötige Kontakte des Menschen mit Antibiotika vermieden werden, wie bei jedem anderen Arzneimittel auch. Daher muss nach der Anwendung eines Antibiotikums in der Tierhaltung eine Wartezeit eingehalten werden. Während dieser Wartezeit wird der Wirkstoff im Tier umgebaut oder er wird unverändert wieder ausgeschieden. Erst danach darf z.B. die Milch wieder getrunken oder das Tier geschlachtet und verzehrt werden.

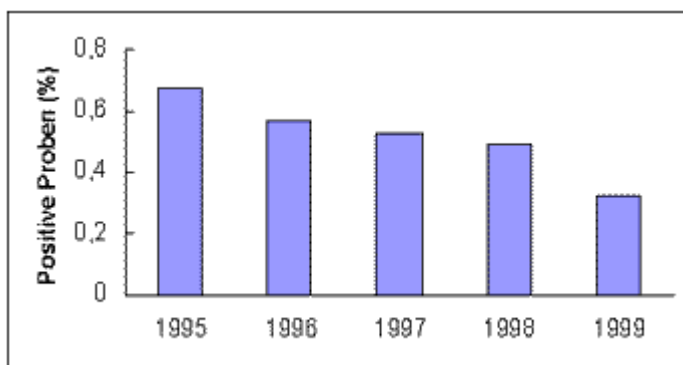
Grundsätzlich gilt: Antibiotika werden in Lebensmitteln nur sehr selten gefunden (Tabelle 2) und der Anteil positiver Befunde geht stetig zurück (Abb. 2). Diese Einschätzung beruht auf Untersuchungen im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplanes (vgl. Abschnitt 7.4). Noch seltener als in den amtlichen Proben sind Antibiotika-Rückstände in der Gesamtmenge der Lebensmittel. Denn die Probennahme erfolgt nicht repräsentativ, sondern gezielt, um eine unzulässige oder vorschriftswidrige Verwendung von Antibiotika aufzuspüren. Dies gilt z.B. auch für den Fall, dass ein zugelassenes Tierarzneimittel ohne Verschreibung durch einen Tierarzt angewendet wird. Daher werden u.a. örtliche und regionale Gegebenheiten und auch Hinweise berücksichtigt. Mithin ist mit einer größeren Anzahl an positiven Rückstandsbefunden zu rechnen, als bei einer zufälligen Auswahl der Proben.

Tabelle 2: Antibiotika-Rückstände in verschiedenen Tierarten 1998 und 1999. Die Untersuchungen wurden im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplanes durchgeführt (Quelle: BgVV 1999)

Tierart	Anzahl der Proben		Proben mit Antibiotika-Rückständen (%)	
	1998	1999	1998	1999
Kälber	678	512	0,59	0,59
Mastrinder	1869	1851	-	0,05
Kühe	866	1044	0,23	0,29
Schweine	5251	6229	0,51	0,37
Schafe	108	150	-	0,67
Masthähnchen	743	735	0,54	-
Truthühner	526	409	2,48	1,47
Honig	53	103	1,89	0,97

Auch die Milch wird in den Molkereien regelmäßig auf Antibiotika untersucht. Nur in ca. 0,04% der Milchproben werden Rückstände gefunden. Diese Rückstände sind auch deshalb unerwünscht, weil sie die Käseherstellung unmöglich machen, indem sie die benötigten Milchsäurebakterien hemmen.

Abb. 2: Veränderung der positiven Befunde von Antibiotika 1995 -1999. Die Proben wurden nach dem Nationalen Rückstandskontrollplan gezogen. Die quantitativen Ergebnisse sind aufgrund der gezielten Probennahme nicht auf die Gesamtmenge an Lebensmitteln übertragbar (Quelle: BgVV 1999)



5.2. Resistente Keime in Lebensmitteln

Wichtiger als die Rückstandsproblematik sind resistente Keime, die auf verschiedenen Wegen in

Lebensmittel gelangen können (s. Kasten unten). Sie erlangen ihre Bedeutung dadurch, dass sie ihre Resistenzen möglicherweise an menschliche Darmbewohner und an Krankheitserreger weitergeben. Damit besteht die Gefahr einer weiträumigen Verteilung von Resistenzen.

Eine große Zahl von Untersuchungen belegt, dass resistente Keime in Milch und in Fleisch vorkommen. Es handelt sich im Wesentlichen um Keime der Darm-, Haut- und Schleimhaut-Mikroflora, die bei der Gewinnung und Verarbeitung in die Milch oder ins Fleisch gelangen. So findet man z.B. in Muskelfleisch keine Bakterien, nur auf der Oberfläche von Fleischstücken. Daher kann vor allem in Hackfleisch die Keimzahl enorm hoch sein.

Antibiotikumresistente Keime gelangen auf verschiedenen Wegen in Lebensmittel:

- aus dem Rohstoff, z.B. bei Rohmilchprodukten
- durch Kontakt mit tierischen Exkrementen, z.B. bei der Schlachtung, beim Melken oder über mit Gülle gedüngte Pflanzen
- durch Kontakt mit menschlichen Ausscheidungen, z.B. wegen schlechter Betriebshygiene während der Lebensmittelherstellung
- über verunreinigtes Trinkwasser, das in den Produktionsablauf gelangt
- über Starterkulturen bzw. probiotische Kulturen, die bei Fermentationen eingesetzt werden und die entweder selbst über Resistenz-Gene verfügen oder mit resistenten Keimen kontaminiert sind.

Generell werden Keime – und genauso antibiotikaresistente Keime – durch Erhitzen abgetötet. Dabei denaturiert die Erbsubstanz, also auch eventuelle Resistenz-Gene. Nicht alle Lebensmittel werden ausreichend erhitzt. Beispielsweise werden Rohwürste und Rohmilchkäse mit Milchsäurebakterien fermentiert und dadurch haltbar gemacht. Unter diesen Bedingungen können sich Staphylokokken und Enterokokken selbst bei ausreichender Säuerung vermehren. Dementsprechend wurden resistente Enterokokken in vielen Rohmilchkäsen gefunden (55% der untersuchten Proben). Zum Teil trugen sie sogar Mehrfachresistenzen gegen therapeutisch wirksame Antibiotika.

Die Ausbreitung von Antibiotikumresistenzen auf pflanzliche Lebensmittel ist bislang nicht ausreichend untersucht worden. Allerdings ist denkbar, dass resistente Keime durch die Gülle auf die Pflanzen gelangen. Werden die Pflanzen bald danach geerntet und nicht erhitzt, kann der Mensch mit den Keimen in Kontakt kommen. Ein Beispiel für diesen Belastungspfad liefern Fälle von Vergiftungen durch – nicht-resistente – Stämme von *E. coli*, die durch die Kontamination mit Fäkalien auf Petersilie und Rettichsprossen gelangen konnten.

6. Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in der Umwelt

Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen können auf verschiedenen Wegen in die Umwelt gelangen. Zum einen werden Wirkstoffe und resistente Keime von Mensch und Tier ausgeschieden. Zum anderen enthalten gentechnisch veränderte Pflanzen häufig Antibiotika-Resistenz-Gene.

6.1. Eintrag, Persistenz und Verteilung in Boden und Grundwasser

Über das Verhalten von Antibiotika und von resistenten Keimen in der Umwelt ist derzeit nur wenig bekannt. Nachfolgend sollen einige Untersuchungen zu diesem Thema angeführt werden. Eine umfassende Diskussion oder gar eine abschließende Bewertung des Themas ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch noch nicht möglich. Als mengenmäßig bedeutendste Substanzgruppe wurden exemplarisch die Tetracycline untersucht:

Tetracycline werden im Tier kaum abgebaut und fast vollständig ausgeschieden. Sie konnten in Schweinegülle und auch im Oberboden von Flächen nachgewiesen werden, die regelmäßig mit Schweinegülle gedüngt wurden. Insbesondere in der "Güllekruste" waren die Konzentrationen sehr hoch. Im Boden werden Tetracycline stark an Bodenpartikel gebunden und daher nur schwer abgebaut und kaum ins Grundwasser verlagert. Sie werden daher im Lauf der Zeit im Boden

angereichert.

Detaillierte Untersuchungen zum langfristigen Verhalten von Tetracyclinen in Böden stehen noch aus. Modellrechnungen zufolge könnten im Boden jedoch Konzentrationen erreicht werden, bei denen Keime im Blutserum von Mensch und Tier gehemmt werden (minimale Hemmkonzentration von Tetracyclinen: 500 - 2000 µg/l). Damit sind Auswirkungen auf die Bodenmikroorganismen wahrscheinlich.

Einen Hinweis auf die mögliche Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen in Böden kann man einer belgischen Studie entnehmen: In dieser Studie wurde die Anzahl und die Tetracyclin-Resistenz spezieller Keime in der Schweinegülle (sulfitreduzierende Clostridien) untersucht: Auf Böden, die mit Schweinegülle gedüngt waren, wurden deutlich mehr von diesen Keimen gefunden und sie waren häufiger resistent gegen Tetracyclin (19%) als in ungedüngten Böden (1,6%). Keime aus dem Grundwasser unter gedüngtem Boden waren sogar zu 100% resistent.

6.2. Eintrag durch gentechnisch veränderte Pflanzen

Werden bestimmte Gene in das Genom einer Pflanze eingefügt, wird gleichzeitig ein sogenanntes Marker-Gen übertragen. Meist wird dafür eine Antibiotika-Resistenz verwendet, z.B. gegen Ampicillin oder Kanamycin. Wenn die Übertragung funktioniert hat, ist der Stamm auch gegen das spezielle Antibiotikum resistent. Damit wird eine einfache Erfolgskontrolle möglich. Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) geht davon aus, dass Gene aus Pflanzen nur extrem selten auf Mikroorganismen übertragen werden. (Zum Vergleich: Boden- und Darmbakterien tauschen mindestens zehnmillionenmal häufiger Erbsubstanz untereinander aus.) Relativiert werden Befürchtungen auch durch die Tatsache, dass einige Resistenzen in der Bakterienwelt ohnehin weit verbreitet sind: Schätzungen zufolge werden täglich 10^{20} *E. coli*-Bakterien mit speziellen Penicillin-Resistenzen vom Menschen ausgeschieden. Mit dem Abwasser und möglicherweise auch mit dem Klärschlamm können diese Keime weiträumig in der Umwelt verbreitet werden. Demgegenüber fällt der Transfer aus gentechnisch veränderten Pflanzen nicht ins Gewicht.

Antibiotika-Resistenzgene werden zwar von der ZKBS als unbedenklich bewertet, dessen ungeachtet wird aber nach Stoffwechsel-Markergenen geforscht, um die Antibiotika-Marker zu ersetzen.

7. Maßnahmen zur Eindämmung der Antibiotika-Resistenzen

Damit heute noch wirksame Antibiotika nicht wertlos werden, sollte die Verwendung von Antibiotika reduziert werden. Dabei steht die Verwendung von Antibiotika in der Humanmedizin aus ethischen Gründen nicht zur Diskussion. Auch dem Tier gegenüber hat der Mensch eine Sorgfaltspflicht, zumal seit der Tierschutz im Grundgesetz verankert ist. Kranke Tiere müssen mit wirksamen Medikamenten behandelt werden. Jedoch sollte der therapeutische Einsatz von Antibiotika möglichst zielgenau erfolgen. Dagegen wird der Einsatz von Antibiotika als Leistungsförderer in der Tierhaltung mehr und mehr eingeschränkt.

7.1. Anforderungen

Maßnahmen zur Vermeidung von resistenten Keimen sollten alle Bereiche umfassen, in denen Antibiotika-Resistenzen auftreten können: die Human- und Veterinärmedizin, die Tier- und Pflanzenproduktion und auch die Lebensmittelproduktion.

Folgende Punkte sind dabei besonders zu beachten (World Health Organisation 1997):

- Vermeidung von Selbstbehandlungen durch Patienten oder Tierhalter
- konsequent durchgeführte Therapie und Kontrolle der Anwendung beim Patienten bzw. beim Tierhalter (ausreichende Dosierung und Dauer der Behandlung)
- als Leistungsförderer werden keine Antibiotika zugelassen, die auch in der Humanmedizin verwendet werden oder bei menschlichen Krankheitserregern Kreuzresistenzen verursachen können
- gezielter Einsatz des optimalen Wirkstoffes entsprechend der Diagnose (Identifikation der

Keime, Bestimmung des Resistenzspektrums, Auswahl gemäß Wirkungsspektrum des Antibiotikums, Kreuzresistenzen sowie Konzentration im Zielorgan)

- Festlegung klarer Grenzwerte für Rückstände und ihre Durchsetzung
- Vermeidung von Verunreinigungen durch korrekte Betriebshygiene
- Verminderung der Keimzahl von Rohstoffen z.B. durch Erhitzung

7.2. Rechtliche Regelungen: Leistungsförderer

Die in der EU zugelassenen und in geringen Dosierungen eingesetzten pharmakologisch wirksamen Leistungsförderer sind laut geltendem Recht Futterzusatzstoffe. Sie unterliegen damit dem **Futtermittelrecht**.

Im Jahr 1987 wurde die Europäische Leitlinie zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung herausgegeben. Demnach müssen Leistungsförderer auf ihr Resistenzpotenzial untersucht werden. Die Resistenzentwicklung wird nach der Zulassung weiter beobachtet.

In den letzten Jahren wurde einer Reihe von pharmakologisch wirksamen Futterzusatzstoffen die Zulassung entzogen. Prominentestes Beispiel ist Avoparcin (Verbot 1997), für das Kreuzresistenzen mit Vancomycin nachgewiesen wurde. 1999 wurden auch Zink-Bacitracin, Spiramycin, Virginiamycin und Tylosinphosphat die Zulassung entzogen. Entscheidungsgrundlage waren wiederum die mögliche Resistenz- und Kreuzresistenzentwicklung zu in der Human- und Veterinärmedizin verwendeten Antibiotika. Den Leistungsförderern Carbadox und Olaquinox wurde die Zulassung wegen erbgutschädigender und krebserregender Wirkungen entzogen, auch wenn der Verbraucher bei Einhaltung der Anwendungsbestimmungen davon nicht betroffen ist.

Heute sind in der EU noch vier Leistungsförderer zugelassen (Avilamycin, Flavophospholipol, Monensin-Natrium, Salinomycin-Natrium). Diese Wirkstoffe werden nicht in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt und verursachen auch keine Kreuzresistenzen zu therapeutischen Antibiotika. Ab 2006 ist jedoch ein Verbot geplant.

7.3. Rechtliche Regelungen: Tierarzneimittel

Antibiotika zur Therapie und Prophylaxe in der Veterinärmedizin unterliegen wie alle Arzneimittel dem Arzneimittelgesetz. Sie dürfen generell nur angewendet werden, wenn sie durch einen Tierarzt verschrieben wurden. Um die Resistenzentwicklung zu bremsen, dürfen z.B. Reserve-Antibiotika nur verabreicht werden, wenn vorher die Resistenz auf andere Antibiotika überprüft wurde.

Seit 1992 ist für Tierarzneimittel eine mehrphasige Prüfung der Ökotoxizität vorgeschrieben. In der ersten Phase werden die in der Gülle zu erwartenden Wirkstoffkonzentrationen geschätzt. Werden bestimmte Schwellenwerte überschritten, wird eine detaillierte Prüfung gefordert, unabhängig von der Art und ökotoxikologischer Wirksamkeit des Stoffes. Die detaillierte Prüfung erfolgt ebenfalls in mehreren Phasen.

7.4. Monitoring

Seit 1989 werden tierische Lebensmittel nach dem **Nationalen Rückstandskontrollplan** auf unerwünschte Rückstände untersucht, unter anderem auch auf Antibiotika-Rückstände. Hinsichtlich der Antibiotika ist es dabei das Ziel, eine unzulässige oder vorschriftswidrige Verwendung aufzuspüren. Dies gilt auch für den Fall, dass ein zugelassenes Tierarzneimittel ohne Verschreibung durch einen Tierarzt angewendet wird. Dafür werden jährlich 2% aller geschlachteten Kälber und 0,5% aller sonstigen gewerblich geschlachteten Tiere auf unerwünschte Rückstände untersucht. Ein großer Teil dieser Proben wird auch auf Antibiotika untersucht (jährlich ca. 200.000). Die Proben werden in verschiedenen Produktionsstufen vom Stall über den Schlachthof bis zur ersten Verarbeitungsstufe genommen. Die Methoden sind EU-weit einheitlich.

Die Resistenzentwicklung im veterinärmedizinischen Bereich wird seit 1992 ständig beobachtet. Bei bedenklichen Resistenzentwicklungen leitet das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin ein sogenanntes Stufenplanverfahren für zugelassene

Arzneimittel ein. Die Maßnahmen können von Warnhinweisen über Anwendungsbeschränkungen bis hin zum Widerruf der Zulassung reichen.

8. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Resistenzen durch den breiten Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin und als Leistungsförderer in der Tierhaltung entstehen. Mit den Lebensmitteln, aber auch mit Ausscheidungen von Mensch und Tier werden sie weiträumig in der Umwelt verteilt. Allerdings ist die medizinische Relevanz dieser weiten Verbreitung derzeit noch kaum zu beurteilen. Denn im Einzelfall kann der Erreger einer Infektion kaum auf eine spezielle Quelle zurückgeführt werden. Nach wie vor sind resistente Keime im Krankenhaus die bedrohlichste Infektionsquelle, zumal dort immungeschwächte Menschen infiziert werden.

9. Literatur

Bauer, J., Prof. Dr. Dr., Lehrstuhl für Tierhygiene der TU München (2002): mündliche Mitteilung

Bundesamt für Gesundheit (Hrsg., 2000): Kurzfassung der Situationsanalyse. Bakterielle Antibiotikaresistenz in den Bereichen Humanmedizin, Veterinärmedizin und Lebensmittel. Internet: <https://www.news-service.admin.ch/NSBSubscriber/message/attachments/2390.pdf>

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Hrsg., 1996): Avoparcin als Futterzusatzstoff in der Tierernährung vorläufig verboten. Pressemitteilung 10/96

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Hrsg., 1999): Nationaler Rückstandskontrollplan 1999. Ergebnisse der amtlichen Rückstandsuntersuchungen der Länder. Zusammenfassung Deutschland.

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Hrsg., 2002): Experten empfehlen: Einsatz von Fluorchinolonen auf das therapeutisch notwendige Maß begrenzen. Pressemitteilung 04/2002

European Federation of Animal Health (Hrsg., 2000): 1997-1999. Evolution of Antibiotic Volume. Tonnage and Percentage. Internet: <http://www.ifah.be/Europe/Topics/antibio/ppt/Visby.ppt>

Falbe J., M. Regitz (Hrsg., 1991): Römpp-Chemie-Lexikon. Georg Thieme Verlag. Stuttgart

Huysman F., Van Renterghem B., Verstraete (1993): Antibiotic resistant sulphite-reducing clostridia in soil and groundwater as indicator on manuring practices. Water, Air and Soil Pollution 69: 243-255. Zitiert in: Winckler C., Grafe A. (2000): Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. Texte 44/00. Umweltbundesamt, Berlin

Kommission der Europäischen Gemeinschaften (Hrsg., 2001): Mitteilung der Kommission über eine Strategie der Gemeinschaft zur Bekämpfung der Resistenz gegen antimikrobielle Mittel. KOM (2001) 333 endgültig. Internet: <http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC0333:DE:HTML>

Kommission der Europäischen Gemeinschaften (Hrsg., 2002): Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung. KOM (2002) 153 endgültig. Internet: http://europa.eu.int/eur-lex/de/com/pdf/2002/de_502PC0153.pdf

Kues J., Höper H., Sczesny S., Nau H., Hamscher G. (2002): Gehalte von Tierarzneimitteln in Wirtschaftsdüngern, Eintrag in Böden und Abbauverhalten. In: Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlamm, Gülle und anderen Düngern unter Berücksichtigung des Umwelt- und

Verbraucherschutzes. KTBL-Schrift 404. Landwirtschaftsverlag, Münster

Robert Koch-Institut (Hrsg., 1995): Antibiotika-Einsatz in der Tiermast fördert Entwicklung von Problemkeimen. Pressemitteilung

Robert Koch-Institut (Hrsg., 1997): RKI: Multiresistente Staphylokokken – Ein ernstes Problem der Krankenhaushygiene. Pressemitteilung

Robert Koch-Institut (Hrsg., 1998): RKI warnt vor Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes in der Tiermast. Pressemitteilung

Robert Koch-Institut (Hrsg., 2001): Vom Masttier zum Menschen. RKI begrüßt Initiative für ein EU-weites Antibiotikaverbot in der Tiermast. Pressemitteilung

Teuber M., Perreten V., Wirsching F. (1996): Antibiotikumresistente Bakterien: eine neue Dimension in der Lebensmittelmikrobiologie. Lebensmittel-Technologie 29, Nr. 5/96. Internet: http://e-collection.ethbib.ethz.ch/ecol-pool/bericht/bericht_50.pdf

Teuber M. (2000): Antibiotikaresistenzen – Ausbreitung und Konsequenzen. Internet: http://www.vdbiol.de/vdbiol/content/e3/e132/e1548/index_ger.html

World Health Organisation (Hrsg., 1997): Resistance to antimicrobial agents. Weekly Epidemiological Record 72, 333-340

Winckler C., Grafe A. (2000): Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. Texte 44/00. Umweltbundesamt, Berlin

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (2001): Elfter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.2000 bis 31.12.2000. Die Arbeit der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) im Jahr 2000. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 44, 929-941

Verfasserin: Dr. Katharina Stroh
Stand: Juli 2002, Links: 2005

 © Bayerisches Landesamt für Umwelt, Referat 12 - Infozentrum UmweltWissen, E-Mail: umweltwissen@lfu.bayern.de

<p>Das Projekt Infozentrum UmweltWissen (früher Umweltberatung Bayern) hat seit 1992 Publikationen veröffentlicht. Seit 2003 werden die Publikationen vom Bayerischen Landesamt für Umwelt herausgegeben. Dieser Beitrag konnte bisher noch nicht überarbeitet werden. Er stellt daher nicht notwendigerweise und in jedem Fall die Haltung des Bayerischen Landesamtes für Umwelt dar.</p>
