

Gefahr vom Acker

Antibiotikaresistente Keime und Antibiotika in der Gülle

Testergebnisse von Proben aus fünf Bundesländern und aus der Nähe von Heilbädern und Kurorten



Gefahr vom Acker

Antibiotikaresistente Keime und Antibiotika in der Gülle

Testergebnisse von Proben aus fünf Bundesländern und aus der Nähe von Heilbädern und Kurorten

➔ Kein Geld von Industrie und Staat

Greenpeace ist international, überparteilich und völlig unabhängig von Politik, Parteien und Industrie. Mit gewaltfreien Aktionen kämpft Greenpeace für den Schutz der Lebensgrundlagen. Mehr als 600.000 Fördermitglieder in Deutschland spenden an Greenpeace und gewährleisten damit unsere tägliche Arbeit zum Schutz der Umwelt.

Impressum

Greenpeace e.V., Hongkongstraße 10, 20457 Hamburg, Tel. 040/3 06 18 - 0 **Pressestelle** Tel. 040/3 06 18 - 340, F 040/3 06 18-340, presse@greenpeace.de, www.greenpeace.de
Politische Vertretung Berlin Marienstraße 19 – 20, 10117 Berlin, Tel. 030/30 88 99 - 0 **Autor und V.i.S.d.P.** Dr. Dirk Zimmermann **Foto** Titel: Michael Löwa / Greenpeace
Gestaltung Monika Sigmund **Stand:** März 2020

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Greenpeace hat im Juli/August und Dezember 2019 insgesamt 15 Gülleproben aus Schweineställen in Deutschland getestet. Untersucht wurde das Vorkommen (multi-)resistenter Keime (qualitativ) und von Antibiotika (quantitativ), die in der Tiermedizin eingesetzt werden und Resistenzen verursachen können. Die Greenpeace zugespielten Proben stammen aus Ställen in Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen und Thüringen; ein Teil der Proben wurde in der Umgebung von Ferien- bzw. Kurorten und Heilbädern genommen (z.B. auf Fehmarn, bei Bad Salzuflen und Bad Pyrmont).

In 12 von 15 der untersuchten Proben (80 Prozent) wurden (multi-)resistente Keime (ESBL bzw. Colistin-resistente Enterobakterien) und in zehn Proben (67 Prozent) Antibiotika-Wirkstoffe (aus den Wirkstoffgruppen der beta-Lactame, Tetracycline, Sulfonamide bzw. Fluorchinolone) nachgewiesen. Die am stärksten belastete Probe wies sechs unterschiedliche Substanzen und drei resistente Bakterienstämme auf.

Die Befunde

ESBL-bildende Keime wurden in 9 von 15 Proben nachgewiesen (entspricht 60 Prozent). Dieses Ergebnis bestätigt weitgehend frühere Untersuchungen von Greenpeace (68 Prozent belastete Proben Schweinegülle 2017)¹ und eine vom Bundesforschungsministerium 2015 veröffentlichte Studie, nach der in der überwiegenden Anzahl der schweinehaltenden Betriebe ESBL-Erreger nachzuweisen sind (85 Prozent).²

Besonders bedenklich ist der Nachweis Colistin-resistenter Enterobakterien in elf der Proben (73 Prozent). Resistenzen gegen Colistin als ein sogenanntes „Reserveantibiotikum“ werden zunehmend zu einem Problem in der Humanmedizin und führen uns näher an ein „post-antibiotisches Zeitalter“, in dem Antibiotika mehr und mehr an Wirkung verlieren. Damit werden Infektionen somit zu einer immer größeren Gefahr. Im Sinne des „One-Health“-Konzeptes muss daher der Einsatz von Antibiotika in allen Bereichen (Veterinär- und Humanmedizin) auf das absolut notwendige Minimum reduziert werden, um eine schnelle Erweiterung des globalen „Resistoms“ bestmöglich einzugrenzen.³

MRSA wurden in keiner der Proben nachgewiesen, obwohl gemäß einer 2016 im Bundesgesundheitsblatt veröffentlichten Studie MRSA in bis zu 73 Prozent der Schweinehaltenden Betriebe anzutreffen sind. Auch die Schweinemäster selbst sind häufig betroffen, bis zu 86 Prozent von ihnen sind mit MRSA besiedelt.⁴ Ein Erklärungsansatz für diesen Befund könnte sein, dass MRSA überwiegend Oberflächen, auch von Organismen, besiedeln. Im Darmtrakt von Wirbeltieren sind sie eher nicht zu erwarten. Hingegen sind ESBL-bildende Bakterien oft typische „Darmbakterien“, so wie die nachgewiesenen E.coli oder Proteus mirabilis.

Der Nachweis von Antibiotika-Wirkstoffen in zwei Dritteln der Proben (mit insgesamt 34 Einzelnachweisen) zeigt, dass der Einsatz dieser Wirkstoffe gängige Praxis ist. Proben mit negativem Ergebnis sind nicht notwendigerweise unbelastet, da nur ein sehr ausgewähltes Spektrum untersucht wurde. Auch können Wirkstoffe in Konzentrationen unterhalb der

¹ https://www.greenpeace.de/sites/www.greenpeace.de/files/publications/guelletest_2017-multiresistente_keime_und_antibiotika.pdf

² <https://www.bmbf.de/de/im-stall-und-auf-dem-feld-multiresistente-keime-sind-weit-verbreitet-1322.html>

³ McEwen and Collignon, 2018. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600770>

⁴ Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, January 2016, Volume 59, Issue 1, pp 113–123: Antibiotika-resistente Erreger in Deutschland, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-015-2261-z> bzw. Köck et al., 2013 (siehe folgende Fußnote)

Bestimmungsgrenzen enthalten gewesen sein. (Gleiches gilt für die mikrobielle Analyse; es wurde nur auf vier Resistenztypen untersucht).

Eine Bewertung der Konzentrationen der nachgewiesenen Antibiotika erscheint wenig sinnvoll, da unbekannt ist, wie alt die gelagerte Gülle bei der Probenahme war oder ob sie verdünnt wurde. Antibiotika werden in Umweltproben in unterschiedlicher Geschwindigkeit abgebaut. Schon geringe Mengen Antibiotika können negative Umweltwirkungen verursachen und zur Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen beitragen.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass mit der Ausbringung von Schweinegülle sowohl multiresistente Keime (bzw. Resistenzen), die potentiell Krankheiten bzw. Infektionen auch beim Menschen auslösen können, sowie Antibiotika, die die Ausbildung und Verbreitung dieser Resistenzen mitverantworten, großflächig in der Umwelt verteilt werden. Die direkten Auswirkungen auf die Humanmedizin sind schwer zu beurteilen, die Herkunft von Keimen ist bei Infektionen kaum nachweisbar. Jedoch werden Indizien für den Zusammenhang von häufiger auftretenden Infektionen in Regionen mit intensiver Tierhaltung in vielen Studien aufgezeigt.⁵

Tierhaltungsbetriebe und der Transport und die Ausbringung von Gülle können als signifikante Quellen für die Ausbreitung von Keimen und Antibiotika gelten. Der überregionale Transport von Gülle aus Regionen mit besonders intensiver Tierhaltung verteilt Erreger und Rückstände weiträumiger als dies der Fall wäre, würde sich die Zahl gehaltener Tiere an der Flächenausstattung der Betriebe orientieren (sowohl für die Ausbringung anfallenden Wirtschaftsdüngers sowie Versorgung der Tiere mit betriebseigenen Futtermitteln).

Die wegen der zum Grundwasserschutz notwendigen Restriktionen zur Ausbringung von Düngemitteln über die Düngeverordnung könnten die Problematik weiter verschärfen, da mehr Transporte nötig werden. Die Förderung von Lagerstätten oder Aufbereitungsanlagen für Gülle, wie sie in verschiedenen Bundes- und Landesprogrammen bereits enthalten oder vorgesehen sind, führt weiter weg von einer flächengebundenen Tierhaltung bzw. zementierten Strukturen, die nicht nur hinsichtlich der Antibiotika- und Resistenzproblematik kritisch zu bewerten sind. Die Intensivtierhaltung trägt zur Klimakrise durch den direkten und indirekten Ausstoß von Klimagasen bei. Die Abhängigkeit von Futtermittelimporten (v.a. Soja aus Übersee) bedroht natürliche Ökosysteme. Grund- und Oberflächengewässer sowie Luft werden durch Überdüngung und gasförmige Emissionen belastet und dabei auch die Artenvielfalt hierzulande gefährdet.

Zwar ist der Einsatz von Antibiotika in den Tierställen laut Statistik in den vergangenen Jahren gesunken. Weitere Anstrengungen sind aber nötig, um im Sinne des „One-Health“-Konzepts den bestmöglichen Schutz der wertvollen Ressource Antibiotika sicherzustellen. Nur wenn weniger Tiere unter besseren Bedingungen gehalten werden, lässt sich der Antibiotikaeinsatz weiter signifikant vermindern.

⁵ Z.B. Köck et al., 2013. Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as Causes of Human Infection and Colonization in Germany. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055040>; Bundesinstitut für Risikobewertung, 2016. <https://www.bfr.bund.de/cm/350/erreger-von-zoonosen-in-deutschland-im-jahr-2014.pdf>

Greenpeace fordert:

- ⇒ **Schluss mit dem massenhaften und ungezielten Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung. Stattdessen muss mit besseren Haltungsbedingungen und einem Verzicht auf Metaphylaxe (Gruppenbehandlung) die gezielte Behandlung erkrankter Tiere erfolgen.**
- ⇒ **die Abschaffung des „Dispensierrechts“ für Tierärzte, das Anreize zum massenhaften Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung schafft, sowie ein Verbot von Mengenrabatten für Tierarzneimittel und die Einführung von Mindestpreisen.**
- ⇒ **ein Verbot des Einsatzes sogenannter Reserve-Antibiotika in der Tierhaltung: Diese Medikamente müssen für den Einsatz in der Humanmedizin reserviert bleiben.**
- ⇒ **Antibiotika und multiresistente Keime in der Umwelt müssen einem bundesweiten, einheitlichen Monitoring unterworfen werden**
- ⇒ **Keine öffentliche Förderung von Gülletransporten und vergleichbaren Maßnahmen, die Risiken der Verbreitung multiresistenter Keime vergrößern. Stattdessen eine gezielte Förderung landwirtschaftlicher Betriebe, die dem Leitbild einer flächengebundenen Tierhaltung folgen (mit auf Betriebsebene oder lokal geschlossenen Nährstoffkreisläufen)**

2. Was und wie wurde getestet?

2.1 Was wurde getestet?

Greenpeace hat 2019 insgesamt 15 Proben von Gülle aus Schweineställen in ganz Deutschland untersucht. Fünf im Sommer (Juli und August) genommene Proben stammen aus zufällig ausgewählten Betrieben in Norddeutschland (Niedersachsen und Mecklenburg-Vorpommern), zehn weitere Proben (genommen im Dezember) aus zehn zufällig ausgewählten Betrieben in Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Thüringen. Die zehn Orte der Dezember-Probenahme haben gemeinsam, dass sie in Ferienregionen bzw. in der Nähe von Heilbädern oder Kurstädten genommen wurden. (Fehmarn bzw. Ostseenahe, bei Bad Segeberg, Bad Salzuflen, Bad Pyrmont bzw. Bad Sulza). Alle Proben stammen aus Güllebehältern außerhalb von Ställen.

Vor Ort wurde je eine Probe mit sterilen, 500 ml fassenden Kunststoff-Behältern geschöpft. Greenpeace erhielt die Proben fest verschlossen und gekühlt innerhalb von 24 Stunden. Von Greenpeace wurden die Proben gekühlt in das Labor transportiert.

Untersuchte (multi-)resistente Keime

ESBL (Extended-Spectrum-Beta-Laktamase): Etwa jede 15. Person in Deutschland (bis zu 7 Prozent) trägt ESBL-bildende Keime an bzw. in sich, Tendenz steigend.⁶ ESBL-bildende Bakterien können Enzyme hervorbringen, die etwa die Wirksamkeit von Penicillinen herabsetzen bzw. ausschalten. Die Bakterien sind dann resistent gegenüber diesen Antibiotika. Es handelt sich bei ESBL also nicht um einen bestimmten Keim, sondern um deren Eigenschaft, Antibiotika unwirksam machen zu können. Diese Eigenschaften können von Keim zu Keim weitergegeben werden. Übertragungen verlaufen auch artübergreifend, etwa von Darmkeimen zu anderen Keimen, die Lungenentzündung auslösen können, oder von Tieren zu Menschen und umgekehrt. Wer ESBL-bildende Bakterien aufnimmt, merkt meist zunächst nichts. Erst wenn besiedelte Menschen z.B. Durchfall oder eine Lungenentzündung bekommen oder eine Operation im Krankenhaus bevorsteht, kann sich herausstellen, dass Antibiotika bei diesem Patienten nicht mehr wirken.

Colistin-resistente Enterobakterien sind eine Gruppe resistenter Bakterien, die gegen das Antibiotikum Colistin unempfindlich sind. Colistin zählt zu den sogenannten „Reserveantibiotika“⁷, die in der Humanmedizin nur als letztes Mittel eingesetzt werden sollen, um bakterielle Infektionen beim Menschen zu bekämpfen, wenn andere Antibiotika nicht mehr wirken. In der Humanmedizin wird es deshalb und wegen möglicher Nebenwirkungen (Schädigung der Nieren und des Nervensystems) nur selten eingesetzt. In der Tierhaltung findet es jedoch breite Anwendung zur Behandlung von Infektionen des Magen-Darm-Traktes bei Nutztieren. Seit 2015 ist bekannt, dass Colistin-Resistenzen zwischen Bakterien über Plasmide (DNA-Moleküle, die in Bakterien vorkommen) ausgetauscht werden können. Das Resistenzgen kann fest in das Bakterienchromosom integriert werden und sich damit noch weiter verbreiten.⁸

MRSA (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus) sind resistente Keime (Staphylokokken), die gegen Antibiotika wie Penicilline und Cephalosporine unempfindlich sind, oft auch gegen weitere Klassen von Antibiotika. MRSA kommen in der Lebensmittelkette vor.

⁶ GERMAP 2015: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3

⁷ WHO, „Critically Important Antimicrobials for Human Medicine“: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf?sequence=1>

⁸ Bundesinstitut für Risikobewertung zu Colistin und Colistin-Resistenz: https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zum_antibiotikum_colistin_und_zur_uebertragbaren_colistin_resistenz_von_bakterien-196989.html

Etwa ein bis zwei Prozent der Menschen in Deutschland sind Träger von MRSA. Deutlich höhere Besiedlungsraten finden sich bei Menschen mit beruflichem Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren (Landwirten und Tierärzten), insbesondere Schweinen. In einer Studie in Niedersachsen waren etwa 25 Prozent der Personen, die Nutztierkontakt hatten, mit MRSA besiedelt. In viehdichten Regionen in Deutschland erweisen sich beim Aufnahmescreening in Krankenhäusern außerdem etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten als MRSA-positiv.⁹

Carbapenemase-bildende Enterobakterien können bestimmte Antibiotika (Carbapeneme) aus der Gruppe der Beta-Lactame unwirksam machen und damit Resistenz entwickeln. Auch sie kommen in Nutztierbeständen vor und können über Lebensmittel oder den Kontakt zu Nutztieren zum Menschen gelangen. Bestimmte Infektionen bzw. die Behandlung mit bestimmten Antibiotika können dadurch schwerwiegende Folgen haben bzw. massiv erschwert werden. Daher muss auch die Verbreitung von Carbapenem-Resistenzen verhindert werden.¹⁰

Untersuchte Antibiotika

Die Proben wurden auf ein ausgewähltes Spektrum von Antibiotika untersucht, die in der Schweinemast häufig Verwendung finden.

Es wurden Wirkstoffe aus den folgenden Antibiotika-Gruppen untersucht: Beta-Lactame, Sulfonamide, Tetracycline, Fluorchinolone. Fünf der 15 Proben wurden außerdem auf Rückstände von Tiamulin (ein Pleuromutilin) sowie bestimmten Makroliden, Lincosamiden, Folsäureantagonisten und Fenicolen hin analysiert; für die zehn verbleibenden Proben wurde diese Analytik wegen negativer Befunde der fünf Proben nicht weiter beauftragt. Für keine der Proben ist auszuschließen, dass weitere Wirkstoffe vorhanden waren, die in den Analysen nicht erfasst wurden. Auch untersuchte Wirkstoffe könnten unterhalb der Bestimmungsgrenzen enthalten gewesen sein.

Zur Bewertung von Antibiotika in Gülleproben gibt es keine Grenz- oder Orientierungswerte. Antibiotika haben in der Umwelt Auswirkungen auf mikrobielle Gemeinschaften z.B. in Böden. Sie begünstigen die Vermehrung primär resistenter Mikroorganismen und solcher mit erworbenen Resistenzen. Durch Erhöhung des Selektionsdrucks können auch in subtherapeutischen Konzentrationen weitere resistente Mikroorganismen entstehen.¹¹

⁹ http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_methicillin_resistenten_staphylococcus_aureus__mrsa_-11172.html

¹⁰ <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/antibiotikaresistenz-carbapenemase-bildende-keime-in-nutztierbestaenden.pdf>

¹¹ Resistenzen werden weitergegeben durch horizontalen Gentransfer auf mobilen genetischen Elementen (Plasmide, Transposons) oder die Aufnahme von freier DNA.

2.2 Wie wurde getestet?

Analysenmethode (multi-)resistente Keime (MRSA, ESBL, Colistin-resistente und Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae)

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus/ MRSA:

⇒ **Grundlage:**

Für den phänotypischen Nachweis von MRSA wird ein zweistufiges Anreicherungsverfahren durchgeführt. Im ersten Anreicherungs-schritt wird dabei eine Mueller-Hinton-Bouillon mit einer hohen Salzkonzentration verwendet. NaCl dient dabei als ein selektives Agens, basierend auf der Hochsalztoleranz von Staphylokokken. Im zweiten Anreicherungs-schritt wird mit dem Zusatz von Antibiotika gearbeitet. Aztreonam, ein Monobactam-Antibiotika, hemmt dabei die Vermehrung der gramnegativen, aeroben Begleitflora. Cefoxitin, ein Cephalosporin-Antibiotika der zweiten Generation, dient dem Resistenznachweis des gesuchten Keims. Der Anreicherung folgt eine Subkultivierung auf einen chromogenen Nährboden, der aus einer reichen Nährstoffgrundlage und einer Antibiotika-Mischung, darunter Cefoxitin, besteht.

⇒ **Durchführung:**

- Erster Anreicherungs-schritt: Anreicherung (1:10) von ca. 10 g Probe in einer Mueller-Hinton-Bouillon, supplementiert mit 6,5 % NaCl, Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C.
- Zweiter Anreicherungs-schritt: 1 ml der Erstanreicherung in 9 ml TSB Bouillon (supplementiert mit 75 mg/L Aztreonam und 4 mg/L Cefoxitin) überführen, Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C.
- Subkultivierung: Ausstrich der zweiten Anreicherung einem chromogenen Selektivmedium (MRSA/SAID, Lieferant: Biomerieux), Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C.

⇒ **Bestätigung/ Auswertung:**

Nach der Inkubation werden alle Platten auf Kolonien hin untersucht. Sollte Wachstum typischer Kolonien nachweisbar sein, so ist von jedem Kolonietyp eine Kolonie zu picken und zu subkultivieren.

Ob es sich bei den typischen Kolonien um einen Staphylococcus aureus handelt, wird biochemisch bestätigt. Zeigt die Kolonie eine positive Koagulase-Reaktion, schließt sich ein API-Test ID 32 STAPH der Firma Biomerieux an.

ESBL-bildende Enterobacteriaceae:

⇒ **Grundlage:**

Der Nachweis von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae erfolgt mittels Screening nach selektiver Anreicherung. Das Screening wird mit den drei Indikator-Cephalosporinen Cefpodoxim, Cefotaxim und Ceftazidim durchgeführt. Enthalten sind diese Antibiotika sowohl in der Anreicherungs-bouillon als auch in den Agarplatten, die für die Subkultivierung verwendet werden. Ist Wachstum von Enterobacteriaceae nachweisbar, werden Bestätigungstests eingesetzt, die auf dem Synergismus von Cephalosporinen und Clavulansäure beruhen. An den Isolaten können Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden. Es besteht die Möglichkeit einer biochemischen Identifizierung der ESBL-bildenden Enterobacteriaceae. So können die Keime namentlich aufgeführt werden.

⇒ **Durchführung:**

- Das Screening wird in drei Ansätze geteilt. Dafür werden 3 mal 10 g in ein steriles Probengefäß überführt.
- Ansatz A/ B/ C:
10g Probe 1:10 mit einer LB-Bouillon, die 1 mg/l Cefotaxim bzw. Cefpodoxim bzw. Ceftazidim enthält, verdünnen, Inkubation bei 36°C für 16 bis 20 Stunden, Subkultivierung der Anreicherung auf MacConkey-Agar, der 1 mg/l Cefotaxim enthält, Inkubation bei 36°C für 16 bis 20 Stunden.

⇒ **Auswertung:**

Nach der Inkubation werden alle Platten auf Kolonien hin untersucht. Sollte Wachstum auf den Ansätzen A, B und C nachweisbar sein, so ist von jedem Kolonietyp pro Platte eine Kolonie zu picken und zu subkultivieren.

Die Isolate, die eine Resistenz gegen die verwendeten Antibiotika aufzeigen, werden zur Bestätigung der ESBL-Produktion auf einer Mueller-Hinton-Agarplatte ausgestrichen. Auf diese Platten werden Cephalosporin-Blättchen (Cefotaxim, Cefpodoxim, Ceftazidim) jeweils mit und ohne Clavulansäure aufgebracht. Nach einer Inkubation von 18 bis 24 Stunden bei 35 bis 37°C werden die Durchmesser aller Hemmhöfe gemessen. Nimmt der Hemmhofdurchmesser in Anwesenheit von Clavulansäure zu, ist dies ein Zeichen für die ESBL Produktion des Testorganismus.

Die sich anschließende Identifizierung erfolgt biochemisch, mittels API 20E der Firma Biomerieux.

Colistin-resistente Enterobacteriaceae:

⇒ **Grundlage:**

Der Nachweis von Colistin-resistenten Enterobacteriaceae erfolgt mittels Screening nach selektiver Anreicherung. Das chromogene Selektivmedium besteht aus einer Nährstoffbasis mit verschiedenen Peptonen, chromogenen Substraten und einer Selektivmischung. Die spezifische Verwendung von chromogenen Substraten ermöglicht den Nachweis der Zielorganismen. Mithilfe der Selektivmischung kann zwischen Colistin-resistenten und Colistin-sensiblen Stämmen unterschieden werden. Es hemmt das Wachstum der meisten grampositiven Bakterien sowie das Wachstum von Hefen und Schimmelpilzen. Das Vorliegen von intrinsischer Resistenz der gramnegativen Bakterien *Aeromonas hydrophila*-Komplex, *Burkholderia cepacia*-Komplex, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens* und *Yersinia pseudotuberculosis* kann aufgrund der Spezifität des verwendeten selektiven Mediums ausgeschlossen werden.¹²

⇒ **Durchführung:**

Einstufiges Anreicherungsverfahren mit anschließender Subkultivierung:

Anreicherung (1:10) von ca. 10 g der Probe in einer Hirn-Herz-Bouillon mit einer Colistin-Konzentration von 1 mg/l, Inkubation für 5 Stunden bei 37°C.

Subkultivierung: Ausstrich von 50 µl auf einem chromogenen Selektivmedium (CHROMID® Colistin R Agar, Biomerieux), Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C.

⇒ **Bestätigung/ Auswertung:**

Nach der Inkubation werden alle Platten auf Kolonien hin untersucht. Sollte Wachstum typischer Kolonien nachweisbar sein, so ist von jedem Kolonietyp eine Kolonie zu picken und zu subkultivieren.

¹² <https://www.biomerieux-diagnostics.com/chromid-colistin-r>

Zur Bestätigung der Resistenz gegen Colistin wird eine zweite CHROMID® Colistin R Agar-Platte zur Bestätigung des Resistenzstatus herangezogen:

- Vorbereitung einer Suspension mit definiertem Keimgehalt
- CHROMID® Colistin R Agar-Platte durch Ausstreichen mit 10 µl der kalibrierten Suspension beimpfen
- Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C. Das Vorliegen von Kolonien bestätigt die Resistenz.
Anschließend folgt eine biochemische Bestätigung, ob es sich bei den Kolonien um Enterobacteriaceae handelt.

Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae:

⇒ **Grundlage:**

Der Nachweis von Carbapenemase-bildenden Enterobacteriaceae erfolgt mittels Screening durch ein chromogenes Selektivmedium und anschließender phänotypischer Bestätigung. Das chromogene Selektivmedium besteht aus einer Nährstoffgrundlage mit verschiedenen Peptonen. Es enthält eine Antibiotika-Mischung und drei chromogene Substrate, die den selektiven Nachweis der Zielorganismen ermöglichen.

⇒ **Durchführung:**

Einstufiges Anreicherungsverfahren mit anschließender Subkultivierung:

Anreicherung (1:10) von ca. 10 g der Probe in einer MOSSEL-Bouillon, Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C.

Subkultivierung: Ausstrich von 50 µl auf einem chromogenen Selektivmedium (chromID® CARBA SMART Agar (CARB/OXA), Biomerieux), Inkubation für 18 bis 24 Stunden bei 37°C.

⇒ **Bestätigung/ Auswertung:**

Nach der Inkubation werden alle Platten auf Kolonien hin untersucht. Sollte Wachstum typischer Kolonien nachweisbar sein, so ist von jedem Kolonietyp eine Kolonie zu picken und zu subkultivieren. Es folgt eine biochemische Bestätigung ob es sich bei den Kolonien um Enterobacteriaceae handelt.

Eine phänotypische Bestätigung der Carbapenemase-Aktivität erfolgt mittels modifiziertem Hodge-Test. Verwendet werden folgende Antibiotikaplättchen: Imipenem 10 µg, Meropenem 10 µg und Ertapenem 10 µg. Ein positiver Test spricht für eine Carbapenemase-Produktion des Testmikroorganismus.

Analysenmethode Antibiotika

Die Untersuchung erfolgte mittels Flüssigchromatographie und massenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS).

Analysiert wurde auf Wirkstoffe aus den Gruppen der Beta-Lactame (Amoxicillin, Penicillin_G, Ampicillin, Cloxacillin und Ceftiofur), Sulfonamide (23 Wirkstoffe, u.a. Sulfadimidin, Sulfadiazin, Sulfadoxin), Tetracycline (Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin) und Fluorchinolone (Enrofloxacin und Marbofloxacin). Fünf der 15 Proben wurden außerdem auf Rückstände von Trimethoprim (ein Folsäureantagonist), Tiamulin (ein Pleuromutilin), Lincomycin (ein Lincosamid) sowie bestimmten Makroliden (Erythromycin, Spiramycin, Tylosin und Tilmicosin), Folsäureantagonisten und Fenicolen (Chloramphenicol, Florfenicol und Thiamphenicol) hin untersucht.

3. Antibiotika und (multi-)resistente Keime

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming (1881–1955) wurden Antibiotika als Medikamente verfügbar. Seit gut 80 Jahren retten sie bei Entzündungen unzähligen Menschen das Leben und ersparen sehr viel Leid. Die meisten bakteriellen Infektionen sind mit Antibiotika gut und effektiv behandelbar. Doch inzwischen wirken viele Antibiotika nicht mehr, Bakterien und krankmachende Keime haben Resistenzen entwickelt. Das Problem verschärft sich durch die nur schleppende Erforschung bzw. Entwicklung neuer Wirkstoffe (u.a., weil die Vermarktungschancen schlecht sind, da neue Wirkstoffe als Reserve-Antibiotika so weit wie möglich zurückgehalten werden müssen, um möglichst lange wirksam zu sein).

Die Weltgesundheitsorganisation WHO warnt seit langem vor einem „postantibiotischen Zeitalter“, in dem einfache Infektionen zu einer tödlichen Gefahr werden, wenn Antibiotika nicht mehr wirken.¹³ In der EU sterben schon heute etwa 33.000 Menschen jährlich an den Folgen einer von resistenten Bakterien ausgelösten Infektion. Die durch Antibiotika-Resistenzen entstandenen Kosten werden auf 1,5 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt.¹⁴

Die „Besiedelung“ mit multiresistenten Bakterien, etwa der Schleimhäute durch MRSA, geschieht unbemerkt und ist meist reversibel. Ihr Ursprung ist angesichts der weiten Verbreitung resistenter Bakterien in Umwelt und Lebensmittelkette nur in Ausnahmefällen nachvollziehbar. Akute Infektionen finden vielfach in Krankenhäusern statt (sogenannte „nosokomiale“ Infektionen). Besonders gefährdet sind Patienten mit einem geschwächten Immunsystem. Die Besiedelung kann problematisch werden, wenn eine Infektion mit einem Antibiotikum behandelt wird, gegen das potenzielle Krankheitserreger resistent sind. Diese Erreger erhalten einen „Wettbewerbsvorteil“ gegenüber anderen Bakterien und können Infektionen hervorrufen, die bei Vorliegen einer Multiresistenz äußerst schwer in den Griff zu bekommen sind.

WHO und FAO gehen mittels des holistischen Ansatzes des „One-Health“-Konzepts gegen das Problem der Resistenzbildung vor.¹⁵ Auch Deutschland hat sich verpflichtet, diesem Konzept zu folgen und die Resistenzbildung und -ausbreitung in allen Sektoren (Human- und Veterinärmedizin) bestmöglich zu bekämpfen.¹⁶ Wesentliches Element der Strategie ist die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes auf das absolut notwendige Minimum.

Resistenzbildung ist ein natürlicher Prozess, der auch in der Natur (der viele Antibiotika-Wirkstoffe entnommen sind) vorkommt. Das Ausmaß des Einsatzes von Antibiotika bestimmt maßgeblich die Geschwindigkeit der Resistenzbildung, deren Dauerhaftigkeit und Ausbreitung. Resistenzen können sowohl chromosomal (im Genom der Bakterien) verankert sein und damit an alle Nachkommen weitergegeben werden, als auch auf mobilen genetischen Elementen (Plasmiden) vorliegen. Ein Transfer ist nicht nur innerhalb einer Art oder Bakteriengruppe möglich: Mittels sogenanntem „horizontalem Gentransfer“ können Antibiotika-Resistenzen zwischen verschiedenen Bakterien ausgetauscht werden. Ein Beispiel ist die über das Gen *mcr-1* vermittelte Resistenz gegen das als Reserveantibiotikum eingestufte Colistin: Es liegt in der Regel auf einem Plasmid vor und verbreitet sich auf diese Weise schnell weiter, kann aber auch in das bakterielle Chromosom eingebaut werden.¹⁷ *Mcr-1* wurde 2015 erstmals

¹³ „WHO warns against 'post-antibiotic' era“; <https://www.nature.com/news/who-warns-against-post-antibiotic-era-1.15135>

¹⁴ https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en

¹⁵ <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/policy/one-health>

¹⁶ <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>

¹⁷ Zhou et al., 2017, Occurrence of Plasmid- and Chromosome-Carried *mcr-1* in Waterborne Enterobacteriaceae in China. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527621/>

beschrieben (China), es findet sich mittlerweile weltweit – so auch in Deutschland seit 2016¹⁸ und hier ebenfalls bei Nutztieren¹⁹.

In der Tierhaltung werden Antibiotika ebenfalls nur noch zur Behandlung von Infektionen verwendet. Der lange übliche Einsatz als Leistungsförderer (in niedrigen Konzentrationen, um über eine Verschiebung der Darmflora Stoffwechselfprozesse zu beeinflussen und das Wachstum zu fördern) ist in der EU seit 2006 verboten. Weit verbreitet, insbesondere in der Schweine- und Geflügelhaltung, ist allerdings die sogenannte Metaphylaxe, d.h. bei Erkrankung eines Tieres wird die ganze Gruppe behandelt.

Antibiotikaeinsatz in Human- und Veterinärmedizin

In der Humanmedizin werden jährlich etwa 700 bis 800 Tonnen Antibiotika eingesetzt. Bezogen auf die Tagesdosen liegt der Einsatz sogenannter „Reserve-Antibiotika“, also besonders wichtiger Wirkstoffe, in den vergangenen Jahren relativ stabil bei etwa 40 Prozent.²⁰

Verlässliche Daten aus der Tierhaltung liegen erst seit 2011 vor, ältere Zahlen beruhen auf Schätzungen. Bis 2018 sank die Menge abgegebener Antibiotika von einem sehr hohen Niveau (1706 Tonnen) auf 722 Tonnen.²¹ Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL weist aber darauf hin, dass der Rückgang nicht zwingend als Indiz für weniger Antibiotikatherapien gewertet werden kann. Das Amt sieht einen möglichen „Zusammenhang mit der öffentlichen Diskussion zur Antibiotikaresistenz und der Forderung nach Reduktion des Antibiotikaeinsatzes“, weist aber auch darauf hin, dass „möglicherweise ... der Rückgang der Gesamtmenge abgegebener Antibiotika auch durch den vermehrten Einsatz von Wirkstoffen, die in geringerer Dosierung pro kg KG angewendet werden, ausgeglichen [wurde].“²²

So werden einige Wirkstoffe beim Schwein in einer Dosierung von zwei Milligramm je Kilogramm Körpergewicht eingesetzt, andere in sehr viel höheren Dosen von bis zu 33 Milligramm.²³ Zahlen zu Therapiehäufigkeit und Absatzmengen sind daher nicht einfach zu interpretieren, absolute Mengen sind nur bedingt aussagekräftig. Allein Reserveantibiotika (nach Definition der WHO²⁴) aus der Gruppe der Polypeptide (Colistin) machen etwa zehn Prozent der Abgabemenge aus. Grundsätzlich ist die Abgabe von Reserveantibiotika aus den Gruppen der Cephalosporine, (dritte Generation und neuer), Fluorchinolone und Polypeptide längst nicht so stark rückläufig wie die anderer Wirkstoffe. Über alle Wirkstoffgruppen hinweg lässt sich eine gewisse Sättigung feststellen, d.h. in den vergangenen Jahren sanken die Abgabemengen nur noch geringfügig (von 805 Tonnen 2015 auf 722 Tonnen 2018); zuvor war die Menge binnen vier Jahren zwischen 2011 und 2015 um mehr als 50 Prozent zurückgegangen (von 1706 Tonnen auf 805 Tonnen).

¹⁸ <https://www.dzif.de/de/wenn-antibiotika-versagen-neues-gen-fuer-antibiotika-resistenz-auch-deutschland-nachgewiesen>

¹⁹ https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2016/01/uebertragbare_colistin_resistenz_in_keimen_von_nutztieren_in_deutschland-196144.html

²⁰ S. 13 Abb. 2.1.10, https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3

²¹ Wallmann et al., 2019, S. 1084 Tab. 2 https://www.deutsches-tieraerzteblatt.de/fileadmin/resources/Bilder/DTBL_08_2019/PDFs/DTBI_08_2019_Abgabemengenerfassung.pdf

²² https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3

²³ Berechnet nach http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf

²⁴ WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR): Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision 2018, Geneva 2019, <https://drive.google.com/open?id=1TLA2u1-eAxoYzJ9sYOregEWaaWmjWIT->, S.14

Im europäischen Vergleich steht Deutschland keineswegs gut da: 2017 lagen nur Spanien und Italien bei der Gesamtabgabemenge vor Deutschland, und auch der Einsatz je Tier blieb hierzulande hoch. So wurden 2017 je Kilogramm gehaltenes Tier²⁵ 89 Milligramm (mg) Antibiotika eingesetzt, mit diesem Wert befindet sich Deutschland im oberen Mittelfeld. An der Spitze der Statistik standen Spanien (230 mg) und Italien (274 mg). Viele Länder kommen aber auch mit deutlich weniger Antibiotika aus, z.B. Schweden (11,8 mg), Dänemark (39,4 mg), Niederlande (56,3 mg), Österreich (46,8 mg) und die Schweiz (40,1 mg).^{26 27}

Regulierung des Antibiotikaeinsatzes in der Tierhaltung

In den vergangenen Jahren wurden einige Ansätze zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in der Tierhaltung unternommen, etwa die Einführung von Dokumentations- bzw. Meldepflichten laut letzter Arzneimittelgesetz-(AMG) Novelle. Bei Abweichungen vom Durchschnittsverbrauch sind ggf. Reduktionspläne erforderlich.^{28 29} In der Neufassung der tierärztlichen Hausapothekenverordnung (TÄHAV) wurden 2018 zusätzliche Anforderungen für Aufzeichnungspflichten und die Anfertigung von Antibiogrammen, sowie Umwidmungsverbote für bestimmte Antibiotika (Cephalosporine der dritten und vierten Generation und Fluorchinolone) festgelegt.³⁰

Am 28. Januar 2022 tritt die neue Tierarzneimittel-Verordnung der EU (2019/6) in Kraft, in der der Ausschluss einzelner Wirkstoffe für die Zulassung als Tierarzneimittel vorgesehen ist, um diese der Anwendung beim Menschen vorzubehalten. Bisher liegt allerdings keine Liste dieser Wirkstoffe vor. Deutschland könnte eine eigene, über die EU-Liste hinausgehende Verbotliste beschließen.³¹

3.2 Resistente Bakterien und Antibiotika in Tierhaltung und Umwelt

Resistente Keime in Tierhaltung und Umwelt

Multiresistente Keime werden immer wieder in der Gülle (bzw. anderem Wirtschaftsdünger) und in der Abluft von Tierfabriken nachgewiesen. Schweinegülle scheint häufig belastet: ESBL-bildende Bakterien wurden "in etwa der Hälfte der untersuchten Kotproben von Zuchtsauen (53,9 Prozent positive Proben), Läufern (47,6 Prozent positive Proben) und Mastschweinen (46,3 Prozent positive Proben) nachgewiesen."³² Auch MRSA kommen bei Schweinen häufig

²⁵ Berechnet wird die sogenannte „population correction unit“: Zahl der Tiere x geschätztes Gewicht zum Zeitpunkt der Behandlung. Siehe z.B. Radke 2017. Towards an improved estimate of antimicrobial use in animals: Adjusting the "population correction unit" calculation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508379/>

²⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>

²⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf

²⁸ <https://www.praxis-agrar.de/tier/artikel/richtig-umgehen-mit-tierarzneimitteln/#c6802>

²⁹ https://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/_texte/Gesetz-Antibiotikaresistenzen.html;jsessionid=23059021CC41C438FD2D120F00924A2A.1_cid385

³⁰ Muehlhaupt und Ammer, 2019. Anstrengungen der Tiermedizin zur Reduktion von Antibiotikaresistenzen. https://drive.google.com/file/d/1eHzJpm_CdeZp23bU4KgrTmshgiNekQpC/view, S.370

³¹ Artikel 107, Absatz 7: Ein Mitgliedstaat kann die Anwendung bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren auf seinem Hoheitsgebiet weiter einschränken oder verbieten, wenn die Verabreichung derartiger antimikrobieller Wirkstoffe einer einzelstaatlichen Strategie zur umsichtigen Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffe zuwiderläuft. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>

³² BVL 2016;

https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/03_Zoonosen_Monitoring/2016_zoonosen_monitoring_bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=5

vor: 26,3 Prozent der Proben von Sockentupfern aus dem Wartebereich von Zuchtsauen waren im Jahr 2015 positiv für MRSA. Die Nachweisrate von MRSA in Proben von Sockentupfern aus dem Aufzuchtbereich von Läufern war mit 41,3 Prozent noch höher. Und auch die Schlachtkörper von Mastschweinen und frisches Schweinefleisch waren zu etwa 20 Prozent bzw. 13 Prozent mit MRSA kontaminiert.³³ Andere Tierarten weisen in entsprechenden Monitorings ebenfalls resistente Bakterien auf.

Colistin-Resistenzen werden erst seit wenigen Jahren beobachtet, finden sich aber mittlerweile in der gesamten Lebensmittelkette³⁴ und erfordern auch aufgrund ihrer schnellen Verbreitung besondere Anstrengungen im Sinne des „One-Health“-Konzepts³⁵. Der Ausgangspunkt der internationalen Verbreitung der mobilen Colistin-Resistenz über das *mcr-1*-Gen wird in der Schweinehaltung vermutet. In der Umgebung von Schweineställen in Deutschland konnten *E. coli* mit *mcr-1* aus Schweineställen aufgefunden werden.³⁶ Auch in deutschen Schweineställen konnten sie bereits nachgewiesen werden: Proben aus 2011/12 wiesen in 12 Prozent der Fälle (26 von 216 Proben in 12 von 48 Betrieben) das *mcr-1*-Resistenzgen auf.³⁷ Der Einsatz von Colistin in der Schweinehaltung wird äußerst kritisch betrachtet. Deshalb wird nach Alternativen sowie vorbeugenden Maßnahmen gesucht.³⁸ Die aktuellen Analyseresultate von Greenpeace reihen sich in die vorhandenen Ergebnisse ein. Besonders kritisch ist (trotz der verhältnismäßig geringen Stichproben-Anzahl) der hohe Anteil von Proben mit Colistin-resistenten Bakterien: Sie konnten in 11 von 15 Proben nachgewiesen werden, die damit zu 73 Prozent positiv waren. Die verwendete Methodik lässt dabei keinen Rückschluss auf den Resistenzmechanismus zu (*mcr-1* auf Plasmid oder chromosomal verankert).

Auch in der Umwelt, insbesondere in Gewässern, werden immer wieder Antibiotika-resistente Bakterien nachgewiesen – so auch 2018 in Greenpeace-Analysen von Proben aus Oberflächengewässern in ganz Deutschland³⁹ sowie aus Zuflüssen der Ostsee⁴⁰. Stichproben des NDR erregten 2018 Aufsehen⁴¹ und bestätigten sich in offiziellen Untersuchungen des Niedersächsischen Landesbetriebs für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz (NLWKN)⁴². Auch in Bayerns Gewässern fanden sich resistente Bakterien.⁴³ Ein einheitliches bundesweites Monitoring gibt es bisher nicht, Ergebnisse sind daher nur schwer vergleichbar.

Letztlich können die Resistenzen aus der Tierhaltung auch Menschen erreichen. Laut Robert-Koch-Institut lässt sich nicht exakt beziffern, welchen Anteil der Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung an den Infektionen von Menschen mit Resistenzproblematik bzw. an der Verbreitung resistenter Keime hat.⁴⁴ Die genauesten Daten gibt es für MRSA. Bei einer Variante von LA-MRSA (die Variante CC398) kann ziemlich sicher von einer Übertragung aus der

³³ BVL, Zoonosenmonitoring 2015; https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/06_ZoonosenMonitoring/lm_zoonosen_monitoring_node.html

³⁴ Barlaam et al., 2016, Global Emergence of Colistin-Resistant *Escherichia coli* in Food Chains and Associated Food Safety Implications: A Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31339371>

³⁵ Al-Tawiq et al., 2019, How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27915108>

³⁶ Guenther et al., 2017. Environmental emission of multiresistant *Escherichia coli* carrying the colistin resistance gene *mcr-1* from German swine farms. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122910>

³⁷ Hille et al., 2018, Investigation of potential risk factors for the occurrence of *Escherichia coli* isolates from German fattening pig farms harbouring the *mcr-1* colistin-resistance gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782705>

³⁸ https://www.bundestieraerztekammer.de/btk/dtbi/archiv/2018/artikel/DTBI_04_2018_Colistin-Schwein.pdf

³⁹ <https://www.greenpeace.de/presse/publikationen/keime-ausser-kontrolle>

⁴⁰ <https://www.greenpeace.de/presse/publikationen/ostsee-report-tote-zonen-vor-der-kueste>

⁴¹ <https://www.ndr.de/nachrichten/niedersachsen/Gefahrliche-Keime-in-Baechen-Fluessen-und-Seen,keime302.html>

⁴² https://www.umwelt.niedersachsen.de/startseite/themen_im_fokus/multiresistente-bakterien-164411.html

⁴³ <https://www.br.de/nachrichten/bayern/antibiotikaresistente-keime-auch-in-bayerns-gewaessern,Qj5S1JW>

⁴⁴ https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhausinfektionen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ_Liste.html#FAQ_Id6517972

Tierhaltung ausgegangen werden. Der Stamm besiedelt vor allem Menschen mit beruflichem Kontakt zu Tieren und kann auch Infektionen verursachen.

Doch es gibt regionale Unterschiede: Normalerweise machen CC398-MRSA rund zwei bis fünf Prozent der von Menschen isolierten MRSA aus. In Regionen mit einer hohen Dichte an Mastanlagen stieg der Anteil von CC398 unter allen MRSA, die Infektionen beim Menschen verursachten, auf ca. zehn Prozent bei einer Besiedlungsrate von bis zu 30 Prozent.⁴⁵ 2013 kam eine Studie bei der Analyse von mehr als 14.000 Proben aus Deutschland und den Niederlanden aus den Jahren 2008 bis 2012 sogar auf einen Anteil von 18,6 Prozent der Infektionen. Personen, die beruflich auf Masttiere treffen, haben ein deutlich höheres Risiko. Studien zeigten bei 23 bis 86 Prozent von Landwirten und Tierärzten eine Besiedlung der Nasenschleimhäute mit CC398, auch indirekt Betroffene (z.B. Familienangehörige oder Besucher der Betriebe) waren zu ein bis fünf Prozent besiedelt.⁴⁶ Auch über kontaminiertes Fleisch können Menschen besiedelt und infiziert werden, am direktesten konnte der Nachweis für MRSA auf Geflügel geführt werden.⁴⁷

Verbreitung über Gülle und andere Wirtschaftsdünger

Ein großer Anteil der verabreichten Antibiotika wird von den Tieren unverändert ausgeschieden und gelangt mit der Gülle direkt in die Umwelt oder in Biogasanlagen. Einige Antibiotika verbleiben im Boden, wo sie ein sehr unterschiedliches Abbauverhalten aufweisen. Manche sind so stabil, dass sie durch den Boden ins Grundwasser gelangen. Dies betrifft etwa Wirkstoffe aus der Gruppe der Sulfonamide wie Sulfadiazin und Sulfadimidin.⁴⁸ Beide Substanzen fanden sich im aktuellen Greenpeace-Test auch als Rückstand in den untersuchten Schweinegülle-Proben.

Zusätzlich finden sich Resistenzgene in Böden, auf denen Gülle behandelter Tiere ausgebracht wurde. Die Ausbringung belasteter Gülle erhöht das Reservoir resistenter Keime im Boden⁴⁹ und gefährdet letztlich die Wirksamkeit von Antibiotika bei der Behandlung bakterieller Infektionen.⁵⁰ Durch die Analyse alter Bodenproben (von Feldern, die mit Tiermist gedüngt waren) konnte nachgewiesen werden, dass das Vorkommen von Antibiotikaresistenz-Genen im Boden (für Resistenzen gegen Beta-Lactame) mit dem ersten Einsatz von Antibiotika in der Tierzucht anstieg und mit der Beschränkung des Antibiotikaeinsatzes in Dänemark wieder abnahm.⁵¹ Schweinegülle und Antibiotika (Sulfadiazin) erhöhten im Experiment die Resistenzraten im Boden, vermutet wird dies auch für die Ausbringung von Gülle entsprechend behandelter Tiere.⁵² Resistenzen in ausgebrachter Schweinegülle gelten seit langem als Quelle von Resistenzen in der Umwelt.⁵³

⁴⁵ Idelevich et al., 2016, Antibiotika-resistente Erreger in Deutschland - Die Rolle von nicht nosokomialen Ansteckungsquellen. <https://edoc.rki.de/handle/176904/2480>

⁴⁶ Köck et al., 2013, Livestock-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) as Causes of Human Infection and Colonization in Germany. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055040>

⁴⁷ <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/die-uebertragung-von-nutztierassozierten-mrsa-auf-den-menschen-durch-gefuegelfleisch-ist-moeglich-das-risiko-aber-gering.pdf>

⁴⁸ https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Pool/Forschungsdatenbank/fkz_3711_23_225_grundwasserbelastung_tierarzneimittel_bf.pdf

⁴⁹ Heuer et al., 2011, Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546307>

⁵⁰ Jechalke et al., 2014, Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950802>

⁵¹ Graham et al., 2016, Appearance of β -lactam Resistance Genes in Agricultural Soils and Clinical Isolates over the 20th Century. <https://www.nature.com/articles/srep21550>

⁵² Heuer and Smalla, 2006, Manure and sulfadiazine synergistically increased bacterial antibiotic resistance in soil over at least two months. <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1462-2920.2006.01185.x>

⁵³ Binh et al., 2008, Piggery manure used for soil fertilization is a reservoir for transferable antibiotic resistance plasmids. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557938>

Die resistenten Keime konkurrieren mit der Bodenflora und sind daher unterschiedlich lange überlebensfähig. Einige verbleiben nach der Ausbringung über Jahre im Boden. Da Resistenzen für die sie tragenden Mikroorganismen zum Teil keine metabolischen Kosten verursachen (also keine Energie verbrauchen), verbleiben sie auch ohne Selektionsdruck lange in der Umwelt; zum Teil erhöhen die Resistenzen sogar die Fitness der resistenten Mikroorganismen.

Grundsätzlich sind alle in der Umwelt vorliegenden Resistenzen problematisch, auch weil sie auf andere Organismen übertragen werden können.⁵⁴ Nach Ausbringung von Gülle kann ein deutlicher Anstieg resistenter Bakterien im Boden festgestellt werden. Hierdurch steigt das Risiko einer Rekombination resistenter und pathogener Bakterien, ebenso erhöht sich die Exposition für Menschen und Tiere.⁵⁵

Im Rahmen des deutschen Forschungsprojektes MedVet Staph zur Untersuchung von Krankheitserregern beim Tier, die auf Menschen übergehen können, wurde der Übergang resistenter MRSA-Keime vom Mastschwein als ein denkbare Modell für mögliche Übertragungswege dargestellt.⁵⁶ Demnach tragen Schweine die Antibiotikaresistenzen oft in sich, der schweinehaltende Landwirt und auch Tierärzte nehmen im Stall die resistenten Keime auf, die meist die Nasenschleimhäute besiedeln. Von dort aus können die Resistenzen zu anderen Menschen gelangen und etwa im Falle ernsthafter Erkrankungen der Betroffenen auch in Krankenhäuser. Mit den Schlachtschweinen gelangen die resistenten Erreger auch auf Tiertransporter und in Schlachthöfe, wo nicht belastete Schweine MRSA aufnehmen und an Menschen weitergeben können.

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) fasst die Problematik der Ausbreitung von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen aus der Tierhaltung wie folgt zusammen: „Aus Tierhaltungen werden Antibiotikarückstände in die Umwelt eingetragen und fördern so die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen. Es gibt derzeit kein Verfahren, mit dem Rückstände der verschiedenen Antibiotika aus Gülle oder Abwasser im selben Maße eliminiert werden können. ... Mit den Exkrementen können auch resistente Bakterien oder Resistenzgene, die sich unter dem Selektionsdruck einer antibakteriellen Therapie im Menschen oder im Tier entwickelt oder verbreitet haben, in die Umwelt eingetragen werden. Das natürliche Reservoir an Resistenzgenen, welches die Umwelt bietet, kann also durch den human- und tiermedizinischen Einsatz von Antibiotika vergrößert werden. Von dort ausgehend können sich Resistenzen wiederum zum Menschen und zum Tier ausbreiten, insbesondere dann, wenn ein Selektionsdruck dies begünstigt.“⁵⁷

Laut BVL ist „ausgehend von der Tiermedizin ... der größte Anteil von Antibiotikarückständen in der Umwelt auf die intensive Nutztierhaltung zurückzuführen.“ Auch aus Kläranlagen können Rückstände von Antibiotika in die Umwelt gelangen. Das Abbauverhalten in Böden oder Gewässern ist höchst unterschiedlich, schon niedrige Konzentrationen üben einen Selektionsdruck auf Bakterien aus und tragen so zur Verbreitung von Resistenzen bei.

⁵⁴ Witte, W., 2000, Selective pressure by antibiotic use in livestock. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137404>

⁵⁵ Sengeløv et al., 2003, Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504155>

⁵⁶ <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/MedVet-Staph-Zoonose-Erreger-Staphylococcus-aureus-MRSA.php>

⁵⁷ https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/03_Tieraerzte/05_Antibiotikaresistenzen/04_Umwelt/Umwelt_node.html

Grenzwerte für Tierarzneimittel im Grund-, Oberflächen oder Trinkwasser gibt es nicht. Das Umweltbundesamt fordert, Rückstandshöchstmengen festzulegen, wie sie bei Pestiziden bereits bestehen.⁵⁸

Als Ursache der kontinuierlich im Grundwasser nachgewiesenen Funde von Sulfonamiden wird von einem landwirtschaftlich bedingten Eintrag durch organischen Wirtschaftsdünger ausgegangen.⁵⁹ Etwa 75 Prozent unseres täglichen Trinkwassers wird aus dem Grundwasser gewonnen. Damit ist Grundwasser die wichtigste Ressource für das Lebensmittel Nummer eins und muss vor Einträgen von Antibiotikarückständen und Antibiotikaresistenzen besonders wirksam geschützt werden.

3.3 Ursachen für den (hohen) Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung

Der Einsatz von Antibiotika zu Zwecken der Leistungssteigerung bei Tieren ist in der EU seit 2006 verboten, ebenso die vorbeugende Gabe (Prophylaxe). Dennoch werden in der Praxis viele nicht erkrankte Tiere behandelt, weil eine Einzeltierbehandlung im Schweinestall schwierig, im Geflügelstall praktisch unmöglich ist. Daher werden ganzen Beständen über das Trinkwasser Antibiotika verabreicht, auch wenn etwa nur eines von 20 Tieren erkrankt ist. Diese sogenannte Metaphylaxe ist in Schweineställen gängige Praxis und führt zu Antibiotikaeinsätzen, die über das tiermedizinisch notwendige Maß hinausgehen.

Ein weiteres Problem ist das sogenannte „Dispensierrecht“, das Tierärzten erlaubt, Arzneimittel selbst herzustellen, zu lagern und zu verkaufen. Mengenrabatte der Pharmafirmen tragen zusätzlich dazu bei, dass bei den Ärzten kein wirtschaftliches Interesse besteht, die Verabreichung zu reduzieren.

Der massive Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung muss reduziert werden. Statt hoher Arzneimittelgaben sollten die Ursachen für Krankheiten bekämpft werden. Die Haltungsbedingungen in der industriellen Tierhaltung machen die Tiere krank. Hygienemaßnahmen reichen allein nicht aus, um die Erkrankungsrisiken signifikant zu vermindern. Tiere, die unter Stress und schlechten Haltungsbedingungen leiden, sind anfälliger für Krankheiten. In großen Mastanlagen, in denen viele Tiere dicht an dicht gehalten werden, können sich die Erreger schnell ausbreiten. Die Metaphylaxe begünstigt dabei (multi-)resistente Keime.

Auch die European Medicines Agency (EMA) und die European Food Safety Authority (EFSA) sehen hier Handlungsbedarf: Neben Plänen zur Reduktion der Metaphylaxe, verbesserter Fortbildung und verantwortlichem Handeln der Tierärzte liege der Schlüssel im Überdenken der Haltungssysteme, um die inhärenten Krankheitsgefahren zu minimieren („rethinking livestock production systems to reduce inherent disease risks“). Die Stärkung der Robustheit und des Immunsystems durch bessere Haltungsbedingungen sei ein entscheidendes Element im Kampf gegen den hohen Antibiotikaeinsatz und resistente Keime.⁶⁰

⁵⁸ Präsentation Frederike Balzer (UBA: Fachgebiet II 2.8/ Landwirtschaft, 2014): Antibiotika aus der Tierhaltung – Eine Gefahr für das Grundwasser?, <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/antibiotika-aus-der-tierhaltung-eine-gefahr-fuer-das-grundwasser.pdf>

⁵⁹ UBA 2016: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/texte_54_2016_aufklaerung_der_ursachen_von_tierarzneimittelfunden_im_grundwasser.pdf

⁶⁰ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.4666>

3.4 Weniger Antibiotika und Resistenzen durch bessere Tierhaltung

Der Vergleich verschiedener Haltungssysteme hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes und des Vorkommens resistenter Keime zeigt trotz einer dünnen Datenlage eine deutliche Tendenz: So haben Wissenschaftler auf Ökobetrieben keine oder nur sehr selten multiresistente Bakterien finden können.⁶¹ *E. coli* aus ökologischen Hähnchenbeständen waren zu 71 Prozent gegen alle der in einem Test eingesetzten Substanzen empfindlich, während weniger als 20 Prozent aus der gesamten Lebensmittelkette sensibel gegen alle Substanzen reagierten. Ähnliche Resultate sind von ökologischen Milchviehbetrieben bekannt, für Putenbestände kennt man den Unterschied für *Campylobacter*-Isolate.⁶² Eine Metaanalyse zu den Risikofaktoren für Antibiotikaresistenzen in Schweinehaltungen zeigt, dass in Ökobetrieben in 13 Prozent aller Herden resistente Keime gefunden wurden.⁶³ Dies wird vor allem auf den Zukauf von Ferkeln aus konventionellen Betrieben zurückgeführt. Dies ist in Ausnahmefällen erlaubt, wenn zeitweise zu wenige Ökoferkel verfügbar sind und wenn die Tiere dann den Großteil ihres Lebens auf dem Ökohof verbringen.

Demgegenüber wurden Resistenzbelastungen in mehr als jedem zweiten konventionellen Betrieb gefunden. Großmastanlagen mit mehr als 5000 Schweinen sind laut dieser Untersuchung zu mehr als 70 Prozent mit Resistenzen kontaminiert.⁶⁴

Eine 2020 erschienene Publikation der Tierärztlichen Hochschule Hannover⁶⁵ kommt zu dem Schluss, dass eine Verminderung des Antibiotikaeinsatzes in der Tierzucht tatsächlich dazu beitragen kann, Resistenzen zu vermeiden.⁶⁶ Für mehrere Antibiotika fanden sie einen Rückgang der Resistenzen seit 2011. Bei Schweinen aus alternativen Haltungsformen sind Nachweise von Nutztier-assoziierten MRSA deutlich geringer bzw. bei den Tieren gar nicht vorhanden, wie eine Untersuchung in Betrieben bei Neuland e.V. zeigte.⁶⁷ Auf Ökobetrieben haben Wissenschaftler keine oder nur sehr selten multiresistente Bakterien finden können.⁶⁸ Ökologische Schweinebestände in Deutschland waren in Untersuchungen deutlich weniger MRSA-positiv als konventionelle.⁶⁹ Biologisch gehaltene Schweine wiesen in den Niederlanden deutlich weniger MRSA auf (17 Prozent) als solche von konventionellen Betrieben (71 Prozent).⁷⁰ Auch verzeichnen größere Betriebe höhere Resistenzraten als kleinere.⁷¹

⁶¹ https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_methicillin_resistenten_staphylococcus_aureus__mrsa_-11172.html

⁶² Zoonosen-Monitoring 2016. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/03_Zoonosen_Monitoring/2016_zoonosen_monitoring_bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=5

⁶³ Fromm et al., 2013 (Metastudie); <http://www.bfr.bund.de/cm/343/risikofaktoren-fuer-mrsa-in-der-tierproduktion-eine-metaanalyse.pdf>

⁶⁴ Ebd.

⁶⁵ Mönninghoff et al., 2020. Phenotypic antimicrobial resistance in *Escherichia coli* strains isolated from swine husbandries in North Western Germany – temporal patterns in samples from laboratory practice from 2006 to 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6998819/>

⁶⁶ „A multifactorial logistic regression model revealed time-dependent decreases in frequency of resistant isolates for neomycin, spectinomycin and tetracycline. For colistin, the highest percentage of resistant isolates with 16.0% was found in 2015 followed by a decrease to the level of 2009–2010 in 2017. (...) These data from diseased animals indicate an impact of a general reduction in antibiotic usage on development of bacterial antimicrobial resistance in the field”.

⁶⁷ Cuny et al., 2012. Absence of LA-MRSA CC398 as nasal colonizer of pigs raised in an alternative system. *Appl Environ Microbiol.* 78(4): 1296-7

⁶⁸ http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_methicillin_resistenten_staphylococcus_aureus__mrsa_-11172.html

⁶⁹ https://orgprints.org/20112/1/20112-08OE182-09OE013-tiho-uni_kassel-blaha-sundrum-2011-mrsa_in_schweinebestaenden.pdf

⁷⁰ Van de Vijver et al., 2014. Prevalence and Molecular Characteristics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Organic Pig Herds in The Netherlands. *Zoonoses Public Health*, 61: 338–345. doi:10.1111/zph.12076

⁷¹ https://edoc.ub.uni-muenchen.de/6100/1/Hoelzel_Christina.pdf

Ökologisch erzeugte Milch enthält weniger resistente Keime als konventionelle.⁷² Werden die Ökotiere aber in Megaschlachthöfen zu Fleisch verarbeitet, so finden sich auf dem Fleisch teilweise die Belastungen, die im Stall noch nicht vorhanden waren. Auch Schlachthöfen sollte daher mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden, wenn es darum geht die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu senken.

4. Konsequenzen

Antibiotikaresistenzen sind eine ernsthafte Bedrohung für die Humanmedizin, die Verbreitung von Resistenzen und Antibiotika in der Umwelt trägt entscheidend zu dem Problem bei. Die Ausbringung belasteter Gülle erhöht das Reservoir an resistenten Keimen und Resistenzgenen in der Umwelt über das natürliche Maß hinaus. Die Verteilung von Keimen und Antibiotika über Gülle in die Umwelt muss daher dringend reduziert werden. Die effektivste Maßnahme gegen die Gefahr von Antibiotika-Resistenzen aus Tierställen, auch im Sinne des „One-Health“-Konzepts, ist die konsequente, maximal mögliche Reduktion des Antibiotikaeinsatzes auf das absolut notwendige Minimum. Alternative Konzepte der Tierhaltung zeigen, wie dies gelingen kann.

⁷² <https://www.energieleben.at/zoonosen-monitoring/>

Appendix 1: Zusammenfassung der Messergebnisse

Probe Nr.	Probenahme	Ort/ Nähe	Bundesland	Ergebnis Analyse auf (multi-) resistente Bakterien *	
				ESBL-bildende Enterobacteriaceae	Colistinresistente Enterobacteriaceae
	alle 2019				
1	Juli	bei Bielefeld	Niedersachsen	positiv, E.coli res. gegen Cefpodoxim, Ceftazidim und Cefotaxim	positiv
2	August	bei Parchim	Mecklenburg-Vorpommern	positiv, E.coli und Proteus mirabilis mit Res. gegen Cefpodoxim, Cefotaxim und Ceftazidim	positiv
3	August	bei Parchim	Mecklenburg-Vorpommern	positiv, E.coli res. gegen Cefpodoxim und Cefotaxim	positiv
4	August	bei Güstrow	Mecklenburg-Vorpommern	positiv, E.coli res. gegen Ceftazidim	positiv
5	August	bei Schwerin	Mecklenburg-Vorpommern	positiv, E.coli res. gegen Ceftazidim	positiv
6	Dezember	auf Fehmarn	Schleswig-Holstein	negativ	negativ
7	Dezember	auf Fehmarn	Schleswig-Holstein	negativ	positiv
8	Dezember	bei Bad Segeberg (Heilbad und Luftkurort)	Schleswig-Holstein	positiv, E.coli res. gegen Cefpodoxim, Ceftazidim und Cefotaxim	positiv
9	Dezember	bei Rostock/ Ostsee	Mecklenburg-Vorpommern	positiv, E.coli res. gegen Cefpodoxim, Ceftazidim und Cefotaxim	negativ
10	Dezember	Bad Salzuflen (Thermal-Heilbad)	Nordrhein-Westfalen	negativ	negativ
11	Dezember	bei Bad Salzuflen	Nordrhein-Westfalen	negativ	positiv
12	Dezember	bei Bad Pyrmont (Kurstadt)	Niedersachsen	positiv, E.coli res. gegen Cefpodoxim, Ceftazidim und Cefotaxim	positiv
13	Dezember	bei Bad Pyrmont (Kurstadt)	Niedersachsen	negativ	negativ
14	Dezember	bei Bad Sulza (Kurstadt und Heilbad)	Thüringen	positiv, E.coli res. gegen Cefpodoxim, Ceftazidim und Cefotaxim	positiv
15	Dezember	bei Bad Sulza	Thüringen	negativ	positiv

* alle Proben wurden auch auf das Vorhandensein von MRSA und Carbapenemase-bildenden Enterobacteriaceae untersucht; die Ergebnisse waren alle negativ

Ergebnis Analyse auf Antibiotika **			
Beta-Lactame	Sulfonamide	Tetracycline	Fluorchinolone
Analyse auf Amoxicillin (BG 4,0), Penicillin_G (4,0), Ampicillin (4,0), Cloxacillin (5,0), Ceftiofur (10,0)	Analyse auf 23 Sulfonamide (alle BG 5,0)	Analyse auf Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin (alle BG 10,0)	Analyse auf Enrofloxacin und Marbofloxacin (beide BG 2,0)
negativ/ < BG	negativ/ < BG	Chlortetracyclin 141 ug/kg, Doxycyclin > 1000 ug/kg	Enrofloxacin 26,7 ug/kg
negativ/ < BG	Sulfadimidin 100 ug/kg	Chlortetracyclin 11,6 ug/kg, Doxycyclin 51,1 ug/kg, Oxytetracyclin 156 ug/kg, Tetracyclin 170 ug/kg	Enrofloxacin 2,75 ug/kg
negativ/ < BG	Sulfadoxin 5,5 ug/kg	negativ/ < BG	negativ/ < BG
negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG
negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG
negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG
negativ/ < BG	negativ/ < BG	Doxycyclin 746 ug/kg, Oxytetracyclin 329 ug/kg	Enrofloxacin 14,7 ug/kg, Marbofloxacin 519 ug/kg
negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG
Amoxicillin 17,7 ug/kg	Sulfadimidin 762 ug/kg	Doxycyclin 905 ug/kg, Tetracyclin 119 ug/kg	Enrofloxacin 4,41 ug/kg, Marbofloxacin 2,26 ug/kg
negativ/ < BG	negativ/ < BG	Doxycyclin 34,9 ug/kg, Tetracyclin 106 ug/kg	negativ/ < BG
negativ/ < BG	negativ/ < BG	Doxycyclin 965 ug/kg, Oxytetracyclin 17,9 ug/kg	Marbofloxacin 6,86 ug/kg
Amoxicillin 6,73 ug/kg	Sulfadimidin 1330 ug/kg	Doxycyclin 22,2 ug/kg, Tetracyclin 61,6 ug/kg	negativ/ < BG
negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG	negativ/ < BG
Amoxicillin 54,0 ug/kg	Sulfadiazin 304 ug/kg, Sulfadimidin 505 ug/kg	negativ/ < BG	Marbofloxacin 2,46 ug/kg
negativ/ < BG	Sulfadimidin 350 ug/kg	negativ/ < BG	negativ/ < BG
** die Proben 1-5 wurden auch auf ein ausgewähltes Spektrum von Pleuromutilinen, Makroliden, Lincosamiden, Folsäure-antagonisten und Aminoglycosiden analysiert, alle Analysen waren negativ bzw. < BG			

GREENPEACE