

Expertise zur Resistenzentwicklung bei Bakterien nach dem Einsatz von Streptomycin als Pflanzenschutzmittel im Speziellen gegen den Feuerbrand des Kernobstes, verursacht durch das Bakterium *Erwinia amylovora*:

Streptomycin (Handelsname Plantomycin) wird im Obstbau in verschiedenen Ländern eingesetzt, am längsten bisher in den USA (ca. 45 Jahre). 1999 wurden in den USA ungefähr 10'000 kg Streptomycin verwendet; Aufwandmenge ca. 160 g/ha in Wasser, wobei die Konzentration je nach Wassermenge zwischen 50 bis 200 ppm schwankt.

Zwei unabhängige genetische Veränderungen können Resistenz gegen Streptomycin in *E. amylovora* bewirken: 1. Mutation des chromosomalen Gens *rpsL*, welches verhindert, dass Streptomycin an seinen ribosomalen Zielort gebunden wird (Mutation eines Codon von AAA zu AGA, AAT, AAC oder ACA); 2. Vorhandensein (Einschleusen) eines Plasmids mit den Genen *strA* und *strB*, welche für Enzyme kodieren, die zur Inaktivierung von Streptomycin führen (Streptomycin-phosphotransferase).

Die Mutation 1 ist ein zufälliges Ereignis, und nur durch den von Streptomycin ausgeübten Selektionsdruck wird das Verhältnis Streptomycin-sensitive/-resistente Bakterienstämme so verschoben, dass nur noch eine ungenügende Wirkung des Streptomycins im Feld vorhanden ist.

Plasmide, welche Streptomycinresistenzgene tragen, kommen in Bakterien assoziiert mit Tieren und mit Pflanzen vor. Diejenigen der Tiere sind in der Regel klein (<10 kb), diejenigen der Pflanzen grösser (>30 kb). Das Plasmid, welches *E. amylovora* Resistenz verleiht (in den meisten untersuchten Fällen), ist identisch mit demjenigen, welches in *Pantoea agglomerans* (früher *Erwinia herbicola*) Resistenz induziert. Ein kleines resistenzverleihendes Plasmid (ähnlich dem ein weites Spektrum umfassenden RSF1010) konnte auch in einigen wenigen *E. amylovora*-Isolaten gefunden werden.

Das quantitative Verhältnis sensitive/resistente *E. amylovora*-Bakterien in einer Population bleibt ohne Selektionsdruck über Jahre stabil.

Grundsätzliche Befürchtung (Risiko) ist, dass der Einsatz von Streptomycin (oder Tetracyclin, welches hier nicht zur Diskussion steht) auf landwirtschaftlicher Fläche zu einer Erhöhung der Häufigkeit der Antibiotika-Resistenzgene führt. Unvermeidlich ist die Frequenzerhöhung der Streptomycin-R-Gene in *E. amylovora*. Diese Erhöhung an sich hat keine Bedeutung ausser, dass das Mittel an Wirkung gegen Feuerbrand verliert. Hingegen könnte die Erhöhung der Frequenz der Streptomycin-R-Gene in Tier- und Human-pathogenen Bakterien sowie anderen potentiell auf dem gleichen Plasmid beheimateten Antibiotika-R-Genen, ein in seiner Bedeutung zu diskutierendes Risiko darstellen.

Falls Streptomycinresistente Human oder Tier-pathogen Bakterien schon vorhanden sind ist die Erhöhung der Frequenz nur von dem Selektionsdruck ausgeübt durch das ausgebrachte Streptomycin abhängig.

Resistenztransfer:

Ist die Resistenz nicht vorhanden muss ein Transfer des Plasmids von den Pflanzenpathogenen oder bodenbewohnenden Bakterien auf Tier-Human-pathogene Bakterien stattfinden. Dies müsste irgendwo zwischen der Obstanlage (im Boden mit nachfolgendem Transfer zum Wirt) und der Haut oder dem Magen des Menschen oder Tieres stattfinden. Transfer im Boden setzt voraus dass die Human- und Tier-pathogene Bakterien sich dort befinden und überleben, Transfer im und auf dem Mensch/Tier hingegen dass das Donorbakterium auf oder im Wirt vorhanden ist. In der Literatur sind zahlreiche Bakterien der natürlichen Bodenflora aufgeführt bei welchen Antibiotika Resistenz basierend auf Plasmide (seltener auf Transposonen) vorkommen.

Transfer von Tetracyclin-R-Plasmiden zwischen Bakterien humanen Ursprungs (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteriae*) und pflanzlichen Bakterien (insbesondere *P. agglomerans*) findet unter experimentellen Bedingungen mit unterschiedlicher Häufigkeit statt, wobei zu bemerken ist, dass es sich um den Transfer eines Plasmids tierischer Bakterien handelt. Nicht nur der physische Transfer ist notwendig, das r-induzierende Plasmid muss auch seine Funktion im neuen Wirt ausüben. Laut Manus und Stockwell (2001) wurde diese Frage nur einmal angegangen: ein Tetracyclin- und Streptomycin-Resistenz tragendes Plasmid von pflanzenassoziierten Bakterien übertrug auf *E. coli* nur die Funktion „Resistenz Tetracyclin“ nicht R-Streptomycin, obwohl die Gene physisch vorhanden waren.

Falls eine Übertragung von *E. amylovora* ausgehend stattfinden kann, ist ihre Bedeutung eher untergeordnet. Der Transfer von Bodenbakterien ausgehend sollte eher eine Bedeutung haben und dessen Wahrscheinlichkeit steht im Verhältnis zu der Häufigkeit der Resistenz. Plasmid-basierte Streptomycin-Resistenz ist, wohl in sehr unterschiedlichem Mass, in Tier- und Humanpathogenen vorhanden.

Das „Gefährdungspotenzials durch Transfer der plasmidübertragene Streptomycin-Resistenz von *E. amylovora* und von Bodenbakterien auf human- und tierpathogene Bakterien“ kann nicht abgeschätzt werden da einem Mangel an einschlägigen Versuchen und Daten herrscht.

Wahrscheinlich ist aber die Häufigkeit per se dieses Transfers von untergeordneter Bedeutung. Das zentrale Element ist die Erhöhung der Häufigkeit der Streptomycinresistenzplasmid tragenden Bodenbakterien. Wobei hierzu keine Daten aus Obstanlagen und Behandlung mit Streptomycin vorhanden sind.

Selektion und Frequenzerhöhung der Streptomycinresistenz in Tier und Humanpathogenen Bakterien:

Es wird davon ausgegangen dass Streptomycinresistenz in einer nicht festgestellten Frequenz bei Tier- und Human-pathogener Bakterien vorliegt und somit durch Applikation von Streptomycin einen Selektionsdruck vorliegen kann der die Häufigkeit der resistenter Bakterien zunehmen lässt.

Das in der Landwirtschaft eingesetzte Streptomycin sollte bei Applikation nach Richtlinien nicht zu einem erhöhten Selektionsdruck (z. B im Magen oder generell in und auf Körperteilen) bei Mensch und Tier führen. Der Spritzführer sollte die einzige potentiell mit

dem Mittel in Kontakt kommende Person sein, wobei die Menge eindeutig unter der für Tierresistenz selektionierenden Dosis liegen sollte (Literaturangaben; höher als 0.01 mg/kg/Tag). Rückstände auf Konsum-Früchten sind bei der Applikation nach Richtlinien (Blüte) nicht zu erwarten. Allerdings sind in einzelnen Proben Rückstände im Honig zu erwarten, die über dem Wert von 0.02 ppm (deutscher tolerierten Höchstwert) liegen. Ob dieser Wert wirklich eine sinnvolle Schwelle ist, scheint fragwürdig. Die zugelassene Streptomycinhöchstmenge ist in Deutschland in einigen eindeutig mehr konsumierten Nahrungsmitteln höher (z.B. Milch 0.2 ppm), ohne dass eine Diskussion über Auswirkung von Mengen unterhalb 0.2 ppm geführt wird.

Andererseits können sehr wohl Szenarien die zu Werte über dem NOEL Wert 0.01 ppm Streptomycin im Magen (leider einzige bei Menschen getestete Konzentration Snyder 1972) führen aufgezeigt werden: z. B. unsauberes Arbeiten bei der Herstellung der Spritzbrühe (ohne Handschuhe, direkter Kontakt mit dem Mittel und Kontakt der Hände mit dem Mund). Bei Tieren könnte eine Verseuchung des Tränkewassers in unmittelbarer Nähe des Obstgartens durch Spritznebel zu Konzentrationen über dem NOEL führen.

Wie weit Human- und Tier-pathogene Bakterien in der Bodenflora vorhanden sind zum Zeitpunkt der Streptomycinapplikation ist nicht bekannt. Falls solche Bakterien vorhanden sind, könnte Streptomycinresistenz selektioniert werden. Grundsätzlich aber falls solche Bakterien zum Spritzzeitpunkt vorhanden sind und einige, einzelne Streptomycin resistent sind, besteht die Wahrscheinlichkeit dass die Resistenten durch Applikation von Streptomycin zunehmen. Wie weit solche Bakterien wiederum zurück auf ihre Wirte gelangen werden ist nicht untersucht. In den USA wird Streptomycin seit längerer Zeit eingesetzt ohne dass relevante (messbare, auffallende) negative Folgen beim Mensch und Tier hinsichtlich Resistenz von pathogenen Bakterien gegen Antibiotika aufgetreten sind. Daraus wird geschlossen dass keine solche Effekte vorhanden sind. In der CH ist der Kontakt Mensch-Obstanlage um etliches bedeutender und ist nicht nur auf den Spritzführer beschränkt. Falls Bodenbakterienpopulationen durch die Applikation von Streptomycin zunehmend Streptomycin resistent werden, könnten sich darunter auch Bakterien befinden die eher zufälligerweise (z. B. über Wunden bei Kinder) pathogene Wirkung haben oder der Selektionsdruck könnte auch eine Resistenz-Veränderung der pathogener Bakterienflora die (ungewollt) mit Gülle oder Mist ausgebracht wird bewirken. Durch den in der CH oft nicht nur auf das landwirtschaftliche Personal beschränkter Kontakt mit einer Obstanlage und ihrer unmittelbarer Umgebung könnten somit unerwünschte Streptomycinresistente Bakterien in neue Umgebungen (z.B. zurück auf den ursprünglichen Wirt) verschleppt werden. Wie weit solche hypothetische Überlegungen Realität entsprechen wurde nie untersucht noch sind mir Arbeiten die positive oder negative Schlüsse ermöglichen bekannt.

Schlussfolgerungen:

1) Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass der Einsatz von Streptomycin im Obstbau bei korrekter vorsichtiger Applikation nicht direkt (Selektion auf und im Wirt) zu der Erhöhung der Frequenz von Tier- und Human-pathogenen Streptomycin-resistenten Bakterien führt.

2) Direkt toxische Wirkung des Streptomycins, resultierend durch den Einsatz im Obstbau bei sachgemässer Anwendung kann ausgeschlossen werden.

- 3) Es gibt plausible Szenarien, die in der Schweiz ein nicht quantifizierbares (Mangel an wissenschaftliche Daten) Risiko aufzeigen, bedingt durch die kleinräumige Struktur, d.h. das enge Zusammenleben verschiedener Landwirtschaftszweige und der Bevölkerung. Diese Szenarien werden wahrscheinlich, je nach eingenommenem Standpunkt, als nicht relevant oder als bedeutende Gefährdung wahrgenommen.
- 4) Ob die Zulassung von Antibiotika im Obstbau politisch sinnvoll ist, ist zu hinterfragen.