

antibiotika



Foto: © panthermeeta.net | Jane White

Resistente Keime in Fleisch und Gemüse?

Antibiotikarückstände aus der Landwirtschaft – Beiträge zur Resistenzentwicklung

Prof. Dr. Manfred Grote,
Department Chemie, Fakultät für Naturwissenschaften, Universität Paderborn



In den beiden letzten Jahrzehnten wird weltweit eine drastische Zunahme an antibiotikaresistenten pathogenen Keimen beobachtet. Ein Großteil der traditionellen Antibiotika ist dadurch zur Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier unwirksam geworden. Für das Gesundheitswesen ist damit ein ernsthaftes Problem entstanden: Infektionen, die von multiresistenten Bakterien verursacht werden, sind schwierig zu therapieren, verlängern die Behandlungsdauer und führen zu einer erhöhten Mortalität sowie zu höheren Behandlungskosten [1]. Die Entwicklung und Ausbreitung resistenter humanpathogener Erreger wird ursächlich u.a. mit dem extensiven Antibiotikaeinsatz in der Massentierhaltung in Verbindung gebracht.

**Frühe Warnungen:
Anwendung derselben
Antibiotika für Mensch und Tier**

„Es muss vermieden werden, durch Antibiotikabehandlung unterschwellige Dosen in den menschlichen oder tierischen Körper gelangen zu lassen ..., es muss bis zur Klärung aller Fragen Zurückhaltung geübt werden.“ Diese Forderung wurde bereits im Jahre 1960 von H. Köhler [2] erhoben, die Studien über die Anwendung von Antibiotika im Pflanzenschutz durchgeführt hatte und dabei die Problematik antibiotikaresistenter pathogener Keime erkannte. Auf „Zurückhaltung“ kann nicht geschlossen werden, da Antibiotika in der Folgezeit bis heute sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin zu den verordnungstärksten Indikationsgruppen zählen.

antibiotika



Manfred Grote, geb. 1946, ist seit 1997 an der Universität Paderborn als außerplanmäßiger Professor für das Fach Analytische Chemie in der Lehre und in der Forschung („Analytik im Gesundheitlichen Verbraucherschutz“) tätig. Er wurde 1975 an der Ruhr-Universität Bochum zum Dr. rer. nat. promoviert. Die Habilitation für das Fachgebiet analytische Chemie (Thematik: Entwicklung und Anwendung edelmetallselektiver und regenerierbarer Extraktionsmittel) erfolgte im Jahre 1992 an der Universität Paderborn. Seit dem Jahr 2000 untersucht er schwerpunktmäßig die Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes in der landwirtschaftlichen Tierhaltung. Die zentrale Zielsetzung der Forschungsprojekte liegt darin, die Belastungen von Nutzpflanzen und Lebensmitteln durch antibiotisch wirksame Stoffe zu bestimmen sowie Auswirkungen auf die Entstehung und Verbreitung

von Resistenzen zu erkennen, um mögliche Verbraucherrisiken zu minimieren. Dazu wurden spurenanalytische Verfahren (LC-MS-Technik) entwickelt, um Antibiotika und ihre Umwandlungsprodukte in Wässern, Böden, Futtermitteln, Nutzpflanzen und Nahrungsmitteln zu identifizieren. Dabei gelang erstmalig der Nachweis, dass Antibiotika aus güllegedüngten Böden von Getreidepflanzen aufgenommen und bis ins Korn transportiert werden. Im Mittelpunkt aktueller Studien steht das Aufnahmepotenzial verzehrstarker Gemüsesorten für resistenzrelevante Veterinärantibiotika. In Kooperation mit der Lebensmittelindustrie werden sowohl die Antibiotikabelastung von Gemüseprodukten als auch die Migration von Fremdstoffen, z.B. Weichmacher, aus Verpackungsmaterialien in Lebensmittel untersucht.

Im Jahre 1969 empfahlen britische Wissenschaftler im so genannten Swann-Report, hochwirksame Wirkstoffe auf den Einsatz für den Menschen zu beschränken und die Freigabe für die tiermedizinische Anwendung restriktiv zu handhaben – auch diese als „zu zaghaft“ eingeschätzte Empfehlung fand nicht genügend Beachtung. Wirkungslos blieb ebenso die Entdeckung, dass 1990, also nur 2 Jahre nach Zulassung des Enrofloxacin (ein Fluorchinolon) für tiermedizinische Anwendungen, 13% der untersuchten Salmonellenproben gegen humanmedizinisch applizierte Chinolone (Nalidixinsäure) resistent waren (Abb. 1). Von daher ist es keine Überraschung, dass bereits nach einem Jahr chinolonresistente Keime sowohl bei Tieren, in Lebensmitteln, in der Umwelt als auch in Kliniken nachgewiesen wurden. Da sich in der Folgezeit in den USA bei Klinikpatienten und Heimbewohnern die Anzahl nicht therapierbarer Salmonellainfektionen drastisch erhöht hatte, wurde aufgrund der rasanten Resistenzentwicklung im Jahre 2005 die Anwendung von Enrofloxacin in der Geflügelzucht verboten. Ungenügend erhitzte, mit resistenten Keimen belastete Geflügelgerichte waren die Quelle dieses Ausbruchs.

Eine aktuelle Studie des nordrhein-westfälischen Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV-NRW) enthüllte, dass bei der Hähnchenmast in 83% der Mastdurchgänge antibiotisch wirksame Medikamente eingesetzt werden – darunter auch Chinolone [3].

Multiresistente Keime: MRSA, ESBL – Zoonosen

Seit den 1990er-Jahren weisen Staphylokokkenstämme mit zunehmender Tendenz Multiresistenzen gegenüber allen wichtigen Antibiotikaklassen wie Fluorchinolone, Sulfonamide, Tetracycline und Beta-Lactame (z.B. Penicilline, Amoxicillin) auf.

Als Konsequenz steigt drastisch die Anzahl schwerer Infektionen durch methicillinresistente Stämme des *Staphylococcus aureus* (**MRSA**; Methicillin ist chemisch verwandt mit Penicillin),

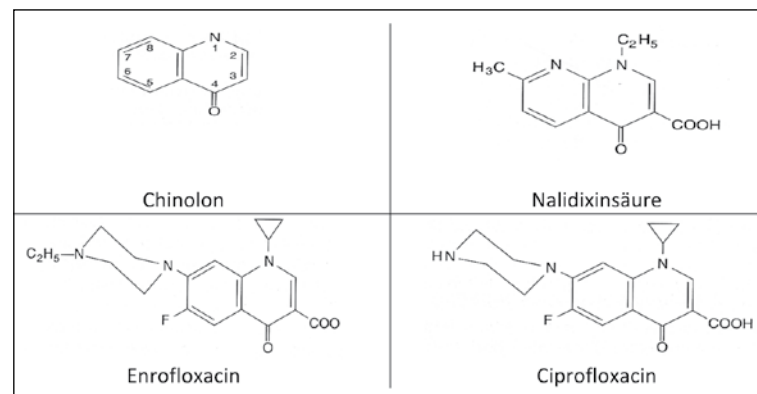


Abb. 1 Chemische Strukturen von Chinolonen:

Chinolon als Grundgerüst, **Nalidixinsäure**: erstes zugelassenes Chinolon für Humanmedizin; **Fluorchinolone: Enrofloxacin** für Veterinärmedizin, **Ciprofloxacin** für Humanmedizin (Metabolit von Enrofloxacin!)

wovon besonders Knochen, Haut und Wunden betroffen sind. Nach aktuellen Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO sterben jedes Jahr in Europa ca. 25.000 Menschen an einer Infektion mit multiresistenten Bakterien. In den USA wurden etwa 18.600 Todesfälle im Jahr 2005 auf eine MRSA-Infektion zurückgeführt – das sind mehr Todesfälle als durch Aids.

Besorgniserregend ist auch die Zunahme antibiotikaresistenter pathogener Enterobakterien (*Enterobacteriaceae*). Nichtpathogene Stämme dieser Bakteriengruppe sind Bestandteil der Darmflora von Mensch und Tier wie *Escherichia coli* (*E. coli*) und Salmonellenstämme (*Salmonella enterica*). Aber einige dieser Keime tragen pathogene Eigenschaften, die in Boden, Wasser und in Nahrungsmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs auftreten können. Sie verursachen zunehmend Infektionen, die in besonderem Maße für Frühgeborene und immungeschwächte Patienten gefährlich sind. Dazu zählen Keime, die unter Selektionsdruck ESBL bilden (ESBL: *extended spectrum beta-lactamase*). Diese Enzyme, sog. Beta-Lactamasen, machen Antibiotika aus der Stoffklasse der Beta-Lactame (Cephalosporine u.a.) unwirksam. Resistente ESBL-Keime wurden im Herbst 2011 als Verursacher der tödlich verlaufenden Infektionen von Frühgeborenen in einer Bremer Klinik identifiziert. Derartige Infektionen können nosokomial (im Krankenhaus erworben) oder lebensmittelassoziiert sein. Fleisch, Rohmilch und Gemüse, die durch Rinderkot kontaminiert waren, wurden als Verursacher früherer Ausbrüche von EHEC (*enterohämorrhagische Escherichia coli*) in den USA erkannt. Ein besonders aggressiver aggregativer EHEC-Stamm war im Mai 2011 in Deutschland und Frankreich Ursache eines EHEC-Ausbruchs, der bei den Infizierten zu einer schweren lebensbedrohlichen Komplikation führte, dem hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Bockshornkleesamen, der aus Ägypten importiert worden war, wurde nach Angaben des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) als Quelle identifiziert.

Eine Kontaminierung von pflanzlichen Nahrungsmitteln mit EHEC und anderen pathogenen Keimen ist über Düngung mit Gülle, Mist oder Kompost möglich. Diese Beobachtung ist kompatibel mit der Erkenntnis, dass MRSA und andere resistente Bakterienstämme zunehmend in landwirtschaftlichen Nutztieren (z.B. Schweine, Rinder, Geflügel) nachgewiesen werden. Aus diesem Reservoir kann es zu direkten Übertragungen von Infektionen zwischen Tier und Mensch (Zoonosen) kommen. Bei exponierten Landwirten, Veterinären und Schlachthofpersonal wurden bereits hohe Besiedlungsraten von 23%–80% festgestellt. Aber auch Lebensmittel tierischer Herkunft wie Geflügelprodukte und rohe Milch, die mit Salmonellen und *Campylobacter* kontaminiert sind, lösen gegenwärtig in Deutschland die meisten Durchfallerkrankungen aus, ca. 115.000 in den Jahren 2007 und 2008 [4, 5].

Industrielle Tierproduktion: eine Quelle für Antibiotikarückstände und resistente Keime

Lange Zeit wurde ein Zusammenhang zwischen dem Antibiotikaeinsatz in der Landwirtschaft und der Entstehung und Verbreitung resistenter humanpathogener Mikroorganismen nicht erkannt – oder er wurde und wird noch bestritten! Im Fokus steht dabei die intensive Nutztierhaltung („industrielle Tierproduktion“), insbesondere die von Schwein und Geflügel. Nach Schätzungen liegt die Anwendungsmenge von Veterinärantibiotika in Deutschland für das Jahr 2005 zwischen ca. 800 und 2100 Tonnen (Zum Ver-

antibiotika

gleich: Für die Humanmedizin wurden im Jahr 2004 ca. 1600 Tonnen Antibiotika eingesetzt.). Zuverlässige aktuelle Verbrauchsdaten sind gegenwärtig nicht verfügbar. Mit einem Anteil von ca. 44,6% erreichen Tetracycline, die für Schwein, Rind und Geflügel eingesetzt werden, die höchsten Verkaufszahlen, gefolgt von Beta-Lactamen (25,4%), Sulfonamiden (12,4%) und Makroliden (6,7%). Deutlich niedriger ist der Verbrauch an Fluorchinolonen mit nur 1%.

Anwendungsbereiche für Veterinärantibiotika

Seit Januar 2006 besteht das EU-weite Verbot, Antibiotika bei der intensiven Tierhaltung dem Futter in geringen „subtherapeutischen“ Mengen (<100 mg/kg Futter, abhängig vom Wirkstoff) zuzugeben. Diese Zusätze dienen der sog. „Leistungsförderung“, d.h. einer verbesserten Futtermittelverwertung bei der Produktion von Geflügel-, Rind- und Schweinefleisch. Ein geringerer Futtermittelverbrauch pro Kilogramm Gewichtszuwachs des Tieres und ein schnelleres Erreichen des Schlachtgewichtes mit niedrigeren Kosten für Futtermittel waren die Folge – aber auch eine bedrohliche Zunahme an resistenten humanpathogenen Keimen. Daher dürfen seit dem 1. Januar 2006 Veterinärantibiotika nur noch nach tierärztlicher Verschreibung auf Grundlage des Arzneimittelrechtes zur Therapie von Infektionskrankheiten und prophylaktisch bei chirurgischen Maßnahmen angewendet werden – aber ebenso zur „Metaphylaxe“. Das bedeutet, dass bei der Erkrankung nur weniger Tiere eines Stalles der gesamte Tierbesatz mit Antibiotika versorgt werden kann – und dass Geflügelhalter für mehrere zehntausend Hühner das Trinkwasser mit antibiotischen Wirkstoffen „metaphylaktisch“ versetzen. Diese Praxis spiegelt sich in den oben erwähnten Daten der LANUV-Studie zum hohen Antibiotikaeinsatz in der Geflügelmast wider.

Transfer Boden – Pflanze: Antibiotika und Keime

In Deutschland fallen jährlich ca. 30 Mio. Tonnen an tierischen Exkrementen an, überwiegend Schweinegülle, besonders regional in viehstarken Gebieten. Über die Gülle, genutzt als Wirtschaftsdünger, gelangen die von den Tieren nach Applikation ausge-

schiedenen Antibiotikawirkstoffe und ihre Metaboliten auf landwirtschaftlich genutzte Flächen. Nutzpflanzen (Winterweizen, Feldsalat, Weiß- und Rotkohl, Porree) sind in der Lage, über die Wurzel antibiotisch wirksame Stoffe aufzunehmen und in der Pflanze – bei Getreide bis ins Korn – zu transportieren. Dieses belegen mehrere Studien der Universität Paderborn in Kooperation mit der FH Südwestfalen, der Lebensmittel erzeugenden Industrie u.a. Institutionen [6, 7, 8]. So wurde der Transfer des Tetracyclins aus dem Boden eines konventionellen landwirtschaftlichen Betriebes in die essbaren Teile des Rotkohls nachgewiesen (Abb. 2: Massenchromatogramme) [9].

Mit dem Eintrag resistenter Mikroorganismen in den Boden bildet sich ein Reservoir an Resistenzgenen. Am Beispiel der Antibiotikagruppe der Tetracycline wurde erkannt, dass nicht nur die über Gülle in den Boden eingetragene Wirkstoffe, sondern auch die zahlreichen Umwandlungs- und Abbauprodukte Wechselwirkungen mit Bakterien eingehen, die zur Resistenzbildung beitragen können. Die Effekte dieser Stoffe in subinhibitorischen Konzentrationsbereichen (also unterhalb der wirksamen, Selektionsdruck erzeugenden minimalen Hemmstoffkonzentration, MHK) finden inzwischen besondere Beachtung bei der Risikobewertung antibiotikabelasteter Futter- und Nahrungsmittel tierischen und pflanzlichen Ursprungs. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Entdeckung, dass Salmonellen und andere Keime durch die Pflanzenwurzel aufgenommen und im Gewebe eingelagert werden können. Derartig keimbelastete pflanzliche Nahrungsmittel können in Kombination mit inkorporierten Antibiotikarückständen in die Nahrungsmittelkette eingetragen werden, was ein erhöhtes Risikopotential für die Verbraucher zur Folge hätte.

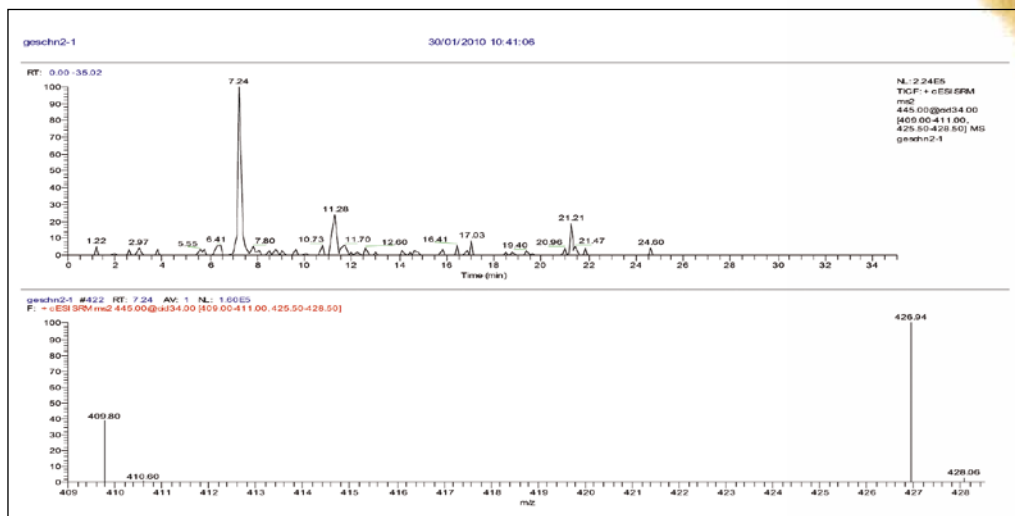


Abb. 2 Massenchromatografischer Nachweis von Tetracyclin (TC) in „geschnittenem Rotkohl“; LCQ-System, LC-MS/MS-Chromatogramme a) TIC SRM MS² (m/z= 445,0; 409,00-411,00; 425,50-428,5; b) Massenspektrum, t_R=7,24 min (TC) [aus Feldversuchen der Universität Paderborn: F. Chowdhury, M. Grote]

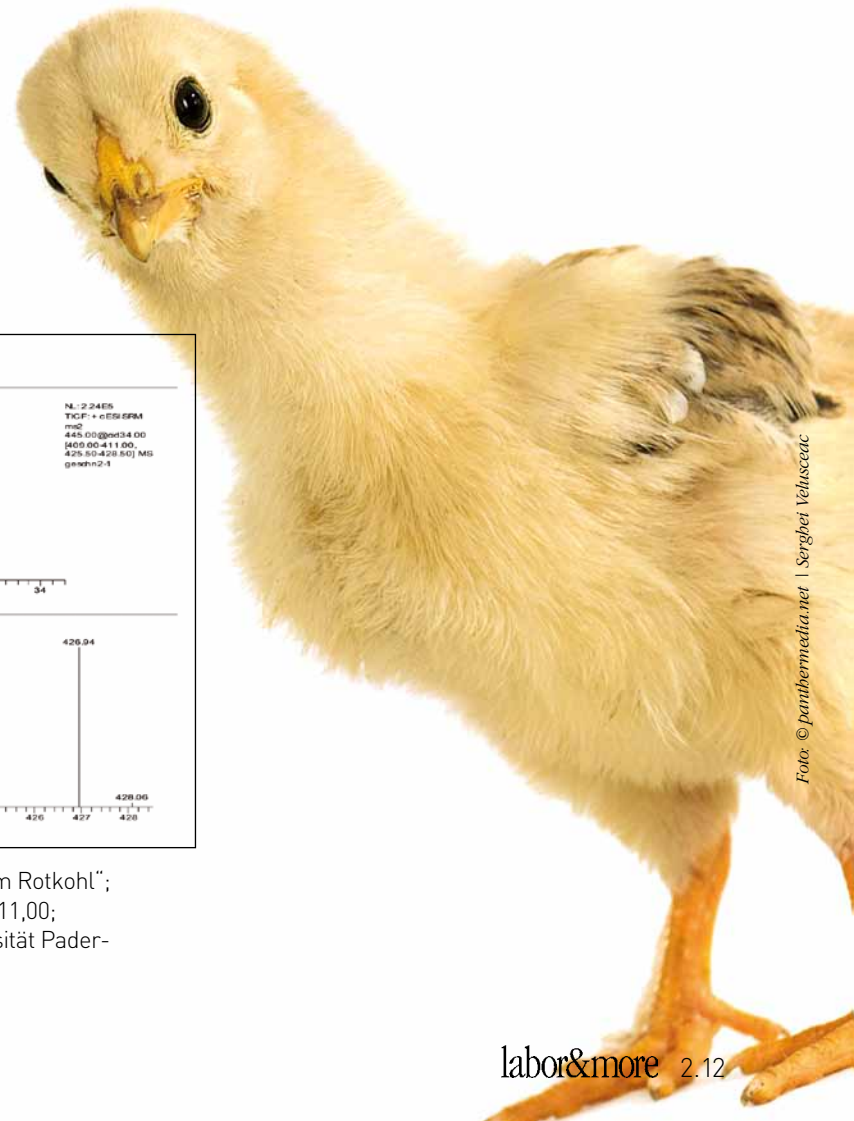


Foto: © panthermedia.net | Serghet Veliscec

FAZIT – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie DART

In dem vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) u.a. herausgegebenen Bericht GERMAP 2008 [10] werden sowohl der Antibiotikaverbrauch als auch die Verbreitung von Resistenzen in der Human- und Veterinärmedizin der letzten Jahre in Deutschland dargestellt. Es zeigt sich, dass die zur Verfügung stehende Datenbasis zu gering ist, um verlässliche Risikoabschätzungen im Rahmen eines vorsorgenden Verbraucherschutzes zu ermöglichen.

Mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie DART [1] veröffentlichte die Bundesregierung im November 2008 ein Konzept, dessen zentrales Ziel die Reduzierung der Bildung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Deutschland ist.

Als Konsequenz aus den beschriebenen rückstandsanalytischen und mikrobiologischen Befunden sowie der zunehmenden Brisanz der Resistenzlage sind Strategien und interdisziplinäre Forschungsansätze zu entwickeln, die zu einem nachhaltigeren Einsatz von Veterinärantibiotika in der Landwirtschaft führen, mit dem Ziel der Resistenzprävention. Das vom BMBF geförderte interdisziplinäre Verbundprojekt RESET („ESBL and (fluoro)quinolone Resistance in Enterobacteriaceae“, www.reset-verbund.de) verfolgt derartige Ziele. Es werden neue Erkenntnisse über die Antibiotikaexposition von Verbrauchern durch Lebensmittel pflanzlicher Herkunft, sowie zur Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen und der Risikobewertung erwartet. Die EHEC-Ausbrüche im letzten Jahr und die Entdeckung resistenter Bakterienstämme in Gemüse aus ökologischem Anbau in den Niederlanden unterstreichen die Dringlichkeit derartiger fachübergreifender Studien – ganz im Sinne eines vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes.

→ magrote@zitmail.uni-paderborn.de

Literatur

- [1] BMG, Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.) (11/2008): DART – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. BMG-G-07014, Berlin 2011.
- [2] H. Köbler, Anwendung der Antibiotika im Pflanzenschutz, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Aufnahme, Weiterleitung und ihres Verbleibs in der höheren Pflanze. *Journal of Pest Science* 1960; 33 (2): 25–27.
- [3] Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, Abschlussbericht: Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung (14.11.2011).
- [4] Bundesinstitut für Risikobewertung: A. Schroeter und A. Käsobrer (Hrsg.), Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink, Salmonella 2000–2008, Berlin 2010 (BfR-Wissenschaft 12/2010).
- [5] GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (Hrsg.) Kommunikation FLUGS-Fachinformationsdienst. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen. Neuberberg: 1–14 (2007)
- [6] M. Grote, C. Schwake-Anduschus, R. Michel, H. Stevens, W. Heyser, G. Langenkämper, T. Betsche, M. Freitag, Incorporation of veterinary antibiotics into crops from manured soil. *Landbauforschung Völkenrode - FAL Agricultural Research*, 57 (1) 25–32 (2007).
- [7] M. Freitag, D. H. Yolcu, H. Hayen, T. Betsche, M. Grote, Screening zum Antibiotika-Transfer aus dem Boden in Getreide in Regionen Nordrhein-Westfalens mit großen Viehbeständen, *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 3 (2008): 174–184.
- [8] M. Grote, D. H. Meriç, G. Langenkämper, H. Hayen, T. Betsche, M. Freitag, Untersuchungen zum Transfer pharmakologisch wirksamer Substanzen aus der Nutztierhaltung in Porree und Weißkohl, *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 4, 287–304 (2009).
- [9] F. Chowdbury, G. Langenkämper, C. Sprenger, M. Grote, Untersuchungen zur Antibiotika-Kontamination verzehrbarer Gemüse durch Wirtschaftsdünger, 39. Deutscher Lebensmittelchemikertag 2010, Stuttgart-Hohenheim, 20.–22. September 2010; Tagungsband S. 53.
- [10] BVL, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.) (10/2008): GERMAP 2008. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. *Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Rheinbach*.