

Vom Segen zum Alptraum

Der massive Einsatz von Antibiotika in der Nahrungsmittelproduktion offenbart seine Schattenseiten. Immer mehr Keime lassen sich nicht mehr durch Antibiotika bekämpfen, weil sie Resistenzen entwickelt haben. Auf dem Weg über die Nahrung finden sie Einlass in unseren Körper.

VON MICHAEL TEUBER

Seit der ersten Anwendung der Penicilline im Zweiten Weltkrieg vor 60 Jahren sind weltweit mehr als 1 Million Tonnen Antibiotika in die Umwelt entlassen worden, und zwar nicht nur durch Anwendung in der Humanmedizin, sondern auch durch Einsatz in der Landwirtschaft, Veterinär- und Pflanzenmedizin. Der dadurch auf die Mikroflora ausgeübte Selektionsdruck hat in allen diesen Bereichen zur Selektion und Anreicherung von multiresistenten pathogenen Keimen geführt. Charles Darwins Hypothese vom «Survival of the Fittest» hat eine ungewollte, aber eindrückliche Bestätigung erfahren.

Wir kennen heute die Regeln, die diesem Phänomen zugrunde liegen:

1. Die Existenz von Antibiotikum-Resistenz bestimmenden Genen führt zwangsläufig zur Selektion und Anreicherung dieser Gene in resistenten Mikroorganismen. Häufig gibt es mehr als ein Gen, bzw. einen Resistenzmechanismus für ein Antibiotikum, z. B. enzymatische Inaktivierung (Penicillinasen), Entfernung aus der Zelle durch aktiven Efflux, Mutation der Zielmoleküle.

2. Viele Bakterien können Resistenzgene mit Hilfe beweglicher genetischer Elemente untereinander austauschen, also Überlebenstrategien auf molekularer Ebene kommunizieren.

3. Die auf diesen beiden Prinzipien basierende Anreicherung resistenter Keime ist abhängig von der Menge der applizierten Antibiotika in einem speziellen Biotop und den darin vorhandenen Mikro- und Makroorganismen.

4. Die ständige Anwendung von Antibiotika in einem Biotop führt zur Eliminierung der sensitiven Mikroben. Nach Beendigung der Antibiotikumanwendung fehlen diese Keime, um eine sensitive Mikroflora zu regenerieren.

Medizin und Leistungsförderung

In Abbildung 1 sind die Einlasspforten und Wege der Antibiotika in der Umwelt anhand der für Europa bekannten Mengen dargestellt (gerade, schwarze Pfeile). Der experimentell nachgewiesene Transfer resistenter Keime ist durch die geschwungenen Pfeile symbolisiert. Im Zentrum steht die Welt der Mikroben, in der mit hoher Effizienz Resistenzgene ausgetauscht werden (Teuber, 2001).

Hier interessieren solche Lebensmittel, die als Träger resistenter Keime direkt vom Tier in den Mund und das Verdauungssystem der Konsumenten fungieren können. Zunächst ist erwiesen, dass Resistenzgene, allerdings in stark unterschiedlicher Frequenz, in alle bisher untersuchten pathogenen und kommensalen Bakterien der Maul-, Haut- und Darmmikroflora unserer Nutztiere (Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Geflügel) eingewandert sind. Da die gleichen

Antibiotika in der Veterinär- wie Humanmedizin zum Einsatz kommen (Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Aminoglycoside, Spectinomycin, Lincosamide, Macrolide, Nitrofurane, Nitroimidazole, Sulfonamide, Trimethoprim, Polymyxine und Chinolone) erstaunt es nicht, dass identische Resistenzmechanismen und -gene in der tierischen wie der menschlichen Mikroflora entdeckt werden. Dies wäre nicht zu erwarten, wenn diese beiden Biotope getrennte Systeme wären, die keine mikrobiellen Kontakte erlaubten. Ein weiterer, seit 1999 aber vom Gesetzgeber stillgelegter Selektionsfaktor war die Verwendung von Antibiotika als Leistungsförderer.

Da ein Keim im Tier nicht weiss, ob die ankommenden Antibiotika zur Leistungsförderung, zur Prophylaxe oder zur Therapie gedacht sind, ist die Reaktion, nämlich die Entwicklung von Resistenzen, unabhängig vom Zweck der Anwendung. Was wir heute in den Nutztieren und deren Produkten an resistenten Keimen finden, ist die Summe einer 60-jährigen Evolution. Das gilt auch für die menschliche Mikroflora.

Die meisten Daten haben wir verständlicherweise für lebensmittelbürtige Krankheitserreger.

Es muss vorausgeschickt werden, dass man ein Tier nicht so schlachten bzw. melken kann, ohne dass Spuren der tierischen Mikroflora das rohe Lebensmittel kontaminieren. Mit einem rohen Lebensmittel tierischen Ursprungs (Milch, Fleisch) erwirbt der Konsument auch immer einige tierische Keime.

Immerhin, eine sorgfältige Erhitzung (Braten, Kochen), die an fehlenden blutigen Stellen im fertigen Fleischgericht erkannt werden kann, eliminiert viele Keime.

Dr. Michael Teuber ist Professor für Lebensmittelmikrobiologie an der ETH Zürich.

Clostridium perfringens, *Bacillus cereus* und *Staphylococcus aureus* rufen Lebensmittelvergiftungen durch im Lebensmittel gebildete Toxine hervor, für deren Behandlung Antibiotika natürlich nutzlos sind. Vor allem Salmonellen, pathogene *E. coli*,

Campylobacter und *Listeria monocytogenes* können bei bestimmten Patienten jedoch auch systemische Erkrankungsformen hervorrufen, wo Antibiotika lebensrettend sein können, während einfache Durchfälle keiner Antibiotikumtherapie bedürfen.

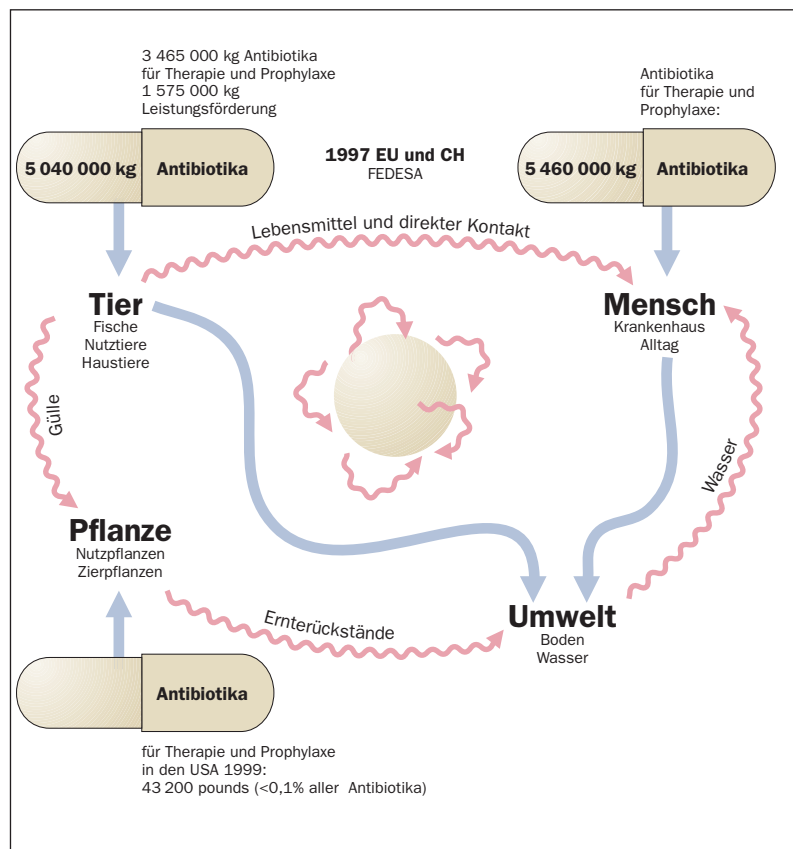


Abb. 1: Belastung der Umwelt mit Antibiotika. Schematische Darstellung der Belastung der Biosphäre mit Antibiotika. Die Wege der antibiotischen Wirksubstanzen sind mit blauen Pfeilen gezeigt, die Wege resistenter Keime und von Resistenzgenen mit gewundenen, roten Pfeilen. Im Mittelpunkt steht die Welt der Mikroben, wo Resistenzgene frei zirkulieren können. (Modifiziert aus Teuber, 2001).

Ein antibiotikumresistenter Keim kann also ein direktes erhöhtes Gesundheitsrisiko darstellen, indirekt könnte er jedoch auch seine Resistenzen an im menschlichen Körper vorhandene Keime weitergeben. Dieses Resistenzreservoir kann später einen notwendigen vernünftigen Einsatz von Antibiotika zur Bekämpfung einer schweren Infektionskrankheit erschweren.

Einzelne Keimarten

Salmonella sp. Bei den Salmonellen haben wir wegen ihrer Häufigkeit und Krankheitsschwere die meisten Daten über das Re-

sistenzgeschehen. Zunächst ist wichtig, dass verschiedene Salmonellen-Arten auch ganz unterschiedliche Reaktionen im Resistenzgeschehen zeigen.

Während der bei uns häufigste Serotyp *S. enteritidis*, der im Wesentlichen aus dem Huhn stammt, nur eine minimale Resistenzentwicklung zeigt, hat sich der Serotyp *S. typhimurium* (wichtigste Biotope sind Kalb und Schwein) zu einem Resistenz-Alptraum entwickelt. Der von England ausgehende Stamm DT104 hat Vielfachresistenzen gegen Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide, Ampicillin und Streptomycin, neuerdings zusätzlich noch Fluorchinolone.

Der Tod zweier Patienten 1998 in Dänemark, die sich eindeutig eine Salmonellose aus kontaminiertem Schweinefleisch geholt hatte, hat nicht unwesentlich zu den von der EU-Kommission ausgesprochenen Einschränkungen im Bereich der antimikrobiellen Leistungsförderer beigetragen. Die befürchtete Ausbreitung von *S. typhimurium* DT104 hat in Deutschland und offensichtlich der Schweiz bisher jedoch nicht stattgefunden.

Escherichia coli. Dies ist ein obligater Darmbewohner aller Säugetiere und damit auch des Menschen. Er dient daher seit langem als Indikatorkeim für fäkale Verunreinigungen in der Lebensmittelmikrobiologie und nun auch für die Entwicklung von Antibiotikum-Resistenzen. Die Beobachtungen sind ganz ähnlich wie bei den nahe verwandten Salmonellen und anderen Enterobakterien: Resistenzen gegen Tetracycline und andere häufig verwendete Antibiotika sind häufig und ein Indikator für ein ständiges Leben in einer mit Antibiotika behandelten Umwelt.

Gleiches kann man heute auch für Enterokokken sagen, ebenfalls obligate Darmbewohner, aber in der Regel nur in Ausnah-

mefällen als pathogen zu beobachten (potenziell pathogen für abwehrgeschwächte Personen). Allerdings kommen Enterokokken aus dem Tier regelmässig in fermentierten Lebensmitteln vor, die aus Rohmilch oder rohem Fleisch hergestellt werden, wie Rohmilchkäse und Rohwürste. Enterokokken sind Weltmeister im Einsammeln und Weitergeben von genetischen Informationen für Antibiotikum-Resistenzen (Abbildung 2). Sie können in diesem Sinn auch mit fast allen anderen Darmbakterien kommunizieren, also mit Enterobakterien, Milchsäurebakterien, Listerien, Clostridien, Staphylokokken usw. Das Vorkommen von Avoparcin/Vancomycin-resistenten Enterokokken in der Darmflora von damit gefütterten Hühnchen oder Schweinen und Konsumenten in Europa hat zum schon besprochenen Verbot der Avoparcin-Zulassung geführt. Das Vorkommen Vancomycin-resistenter Enterokokken in Hühnchen und in der menschlichen Darmflora hat nach dem Avoparcin-Verbot bereits deutlich abgenommen. Nach Untersuchungen von der Arbeitsgruppe von R. Stephan von der Universität Zürich hatten 5% von etwa 1000 gesunden Schweizer Personen Vancomycin-resistente Enterokokken im Stuhl.

Für *Listeria monocytogenes* und verwandte Arten ist der Resistenzstatus noch relativ günstig. In einigen Fällen ist jedoch nachgewiesen, dass Resistenzgene und -plasmide z.B. für Tetracyclinresistenz offensichtlich via Konjugation im Darm von Enterokokken erworben wurden.

Bei *Staphylococcus aureus* dagegen ist in tierischen und menschlichen Isolaten mit hohen Resistenzraten zu rechnen, vor allem gegen Penicilline. Die Resistenzsituation bei Coagulase-negativen Staphylokokken (CNS) ist noch dramatischer. Neue vergleichende Untersuchungen bei

Staphylokokken aus Hühnchen und vom Menschen haben gezeigt, dass z.T. die gleichen Resistenzgene in beiden Kohorten für eine Erythromycin-Resistenz verantwortlich sind. Auch CNS aus Rohmilchkäsen und Rohwürsten tragen identifizierbare Resistenz-

mittel übertragbaren Milchsäurebakterien.

Gefährdete Lebensmittel

Dass rohes Fleisch und Rohmilch vom Tier stammende antibiotikumresistente Keime enthalten können, ist eindeutig belegbar.

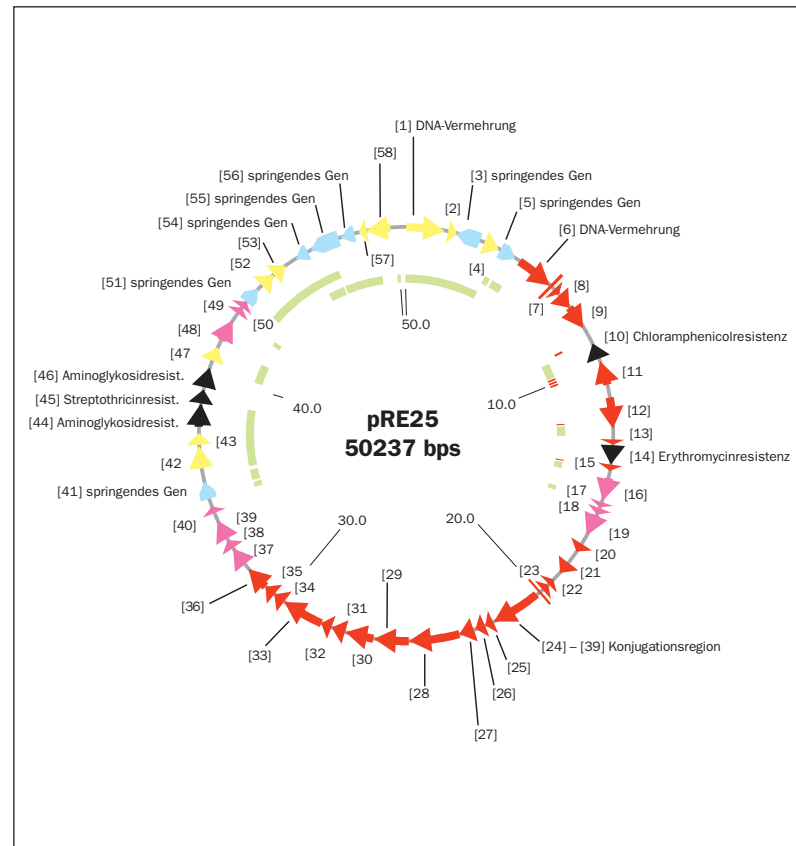


Abb. 2: Genetische Struktur des konjugativen Multiresistenzplasmids pRE25 aus einem *Enterococcus faecalis* aus einer Rohwurst. Das Plasmid konnte im Reagenzglas zwischen Enterokokken, Listerien und Laktokokken mit hoher Frequenz ausgetauscht werden. (F.V. Schwarz et al. 2001. Plasmid 46: 170-187; <http://e-collection.ethbib.ethz.ch/diss/fulltext/eth14162.pdf>).

gene, z.T. auch auf Plasmiden. Coagulase-positive und -negative tierische Staphylokokken haben ähnliche Resistenzmuster wie menschliche Isolate. Obwohl die Stämme aus den beiden Biotopen wirtsspezifisch sind, ist ein Transfer von Resistenzgenen kürzlich im Reagenzglas nachgewiesen worden.

Die Anwendung von Antibiotika in Nutztieren führt jedoch nicht nur zur Selektionierung von resistenten pathogenen und potentiell pathogenen Keimen, sondern auch von harmlosen Kommensalen wie z. B. im Tierkörper vorkommenden und auf Lebens-

Wenn es zu Rohwürsten verarbeitet wird, können bestimmte Keime aus der Mikroflora der Tiere, z. B. Staphylokokken und Enterokokken, mitgeschleppt werden, sich während der Reifung vermehren und im Endprodukt in Zahlen zwischen 100 und 100 000 pro Gramm nachgewiesen werden. Wenn solche Produkte vor dem Verzehr nicht erhitzt werden, kommen antibiotikaresistente Keime in höheren Zahlen direkt mit dem Konsumenten in Kontakt. Ähnliches gilt für Rohmilchkäse, wo allerdings in Rohmilchweichkäse schon bis zu 10 Millionen resistente Enterokokken, ja selbst Milchsäurebakterien pro Gramm gefunden wurden. Unsere eigenen, ausführlich publizierten Beobachtungen (http://ecollection.ethbib.ethz.ch/ecol-pool/bericht/bericht_50.pdf) sind kürzlich vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) in Bern bestätigt worden.

Die dramatische Einschätzung multiresistenter Enterokokken in Lebensmitteln hat sich insofern zugespitzt, als die molekulargenetische und phänotypische Analyse von aus Lebensmitteln isolierten Enterokokken ganz klar gezeigt hat, dass Antibiotikumvielfachresistenzen vor allem bei *Enterococcus faecalis* mit fast allen bekannten Virulenzfaktoren gekoppelt sind.

Ein weiteres anschauliches Beispiel ist ein aus einem Rohmilchweichkäse isolierter *Lactococcus lactis*-Stamm, der ein Resistenzplasmid mit Resistenzgenen für Streptomycin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Erythromycin trägt (Perreten et al. 1997), sowie ein konjugatives Multiresistenzplasmid (pRE25) mit 5 Resistenzgenen aus einem in Rohwurst gefundenem *Enterococcus faecalis* (Abbildung 2).

Leider gibt es sehr wenige Untersuchungen über das Schicksal antibiotikumresistenter Bakterien, die über die Fäkalien von Mensch und Tier zunächst ins Ab-

wasser, über die Gülle aber auch auf damit gedüngte Gemüse und Salate gelangen können. Wenn aber schwere Lebensmittelvergiftungen z. B. mit *E. coli* O157 durch kontaminiertes Gemüse (z. B. Petersilie in Deutschland, Rettichsprossen in Japan) bekannt sind, die auf Kontamination mit tierischen Fäkalien zurückgeführt werden, muss auch mit der Ausbreitung antibiotikumresistenter Keime über diese Infektkette gerechnet werden.

Der weltweite Lebensmittelhandel verbreitet selbstverständlich ebenfalls resistente Keime, wie es eine kürzlich in unserem Labor durchgeführte Untersuchung von etwa 4 Dutzend tiefgefrorenen Krevetten-Produkten (Shrimps) aus dem Schweizer Angebot ergab. Die aus allen Weltteilen stammenden Produkte enthielten typische gramnegative Keime in normalerweise moderaten Zahlen. Als Resistenzträger wurden allen voran *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella pneumotropica*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Sphingomonas paucimobilis* identifiziert. Diese Keime werden bei der üblichen Zubereitung (Kochen, Grillen, Braten) abgetötet. Die Ergebnisse belegen jedoch, dass auch in Produkten aus Aquakulturen mit resistenten Keimen zu rechnen ist.

Überleben Keime im Menschen?

Diese Frage muss man mit Ja beantworten: wenn lebensmittelbedingte Infektionskrankheiten auftreten (z. B. Salmonellosen, Listeriosen), dann ist das der Beweis für das Weiterleben und die Vermehrung aus Lebensmitteln stammender Keime im Menschen, wo sie dann auch offensichtlich lebend bis in den Verdauungstrakt gelangen können. Auch Untersuchungen an «probiotischen» Keimen haben gezeigt, dass mit der Nahrung aufgenommene Keime die Magenpassage überleben und anschliessend zumindest vorüber-

gehend im Darm nachgewiesen werden können. Die Frage, ob nicht-pathogene oder potentiell pathogene Keime wie Enterokokken oder Staphylokokken aus Lebensmitteln ihre Antibiotikumresistenzen bzw. die genetischen Informationen dafür im menschlichen Körper nach dem Verzehr an Keime der menschlichen Mikroflora weitergeben können, ist experimentell bisher nicht ausreichend bearbeitet worden. Aufgrund entsprechender Tier- und Laborversuche muss man davon ausgehen, dass dieser Gentransfer im menschlichen Körper ständig stattfindet. Ähnliche Hinweise ergeben sich aus italienischen und französischen Untersuchungen aus jüngster Zeit. Vor kurzem wurde von einer Dänischen Arbeitsgruppe beschrieben, dass von freiwilligen Versuchspersonen mit Milch verzehrte Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* aus Hühnchen innerhalb eines Tages in der Darmflora der Konsumenten auftauchten und dort mindestens etwa 2 Wochen lang nachweisbar waren.

Für überlegten Umgang

Die Brisanz resistenter Keime in Lebensmitteln liegt darin, dass nicht nur ein unkontrollierter Transfer in die Konsumenten stattfindet, sondern auch in die Küchen von Pflegeheimen und Spitälern. Der dort durch den nötigen Einsatz von Antibiotika aufgebaute Selektionsdruck wird resistente Keime weiter anreichern. Ein sorgfältiger Umgang mit Antibiotika muss überall praktiziert werden: in der Landwirtschaft, in der Veterinär- und in der Humanmedizin.

LITERATUR

- Perreten, V., F. Schwarz, L. Cresta, M. Boeglin, G. Dasen, M. Teuber. 1997. Antibiotic resistance spread in food. *Nature* 389: 801-802.
- Teuber, M. 2001. Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 4: 493-499.

