

Antimikrobielle Resistenzen in der Umwelt – Gibt es Neues zum bekannten Phänomen?

Antimicrobial resistance in the environment – Is there anything new about the well-known phenomenon?

ZUSAMMENFASSUNG

Der Beitrag zeichnet die Bewegung nach, die durch neueste wissenschaftliche Erkenntnisse in die Diskussion um Antibiotikaresistenzen im Rahmen der Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln gekommen ist. Anhand der Ergebnisse eines internationalen Expertengesprächs (Mai 2017, Berlin), wird der aktuelle Stand der Diskussion in diesem Themenbereich zusammenfassend dargestellt. Diskutiert wurden insbesondere die Rolle von Antibiotika-Rückständen in der Umwelt für eine Erhöhung der Resistenzniveaus insgesamt und der Einfluss von zusätzlichen Faktoren wie Bodenbeschaffenheit, Gülleanwendung, Aufbringung von Gärresten et cetera. Weiterhin wurde die Bedeutung von Ko-Resistenz gegenüber Schwermetallen für die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen und die Identifikation geeigneter Endpunkte zur Resistenzausbreitung angesprochen, um sie in die Umweltrisikobewertung für Antibiotika zu integrieren. Ziel war es, die vorgestellten wissenschaftlichen Erkenntnisse kritisch zu beurteilen und zu diskutieren.

JENS SCHÖNFELD,
SABINE KONRADI,
SILVIA BERKNER,
KATHI WESTPHAL-
SETTELE

ABSTRACT

This publication identifies specific issues that have emerged as a result of the latest scientific findings in the debate on antibiotic resistance in the context of the environmental risk assessment of medicinal products. Moreover, it summarizes the state of the art in this area, based on the results of a recent international expert meeting, held in Berlin in May 2017. The main issues raised, were the role of antibiotic residues in the environment in causing an increase in overall resistance levels, considering the influence of additional factors such as soil texture, manure application, biogas production et cetera. Furthermore, the importance of co-resistance to heavy metals and biocides for the spread of antibiotic resistance and the identification of appropriate endpoints for the spread of resistance, in order to integrate them into the environmental risk assessment for antibiotics were addressed. The aim is to critically assess and to discuss the scientific findings presented.

EINLEITUNG

Ein Großteil der Schwierigkeiten, die sich direkt aus der therapeutischen Anwendung von Antibiotika bei Mensch und Tier für die Entwicklung von Resistenzen ergeben, ist inzwischen gut verstanden. Diese Kenntnisse um die Zusammenhänge zwischen Antibiotikaeinsatz und der Entstehung beziehungsweise Verbreitung von Resistenzen

im klinischen Umfeld flossen daher bereits in bestehende internationale und nationale Aktionspläne zur antimikrobiellen Resistenz (AMR) ein (EC 2011; WHO 2015).

Die Bedeutung der Rolle der Umwelt bei der Entstehung und Verbreitung von AMR war in der Vergangenheit hingegen weitgehend unbekannt. Erst in den letzten Jahren gibt es eine wachsende Zahl von Anhaltspunkten, die darauf hindeuten, dass bestimmte



FOTO
© jarun011 / Fotolia.com

Umweltkompartimente „Hotspots“ für die Entwicklung von Resistenzmechanismen sind (Wellington et al. 2013). Die Bedeutung der Umwelt als ein sich stetig vergrößerndes Reservoir für antimikrobielle Resistenzgene ist heute weithin anerkannt und findet in aktuellen Aktionsplänen zur Bekämpfung von AMR Berücksichtigung (CVMP 2016; EC 2017a, b). Für das europäische Komitee für die Zulassung von Tierarzneimitteln (CVMP) wird derzeit ein Reflexionspapier zur antimikrobiellen Resistenz durch das Vorkommen von veterinärmedizinischen Antibiotika in der Umwelt erarbeitet (CVMP 2017).

Die geplanten Maßnahmen in Aktionsplänen zur Bekämpfung von AMR beruhen auf dem „One Health“-Konzept, welches berücksichtigt, dass menschliche Gesundheit und Tiergesundheit miteinander verbunden sind. Das „One-Health“-Konzept umfasst außerdem auch die Umwelt, welche eine weitere

Verbindung zwischen Mensch und Tier und gleichermaßen eine potenzielle Quelle für neue resistente Mikroorganismen darstellt. Nach wie vor sind jedoch der Nachweis, dass aus dem Einsatz eines bestimmten Antibiotikums eine erhöhte AMR resultiert, sowie die Quantifizierung des Risikos nur schwer zu führen. Das liegt darin begründet, dass der Zeitpunkt des Antibiotikaeinsatzes und die Entstehung der Resistenzen zeitlich entkoppelt sind. Umweltaspekte der Resistenzentstehung werden folglich im Rahmen der Umweltbewertung von Arzneimitteln bei der Zulassung derzeit nicht berücksichtigt.

Der vorliegende Beitrag fasst den derzeitigen Stand der Diskussion im Themenbereich AMR und die bestehenden Schwierigkeiten bei der Berücksichtigung in der Umweltrisikobewertung zusammen.

Allgemeine Grundlagen zu Antibiotika und deren Umweltbewertung im Rahmen der

europäischen Zulassungsverfahren für Human- und Tierarzneimittel sowie Grundlegendes zu Resistenzmechanismen werden in diesem Beitrag nicht detailliert präsentiert. Es wird in diesem Zusammenhang auf die Publikation Küster et al. (2013) verwiesen.

ANTIBIOTIKARESISTENZEN IN DER UMWELT

Antibiotika und Schutzmechanismen von Mikroorganismen gegen deren Wirkung (Antibiotikaresistenzen) sind als natürliches Phänomen schon sehr lange in der Umwelt vorhanden (Bhullar et al. 2012; D’Costa et al. 2006). Antibiotika werden von Mikroorganismen produziert, nicht nur um sich einen Wachstums- oder Selektionsvorteil zu verschaffen, sondern auch als Signalmoleküle für eine Kommunikation innerhalb von Mikroorganismen-Gemeinschaften.

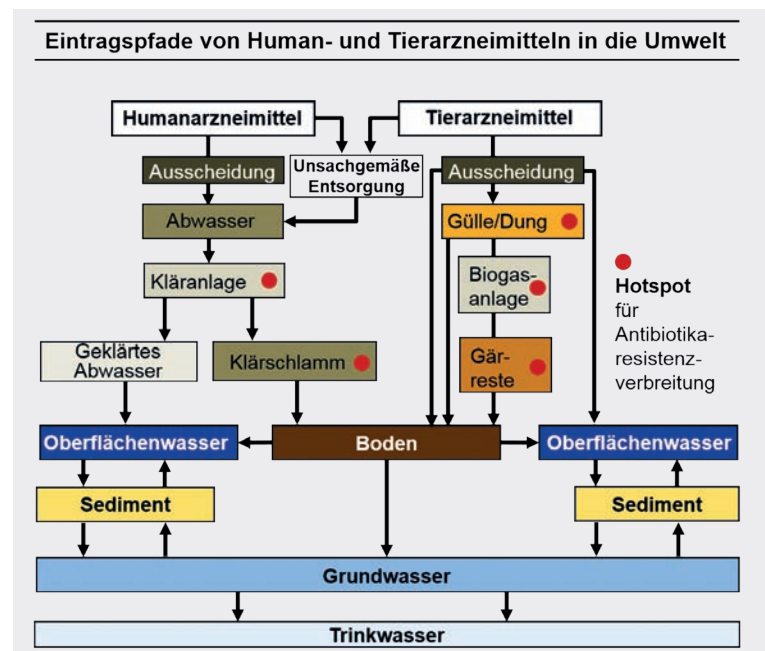
Seit dem Beginn des Einsatzes von Antibiotika in der Medizin in den 1940er Jahren (antibiotische Ära) haben Resistenzen im Vergleich zum natürlichen Hintergrund (prä-antibiotische Ära) kontinuierlich zugenommen. Vergleichende Untersuchungen heutiger Böden mit archivierten Böden von 1940 (Knapp et al. 2010) haben für einzelne Resistenzgene ein Ansteigen um mehr als das 15-fache nachgewiesen. Die Umwelt beherbergt somit ein sich vergrößerndes Reservoir an Resistenzdeterminanten (Resistenzgene oder mobile genetische Elemente als Träger von Resistenzgenen), dessen Einflussfaktoren und Dynamik bisher nur unzureichend verstanden sind. Es gibt vermehrt Anhaltspunkte, dass Resistenzdeterminanten aus diesem Umweltreservoir auf tier- oder humanpathogene Bakterien übertragen werden können (Allen et al. 2010), wenn auch nach wie vor ein direkter Nachweis in diesem Falle praktisch unmöglich erscheint. Forsberg et al. (2012) konnten zeigen, dass es zu einem Austausch von Resistenzgenen zwischen Bakterien, die primär in der Umwelt vorkommen, und klinischen Isolaten pathogener Mikroorganismen kommt. Die Entstehung,

Verbreitung oder Selektion von resistenten Mikroorganismen beziehungsweise Resistenzdeterminanten in der Umwelt birgt somit durch das Risiko der Übertragung eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier. Dies kann zu der beobachteten Verschlechterung der Wirksamkeit von Antibiotika im klinischen Bereich beitragen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass schon sehr niedrige Konzentrationen von Antibiotika ausreichen, um resistenten Organismen in der Umwelt einen Selektionsvorteil zu verschaffen (Gullberg et al. 2011).

EINTRAGSPFADE UND VORKOMMEN VON ANTIBIOTIKA

Eine Voraussetzung für den Nachweis der Förderung von Resistenzverbreitung in der Umwelt ist die Erfassung des Eintrags von Antibiotikawirkstoffen in die verschiedenen

ABBILDUNG 1
Eintragswege von Human- und Tierarzneimitteln einschließlich Antibiotika (Zusätzliche Eintragspfade, wie Emissionen aus Produktionsanlagen, werden nicht betrachtet).



Die Hotspots für Antibiotikaresistenzverbreitung sind mit einem roten Punkt gekennzeichnet. Hotspots zeichnen sich durch den direkten Eintrag potenziell resistenter Bakterien in den Ausscheidungen von mit Antibiotika behandelten Menschen und Tieren aus. Zudem fördern gute Wachstumsbedingungen für Bakterien und zum Teil hohe Belastungen mit verschiedenen Antibiotika die Antibiotikaresistenzverbreitung.

KATEGORIEWIRK-STOFFKLASSE	ANGE- GEBENE MENGE [T] 2011	ANGE- GEBENE MENGE [T] 2012	ANGE- GEBENE MENGE [T] 2013	ANGE- GEBENE MENGE [T] 2014	ANGE- GEBENE MENGE [T] 2015	ANGE- GEBENE MENGE [T] 2016	DIFFERENZ [T] 2011- 2016
Aminoglykoside	47	40	38	38	25	26	-21
Cephalosp., 1. Gen.	2,0	2,0	2,1	2,1	1,9	2,0	± 0
Cephalosp., 3. Gen.	2,1	2,5	2,3	2,3	2,3	2,3	+0,2
Cephalosp., 4. Gen.	1,5	1,5	1,4	1,4	1,3	1,1	-0,4
Fenicole	6,1	5,7	5,3	5,3	5,0	5,1	-1
Fluorchinolone	8,2	10,4	12,3	12,3	10,6	9,3	+1,1
Folsäureantagonisten	30	26	19	19	10	9,8	-20,2
Ionophore*							
Lincosamide*							
Makrolide	173	145	109	109	52	55	-118
Nitroimidazole*							
Penicilline	528	501	450	450	299	279	-249
Pleuromutiline	14	18	13	13	11	9,9	-4,1
Polypeptidantibiotika	127	124	107	107	82	69	-58
Sulfonamide	185	162	121	121	73	69	-116
Tetrazykline	564	566	342	342	221	193	-371
Summe	1.706	1.619	1.238	1.238	805	742	-964

Scheinbare Ungenauigkeiten oder Abweichungen bei den Mengenangaben sind durch Rundungseffekte bedingt.

* Wahrung des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses, Daten dürfen nicht veröffentlicht werden, da es in der Regel nur einen Zulassungsinhaber gibt (nach § 6 IFG und § 9 Abs. 1 (3) UIG).

TABELLE 1
 Jährliche Abgabemengen von Antibiotikawirkstoffklassen an Tierärzte in Deutschland im Zeitraum 2011–2016. Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

Umweltkompartimente. Es ist daher sinnvoll, die Eintragswege in die Umwelt sowie die aktuellen Verbrauchsdaten von Antibiotikawirkstoffen zu betrachten. Durch den Einsatz von Antibiotika sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin können antibiotische Wirkstoffe auf unterschiedlichen Eintragswegen in die Umwelt gelangen (ABBILDUNG 1). Im menschlichen Körper werden antimikrobielle Wirkstoffe nur zum Teil metabolisiert und zu nennenswerten Anteilen als Ausgangswirkstoff wieder ausgeschieden. Je nach Antibiotikum reicht diese Spanne von 10 bis über 90 Prozent Exkretion als Ausgangswirkstoff (Berkner et al. 2014). Auch eine Bildung von pharmakologisch aktiven Metaboliten ist möglich.

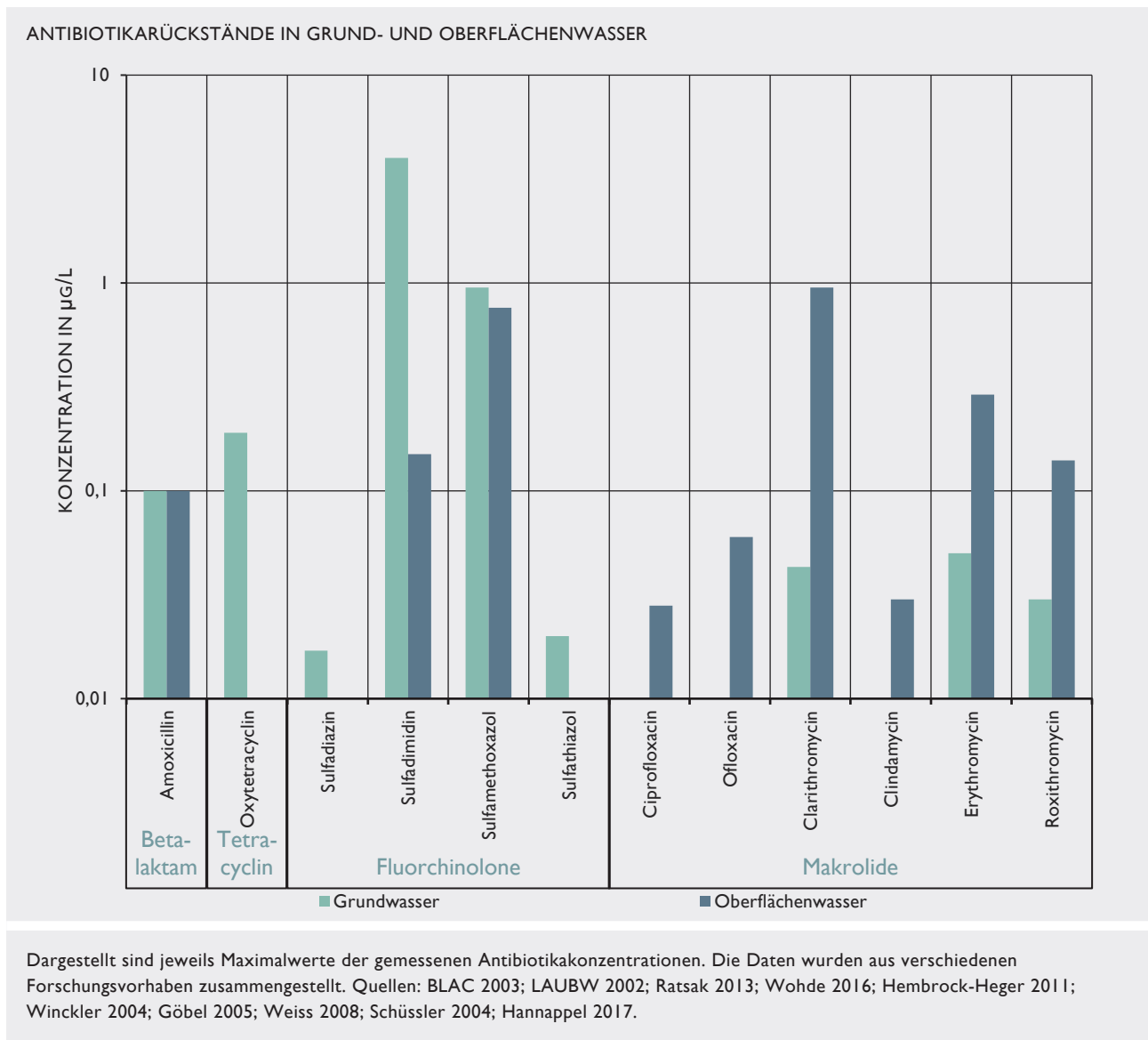
Antibiotika können anschließend sowohl über geklärte Abwässer in Gewässer als auch durch das Ausbringen von Klärschlamm in den Boden gelangen. Ein Weitertransport und Eintrag in das Grundwasser kann aus Oberflächengewässern und Böden stattfinden. Bei der Anwendung von Antibiotika in der Tiermedizin ist der vorrangige Eintragspfad die Ausscheidung von behandelten Tieren. Durch das Ausbringen von Gülle und Dung als Wirtschaftsdünger, teils als Gärreste aus Biogasanlagen, aber auch durch die direkte Ausscheidung behandelter Tiere in Freilandhaltung, gelangen antibiotische Rückstände auf landwirtschaftlich genutzte Flächen. Schließlich können die Antibiotika in die Umweltmedien Boden, Oberflächen-

und Grundwasser transportiert werden. Weiterhin ist ein Eintrag von Antibiotika durch Abwässer und Abfälle aus der Produktion und Formulierung von Wirkstoffen sowie durch deren unsachgemäße Entsorgung möglich.

In Deutschland lag der jährliche Verbrauch von Antibiotikawirkstoffen für das Jahr 2015 im Bereich der Humanmedizin bei etwa 700 bis 800 Tonnen (Abschätzung GERMAP 2015 [BVL, PEG 2016]) und im Bereich der Tiermedizin bei 742 Tonnen (BVL 2017). TABELLE 1 zeigt eine Zusammenstellung der Abgabemengen von als Tierarznei-

mittel eingesetzten Antibiotika-Wirkstoffklassen für die Jahre 2011 bis 2016, welche das BVL jährlich veröffentlicht (BVL 2017). Hier ist ersichtlich, dass ein breites Spektrum von Antibiotika in der Tiermedizin angewendet wird. Im Jahr 2016 zählten zu den größten Abgabemengen die Wirkstoffgruppen der Penicilline (279 t), Tetracycline (193 t), Sulfonamide (69 t) und Makrolide (55 t), von denen der Verbrauch in den letzten Jahren deutlich gesunken ist. Für Antibiotika-Klassen, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als für die

ABBILDUNG 2
 Antibiotikarückstände in Grund- und Oberflächenwasser in Deutschland.



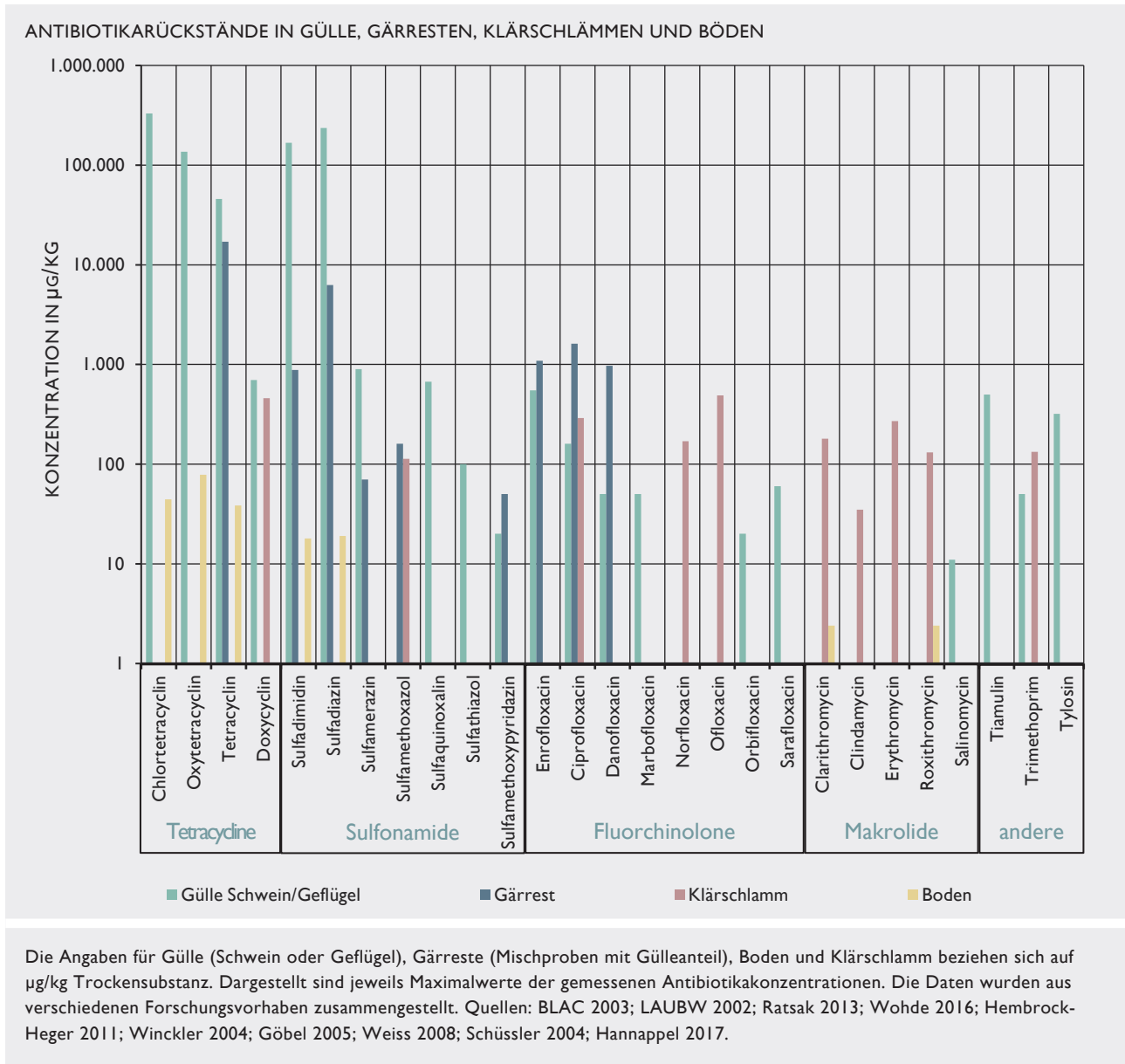


ABBILDUNG 3
 Antibiotikarückstände in Gülle, Gärresten, Klärschlamm und Boden in Deutschland.

Humanmedizin besonders wichtig eingestuft sind, wie Fluorchinolone, ist die Abgabemenge im Zeitraum von 2011 bis 2016 um circa 13 Prozent angestiegen (BVL 2017).

Obwohl kein flächendeckendes systematisches Monitoring für Antibiotika in der Umwelt existiert, wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Umweltmedien regelmäßig Antibiotikawirkstoffe aus der Human- und Tiermedizin nachgewiesen. Eine Auswahl an Wirkstoffen und deren nachgewiesenen Ma-

ximalkonzentrationen in den verschiedenen Umweltmedien in Deutschland zeigen die [ABBILDUNGEN 2 UND 3](#). Vertreter aller antibiotischen Wirkstoffgruppen werden sowohl in Gülle und Gärresten behandelter Tiere als auch in Klärschlämmen nachgewiesen. Diese Funde spiegeln das Spektrum des Antibiotikaverbrauchs in der Human- und Tiermedizin wieder. Zudem wurde auch im Boden sowie im Oberflächen- und Grundwasser eine Vielzahl von Antibiotikawirkstoffen gemessen.

Als "Hotspots" für die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen gelten insbesondere die Medien Gülle, Gärreste sowie Klärschlämme. Dies hat mehrere Gründe; zum einen werden in diesen Medien hohe Konzentrationen von Antibiotika zum Teil als Gemische nachgewiesen (LAUBW 2002; Ratsak 2013). Zum anderen können Gülle, Klärschlamm und Gärreste über die Ausscheidungen von mit Antibiotika behandelten Tieren und Menschen direkt mit antibiotikaresistenten Bakterien belastet sein. Die Lagerungsbedingungen dieser Medien sowie das gute Nährstoffangebot und die hohe Bakterien-dichte begünstigen zudem die Vermehrung von Bakterien. Die zum Teil hohe Belastung dieser Medien mit als Biozid angewendetem Zink und Kupfer (Sattelberger et al. 2005) können in Gegenwart von Antibiotika die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen ebenfalls fördern. Des Weiteren können resistente Bakterien durch die Anwendung von Gülle, Klärschlämmen und Gärresten als Wirtschaftsdünger in der Umwelt weiter verteilt werden.

AKTUELLE DISKUSSION ZU AMR IN DER UMWELT

Im Mai 2017 veranstaltete das Umweltbundesamt (UBA) in Berlin ein Expertentreffen mit dem Titel "Antimicrobial resistance (AMR) in the environment – recent experimental findings and considerations for risk assessment". Daran nahm ein internationaler Kreis von 22 Fachexpertinnen und -experten aus den Bereichen Wissenschaft und Behörden teil. Ziel der Fachdiskussion war es, die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Themenkomplex AMR kritisch zu beurteilen und die Optionen zur zukünftigen Berücksichtigung von Schlüsselfaktoren in der Umweltrisikobewertung für Arzneimittel zu diskutieren, die zu einer signifikanten Erhöhung des Resistenzniveaus in der Umwelt beitragen. Die offene Plenumsdiskussion zu sechs verschiedenen Fragestellungen (s.u.) wurde jeweils von einem geladenen Impulsvortrag eingeleitet.

Die Veranstaltung basierte auf einem vom Julius Kühn-Institut (JKI) für das UBA durchgeführten Forschungsprojekt (FKZ 3713 63 402). Dieses Projekt untersuchte die Rolle von zusammen mit Gülle ausgebrachten Antibiotika-Rückständen für die Selektion von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt. Insbesondere Faktoren, die die Häufigkeit (Abundanz) von Resistenzgenen in der Umwelt beeinflussen, sollten experimentell in Gewächshausstudien identifiziert werden. Ein weiteres Ziel der Untersuchungen war es, geeignete regulatorische Endpunkte vorzuschlagen, die als Maß des Potenzials zur Förderung von AMR in der Umwelt in der Umweltrisikobewertung verwendet werden können. Vornehmlich sollten für einzelne Antibiotikawirkstoffe Schwellenkonzentrationen (PNEC = *predicted no effect concentration*) abgeleitet werden, bei deren Überschreitung eine Förderung der Resistenzentwicklung zu beobachten ist (PNEC_{resist}).

BEDEUTUNG DES EINTRAGS VON AMR ÜBER GÜLLE

Im oben genannten Forschungsvorhaben sollten Dosis-Wirkungs-Beziehungen aus einem Gewächshausversuch mit verschiedenen Böden, die mit Schweinegülle sowie verschiedenen Konzentrationen des Antibiotikums Doxycyclin behandelt wurden, im Vergleich zu unbehandelten Böden abgeleitet werden. Ein Zuwachs von Resistenzentwicklung bei Behandlung sollte über den Nachweis von potenziellen Marker-Resistenzgenen und parallel dazu durch molekularbiologische Untersuchungen zur Gesamtheit aller Resistenzgene (Metagenom) in den Böden quantifiziert werden. Es zeigte sich, dass eine signifikante Erhöhung des Resistenzlevels selbst bei den eingesetzten höchsten Antibiotikum-Konzentrationen nicht nachzuweisen ist (Chessa et al. 2016). Dies bedeutet, dass die Ableitung einer PNEC_{resist} aus experimentellen Daten derzeit nicht möglich erscheint. Die Ergebnisse erlauben jedoch hinsichtlich des Beitrags des Einsatzes von Gülle als

Wirtschaftsdünger auf landwirtschaftlich genutzten Flächen zur insgesamt beobachteten Zunahme von Resistenzen in der Umwelt wichtige Aussagen, die bisher in Expertenkreisen lediglich gemutmaßt wurden.

So gelang der erste wissenschaftliche Nachweis, dass der Eintrag von Antibiotika-Resistenzgenen in Form von resistenten Bakterien und freien Resistenzgenen beziehungsweise mobilen genetischen Elementen über die Gülle relevanter für die beobachtete Gesamtzunahme von Resistenzen ist, als die zusätzliche, geringe Selektion durch die Anwesenheit von Antibiotika-Rückständen in der Gülle oder im Boden.

Dagegen haben Bengtsson-Palme und Larsson (2016) kürzlich eine Methode zur Bestimmung einer $PNEC_{\text{resist}}$ vorgestellt, ohne auf Experimentaldaten aus Testsystemen mit Umweltmatrizes (Böden, Gülle) zurückzugreifen. Diese Berechnungsmethode basiert auf der Verwendung von Minimalen Selektiven Konzentrationen (MSC), die für viele Antibiotika relativ einfach aus vorhandenen Datenbankeinträgen bestimmt werden können (Datenbank der EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Ein wichtiger Vorteil ist die Unabhängigkeit von Matrizes wie Boden, Sediment oder Gülle; ein deutlicher Nachteil die Beschränkung auf klinisch relevante bakterielle Isolate (human- und tierpathogene Bakterien) und somit der Abstand zu realen Umweltbedingungen.

IDENTIFIZIERUNG VON POTENZIELLEN (MOLEKULAREN) INDIKATOREN FÜR AMR

Im Expertengespräch wurde festgestellt, dass die Methode der Wahl, um den Zuwachs an AMR über einen ausgesuchten Zeitraum für eine Umweltprobe nachzuvollziehen, die Charakterisierung des Resistoms, der Gesamtheit an Resistenzgenen im jeweils untersuchten Medium ist (D'Costa et al. 2006; Wright 2007). Durch die Einführung von Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren wurde diese Methode in den letzten Jahren

vermehrt in wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet (Li et al. 2015; Chen et al. 2016). Nachteile der Verwendung dieser technisch sehr anspruchsvollen Analysen im regulatorischen Zusammenhang sind derzeit die lange Studiendauer, der hohe technische und personelle Aufwand sowie die damit verbundenen Kosten (Christou et al. 2017). Es wird daher seit einigen Jahren versucht Markergene zu identifizieren, die geeignet sind, als Indikatoren für den Gesamtzuwachs an AMR, als Summe der Resistenzen gegen bestimmte Antibiotika, zu dienen. Ein solcher molekularer Indikator wäre im günstigsten Fall unabhängig vom Antibiotika-Wirkstoff und der Art der resistenten Bakterien und würde zudem die Resistenzentwicklung gegenüber ko-selektierenden Substanzen, wie Schwermetallen und Desinfektionsmitteln, abbilden. In der Diskussion hat sich mit dem Gen für die Integron Integrase (*intI1*) ein vielversprechender Indikator für das Gesamtlevel an Resistenz herauskristallisiert, sowohl in dem vorgestellten Forschungsvorhaben als auch in neueren Veröffentlichungen (Gillings et al. 2015; Deng et al. 2015). Da die Häufigkeit des Gens *intI1* zudem mit Genen für Schwermetall- und Desinfektionsmittelresistenz korreliert, kann es generell als Marker für anthropogen bedingte Resistenzentwicklung gelten.

ZEITLICHER ASPEKT DER RESISTENZENTWICKLUNG

Es wurde in der Diskussion mehrfach darauf hingewiesen, dass ein Zuwachs von AMR in der Umwelt unter Einfluss der selektierenden Antibiotika, Schwermetalle und Desinfektionsmittel unter Umständen erst nach längeren Zeiträumen signifikant nachweisbar ist (Lau et al. 2017). Dementsprechend lassen sich die Zeithorizonte innerhalb derer sich der zusätzliche Selektionsdruck durch Antibiotika signifikant messbar auswirkt, nicht in Studien mit circa 100 Tagen Dauer abbilden, wie sie üblicherweise im regulatorischen Zusammenhang im Rahmen der Zulassung verwendet werden. Es wurde daher angeregt,

im Rahmen eines Nachzulassungsmonitorings Daten aus idealerweise mehrjährigen Untersuchungen in eine retrospektive Umwelttrisikobewertung einfließen zu lassen.

BEDEUTUNG DER KO-SELEKTION VON AMR DURCH METALLE

Durch den Mechanismus der Ko-Selektion mehrerer unterschiedlicher Resistenzgene, die sich zum Beispiel auf demselben mobilen genetischen Element befinden, wird die Resistenz gegenüber den entsprechenden Substanzen gleichzeitig vermittelt (Ko-Resistenz). So können etwa Schwermetallresistenzen zusammen mit Antibiotikaresistenzen auftreten und auch übertragen werden. Dieser Zusammenhang ist bereits seit geraumer Zeit bekannt (Baker-Austin et al. 2006). Experimentelle Untersuchungen zum Ausmaß des Einflusses der Mechanismen der Ko-Selektion von Antibiotikaresistenzen durch Schwermetalle wie Kupfer und Zink, im Vergleich zur Selektion durch die entsprechenden Antibiotika-Rückstände in natürlichen Böden, wurden im Rahmen eines Impulsvortrages vorgestellt und anschließend intensiv diskutiert. Song et al. (2017) haben gezeigt, dass Metalle unter bestimmten Bodenbedingungen einen stärkeren Selektionsdruck für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ausüben als das spezifische Antibiotikum selbst. Es wurde die Vermutung geäußert, die Pufferkapazität der Böden (bezüglich organischem C-Gehalt und Tonmineralien) verhindern, dass die Antibiotika-Rückstände unmittelbar selektiv wirksam werden. Anders als bei dem getesteten Antibiotikum Tetracyclin ließen sich für die Schwermetalle Kupfer und Zink zudem Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Resistenzentwicklung erkennen. Als Fazit der Diskussion wurde festgehalten, dass die durch Metalle induzierte Ko-Resistenz zwingend für die Beurteilung der Risiken der Resistenzentwicklung und die Ausbreitung in der Umwelt berücksichtigt werden muss.

RISIKEN DER RESISTENZ-ENTWICKLUNG DURCH WIEDERVERWENDUNG VON WASSER

Das Thema wurde durch einen Impulsvortrag eingeführt, der die Resistenzentwicklung am Beispiel der Wiederverwendung überwiegend ungeklärter Abwässer im Großraum Mexico Stadt auf landwirtschaftlichen Flächen in einem Zeitraum von bis zu 100 Jahren darstellte (Dalkmann et al. 2012). Die Häufigkeiten einiger Antibiotika-Resistenzgene – als Beispiel wurden Sulfonamid-Resistenzgene angeführt – lagen insbesondere mit zunehmender Dauer der Abwasser-Bewässerung signifikant über denen auf Kontrollflächen. Weltweit betrachtet trägt die direkte Abwassernutzung erheblich zur Ausbreitung von Resistenzen bei (Christou et al. 2017). Derzeit ist die Bewässerung mit Abwasser in der EU nicht vorgesehen. Dennoch ist angesichts bestehender Wasserknappheit und Trockenheit in ariden und semi-ariden Mitgliedstaaten der EU (z.B. Spanien, Griechenland) die Wiederverwendung von, allerdings behandeltem, Kommunalabwasser vielerorts eine gängige Praxis. Daher plant die EU-Kommission zum Ende 2017 einen Regelungsvorschlag zur Wasserwiederverwendung vorzustellen (EC 2016). Dabei sollten die erhöhten Risiken zur Verbreitung von AMR und die damit verbundenen Risiken vor allem für die menschliche Gesundheit im Vorschlag der Kommission berücksichtigt werden (hierzu auch der Beitrag von M. Helmecke und R. Szewzyk in diesem Heft).

BISLANG „ÜBERSEHENE“ PFADE DER ÜBERTRAGUNG VON AMR AUS DER UMWELT AUF DEN MENSCHEN

Im Verlauf der abschließenden Diskussion wurde die Lebensmittelkette aus Tierhaltung und Pflanzenbau – aufgrund des nicht vollständig auszuschließenden Kontaktes zwischen (Agrar-) Umwelt und Verbrauchern – als wichtige potenzielle Verbindung der Übertragung von AMR aus der Umwelt auf den Menschen identifiziert. In aktuellen

Studien gelang der Nachweis von resistenten Pathogenen (Enterobacteriaceae) auf verpackter Frischware, zum Beispiel auf Salat und Koriander (Liu, Kilonzo-Nthenge 2017). Frischware scheint daher ein bedeutender „Hotspot“ der Risiken zur Resistenzübertragung in der Lebensmittelkette zu sein.

Ein weiterer Pfad der nachgewiesenen Übertragung von AMR aus der Umwelt ist die Freizeitnutzung natürlicher Gewässer zum Baden und Schwimmen (Leonard et al. 2015). Die Exposition badender Menschen gegenüber Resistenzen tragenden Bakterien im Wasser erhöht das Risiko, an einer Antibiotika-resistenten Infektion zu erkranken bis zum dreifachen gegenüber der Kontrollgruppe, welche natürliche Gewässer nicht nutzte.

Direkte Risiken für die menschliche Gesundheit aus „Hotspots“ der Resistenzentwicklung in der Umwelt, wie Klärschlamm oder Gülle, sind ebenfalls als bedeutend einzuschätzen, da der direkte Kontakt über den Luftpfad, durch die Bildung von Aerosolen bei der Ausbringung, nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Da die Nähe zu den Ausbringungsstellen der Gülle für die Höhe des Risikos, resistenten Bakterien ausgesetzt zu sein, entscheidend ist, werden Berufsgruppen in der Landwirtschaft als besonders gefährdet angesehen (Untersuchung UBA, unveröffentlicht).

VORSCHLÄGE FÜR DAS WEITERE VORGEHEN

Aus Sicht der Veranstalter des Expertengesprächs ergeben sich aus der Diskussion eine Reihe von Schlussfolgerungen für die weitere Arbeit in Bezug auf die bestehenden Initiativen und Aktionspläne zur Bekämpfung der Ausbreitung von AMR in der Umwelt.

Die bestehenden Initiativen zur Minimierung des Antibiotika-Einsatzes bei Mensch und Tier werden ausdrücklich begrüßt. Im Falle der veterinärmedizinischen Antibiotika haben die Maßnahmen zur Reduzierung seit der erstmaligen Erfassung der Daten 2011 bereits einen deutlichen Rückgang der

Verbrauchsmengen bewirkt (BVL 2017). In einem Forschungsvorhaben wurde darüber hinaus für das UBA ein Konzept entwickelt, das durch die Umsetzung weiterer Maßnahmen zur Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes nochmals zu signifikant geringeren Verbrauchsmengen führen kann (UBA 2016). Die Verbrauchsmengen von Human-Antibiotika werden hingegen bislang nicht zentral erfasst. Initiativen zur Förderung einer rationalen Verschreibungspraxis im Bereich Human-Antibiotika, zum Beispiel das *“Antibiotic Stewardship“* (de With 2015), werden daher ausdrücklich befürwortet.

Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise darauf, dass die jahrzehntelange Empfehlung einer langen Behandlungsdauer von Antibiotika im Sinne einer Minimierung der Selektion resistenter Bakterien eher kontraproduktiv ist (Holzinger 2015). Die Minimierung der Behandlungsdauer mit Antibiotika ist, als Nebeneffekt, eine geeignete Maßnahme zur Reduzierung von Human-Antibiotika, die verschiedentlich in der Praxis angewendet wird.

Bei der Verwendung von Gülle als Wirtschaftsdünger sollte die Information zur Antibiotika-Anwendung aus der Tierzucht und -haltung zusammen mit weiteren Informationen, wie Schwermetall- und Biozidgehalten, an die nachgeschalteten Anwender weitergegeben werden. Auf mit Schwermetallen wie Kupfer und Zink belasteten Böden sollten keine antibiotikahaltigen Güllen aufgebracht werden. Generell sollten keine mit Antibiotika belasteten Güllen auf Böden aufgebracht werden, die für den Gemüseanbau von Frischware vorgesehen sind.

Die Reduzierung der Verbrauchsmengen von Zink und Kupfer in der Tierhaltung ist dringend geboten, da diese über den Mechanismus der Ko-Resistenz die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen fördern. Die Situation in Dänemark beispielsweise hat sich durch jahrzehntelangen Einsatz von Kupfer und Zink in der Schweinehaltung derart verschärft, dass hohe Schwermetallkonzentrationen in Böden, über das Leaching in Gewässer, mittlerweile ein Risiko für aqua-

tische Organismen darstellen (Jensen et al. 2016). Die zusätzliche Gefahr der Resistenzausbreitung durch die Anwesenheit von Schwermetallen in Böden Dänemarks wurde hierbei nur am Rande berücksichtigt.

FAZIT ZUR EINBEZIEHUNG VON AMR IN DIE UMWELT-RISIKOBEWERTUNG

Aufgrund der dargestellten Punkte ist es gegenwärtig nicht sinnvoll, die Verbreitung von AMR durch den Einsatz von Antibiotika als Tier- oder Humanarzneimittel in die Umwelt-risikobewertung von Arzneimitteln einzubeziehen. Es sind, im Rahmen der vorgestellten Forschungsprojekte, vielversprechende Indikatoren für das Gesamtniveau an Resistenz, wie das Gen für die Integron Integrase (*intI1*) vorgeschlagen worden. Die Ableitung eines Schwellenwertes ($PNEC_{resist}$) für AMR, um die abgegrenzten Wirkungen von Antibiotika-Rückständen allein experimentell zu bestimmen, ist derzeit jedoch noch nicht möglich. Alternativ zu diesem Ansatz sollte daher, wie weiter oben beschrieben, die Verwendbarkeit von Minimalen Selektiven Konzentrationen (MSC) zur Ableitung einer $PNEC_{resist}$ (Bengtsson-Palme, Larsson 2016) eingehend geprüft werden. Weitere (Forschungs-)Aktivitäten werden sich in Zukunft beispielsweise auf die Intensivierung beziehungsweise Wiederaufnahme des Engagements im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie DART 2020 ausdehnen. Der hier beschriebene „One-Health“-Ansatz wird auch innerhalb dieser Strategie berücksichtigt. ●

LITERATUR

Allen H K, Donato J, Wang H H et al. (2010): Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 8: 251–9.

Baker-Austin C, Wright M S, Stepanauskas R et al. (2006): Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol* 14: 176–82.

Bengtsson-Palme J, Larsson D G (2016): Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int* 86: 140–9.

Berkner S, Konradi S, Schonfeld J (2014): Antibiotic resistance and the environment--there and back again: Science & Society series on Science and Drugs. *EMBO Rep* 15: 740–4.

Bhullar K, Waglegner N, Pawlowski A et al. (2012): Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 7:e34953.

BLAC – Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2003): Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK) am 19./20. November 2003 in Hamburg.

BVL – Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2017): Erneut weniger Antibiotika an Tierärzte abgegeben. Pressemitteilung vom 13.09.2017.

BVL, PEG – Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2016): GERMAP 2015. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.

Chessa L, Jechalke S, Ding G C et al. (2016): The presence of tetracycline in cow manure changes the impact of repeated manure application on soil bacterial communities. *Biology and Fertility of Soils* 52: 1121–34.

Christou A, Aguera A, Bayona J M et al. (2017): The potential implications of reclaimed wastewater reuse for irrigation on the agricultural environment: The knowns and unknowns of the fate of antibiotics and antibiotic resistant bacteria and resistance genes - A review. *Water Res* 123: 448–67.

CVMP – The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2016): CVMP strategy on antimicrobials 2016–2020.

CVMP – The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2017): Work plan for the CVMP Environmental Risk Assessment Working Party (ERAWP) 2017.

D’Costa V M, McGrann K M, Hughes D W et al. (2006): Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311: 374–7.

Dalkmann P, Broszat M, Siebe C et al. (2012): Accumulation of pharmaceuticals, Enterococcus, and resistance genes in soils irrigated with wastewater for zero to 100 years in central Mexico. *PLoS One* 7: e45397.

- de With K (2015): „Antibiotic Stewardship“ - Rationaler Einsatz. Deutsches Ärzteblatt, Perspektiven der Infektiologie 112: 31–2.
- EC – European Commission (2017a): A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).
- EC – European Commission (2017b): Strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Commission Communication - Roadmap.
- EC – European Commission (2016): EU-level instruments on water reuse - Final report to support the Commission's Impact Assessment.
- EC – European Commission (2011): Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council.
- Forsberg K J, Reyes A, Wang B et al. (2012): The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337:1107–11.
- Göbel A, Thomsen A, McArdeil C S et al. (2005): Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. *Journal of Chromatography A* 1085: 179–89.
- Gullberg E, Cao S, Berg O G et al. (2011): Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 7:e1002158.
- Hannappel S, Köpp C, Rejman-Rasinska E (2017): Regionaler Themenbericht Ermittlung der Ursachen des Eintrages von Tierarzneimitteln in das oberflächennahe Grundwasser Datenauswertung 2012 bis 2016. Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz (NLWKN).
- Hembrock-Heger A, Nießner M, Reupert R (2011): Tierarzneimittel in Gülle, landwirtschaftlich genutzten Böden und oberflächennahem Grundwasser in Nordrhein-Westfalen.
- Holzinger F (2015): Antibiotika-Resistenzen - Über Jahrzehnte hat die Gesellschaft Antibiotika im Glauben an deren unerschöpfliche Allmacht nicht rational eingesetzt (DÄ 14/2015: „Das Problem ist hausgemacht“ von Falk Osterloh). *Deutsches Ärzteblatt - Das Leser-Forum* 112: 1142.
- Jensen J, Larsen M M, Bak J (2016): National monitoring study in Denmark finds increased and critical levels of copper and zinc in arable soils fertilized with pig slurry. *Environmental Pollution* 214: 334–40.
- Knapp C W, Dolfing J, Ehlert P A I, Graham D W (2010): Evidence of Increasing Antibiotic Resistance Gene Abundances in Archived Soils since 1940. *Environmental Science & Technology* 44 :580–7.
- Küster A, Lehmann S, Hein A et al. (2013): Antibiotika in der Umwelt – Wirkung mit Nebenwirkung. *UMID: Umwelt und Mensch – Informationsdienst* 1: 18–28.
- Lau C H F, van Engelen K, Gordon S et al. (2017): Novel antibiotic resistance determinants from agricultural soil exposed to antibiotics widely used in human medicine and animal farming. *Applied and Environmental Microbiology* 83.
- LAUBW – Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (2002): Brauch H-J, Gabriel S, Hüther-Windbiel U et al. (2002): Teilprojekt Vorkommen von Pharmaka und Hormonen in Grund-, Oberflächenwässern und Böden in Baden-Württemberg, Abschlussbericht. Projekt-Nr. U33-00.01.
- Leonard A F, Zhang L, Balfour A J et al. (2015): Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environ Int* 82: 92–100.
- Liu S, Kilonzo-Nthenge A (2017): Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria from U.S.-Grown and Imported Fresh Produce Retailed in Chain Supermarkets and Ethnic Stores of Davidson County, Tennessee. *Journal of Food Protection* 80: 506–14.
- Ratsak C, Guhl B, Zühlke S et al. (2013): Veterinärantibiotikarückstände in Gülle und Gärresten aus Nordrhein-Westfalen. *Environmental Sciences Europe* 25: 7.
- Sattelberger R, Gans O, Martínez E (2005): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. *BERICHTE* 272. Umweltbundesamt. Wien.
- Schüssler W, Sengl M, Mikler R et al. (2004): Arzneimittel in der Umwelt. F+E-Vorhaben 2000–2002. Kennnummer 73e 040100 49. Schlussbericht. Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft.
- Song J, Rensing C, Holm P E et al. (2017): Comparison of Metals and Tetracycline as Selective Agents for Development of Tetracycline Resistant Bacterial Communities in Agricultural Soil. *Environ Sci Technol* 51: 3040–7.
- UBA – Umweltbundesamt (2016): Konzepte zur Minderung von Arzneimittelrückständen aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung in die Umwelt. UBA-Fachbroschüre. Dessau-Roßlau.
- Weiss K, Schüssler W, Porzelt M (2008): Sulfamethazine and flubendazole in seepage water after the sprinkling of manured areas. *Chemosphere* 72: 1292–7.
- Wellington E M H, Boxall A B A, Cross P et al. (2013): The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases* 13:155–65.
- WHO – World Health Organization (2015): Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Genova.

Winckler C, Engels H, Steffens G et al. (2004): Verhalten von Tetracyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden (Wirkung von Tetracyklinen und anderen Tierarzneimitteln auf die Bodenfunktion) Forschungsbericht 200. Umweltbundesamt. Berlin.

Wohde M, Berkner S, Junker T, et al. (2016): Occurrence and transformation of veterinary pharmaceuticals and biocides in manure: a literature review. Environ Sci Eur 28: 23.

KONTAKT

Jens Schönfeld
Umweltbundesamt
Fachgebiet IV 2.2 „Arzneimittel, Wasch- und
Reinigungsmittel“
06844 Dessau-Roßlau
E-Mail: jens.schoenfeld[at]uba.de

[UBA]