

Im Original veröffentlicht unter:

Kabisch, Jan; Bockelmann, Wilhelm; Meske, Diana; Heller, Knut: Einsatz von Antibiotika in der deutschen Tierproduktion - Auswirkungen auf die Lebensmittelsicherheit -. Bauernblatt Schleswig-Holstein und Hamburg : Mitteilungsblatt der Bauernverbände...Heft 17/2014 (Band: 68) S. 45-47

Dies ist das Autorenmanuskript.

Endfassung verfügbar unter: <http://www.bauernblattsh.de/archiv.html>

# **Einsatz von Antibiotika in der deutschen Tierproduktion - Auswirkungen auf die Lebensmittelsicherheit –**

Jan Kabisch, Wilhelm Bockelmann, Diana Meske und Knut J. Heller

Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Max Rubner-Institut,  
Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Hermann-  
Weigmann-Straße 1, 24103 Kiel

**In den Ländern der europäischen Union, werden in den letzten Jahrzehnten zunehmend Probleme bei der Behandlung von Infektionskrankheiten beim Menschen beschrieben, die durch resistente Bakterien verursacht werden. Im Bericht zu den Antibiotikaresistenzen des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) aus dem Jahr 2011 wurde vor allem auf die deutliche Zunahme kombinierter Resistenzen bei Gram negativen Mikroorganismen wie *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* hingewiesen (ECDC, 2012). Dieser hohe und wahrscheinlich weiter ansteigende Prozentsatz kombinierter Resistenzen bringt es mit sich, dass bei einigen Patienten mit lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen nur noch wenige therapeutische Optionen zur Verfügung stehen.**

Probleme bereitet jedoch nicht nur die Zunahme der Resistenzen im humanen Bereich sondern auch die Selektion resistenter Bakterien in der Veterinärmedizin und entlang der Lebensmittelkette. Auch in der Primärerzeugung der Lebensmittel sind Antibiotika in der Therapie unverzichtbar und ein wichtiges Werkzeug zur Gesunderhaltung der Tiere. In der Tierhaltung können sie jedoch kein Ersatz für suboptimale Haltungsbedingungen und mangelnde Hygiene sein. Vielmehr muss auf den gerechtfertigten Einsatz der Antibiotika geachtet werden.

Als Konsequenz wurde 2008 die „DART – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“ durch die Bundesministerien für Gesundheit, für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz und das Bundesministerium für Bildung und Forschung ins Leben gerufen. Eine erste wichtige Maßnahme in diesem Zusammenhang war die 16. Änderung des Arzneimittelgesetzes AMG vom 10. Oktober 2013. Wichtigster Ansatzpunkt dieser Gesetzesnovelle ist ein Antibiotika-Minimierungskonzept für den Veterinärbereich. Die vorliegende Publikation informiert über die Entstehung von Antibiotikaresistenzen, zeigt Daten über den aktuellen Antibiotikaeinsatz in der deutschen Tierproduktion und die damit verbundenen möglichen Auswirkungen auf die Lebensmittelsicherheit.

## **Entstehung von Antibiotikaresistenzen in den Mikroorganismen**

Mikroorganismen produzieren wahrscheinlich schon seit 40 Millionen bis 2 Milliarden Jahren antimikrobiell wirksame Substanzen (Costa et al., 2011; Hall & Barlow, 2004). Genauso alt sind vermutlich auch die Resistenzmechanismen der Bakterien. Denn nur durch Anpassung war/ist es möglich, sich der Schädigung antimikrobieller Wirkstoffe zu entziehen. Dank umfangreicher Forschung auf dem Gebiet der antimikrobiellen Substanzen und der Resistenzforschung ist heute bekannt, dass Mikroorganismen eine gewisse Grundausstattung an Resistenzmechanismen besitzen. Diese kann sowohl auf Protein- als auch auf Genebene zur Verfügung stehen

Ein erster und wesentlicher Bestandteil der Resistenzmechanismen ist die Verminderung der Antibiotikakonzentration im Bakterium. Dies kann zum einen durch verminderte Aufnahme (Permeabilitätsbarrieren) oder zum anderen durch erhöhte Ausschleusung durch Transportsysteme erfolgen (Levy, 1992). So erhöht beispielsweise eine Modifizierung der Membran der Zellen die Widerstandskraft Gram negativer Bakterien gegen hydrophobe Antibiotika (Nikaido et al., 1989 & 2003; Kumar & Schweizer, 2005). Des Weiteren können Bakterien antimikrobielle Wirkstoffe enzymatisch durch Spaltung oder Modifikation inaktivieren. Von klinischer Bedeutung ist hierbei insbesondere die enzymatische Hydrolyse der  $\beta$ -Laktame durch bakterielle  $\beta$ -Laktamasen (Wright, 2005).

Darüber hinaus nutzen Bakterien Möglichkeiten, um die Zielorte des Antibiotikums vor dessen Wirkung zu schützen. Dies kann zum Beispiel durch strukturelle Veränderung des Zielortes geschehen. Dadurch gehen beispielsweise Bindungsstellen für den Wirkstoff verloren oder die Bindungsaffinität vermindert sich (Lambert, 2005).

Genetische Strukturen, die eine Resistenz gegenüber Antibiotika verursachen, entwickeln sich von Neuem durch die Mutation bestehender Gene oder können durch Aufnahme bereits existenter Gene anderer Bakterien erworben werden (horizontaler Gentransfer). Resistenz bedingende Mutationen können zum einen struktureller oder zum anderen regulatorischer Natur sein. Austausch, Zufügen oder Entfernen einzelner Nukleotide in der DNA führen meist zu einer Änderung der von diesem Gen codierten Proteinstrukturen. Dadurch können Zielstrukturen so verändert werden, dass ein Angriffsort für das Antibiotikum verloren geht.

Diese Genmutationen können anschließend durch Gentransfermechanismen wie Transduktion, Transformation und Konjugation an andere Bakterien weitergegeben werden. Bakterien wie z.B. *Escherichia coli* können eine Vielzahl von Plasmiden (zirkuläre, extrachromosomal gelegene DNA-Elemente) unterschiedlicher Herkunft beherbergen und somit zu einem „Reservoir“ übertragbarer Antibiotika-Resistenzgene werden (Bradford & Sanders, 1995).

## **Antibiotika Einsatz in der deutschen Tierproduktion**

Antibiotika-Resistenzen sind wie gezeigt kein neues Problem, gewinnen aber sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin mehr und mehr an Bedeutung. In Deutschland, wie auch in anderen Staaten der Europäischen Union werden die Verbrauchsmengen von Antibiotika in der Nutztierhaltung kontinuierlich erfasst und ausgewertet. Durch diese Erhebungen können anschließend Verknüpfungen zwischen dem Einsatz von Antibiotika und Resistenzentwicklungen festgestellt und verstanden werden. Erst dadurch lassen sich sinnvolle und geeignete Maßnahmen ableiten und umsetzen. Denn auf den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung zur Therapie von Erkrankungen kann sowohl in der

konventionellen als auch in der ökologischen Landwirtschaft nicht verzichtet werden (Tierschutzgesetz).

In Deutschland werden die Abgabemengen von Tierarzneimitteln mit antimikrobiellen oder hormonellen Wirkstoffen an das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gemeldet und anschließend im Tierarzneimittel-Abgabemengen-Register (TAR) zusammengeführt. Die Daten werden regional gegliedert, jährlich erfasst und anschließend im Folgejahr vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) ausgewertet und veröffentlicht.

Für das Jahr 2012 wurden insgesamt 1.619 t antimikrobiell wirksame Grundsubstanz (ohne Arzneimittelvormischungen) an in Deutschland niedergelassene Tierärzte abgegeben. Den mengenmäßig größten Anteil machten wie im Jahr 2011 mit 566 t die Tetracycline und mit 498 t die Penicilline aus (siehe Tabelle). Mit Abstand folgten Sulfonamide (162 t), Makrolide (145 t) und Polypeptid-Antibiotika (124 t). Weiterhin lagen Cephalosporine der 3. und 4. Generation unter 5 t (Werte nicht gezeigt). Diese Daten zeigen, dass der größte Anteil der Abgabemengen auf sogenannte „alte“ Substanzen entfällt, während Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation in der Veterinärmedizin nur eine untergeordnete Rolle spielen. Vergleicht man die Jahre 2011 und 2012 (für das Jahr 2013 lagen leider zum Redaktionsschluss noch keine Daten vor) lässt sich eine Abnahme der abgegebenen Antibiotikamenge feststellen (Tabelle).

Wirkstoffklasse	Abgegebene Menge [t] 2011	Abgegebene Menge [t] 2012	Differenz [t]*
Tetracycline	564	566	2
Penicilline	527,5	498	-29,5
Sulfonamide	185	162	-23
Makrolide	173	145	-28
Polypeptid-Antibiotika	127	124	-3
Aminoglykoside	47	40	-7
Trimethoprim	30	26	-4
Lincosamide	17	15	-2
Pleuromutiline	14	18	4
Fluorchinolone	8	10	2
Fenicole	6	6	0
<b>Summe</b>	<b>1.706</b>	<b>1.619</b>	<b>-87</b>

Tabelle: Auszug aus dem Tierarzneimittel-Abgabemengen-Register, 2013

Da aber anhand dieser Daten kein Rückschluss auf die Tierarten und Therapiehäufigkeit gezogen werden kann, ist die Verknüpfung der Abgabemengen mit Resistenzdaten nicht sachgerecht. Hierzu müssten weitere Studien herangezogen bzw. durchgeführt werden.

## **Auswirkungen auf die Lebensmittelsicherheit**

Wie bereits beschrieben sind Antibiotika in der modernen Nutztierhaltung ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie und Gesunderhaltung. Werden Nutztiere mit Antibiotika behandelt, können Rückstände der eingesetzten Wirkstoffe in den von diesen Tieren gewonnenen Lebensmitteln zurückbleiben. Um dies zu verhindern muss bei behandelten Tieren, ehe sie zur Schlachtung kommen, je nach Antibiotikum eine unterschiedlich lange Haltezeit eingehalten werden. Zum Schutz der Verbraucher vor Antibiotikarückständen wurden Rückstandshöchstmengen für zugelassene Wirkstoffe festgelegt, die nicht überschritten werden dürfen. Um die Einhaltung der Grenzwerte zu überprüfen werden seit 1989 im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplans (NRKP) Lebensmittel tierischer Herkunft auf Rückstände untersucht.

Im Rahmen des NRKP wurden in den Jahren zwischen 2008 und 2011 63.785 Proben auf ihren Gehalt an antibiotisch aktiven Substanzen untersucht. Dabei wurden in 35 Proben Höchstmengenüberschreitungen festgestellt (Gehling, 2013). Dies entsprach je nach Jahr ca. 0,04 bis 0,09 % der Proben und zeigt, dass die Grenzwerte bis auf wenige Ausnahmen eingehalten werden.

Da die Probenahme zielorientiert ist und keine statistisch repräsentativen Daten liefert, dient der NRKP zwar dem Verbraucherschutz. Aussagen zur tatsächlichen Belastung des Verbrauchers mit unerwünschten Stoffen aus tierischen Lebensmitteln, können aber nicht abgeleitet werden. Um jedoch auch hier eine Aussage treffen zu können wurde durch das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit ein Projekt (2008 bis 2012) am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) gefördert. Insgesamt wurden im Rahmen dieses Forschungsvorhabens ca. 1200 Proben (Eier, Honig, Milch und Fleisch) auf bis zu 60 bis 70 Einzelsubstanzen hin untersucht (Hausmann, 2013). In vier von 200 untersuchten Milchproben waren Rückstände von Antibiotika in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar. In keiner Probe wurde eine Höchstmengen Überschreitung festgestellt.

### *Eier*

Lediglich in einer von 201 Probe war mit 3 µg/kg der Rückstand des Antibiotikums Tylosin nachweisbar (erlaubt sind 200 µg/kg).

### *Honig*

Die Forschungsgruppe unterteilte den Honig in zwei Gruppen. Honig aus Bayern und Honig aus dem Ausland. Im bayerischen Honig konnten keine antibiotisch wirkenden Rückstände gefunden werden. Dagegen wurden in 29 von 113 Proben ausländischer Herkunft Antibiotikaspuren gefunden. Jedoch lagen alle Rückstände bei max. 0,001 mg/kg und damit unterhalb der statistisch sicher quantifizierbaren Gehalte für die einzelnen Substanzen.

### *Fleisch*

Es wurden 105 Hähnchenfleisch- und 102 Putenfleischproben, 169 Rind- und 175 Schweinefleischproben untersucht. Die Nachweishäufigkeit war dabei jedoch stark abhängig von der Tierart und lag meist deutlich unterhalb der zulässigen Höchstmenge. Vor allem Puten- und Schweinefleisch waren mit 62 % bzw. 45 % der Proben positiv. Hähnchen- bzw. Rindfleisch wurden mit 11 % bzw. 1 % nur selten auf Antibiotikarückstände positiv getestet.

Auf Grund der Auswertung der Proben des NRKP und der Daten der Studie vom LGL wird aus toxikologischer Sicht das Risiko für den Verbraucher durch die Aufnahme von Antibiotikarückständen aus tierischen Lebensmitteln als gering eingeschätzt (Hausmann, 2013).

Jedoch ist nicht auszuschließen, dass bei wiederholter Exposition mit antimikrobiell wirksamen Substanzen, gerade in subinhibitorischen Konzentrationen, das Risiko der Ausbildung von Antibiotika-Resistenzen besteht.

Somit stellt sich die Frage: Wie häufig sind eigentlich Antibiotika-resistente Mikroorganismen in der Primärerzeugung und später im Lebensmittel?

Diese Frage wurde unter anderem im Rahmen des Forschungsverbundes RESET für die Extended Spectrum Beta Lactamase-produzierenden *Escherichia coli* näher untersucht (Hille, et al., 2013). Insgesamt wurden 124 Betriebe in ganz Deutschland, darunter 34 Broiler-, 48 Schweinemastbetriebe und 42 Rinderhaltende Betriebe auf ihr Vorkommen von  $\beta$ -Lactam-resistente *E. coli* überprüft. Das Vorkommen der Keime lag bei allen Betrieben bei über 80 %. (Broilerbetriebe: 100 %, Schweinemastbetriebe: 85 % und Rinderhaltende Betriebe: 81 %). In einer weiteren Studie wurde von Tenhagen et al., (2009) das Vorkommen von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in der Primärproduktion untersucht. So konnte festgestellt werden, dass in ca. 5 - 20 % der Hähnchen- und Putenbetriebe MRSA nachgewiesen werden konnte. Bei Rindern konnten Nachweisraten zwischen 8 % (Mastrinder) und 30 % (Mastkälber) dokumentiert werden. Bei Schweinen die zur Schlachtung gebracht wurden lag der Wert mit ca. 60 % deutlich höher. Dies zeigt ganz deutlich, dass Antibiotika-resistente Mikroorganismen bereits in der Primärproduktion also bereits in den Ställen vorhanden sind. Doch lassen sich diese Bakterien auch anschließend im Lebensmittel nachweisen?

Dies soll im Folgenden am Beispiel der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* erläutert werden. Tenhagen et al., (2009) konnte zeigen, dass 60 % der Schweine die zur Schlachtung kommen positiv auf MRSA getestet wurden. Aber bei der anschließenden Untersuchung von Schweinefleischproben aus dem Einzelhandel waren nur 15,8 % positiv für MRSA (Tenhagen et al., 2103). Spescha et al., (2006) führt diese Beobachtung vor allem auf die Prozessschritte Brühen und Abflämmen zurück, welche die bakterielle Kontamination auf der Oberfläche der Schlachtkörper deutlich reduzieren.

Im Vergleich zur Situation beim Schwein stellt sich die Situation beim Hähnchen komplett anders dar. Im Rahmen eines Zoonosen Monitorings 2010 (BVL, 2012) wurden nur wenige MRSA positive Hähnchenbestände gefunden. Jedoch wurden anschließend 48,3 % der Schlachtkörper und später ca. 25 % der Proben aus dem Einzelhandel positiv auf Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* getestet. Diese Ergebnisse wurden auch für andere bakterielle Erreger wie *Salmonella* und *Campylobacter* bestätigt (BfR, 2009). Bei allen

Unterschieden in der Biologie der Erreger deuten diese Ergebnisse auf eine erhebliche Kreuzkontamination im Rahmen der Hähnchenschlachtung hin. Dies könnte dem Vorkommen von Zoonoseerregern und resistenten Bakterien auf Fleisch im Einzelhandel einen Vorschub leisten (BfR, 2013). Eine ähnliche Studie aus den Niederlanden zeigt zum Beispiel dass Menschen, die regelmäßig Geflügelfleisch verzehren, ein höheres Risiko tragen, mit MRSA besiedelt zu sein, als solche, die dies nicht tun (van Rijen et al., 2013).

## Fazit

Antibiotika sind natürliche Stoffwechselprodukt, die von einer Vielzahl von Mikroorganismen produziert werden. Genauso alt wie die Antibiotika sind wahrscheinlich auch die Resistenzmechanismen. Erst durch den z.T. sehr großzügigen Einsatz von Antibiotika im humanen- wie auch im veterinärmedizinischen Bereich wurden vor allem die Bakterien mit Resistenzgenen selektiert. Erst durch die daraus resultierenden Probleme hat ein Umdenken stattgefunden. Dies findet in der Deutschen Antibiotika-Resistenz-Strategie von 2008 Anwendung. Jedoch sollten wir nicht nur über die Reduzierung der Antibiotikamenge reden, sondern auch über die Verbesserung der Tiergesundheit, und das ist Tierhaltung, Betreuung, Biosicherheit und Hygiene (Blaha, 2013). Denn, wenn die Tiere genügend Platz haben und z.B. durch die Verwendung von Spielzeug weniger Langweile oder aufgestaute Aggressionen haben (welche im Falle der Schweine z.B. zu Stressbeißen führt) gibt es weniger Verletzungen und somit weniger mikrobielle Eintrittspforten. Dadurch steigt die Tiergesundheit und gleichzeitig muss weniger mit Antibiotika behandelt werden. Eine Win-Win-Situation für alle.



Schweine mit Spielzeug (© www.provieh.de, 2011)



### **Schweine mit Spielzeug (© Harm Meter/AFP)**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass aus toxikologischer Sicht das Risiko für den Verbraucher durch die Aufnahme von Antibiotikarückständen aus tierischen Lebensmitteln als gering eingeschätzt werden kann (Hausmann, 2013). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Antibiotika-resistente Mikroorganismen entlang der Lebensmittelkette der tierischen Erzeugnisse nachgewiesen werden konnten. Zum Teil waren die Nachweisraten für die einzelnen Bakterien in der Primärproduktion relativ hoch. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Prozesse bei der Lebensmittelherstellung einen unterschiedlichen Einfluss auf das Vorkommen der resistenten Mikroorganismen im Lebensmittel haben. Über das Risiko der Ausbildung von Antibiotika-Resistenzen durch den Verzehr von Antibiotika-haltigen tierischen Lebensmitteln können z.Z. keine abschließenden Aussagen gemacht werden und es bedarf an dieser Stelle weiterer Forschung (Gehling, 2013).

Die zitierte Literatur kann auf Anfrage vom Autor bezogen werden.