

HINTERGRUND // OKTOBER 2018

Antibiotika und Antibiotika- resistenzen in der Umwelt

Hintergrund, Herausforderungen und Handlungsoptionen

Für Mensch & Umwelt

**Umwelt 
Bundesamt**

Impressum

Herausgeber:

Umweltbundesamt
Referat PB 3
Postfach 14 06
06813 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
info@umweltbundesamt.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt

 /umweltbundesamt

 /umweltbundesamt

Autoren und Autorinnen:

N. Adler, F. Balzer, K. Blondzik, F. Brauer, I. Chorus, I. Ebert,
T. Fiedler, T. Grummt, J. Heidemeier, A. Hein, M. Helmecke,
F. Hilliges, I. Kirst, J. Klasen, S. Konradi, B. Krause,
A. Küster, C. Otto, U. Pirntke, A. Roskosch, J. Schönfeld,
H.-C. Selinka, R. Szewzyk, K. Westphal-Settele, W. Straff

Redaktion:

Anette Küster, Nicole Adler

Satz und Layout:

Atelier Hauer + Dörfler GmbH

Publikationen als pdf:

www.umweltbundesamt.de/publikationen

Bildquellen:

Titel: Fotolia/nobeastsofierce

S. 12: Fotolia/GordonGrand

S. 15, 17, 18, 21, 26, 28, 29: shutterstock.com

Stand: Oktober 2018

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung
liegt bei den Autorinnen und Autoren.

ISSN 2363-829X

HINTERGRUND // OKTOBER 2018

Antibiotika und Antibiotika- resistenzen in der Umwelt

Hintergrund, Herausforderungen
und Handlungsoptionen

Abkürzungsverzeichnis

AR

Antibiotikaresistenz

AW

Antibiotikawirkstoff

ARB

Antibiotikaresistente Bakterien

ARG

Antibiotikaresistenzgene

BMBF

Bundesministerium für Bildung und Forschung

BMG

Bundesministerium für Gesundheit

BMEL

Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft

DART

Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie

DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

E. coli

Escherichia coli (Darmbakterien)

EMA

European Medicines Agency
(europäische Arzneimittelagentur)

ESBL E.coli

E. coli, die Extended Spectrum β -Lactamasen ausbilden. Diese Enzyme bewirken die Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika (u. a. Penicilline, Cephalosporine der 1. bis 3. Generation).

LAWA

Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser

MRGN

Multiresistente gramnegative Krankheitserreger

MRSA

Methicillin resistente Staphylococcus aureus

HA-MRSA

MRSA, die typischerweise in Kliniken vorkommen (hospital associated)

LA-MRSA

MRSA, die typischerweise bei Nutztieren vorkommen (livestock associated)

REACH

Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

SMX

Sulfamethoxazol

UQN

Umweltqualitätsnorm

WHO

Weltgesundheitsorganisation

Inhalt

1 Einleitung	4
2 Wie gelangen Antibiotika in die Umwelt?	
Wie entstehen antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt?	
Wo findet man sie?	6
2.1 Abgabemengen von Antibiotika in Deutschland	6
2.2 Wie entstehen antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt?	7
2.3 Die Umweltbewertung von Antibiotika und Resistenzen bei der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln	8
2.4 Der Eintrag von Antibiotika in die Umwelt	9
2.5 Die Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien in der Umwelt	9
2.7 Nachweise von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen aus der Tiermedizin in der Umwelt	15
2.8 Die Arzneimitteldatenbank des UBA – ein Recherchetool für das Vorkommen von Antibiotika in der Umwelt	19
3 Die Schnittstelle Umwelt und Mensch – was gilt es zu beachten?	20
3.1 Wiederverwendung aufbereiteten Abwassers (Water Reuse)	21
3.2 Antibiotikaresistente Bakterien in Produktionsabwässern in Drittstaaten und der Import dieser Resistenzen nach Europa	21
3.3 Antibiotikaresistente Bakterien im Trinkwasser	22
4 Forschungsbedarf und Handlungsoptionen zur Reduzierung der Einträge von Antibiotika und antibiotikaresistenten Bakterien	23
4.1 Stand der Forschung und Forschungsbedarf aus Sicht des UBA	23
4.2 Handlungsoptionen aus Sicht des Umweltbundesamtes	25
4.3 Zusammenfassung Handlungsoptionen	32
Literaturverzeichnis	36
Liste von am UBA durchgeführten Forschungsprojekten	40

1 Einleitung

In Deutschland wird zurzeit über das Vorkommen von antibiotikaresistenten Bakterien in der Umwelt berichtet und diskutiert. Nicht immer wird dabei korrekt zwischen dem Nachweis von Antibiotikawirkstoffen und dem antibiotikaresistenter Bakterien in der Umwelt unterschieden. Ziel dieses Papieres ist, die bestehenden wissenschaftlichen Kenntnisse über Antibiotikawirkstoffe und antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt zusammenzufassen, Kenntnislücken aufzuzeigen und Handlungsoptionen vorzuschlagen, die bei den aktuellen politischen Diskussionen aus Sicht des Umweltbundesamtes (UBA) berücksichtigt werden sollen. Die Rolle der verschiedenen Umweltmedien wie Böden und Gewässer als „Senke“ für Antibiotikawirkstoffe, als Übertragungsweg und als Reservoir für antibiotikaresistente Bakterien, wird betrachtet. Um die Bedeutung von antibiotikaresistenten Bakterien und deren Vorkommen in der Umwelt zu verstehen und diese von dem Nachweis von Antibiotikawirkstoffen in der Umwelt besser abgrenzen zu können, werden diese Themen in Kapitel 2 getrennt behandelt. Aufgrund der Relevanz des Themas für die menschliche Gesundheit wird die Schnittstelle Umwelt-Mensch in Kapitel 3 erläutert. Im Anschluss werden in Kapitel 4 Forschungsbedarf, vorbeugende Maßnahmen und Handlungsoptionen zum Schutz von Mensch und Umwelt benannt.

Die EU Kommission hat ausgehend von den Berichten der WHO im Juni 2017 den „One-Health“ Aktionsplan zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen vorgelegt (https://ec.europa.eu/health/amr/action_eu_en). „One-Health“ steht hierbei für einen interdisziplinären Ansatz, der die komplexen Zusammenhänge zwischen Mensch, Tier, Umwelt und menschlicher Gesundheit beschreibt und die enge Zusammenarbeit aller Akteure anstrebt. Die Kommission fordert die Mitgliedstaaten auf, die beschriebenen Maßnahmen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen schnellstmöglich umzusetzen. In Bezug zur Umwelt ist die EU Kommission der Auffassung, dass es besserer Nachweise bedarf, welche Rolle die Umwelt bei der Entwicklung und Verbreitung antimikrobieller Resistenzen bei Mensch und Tier spielt. Die Kommission beabsichtigt daher folgende Umsetzungsschritte zur Umsetzung (a.) die Annahme eines strategischen

EU-Ansatzes zur Minimierung von Arzneimitteln in der Umwelt; (b.) die Maximierung von Daten aus Überwachungsmaßnahmen, und (c.) die Stärkung der Rolle des Wissenschaftlichen Ausschusses „Gesundheits- und Umweltrisiken“.

In Deutschland hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) sowie Bildung und Forschung (BMBF) die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet, die im Mai 2015 verabschiedet wurde. DART 2020 bündelt Maßnahmen, die zur Reduzierung von Antibiotika-Resistenzen erforderlich sind. Ziel ist, das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen und den Antibiotika-Verbrauch sowohl in der Human- als auch der Tiermedizin und der Landwirtschaft stärker zu überwachen, zu reduzieren und weitere Maßnahmen zur Vorbeugung und Bekämpfung von Resistenzen zu ergreifen. Dabei steht ebenfalls die sektor-übergreifende Zusammenarbeit, das heißt der „One-Health“-Ansatz, im Vordergrund. Die Rolle der Umwelt und umweltbezogene Maßnahmen wurden in diesem Rahmen jedoch bisher nur ansatzweise betrachtet. Dies wird in dem vorliegenden Papier in Kapitel 4 näher beleuchtet.

In den letzten Jahren wurde zunehmend über die steigende Anzahl von Arzneimittel- und Antibiotikafunden in der Umwelt aber auch damit verbundene Umwelt- und Gesundheitsrisiken berichtet (Bio Intelligence Service 2013, Beek et al. 2016). Um den Eintrag von Arzneimitteln und somit auch von Antibiotika in die Umwelt zu reduzieren, erarbeitet die EU Kommission aktuell einen strategischen Ansatz gegen die Verunreinigung von Gewässern durch Arzneimittel. Der Eintrag von Antibiotika auch im Hinblick auf die Entstehung von antibiotikaresistenten Bakterien (ARB) wird in der EU-Strategie wahrscheinlich ebenfalls thematisiert.

In Deutschland wurde 2016 der Stakeholder-Dialog „Spurenstoffstrategie des Bundes“ zum Schutz der Gewässer vor anthropogenen Spurenstoffen, wie z. B. Arzneimitteln, Haushaltschemikalien und Industriechemikalien, eröffnet. Erste Ergebnisse des Dialogs liegen im Policy Paper „Empfehlungen des Stakeholder-DIALOGS ‚Spurenstoffstrategie des Bundes‘“ (BMU/UBA 2017) vor. Ziel des Dialogs ist es, den Eintrag von Spurenstoffen, auch zutreffender als Mikroverunreinigungen bezeichnet, in die aquatische Umwelt zu vermeiden bzw. zu vermindern. Der Dialog beinhaltet hierbei die Minderung an den Quellen, bei der Anwendung und durch nachgeschaltete Maßnahmen wie verschiedene Abwasserklärtechniken. Antibiotikawirkstoffe und antibiotikaresistente Bakterien wurden bisher in diesem Rahmen nicht explizit betrachtet.

Um zukünftige Gewässerbelastungen mit Mikroverunreinigungen wie z. B. Arzneimitteln zu vermeiden oder zu reduzieren, hat das UBA aktuelle „Empfehlungen zur Reduzierung von Mikroverunreinigungen“ erarbeitet (Umweltbundesamt 2018). Darin werden sowohl Eintragungspfade von Arzneimitteln und anderen Mikroverunreinigungen analysiert, kritische Stoffeigenschaften benannt als auch konkrete Maßnahmen bei Herstellung, Verwendung und Abwasserbehandlung für einen umfassenden Gewässerschutz vorgeschlagen. Das vorliegende Papier ergänzt diese UBA-Position, durch die Schwerpunktsetzung auf Antibiotika und Antibiotikaresistenzen.

DEFINITIONEN

Antibiotika sind Wirkstoffe, die das Wachstum von Bakterien hemmen bzw. abtöten. Den Begriff Antibiotika verwenden wir in diesem Papier gleich dem Begriff der Antibiotikawirkstoffe.

Als **antibiotikaresistente Bakterien** (ARB) werden solche Bakterien bezeichnet, die auf ein Antibiotikum oder mehrere Antibiotika nicht sensibel reagieren, d. h. gegenüber der Wirkung dieser Stoffe resistent sind. Ihr Wachstum wird durch das Antibiotikum also nicht mehr gehemmt. Infektionen mit diesen Bakterien sind deswegen meist schwieriger mit den derzeit verfügbaren Antibiotika zu behandeln. Die Resistenz von Bakterien gegenüber Antibiotika kann eine natürlicherweise vorhandene Eigenschaft sein oder erworben werden. Bakterien können eine Resistenz durch Mutation sowie durch

Gentransfer von resistenten Bakterien erwerben. Der Nachweis von ARB in der Umwelt erfolgt durch Kultivierung und Charakterisierung der Bakterien.

Antibiotikaresistenzgene (ARG) sind der Bereich der Erbsubstanz (DNA), auf der die Eigenschaft zur Antibiotikaresistenz lokalisiert ist. Der Nachweis von Resistenzgenen in der Umwelt erfolgt durch molekularbiologische Methoden. Beim Nachweis von Resistenzgenen aus Umweltproben kann in der Regel nicht nachvollzogen werden, ob es sich um Resistenzgene aus Umweltbakterien, von Krankheitserregern oder um freie DNA handelt.

Antibiotikaresistenzen (AR): Überbegriff, der ARB und ARG zusammenfasst.

2 Wie gelangen Antibiotika in die Umwelt?

Wie entstehen antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt?

Wo findet man sie?

2.1 Abgabemengen von Antibiotika in Deutschland

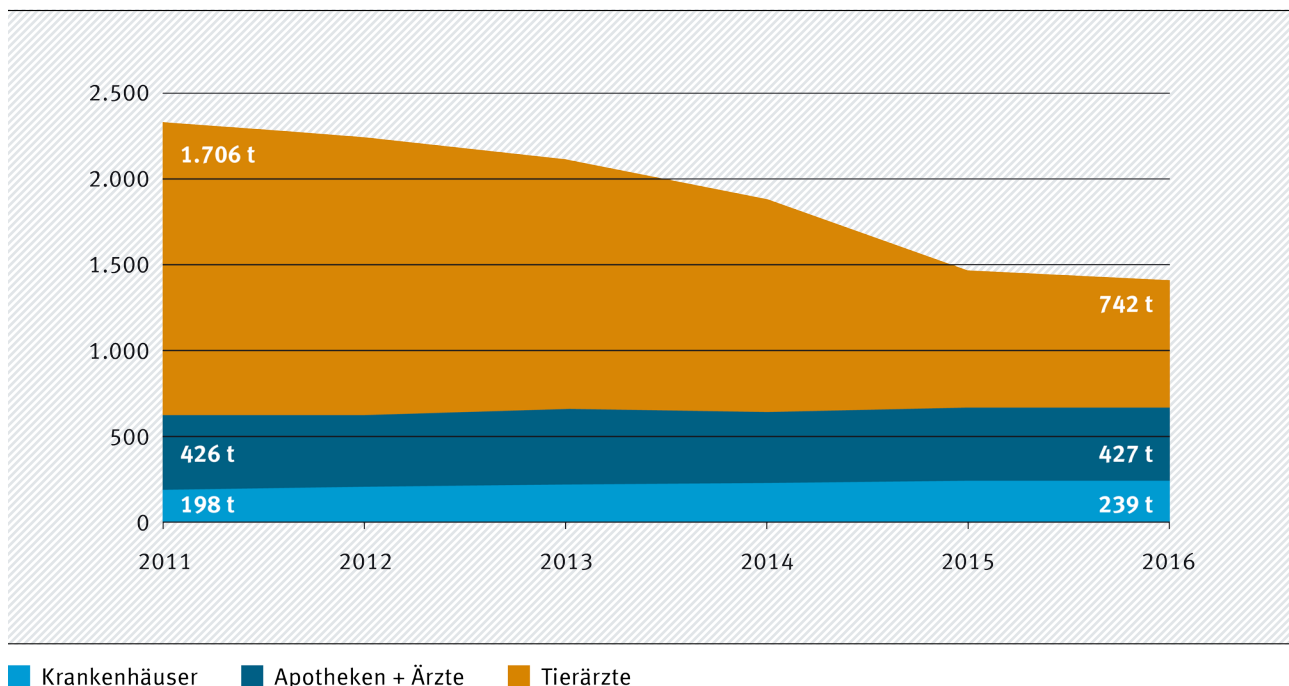
Antibiotika werden zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Eine detaillierte Beschreibung und Auflistung aller Antibiotikawirkstoffgruppen findet sich in Küster et al. 2013. Bedingt durch Probleme und die dadurch aufkommende Diskussion über Antibiotikaresistenzen werden seit einigen Jahren die Abgabemengen von Tier- und Humanarzneimitteln dokumentiert. In der Humanmedizin wurden im Jahr 2016 in Deutschland 666 t Antibiotika durch Krankenhäuser, Ärzte und Apotheker abgegeben. (Abb. 1). Insgesamt ist die Abgabemenge im Zeitraum 2011 (624 t) bis 2016 leicht gestiegen. Eine Analyse nach Sektoren zeigt, dass dieser Anstieg fast ausschließlich durch Antibiotikaabgaben an Patienten in Krankenhäusern verursacht wird. Am häufigsten werden in der Humanmedizin die β -Lactame (Penicilline, Aminopenicilline und Cephalosporine) eingesetzt. Als besonders kritisch betrachtet wird dabei

der zunehmende Einsatz von Reserveantibiotika, d. h. solcher Substanzen, die der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen vorbehalten sind, bei denen die Standardantibiotika wie Tetracycline oder Aminopenicilline wegen einer Resistenzbildung nicht mehr eingesetzt werden können. Die Abnahme der Gesamtmengen im Zeitraum 2011 bis 2016 ging jedoch mit einer Zunahme der Abgabemengen von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation einher. Deren Verwendung in der Veterinärmedizin wird wegen ihrer besonderen Bedeutung als Reserveantibiotika in der Humanmedizin sehr kritisch gesehen (Wallmann et al. 2016). Im Jahr 2010 entfiel in Deutschland fast jede zweite Antibiotikaverordnung auf ein Reserveantibiotikum (Schröder 2011).

In der Tiermedizin werden vergleichbare Mengen gemeldet und die Antibiotikaabgabemenge an Tierärzte lag im Jahr 2016 bei 742 t. Seit 2011 muss die Pharmaindustrie laut DIMDI-Arzneimittelverordnung (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische

Abbildung 1

Abgabemengen von Antibiotika aus Human- und Tiermedizin (Tonnen)



Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und IMS HEALTH; Zusammenstellung UBA

Dokumentation und Information) erfassen, welche Mengen an Antibiotika sie jährlich an Tierärzte abgeben, und diese Daten an ein zentrales Register melden. Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) wertet die Daten jährlich aus. Positiv ist, dass sich die Abgabemenge von Antibiotika als Tierarzneimittel zwischen den Jahren 2011 (1.706 t) und 2016 um 56.5% vermindert hat. In der Tiermedizin wird ein breites Spektrum von Antibiotikawirkstoffgruppen angewendet. Im Jahr 2016 zählten zu den größten Abgabemengen die Gruppen der Penicilline (279 t), Tetracycline (193 t) und Sulfonamide (69 t), deren Abgabe deutlich im Vergleich zum Jahr 2011 gesunken ist. Die Abgabemengen der Cephalosporine der 4. Generation (1,1 t), der Polypeptidantibiotika (69 t) und Makrolide (55 t) waren ebenfalls rückläufig. Zu beachten ist hierbei, dass die Abgabemenge für Polypeptidantibiotika fast ausschließlich auf den Wirkstoff Colistin zurückzuführen ist, der als Reserveantibiotikum für die Humanmedizin gelistet ist (Wallmann et al. 2016).

2.2 Wie entstehen antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt?

Die Resistenz von Bakterien gegenüber Antibiotika ist eine natürliche Eigenschaft (D'Costa 2011, Bhullar 2012). ARB finden sich daher überall in der Umwelt. Allerdings können Bakterien eine Antibiotikaresistenz auch durch Mutation sowie durch horizontalen Gentransfer von bereits resistenten Bakterien erwerben. Von großer klinischer und öffentlichkeitswirksamer Bedeutung sind dabei solche ARB mit erworbener Resistenz wie Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Extended Spectrum β -Lactamasen (ESBL *E. coli*) oder multiresistente gramnegative Krankheitserreger (MRGN). Sie entwickeln sich insbesondere dort, wo Antibiotika eingesetzt werden, da sie dort einen Überlebensvorteil haben. Hotspots für die Entstehung von ARB sind daher Kliniken und die landwirtschaftliche Tierhaltung. Von diesen Hotspots können sie mit dem Abwasser oder durch die Ausbringung von Klärschlämmen, Gülle oder Gärresten in die Umwelt gelangen.

Seit dem Beginn der Anwendung von Antibiotika in der Medizin in den 1940er Jahren haben Resistenzen im Vergleich zum natürlichen Hintergrund signifikant zugenommen. In einem Vergleich von Böden im Jahr 2008 mit archivierten Böden von 1940 wurde für einzelne ARG ein Anstieg um mehr als das 15-fache

nachgewiesen (Knapp et al. 2010). Dies zeigt deutlich den anthropogenen Einfluss auf die Entstehung und Verbreitung von ARB.

In der Umwelt kann es zur weiteren Bildung und Verbreitung von ARB kommen. Mit dem Abwasser, dem Klärschlamm, der Gülle oder den Gärresten werden nicht nur ARB sondern auch Antibiotikawirkstoffe in die Umwelt entlassen, die einen Selektionsdruck auf Bakterien ausüben und damit die Entstehung von ARB fördern können. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass schon geringe Konzentrationen von Antibiotikarückständen ausreichen, um resistenten Bakterien in der Umwelt einen Selektionsvorteil gegenüber nicht resistenten Bakterien zu verschaffen (Gullberg et al. 2011). Zusätzlich kann der horizontale Gentransfer zwischen Bakterienspezies in Kläranlagenabwasser durch das hohe Nährstoffangebot und die hohe Bakteriendichte in Biofilmen (eine aus Mikroorganismen bestehende Schleimschicht, die ebenfalls ARB und ARG enthalten können) gefördert werden. Dabei können Krankheitserreger, die bisher nicht resistent waren, Resistenzgene von Bakterien erwerben.

Ein weiterer Mechanismus durch den in der Umwelt ARB entstehen, ist die Ko-Selektion durch Substanzen wie Biozide oder Schwermetalle, die ebenfalls im Abwasser, im Klärschlamm, in der Gülle oder den Gärresten vorhanden sind (Westphal-Settele et al. 2018). Die Kombination aus gutem Nährstoffangebot, hoher Bakteriendichte und dem Vorhandensein verschiedener Antibiotika und Schwermetalle in diesen Medien, schafft ideale Bedingungen für einen Genaustausch zwischen Bakterien. Zudem konnten Studien die Ausbreitung von ARG auf Umweltbakterien belegen. ARG aus der Gülle wurden nach der Aufbringung auf Böden in Bodenmikroorganismen (Ghosh und LaPara 2007, Jechalke 2014) sowie in Bakterien im Grund- und Oberflächenwasser nachgewiesen (Chee-Sanford et al. 2009). Daher sind diese Medien als Hotspots für die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt anzusehen (Sengeløv et al. 2002; Marti et al. 2014).

WECHSELWIRKUNGEN ANTIBIOTIKAWIRKSTOFFE UND ANTIBIOTIKARESISTENZEN IN DER UMWELT

Bereits geringe Konzentrationen von Antibiotikarückständen in der Umwelt reichen aus, um antibiotikaresistenten Bakterien einen Selektionsvorteil gegenüber nicht resistenten Bakterien zu verschaffen (Selektionsdruck). Die Selektion kann begünstigt werden durch weitere Umweltschadstoffe wie z. B. Biozide, Schwermetalle (Zink, Kupfer) und Antibiotikamischungen. Liegen Antibiotikaresistenzgene und Resistenzgene gegenüber z. B. Schwermetallen oder Bioziden zusammen in einem Bakterium vor, genügt schon ein Schwermetall oder Biozidwirkstoff, damit alle Gene in der Umwelt bestehen bleiben und sich verbreiten. Dieses Phänomen wird als Ko-Selektion von Resistenzgenen bezeichnet.

In nährstoffreichen Abwässern, Klärschlämmen und Gülle ist die bakterielle Besiedlungsdichte oft sehr hoch. Durch diese hohe Zelldichte kann die Übertragung von genetischem Material zwischen den Bakterien, d. h. der horizontale Gentransfer, zusätzlich gefördert werden.

Treffen all diese Faktoren an den Eintragspfaden von Antibiotika zeitgleich auf, fördert dies die Entstehung von antibiotikaresistenten Bakterien in der Umwelt.

2.3 Die Umweltbewertung von Antibiotika und Resistenzen bei der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln

Die EU-Richtlinien 2001/83/EC für Humanarzneimittel und 2001/82/EC für Tierarzneimittel sowie die Verordnung 726/2004/EC bildet die rechtlichen Voraussetzungen für die zentrale Zulassung neuer Human- und Tierarzneimittel. Sie geben vor, dass im Rahmen von neuen Zulassungsanträgen Umwelt Risiken von Arzneimitteln zu prüfen und ggf. Sonderbestimmungen zu deren Begrenzung vorzusehen sind. Bereits zugelassene Präparate werden dagegen nachträglich keiner Umweltbewertung unterzogen, sodass eine Aussage zum Umweltrisiko nicht möglich ist. In Deutschland sieht das Arzneimittelgesetz (AMG) vor, dass die Zulassung von Arzneimitteln, die ein Umweltrisiko darstellen, mit Auflagen zum Schutz der Umwelt verknüpft wird.

Eine Versagung der Zulassung wegen festgestellter Umweltrisiken ist bei Humanarzneimitteln, im Gegensatz zu Tierarzneimitteln, derzeit rechtlich vorgesehen. Eine Versagung der Zulassung aus Umweltgründen ist bei Tierarzneimitteln zwar rechtlich möglich, wird aber im Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung selten umgesetzt. Bewertungskonzepte in Form eines europäisch harmonisierten Leitfadens

(EMA 2006, VICH 2000, VICH 2004) bilden für Behörden und Industrie die gemeinsame Grundlage für die Umweltprüfungen für Human- und Tierarzneimittel und somit Antibiotika. Das UBA prüft und bewertet als nationale Fachbehörde im Rahmen der Zulassung von Antibiotika die eingereichten Studien zu Verhalten und Wirkung in der Umwelt.

Methoden und Kriterien, um die Antibiotikaresistenzbildung in der Umwelt zu bewerten, sind in der Umweltrisikobewertung von Antibiotika bisher nicht enthalten. Eine für die Umweltrisikobewertung bisher diskutierte Maßnahme ist die Bewertung, in welchen Konzentrationen in die Umwelt eingetragene Antibiotikawirkstoffe Resistenzen in Bakterien in der Umwelt fördern oder entstehen lassen können. Erste Vorschläge hierfür wurden bereits in der Literatur beschrieben (Bengtsson-Palme und Larsson 2016). Ebenfalls diskutiert wird die Adressierung der Antibiotikaresistenz im Rahmen der Nachmarktkontrolle von Antibiotikaprodukten, der sogenannten „Pharmakovigilanz“. Im Rahmen der Pharmakovigilanz sollen Nebenwirkungen eines Arzneimittelproduktes nach der Zulassung beobachtet und gesammelt werden. Die Entstehung, Verbreitung und Übertragung von Resistenzen in der Umwelt könnte mit diesen beiden Maßnahmen bei der Zulassung eines Antibiotikums

entweder geprüft werden bevor es auf den Markt kommt oder überprüft werden, nachdem es angewendet wird. Eine systematische Bewertung dieser möglichen Maßnahmen im Rahmen der Umwelttriskobewertung gibt es jedoch bisher nicht.

2.4 Der Eintrag von Antibiotika in die Umwelt

Antibiotikawirkstoffe können auf unterschiedlichen Wegen in die Umwelt gelangen (Abb. 2). Im Körper von Mensch und Tier werden Antibiotika nur zum Teil metabolisiert („vom Stoffwechsel verarbeitet“) und daher als Ausgangswirkstoff teilweise wieder ausgeschieden. Je nach Antibiotikum variiert der Anteil der Ausscheidung zwischen 10 und 90 % des Ausgangswirkstoffes. In der Humanmedizin eingesetzte Antibiotika können sowohl aus privaten Haushalten als auch aus Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen ohne Vorklärung in die Kanalisation, dann in die Kläranlage und so über geklärte Abwässer auch in Gewässer gelangen.

Die auf kommunalen Kläranlagen angewandten Techniken sind jedoch derzeit nicht dafür ausgelegt, Mikroverunreinigungen und damit Antibiotika zu eliminieren (UBA 2017). Wird Klärschlamm aus Kläranlagen auf Böden ausgebracht, können dadurch Wirkstoffe auf Felder und Wiesen gelangen. Aus Flüssen, Seen und Bächen oder über den Boden können Antibiotika auch in das Grundwasser eingetragen werden. Dort wo Antibiotika produziert oder formuliert (d. h. Antibiotikawirkstoffe mit Hilfsstoffen gemischt) werden, können sie über die Abwässer direkt in die Umwelt oder indirekt, d. h. durch Einleitung in die kommunalen Kläranlagen, in die Umwelt gelangen. Für Deutschland ist die Relevanz dieses Eintragspfades noch abzuklären.

In der Tierhaltung gelangen Antibiotika durch Kot und Urin der Tiere in die Umwelt. Durch das Ausbringen von Gülle und Dung, teils auch als Gärreste aus Biogasanlagen, oder durch die direkten Ausscheidungen behandelter Tiere in der Freilandhaltung können Antibiotikarückstände auf Felder und Wiesen, in Böden, Flüsse und Seen und somit in das Grundwasser gelangen. Da sich die Eintragspfade von Antibiotika aus der Human- und Tiermedizin stark unterscheiden, müssen die Einträge unterschiedlich reduziert werden. Unsere Handlungsoptionen (siehe Kapitel 4) trennen daher zum Teil zwischen Antibiotika aus der

Human- und denen aus der Tiermedizin. Zu beachten ist dabei, dass es in vielen Fällen nicht möglich ist, die Nachweise von Antibiotika in der Umwelt ausschließlich der Verwendung beim Menschen oder beim Tier zuzuordnen. So werden Cephalosporine oder Penicilline an Mensch und Tier angewendet und gelangen somit über unterschiedliche Eintragspfade in die Umwelt.

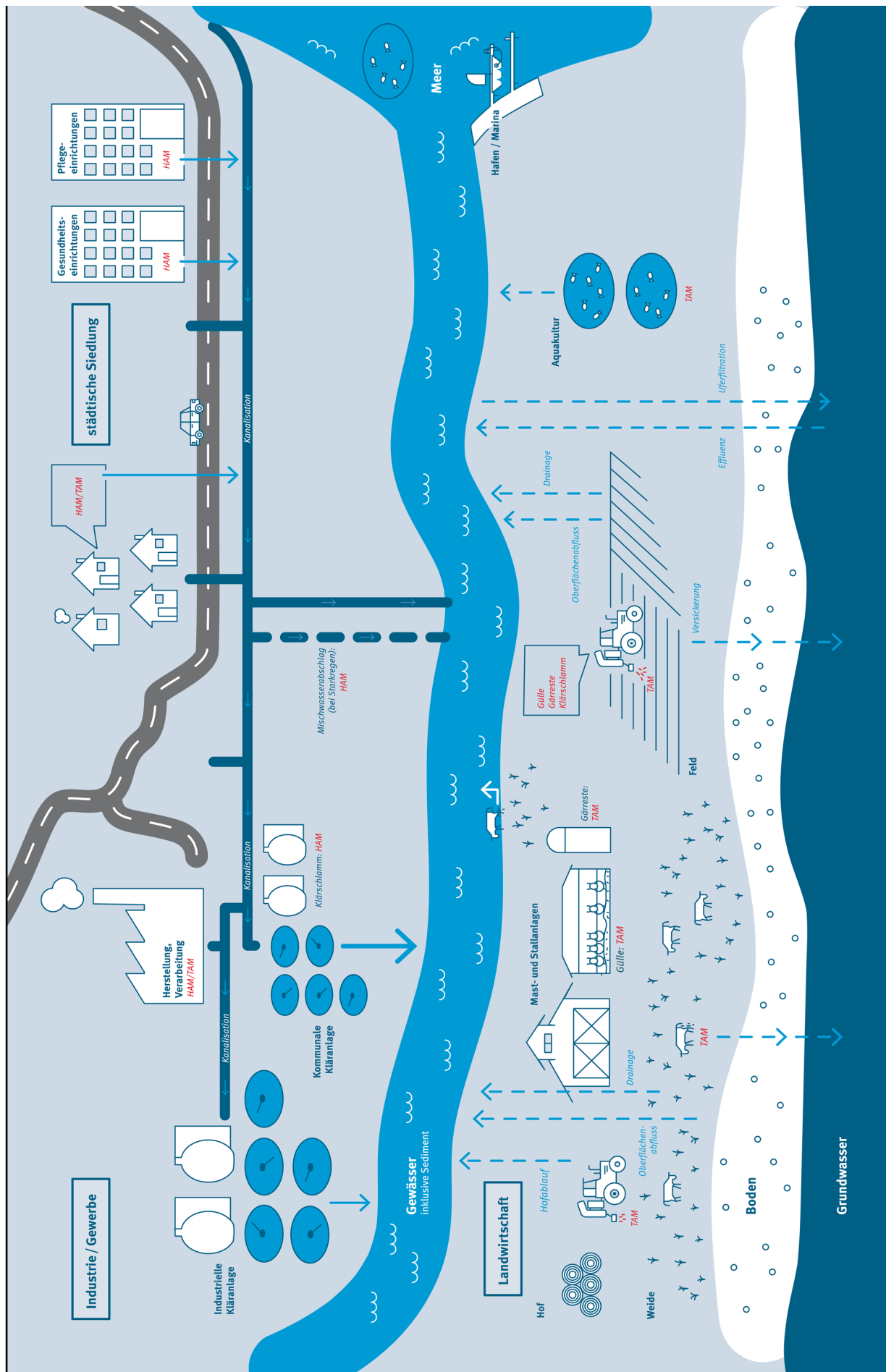
2.5 Die Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien in der Umwelt

Über den zusätzlichen Eintrag von ARB in die Umwelt über das Maß der natürlichen vorhandenen Antibiotikaresistenzen hinaus wurde in den letzten Jahren für alle Umweltkompartimente in zahlreichen Publikationen berichtet. Prinzipiell sind die Eintragspfade von ARB identisch mit denen für Antibiotikawirkstoffe (Abb. 2). Bakterien mit erworbener Antibiotikaresistenz treten in der Umwelt insbesondere dort auf, wo es zu fäkalen Verunreinigungen in Wasser oder Boden kommt. Als bisher diskutierte Hotspots für die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen gelten vor allem die Düngemedien (Gülle, Gärreste, Klärschlämme) und die kommunalen Abwässer insbesondere diese mit indirekten Einträgen aus Gesundheitseinrichtungen (Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen, Seniorenresidenzen). Dabei sind Gülle, Klärschlamm und Gärreste sowie das kommunale Abwasser in der Regel über die Ausscheidungen von Tieren und Menschen direkt mit ARB belastet. Aktuell gelangen auch Flughafenabwässer und Abwässer aus Schlachthöfen als Eintragspfade für ARB zunehmend in den Fokus. Einen Überblick und Daten über die Verbreitung von ARB in der Umwelt in Deutschland gibt es aber gegenwärtig nicht. Im Jahr 2015 wurde dazu das BMBF Forschungsvorhaben HyReKA¹ gestartet. Bis 2019 sollen Einträge von ARB in die Umwelt, zum Beispiel durch Abwässer aus Krankenhäusern, kommunalen Abwässern oder auch Abwässern aus Tiermastbetrieben qualitativ und quantitativ untersucht werden. Das Ziel ist, Belastungssituationen und Verbreitungswege zu identifizieren und Risikopotentiale abzuschätzen. Außerdem soll das Übertragungsrisiko aus dem Umweltbereich, aus der Landwirtschaft oder landwirtschaftliche Tierhaltung zurück zum Menschen, im Kontakt mit kontaminiertem Wasser oder Lebensmitteln quantifiziert und charakterisiert werden.

¹ Vergleiche: <http://www.hyreka.net>

Abbildung 2

Eintragspfade von Antibiotika aus Human- und Tiermedizin in die Umwelt



- > Einträge aus diffusen Quellen: Sprayabdrift, Oberflächenabfluss, Drainage, Versickerung ins Grundwasser
- > Punktquellen: Einträge in die Kanalisation und aus Kläranlagen

HAM Humanarzneimittel; TAM Tierarzneimittel

Quelle: Umweltbundesamt

2.6 Nachweise von Antibiotika und antibiotikaresistenten Bakterien aus der Humanmedizin in der Umwelt

Obwohl in Deutschland bisher kein flächendeckendes systematisches Monitoring für Antibiotika und antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt existiert, wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Umweltmedien Antibiotikawirkstoffe vor allem aus der Humanmedizin nachgewiesen. Auch ARB findet man zunehmend in der Umwelt. Ein systematisches Monitoring fehlt jedoch auch hier.

2.6.1 Nachweise in Kläranlagenabwässern Antibiotika.

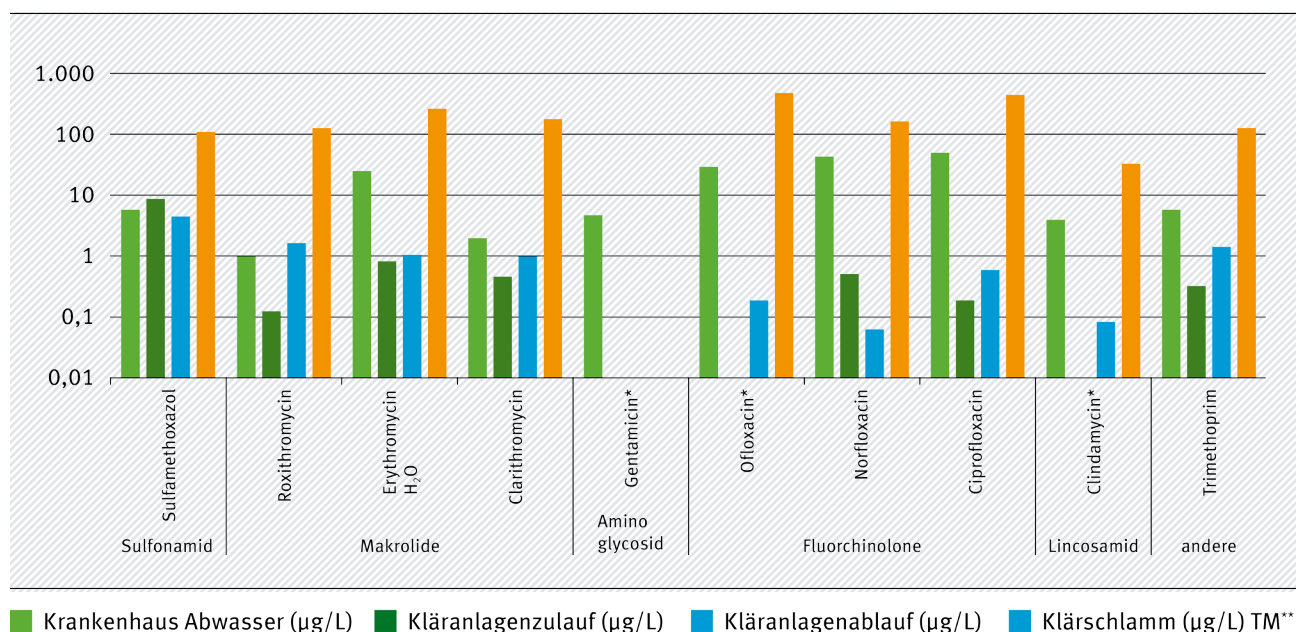
Antibiotika gelangen über die kommunale Kanalisation in die Kläranlage. Dort werden sie in der Regel nicht vollständig zurückgehalten, denn konventionelle Kläranlagen sind mit einer dreistufigen Abwasserbehandlung ausgerüstet, deren Technik nicht für die Reduzierung von Mikroverunreinigungen wie Arzneimitteln optimiert ist. In der Regel landet Abwasser aus Haushalten, Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen, Seniorenresidenzen gemeinsam in einer Kläranlage. Bei Antibiotikaproduktionsanlagen kann sowohl direkt, als auch indirekt in Kläranlagen eingeleitet werden. D. h. die Produktion kann entweder in eine eigene Kläranlage einleiten oder aber an

die kommunale Abwasserentsorgung angeschlossen sein. Durch die Rückstände an Antibiotikawirkstoffen, die in den Abwässern enthalten sind können dann die Bakterien, die sich in den Kläranlagen befinden Resistenzen gegen den Wirkstoff erwerben. Daher ist das behandelte Abwasser kommunaler Kläranlagen für Antibiotika ein Haupteintragspfad in die Gewässer. Eine Auswahl von nachgewiesenen Antibiotika aus der Humanmedizin in Krankenhausabwässern (Ohlsen 2003) und kommunalen Kläranlagenabwässern bzw. Klärschlamm in Deutschland zeigt Abb. 3. Hierfür wurden die Maximalkonzentrationen der Antibiotikawirkstoffe aus verschiedenen Studien zusammengestellt, sodass die Daten der Kläranlagenzuläufe und -abläufe nicht direkt miteinander verglichen werden können. Es zeigt sich, dass Krankenhausabwässer und Kläranlagen stark mit Antibiotika belastet sein können. Zudem reichern sich viele Antibiotikawirkstoffe im Klärschlamm an, der in der Kläranlage als Schadstoffsene gilt.

Einige Antibiotika wie β -Lactame (z. B. Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) finden sich bisher kaum in der Umwelt, obwohl sie in großen Mengen verschrieben werden. Dies spiegelt unter anderem die großen Unterschiede in der Stabilität und Abbaubarkeit der Antibiotikawirkstoffe wieder. Seit vielen Jahren werden Antibiotikakonzentrationen in Zu-

Abbildung 3

Maximalkonzentrationen von in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotikawirkstoffen in Krankenhausabwässern, kommunalen Kläranlagenzuläufen, Kläranlagenabläufen und Klärschlamm in Deutschland



*Nicht zu allen Umweltmedien sind Daten vorhanden.

** Trockenmasse

Aggregierte Daten aus folgenden Quellen: BLAC 2003, Golet 2003, Göbel 2005, Brauch 2002, Ohlsen 2003; verändert nach Schönfeld et al. [48]

und Abläufen von Kläranlagen freiwillig untersucht und publiziert. Eine öffentlich zugängliche Zusammenstellung von Messdaten indirekter einleitender Gesundheitseinrichtungen wie Pflegeeinrichtungen und Seniorenresidenzen aber auch von Produktionsstandorten, Schlachthöfen und Flughäfen existiert aufgrund einer fehlenden gesetzlichen Verpflichtung nicht. Einige Arzneimittelwirkstoffe, darunter Sulfonamide und die Antibiotikawirkstoffe Lincomycin und Bacitracin, wurden in der EU in mehreren Ländern in Gewässern stromabwärts von Produktionsstätten in erhöhten Mengen gefunden (siehe Überblick in Larsson et al. 2014). Die Produktion von Antibiotika in Deutschland könnte somit einen möglichen Eintragspfad von Antibiotikawirkstoffen in die Umwelt darstellen. Da es in Deutschland bisher keine Daten zu Produktionsstätten gibt, kann deren Relevanz aktuell nicht abgeschätzt werden.

Antibiotikaresistenzen.

In Deutschland berücksichtigen die ordnungsrechtlichen Anforderungen an Abwassereinleitungen aus kommunalen Kläranlagen Summenparameter wie den biochemischen Sauerstoffbedarf (BSB) oder den chemischen Sauerstoffbedarf (CSB). Emissionen von Krankheitserregern, ARB und ARG sind weder ordnungsrechtlich (Abwasserverordnung) noch abgaberechtlich (Abwasserabgabegesetz) geregelt. Da in der Regel das Abwasser aus Haushalten, Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen, Seniorenresidenzen gemeinsam in einer Kläranlage endet, ist behandeltes Abwasser kommunaler Kläranlagen auch für ARB ein Haupteintragspfad in die Gewässer. Eine Zusammenstellung von Daten zum Vorkommen von ARB in Abhängigkeit der einzelnen Sektoren, auch in Bezug zu Produktionsstätten von Antibiotika, gibt es bisher für Deutschland nicht.

2.6.2 Nachweise in Klärschlämmen aus kommunalen Kläranlagen

Antibiotika.

Abhängig von den angewendeten Abwasserbehandlungstechniken in den Kläranlagen und den Eigenschaften der Antibiotika werden einige der Antibiotikawirkstoffe im Klärschlamm angereichert. So ergab ein im Auftrag des UBA durchgeführtes Literaturgutachten zu Monitoringdaten von Arzneimitteln in der Umwelt Nachweise der Antibiotika Ciprofloxacin, Norfloxacin, Clarithromycin, Roxithromycin und Trimethoprim in Klärschlämmen (Bergmann et al. 2010).



Antibiotikaresistenzen.

Klärschlämme sind ein Reservoir für ARB und ARG. Hohe Bakteriendichten und ausreichende Nährstoffgehalte bieten ideale Bedingungen für die Anpassung von Bakterien durch Prozesse des horizontalen Gentransfers. Insbesondere selektiv wirkende Substanzen wie Antibiotika aber z. B. auch Schwermetalle bringen Wachstumsvorteile für resistente Bakterien und begünstigen so die Verbreitung von ARG. Die Lagerungsbedingungen von Klärschlämmen sowie das gute Nährstoffangebot und die hohe Bakteriendichte unterstützen zusätzlich die Vermehrung dieser resistenten Bakterien. Als Dünger ausgebracht, gelangen damit sowohl die Antibiotikarückstände als auch ARB auf den Boden und somit können ARB direkt in der Umwelt weiter verteilt werden. Eine UBA Studie untersuchte das Vorkommen von Resistenzgenen bei dem Vorhandensein unterschiedlicher Antibiotika in Folge von landwirtschaftlichen Klärschlammanwendungen und die horizontale Weiterverbreitung dieser ARG. Die Ergebnisse zeigen, dass es durch die Klärschlammausbringung zu einem signifikanten Anstieg von ARG im Boden kommt und dass diese ARG über lange Zeit im Boden nachgewiesen werden können. Außerdem ist es möglich, dass Multiresistenzen von Bodenbakterien in potentielle Krankheitserreger übertragen werden können.

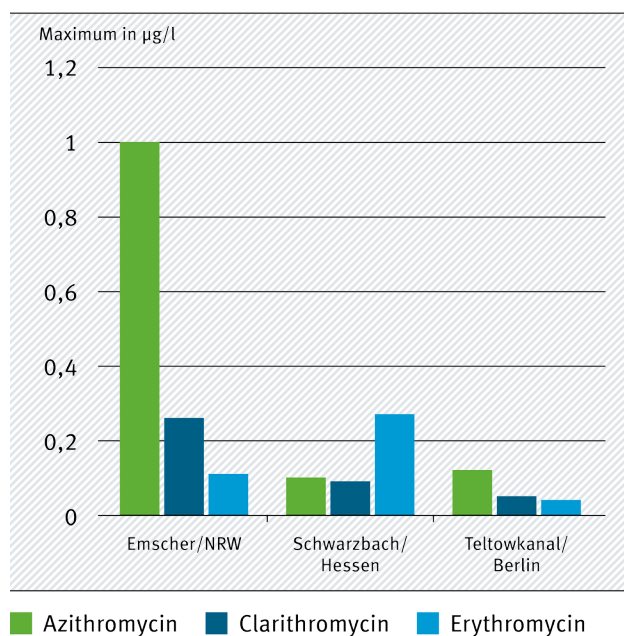
2.6.3 Nachweise in Oberflächengewässern

Antibiotika.

Antibiotika können in Gewässern in Konzentrationen vorkommen, die sich schädlich auf die aquatischen Lebensgemeinschaften auswirken und einen höheren Aufwand bei der Trinkwasseraufbereitung erfordern. Daher gibt es Vorschläge für Umweltqualitätsnormen (UQN), durch die der Schutz der ökologischen Gemeinschaft und der Schutz der menschlichen Gesundheit durch Fischkonsum bewertet werden kann. Makrolid-antibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin) und Sulfamethoxazol verursachen im Gewässer-ökosystem Schäden bei niederen Wasserpflanzen wie Algen und Cyanobakterien. Dies kann das natürliche Nahrungsnetz in Gewässern aus dem Gleichgewicht bringen und das gesamte Ökosystem schädigen. Die Überwachungsbehörden der Länder und die Bundesanstalt für Gewässerkunde messen daher seit Jahren Arzneimittel in Oberflächengewässern. 13 Antibiotika und zwei Transformationsprodukte konnten im Zeitraum 2014–2016 im Messnetz der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) über der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Im Bericht der LAWA (2016) wurden Überschreitungen des UQN-Vorschlags für Sulfamethoxazol und Clarithromycin am Ablauf kommunaler Kläranlagen beschrieben. Bei Niedrigwasserabflüssen und hohem Abwasseranteil in Gewässern sind daher weitere Überschreitungen der UQN Vorschläge möglich.

Abbildung 4

Maximalkonzentration von Antibiotika in Oberflächengewässern



Quelle: Umweltbundesamt nach Berichtsdaten 2016 zum Durchführungsbeschluss 2015/495 der EU-Kommission

UMWELTQUALITÄTSNORM (UQN)

Unter Umweltqualitätsnorm versteht man die Konzentration eines bestimmten Schadstoffs oder einer bestimmten Schadstoffgruppe, die in der Umwelt im Wasser, den Sedimenten oder den Lebewesen nicht überschritten werden darf, um einen guten chemischen und ökologischen Zustand erreichen zu können. Bisher gibt es für Antibiotika ausschließlich Vorschläge für UQN, jedoch keine rechtsverbindlichen UQN für Oberflächengewässer.

Abbildung 4 zeigt die Maximalkonzentrationen, die an den stark mit Abwasser belasteten Gewässern Teltowkanal in Berlin, Schwarzbach in Hessen und Emscher in Nordrhein-Westfalen gemessen wurden. Während im Teltowkanal das Antibiotikum Azithromycin der UQN Vorschläge überschreitet, wird in der Emscher der UQN Vorschlag zusätzlich zu Azithromycin von Clarithromycin überschritten. Woher diese Einträge der Antibiotika kommen, kann bisher nicht nachvollzogen werden. Eine Identifizierung der Verursacher ist jedoch für eine Minderung der Einträge unabdingbar. Auch im Meer werden zunehmend Antibiotika gemessen und nachgewiesen (HELCOM, 2017). Für Küstengewässer Mecklenburg Vorpommerns wird seit 2009 über das Vorkommen der Antibiotika Sulfamethoxazol und Clarithromycin berichtet.

Antibiotikaresistenzen.

Eine kürzlich veröffentlichte Literaturstudie zeigt die weite Verbreitung von unterschiedlichen ARB in Seen weltweit (Yang et al., 2012). ARB treten demnach in Seen und auch Flüssen mit Abwassereinleitungen oder landwirtschaftlicher Nutzung im Einzugsgebiet in erhöhten Konzentrationen auf. Einen Überblick über die Verbreitung von ARB in Oberflächengewässern in Deutschland gibt es gegenwärtig nicht. Das laufende Forschungsvorhaben HyReKA soll dazu einen Beitrag leisten (siehe Kapitel 2.5). Einzelne Messungen weisen bereits auch in Deutschland in den Oberflächengewässern eine Vielzahl von ARB nach.

Von besonderer Bedeutung für die mögliche Übertragung von ARB aus der Umwelt auf den Menschen sind Badegewässer. Details dazu finden sich in den

Empfehlungen des UBA, die unter Mitwirkung des Bund-Länder Arbeitskreises Badegewässer und der Badewasserkommission des UBA erstellt wurden². Je schlechter die Wasserqualität, desto höher ist das Risiko, dass ABR und Krankheitserreger vorkommen. Bei stichprobenartigen Untersuchungen in den Bundesländern wurden erwartungsgemäß unterschiedliche ARB in Badegewässern nachgewiesen. Eine Übersicht über das Vorkommen von ARB in Badegewässern in Deutschland gibt es bisher aber nicht.

Auch international gibt es nur wenige Studien, die sich speziell mit ARB in Badegewässern beschäftigen. In 2001 wurde in Griechenland eine Studie zum Vorkommen von antibiotikaresistenten Enterokokken in 120 Badegewässern durchgeführt (Arvanitidou et al. 2001). Ca. 30 % der 316 untersuchten Enterokokken-Isolate hatten eine Resistenz gegenüber mindestens einem der getesteten Antibiotika und ca. 20 % waren multiresistent. Eine Resistenz gegenüber Vancomycin wurde aber in keinem der Isolate nachgewiesen. Die Autoren führen diese hohen Prävalenzen von Antibiotikaresistenzen auf den sehr weit verbreiteten Einsatz von Erythromycin und anderen Makrolid-antibiotika in der Bevölkerung zurück. In einer groß angelegten aktuellen Studie in Großbritannien wurde die Verbreitung einer bestimmten Klasse von ARB (*E. coli* mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation) in Küstenbadegewässern untersucht (Leonard et al. 2015). Diese ARB konnten in 11 von 97 Proben nachgewiesen werden. Der Anteil dieser antibiotikaresistenten *E. coli* an der Gesamtzahl der *E. coli* Bakterien in diesen Proben war mit 0,12 % aber gering (Leonard et al. 2015). Die überwiegende Mehrzahl der Nachweise dieser ARB war in Proben mit mangelhafter Wasserqualität während es in Badegewässern mit ausgezeichneter und guter Qualität nur ganz vereinzelt Nachweise gab.

2.6.4 Nachweise im Grundwasser

Etwa 75% des Trinkwassers in Deutschland wird aus Grundwasser gewonnen. Es ist daher sehr wichtig, dass das Grundwasser frei von Verunreinigungen, wie Antibiotikarückständen und ARB ist.

Antibiotika.

Antibiotika aus der Humanmedizin gelangen über die Kanalisation vorrangig in Oberflächengewässer. Aber auch im Grundwasser wurden Humanantibiotika bereits gefunden (Ma et al. 2015). Hierhin gelangen sie z. B. über die Ausbringung von Klärschlamm auf landwirtschaftliche Böden, über die Sedimentpassage aus Oberflächengewässern oder über Kleinkläranlagen, die in das Grundwasser verrieseln. Im Rahmen eines UBA Forschungsprojektes (Hannappel et al. 2016) wurden z. B. von 2012–2016 wiederholt hohe Konzentrationen von Sulfamethoxazol (SMX) im Grundwasser gemessen (gefunden an zwei von 38 Messstellen, max. Konzentration 950 ng/L). SMX ist ein Antibiotikum, das primär in der Humanmedizin zur Behandlung von z. B. Harnwegserkrankungen eingesetzt wird, jedoch auch Verwendung in der Tiermedizin hat. Eine eindeutige Zuordnung der Eintragsursache (Human- oder Tiermedizin) ist bei den gefundenen Wirkstoffen häufig sehr schwierig und aufwendig und setzt eine detaillierte Ursachenforschung voraus. Im Falle des oben genannten Forschungsprojektes zeigte die Ursachenanalyse z. B., dass der Wirkstoff aus der Anwendung beim Menschen stammt und über die Verrieselung einer hofnahen Kleinkläranlage in das Grundwasser gelangte.

Antibiotikaresistenzen.

In Deutschland gibt es keine systematischen Untersuchungen zum Vorkommen von ARB in Grundwässern. In gut geschützten Grundwasserleitern ist es äußerst unwahrscheinlich, dass Bakterien mit erworbener Antibiotikaresistenz vorkommen, da keine Bakterien aus Oberflächengewässern eingetragen werden können. In weniger gut geschützten Grundwässern kann es aber zu einem Eintrag von fäkalen Verunreinigungen und damit von ARB kommen. So wurden in einer aktuellen Studie in Irland je nach Einzugsgebiet ARB mit Resistenzen gegenüber typischen Humanantibiotika oder Tierantibiotika in Wasserproben aus Einzelbrunnen nachgewiesen (O'Dwyer et al., 2017). Auch hier soll das BMBF Forschungsvorhaben HyReKA Erkenntnisse für Deutschland liefern (siehe Kapitel 2.5).

² Vergleiche: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/schwimmen-baden/badegewaesser/faq-antibiotikaresistente-bakterien-in#textpart-1>

2.7 Nachweise von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen aus der Tiermedizin in der Umwelt

Der Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin ist von Erwägungen des Tierschutzes geprägt und zudem durch das Ziel bestimmt, gesunde Lebensmittel zu erzeugen. Der Antibiotikaeinsatz zielt darauf ab, Einzeltiere, Gruppen oder Bestände in einem frühen Erkrankungsstadium zu behandeln, damit die Gesundheit der Tiere und die Qualität der Lebensmittel Fleisch, Milch, Eier gewährleistet sind. Ein metaphylaktischer („vorbeugender“) Einsatz von Antibiotika ist bei Nutztieren insbesondere unter den vorherrschenden Bedingungen in den Mastbetrieben meist nicht vermeidbar. Unter Metaphylaxe versteht man die Behandlung großer Tiergruppen oder sogar des gesamten Bestandes, weil ein Erreger den Bestand bereits infiziert hat, zwar erst wenige Tiere erkrankt sind, aber eine Erkrankungswelle verhindert werden soll (Wiesner und Ribbeck 2000). Dadurch werden deutlich größere Mengen von Antibiotika als bei der Einzeltierbehandlung eingesetzt und damit potentiell in die Umwelt eingetragen. Hinsichtlich der Selektion von ARB in Tierhaltungsanlagen gibt es Unterschiede zwischen konventioneller und ökologischer Tierhaltung. In der ökologischen Tierhaltung treten deutlich weniger ARB auf (Tenhagen et al. 2018).

2.7.1 Nachweise in der Stallluft

Antibiotika.

Antibiotika können durch Verabreichung pulverförmiger Präparate in die Stallluft und über die Abluftfilterung in die Umgebung der Stallanlagen gelangen. Eine Langzeituntersuchung (1981–2000) konnte in den meisten der untersuchten Stallstaubproben bis zu sechs verschiedene Antibiotika (Chloramphenicol, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Sulfamethazine, Tetracyclin, Tylosin) nachweisen (Hamscher et al. 2003). Weitere Untersuchungen (Stahl et al. 2016) zeigten, dass eine mehlartige Verabreichung von Sulfadiazin bei Schweinen zu höheren Konzentrationen des Wirkstoffes in der Stallluft führte, als eine Verabreichung als Granulat oder Pellets. Mit der Abluftreinigung werden diese in der Regel herausgefiltert. Bei unzureichender Filterung oder bei Offenstallhaltung können Antibiotika jedoch in die Umwelt gelangen.

Antibiotikaresistenzen.

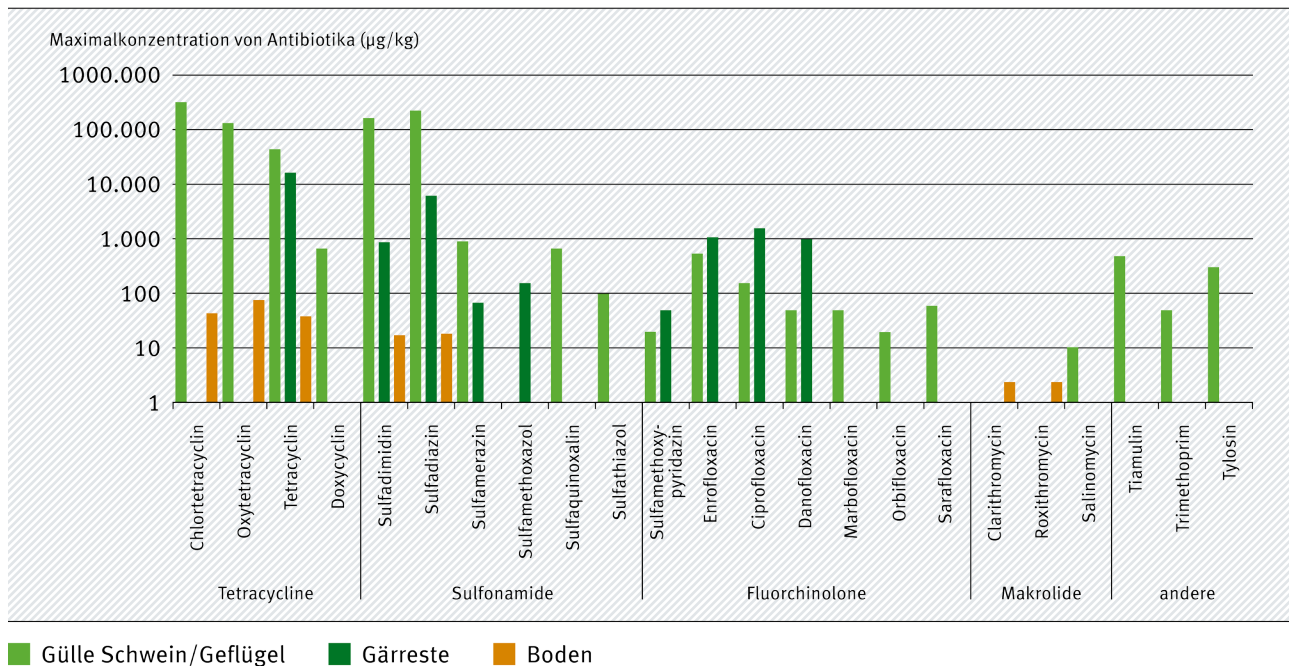
ARB, die in der Tierhaltung auftreten, können ebenfalls mit der Abluft aus Tierställen in die Umwelt gelangen. So wurden multiresistente Bakterien (LA-MRSA) in verschiedenen Untersuchungen bereits in der Umgebung von Ställen nachgewiesen (Friese et al. 2012). In einer deutschen Studie wurden in 85%



Abbildung 5

Vorkommen von Antibiotika aus der Tiermedizin in Gülle und Gärresten

Die Angaben für Gülle (Schwein oder Geflügel), Gärreste (Mischproben mit Gülleanteil) und Boden beziehen sich auf µg/kg Trockensubstanz.



Dargestellt sind jeweils Maximalwerte der gemessenen Antibiotikakonzentrationen. Die Daten wurden aus verschiedenen Forschungsvorhaben zusammengestellt.

Quellen: Ratsak 2013; Wohde 2016; Hembrock-Heger 2011; Winckler 2004; Engels, et al. 2004; Weiss 2008; Schüssler 2004; Harms 2006; Brauch 2002, Hannappel 2017.

der Schweinemastanlagen und in 79% der Geflügelmastbetriebe LA-MRSA in der Stallluft nachweisen (Friese et al. 2012). Auch eine Übertragung der LA-MRSA durch die Luft und eine Ablagerung auf dem Boden in bis zu 300m Entfernung vom Stall wurde detektiert (Friese et al. 2012). Die Bakterien werden primär über körperlichen Kontakt übertragen, eine Inhalation kontaminierten Staubes in Ställen ist ebenfalls möglich. Untersuchungen zeigen, dass bei 86 % der Landwirte und Tierärzte, die in untersuchten MRSA-positiven Anlagen tätig sind, eine nasale Besiedlung mit LA-MRSA vorliegt. Menschen mit direktem Tierkontakt haben gegenüber nicht Exponierten im gleichen Umfeld ein 138-fach erhöhtes Risiko, eine MRSA-Besiedlung zu erwerben (Cuny et al. 2013). Es gibt Techniken zur Minderung von Staubemissionen aus Stallgebäuden. Diese können mittels ihrer Abluftreinigungsanlagen auch zur Minderung von Bioaerosolen beitragen. Für Staub aus Ställen gibt es jedoch bisher keine abgeleiteten Grenzwerte. Die genaue Zusammensetzung von Staubpartikeln (z. B. auch deren Gehalt an Antibiotikarückständen und ARB) wird zurzeit ebenfalls nicht weiter betrachtet.

2.7.2 Nachweise in Gülle und Gärresten Antibiotika.

Eine Vielzahl von tiermedizinisch relevanten Antibiotikawirkstoffen werden in Gülle nachgewiesen (Abb. 5) und spiegeln damit die gesamte Bandbreite der in der Tiermedizin eingesetzten Wirkstoffgruppen wider (Westphal-Settele et al. 2018). Vor allem die Gruppe der Tetracycline, der Sulfonamide sowie Trimethoprim werden in sehr hohen Konzentrationen zum Teil über 100 mg/kg vor allem in Schweine- und Geflügelgülle, sowie vereinzelt auch in Rindergülle gefunden. Die hohen Nachweismengen dieser Wirkstoffgruppen in Gülle entstehen unter anderem dadurch, dass sie in hohen Dosen eingesetzt werden müssen, um eine Wirkung zu erzielen.

Nicht zu unterschätzen sind die geringen Konzentrationen von Fluorchinolonen wie Enrofloxacin und dessen aktiven Transformationsprodukt Ciprofloxacin, da diese sehr wirksam und somit, im Vergleich zu vielen anderen Antibiotika, auch schon in geringen Dosen aktiv sind. Zudem können hohe Mengen von Antibiotika in Gärresten nachgewiesen wurden, die durch die Vergärung von belasteten Gülle in Biogasanlagen entstehen (Ratsak 2013).

Antibiotikaresistenzen.

Güllen und Gärreste sind in der Regel über die Ausscheidungen von mit Antibiotika behandelten Tieren ebenfalls mit ARB belastet. Bedenklich ist daher auch, dass Gülle und Gärreste zum Teil mit Antibiotika-Gemischen aber auch weitere Schadstoffe wie Zink und Kupfer und antimikrobiellen Bioziden belastet sind, die die Bildung neuer Kombinationen dieser Resistenzen in Umweltbakterien zusätzlich fördern (Sattelberger 2005, Ratsak 2013).

2.7.3 Nachweise in Böden

Antibiotika.

Antibiotika aus der Tierhaltung gelangen über die Wirtschaftsdünger (Gülle, Jauche, Mist, Gärreste), Klärschlamm (siehe Kap. 2.6.2) oder bei der Weidehaltung direkt auf landwirtschaftlich genutzte Böden (vgl. Abb. 2). Durch die Einarbeitung und mit dem Sickerwasser erreichen diese die unteren Bodenschichten und können sich hier anreichern und über tiefere Bodenhorizonte bis in das Grundwasser vordringen. Als einen ersten Einstieg in die nähere Charakterisierung der Umweltrelevanz von Tierarzneimitteln hat das UBA bereits vor 15 Jahren ein Forschungsprojekt der Landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt (LUFA) Oldenburg und der Landwirtschaftskammer Weser-Ems gefördert (Winckler et al. 2004). In diesem Projekt wurden die Einträge von Tierarzneimittel-Wirkstoffen in landwirtschaftlich genutzte Böden quantifiziert und für die Leitsubstanz Tetracyclin eine Expositionsabschätzung durchgeführt.



Mittlerweile gibt es zahlreiche Untersuchungen zum Eintrag und zum Verhalten von Antibiotika in Böden. Insbesondere Tetracycline, die in der Veterinärmedizin sehr häufig eingesetzt werden, binden sehr stark an Bodenpartikel und wurden daher in zahlreichen Studien gefunden (u. a. Hamscher 2012, Jeschalke et al. 2014). Die nachweisbaren Konzentrationen liegen im Bereich von einigen Mikrogramm je Kilogramm Boden. Im Rahmen eines aktuellen UBA Gutachtens zur Bewertung der Auswirkungen von Antibiotikamischungen auf Böden (Thiele-Bruhn, 2018) wurden die Auswirkungen von Einzelsubstanzen auf Bodenorganismen untersucht. Im Hinblick auf den Wirkmechanismus von Antibiotika ist in Böden eine Verschiebung der strukturellen Zusammensetzung der Bodenmikroflora wahrscheinlich (mdl. Mitteilung Thiele-Bruhn, 2018). Zu beachten ist, dass Antibiotika selten nur als Einzelsubstanz mit Gülle auf Böden auf- bzw. eingebracht werden sondern in der Regel als Gemisch unterschiedlicher Wirkstoffe, von denen additive bis hin zu synergistischen Wirkungen auf Bodenorganismen zu erwarten sind.

Antibiotikaresistenzen.

Die Bodenmikroflora stellt einen der evolutionären Ursprünge der bekannten Antibiotikaresistenzmechanismen dar (D'Costa 2011). Sie wird daher heute als ein Reservoir von ARG angesehen, die mit klinischen Pathogenen ausgetauscht werden können (Forsberg et al. 2012). Der Boden kommt nicht nur in direktem Kontakt mit Antibiotika, die bei der Viehzucht und der Pflanzenproduktion (Heuer et al. 2011; McManus et al. 2002) eingesetzt werden. Er ist auch ein natürlicher Lebensraum für Bakterien (z. B. *Streptomyces* Arten), die von sich aus Antibiotika produzieren (Kieser et al. 2000). In den vergangenen Jahren gibt es zunehmend Hinweise auf die außerordentliche Zunahme von Resistenzen (bis 15-fach) im Vergleich zum natürlichen Hintergrund seit dem Beginn der Anwendung von Antibiotika in der Medizin, wie in niederländischen Böden gezeigt werden konnte (Knapp et al. 2010). Für den Boden in Deutschland gibt es bisher keinen flächendeckenden und systematischen Überblick über die gegenwärtige Verbreitung von ARB. Durch die Ausbringung von Klärschlamm als Düngemittel auf landwirtschaftliche Böden werden jedoch ARB eingetragen, die im Boden monatelang überleben können (Pietsch et al. (2015).

2.7.4 Nachweise in Oberflächengewässern

Antibiotika + Antibiotikaresistenzen.

Für als Antibiotika eingesetzte Tierarzneimittel und Resistenzen, die aus diesem Einsatz resultieren, werden in Oberflächengewässern keine routinemäßigen Messungen durchgeführt, da hierzu keine rechtliche Verpflichtung besteht. Aufgrund der fehlenden Datenlage kann kein bundesweiter Überblick über die Belastungssituation in Flüssen, Bächen und Seen gegeben werden. Das laufende Forschungsvorhaben HyReKA soll dazu einen Beitrag leisten (siehe Kapitel 2.5).

2.7.5 Nachweise im Grundwasser

Antibiotika.

Über den Boden können Antibiotika aus der Tiermedizin, in Abhängigkeit ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften, in das Grundwasser gelangen. Insbesondere Sulfonamide weisen eine hohe Mobilität und Wasserlöslichkeit auf und wurden in verschiedenen Untersuchungen im Grundwasser gefunden (u. a. BLAC 2003, Bartelt-Hunt et al. 2011).

Mit dem Ziel, den Belastungszustand des oberflächennahen Grundwassers durch Antibiotika aus der Tierhaltung zu untersuchen, führte das UBA von 2011-2016 zwei Forschungsprojekte in Intensivtierhaltungsregionen Nordwestdeutschlands durch (Hannappel et al. 2014, Hannappel et al. 2016). Zunächst wurden besonders gefährdete Messstellen aus dem Grundwassergütemessnetz ausgewählt und auf ausgewählte Antibiotika untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass derzeit keine flächendeckende Belastung des oberflächennahen Grundwassers durch Tierarzneimittel in Deutschland besteht. Die überwiegende Anzahl der untersuchten Messstellen waren frei von den untersuchten Wirkstoffen. An neun von 38 untersuchten Messstellen wurden jedoch Antibiotika im Grundwasser nachgewiesen. Diese Messstellen wurden daher genauer untersucht, um die Ursachen der Einträge aufzuklären. Die Konzentrationen der nachgewiesenen Sulfonamide (Sulfamethoxazol, Sulfadimidin und Sulfadiazin, sowie deren Metabolite und Transformationsprodukte) lagen dabei in der Mehrzahl im unteren Nanogramm/Liter Bereich ($<0,1 \mu\text{g/L}$) und stammten überwiegend aus der Tierhaltung. Dies bestätigten auch ergänzende Folgeuntersuchungen, die im Auftrag des niedersächsischen Landesbetriebes für Wasserwirtschaft, Küsten-, Naturschutz durchgeführt wurden.



Antibiotikaresistenzen.

Für ARB, die aus der Anwendung in der Tiermedizin beruhen, fehlen systematische Untersuchungen zum Vorkommen von ARB in Grundwässern (Details dazu siehe Kapitel 2.6.4).

2.7.6 Nachweise aus der Tierarzneimittelproduktion

Antibiotika + Antibiotikaresistenzen.

Die Produktion von Antibiotika für die Tiermedizin stellt einen möglichen Eintragspfad von Antibiotikawirkstoffen in die Umwelt dar (Details siehe Kapitel Humanarzneimittel). In Deutschland sind die Bundesländer für die Überwachung der Produktionsanlagen zuständig. Dem UBA liegen bisher keine Informationen über Produktionsanlagen in Deutschland und Messergebnisse zu Antibiotika und ARB in Abwässern aus deutschen Produktionsanlagen vor.

2.8 Die Arzneimitteldatenbank des UBA – ein Recherchetool für das Vorkommen von Antibiotika in der Umwelt

Das Umweltbundesamt stellte im Jahr 2015 weltweite Funde von Arzneimitteln in der Umwelt in einer öffentlich zugänglichen UBA Datenbank „Arzneimittel in der Umwelt“ zusammen³. Die Datenbank umfasst mehr als weltweit 120.000 Messwerte von Arzneimitteln in der Umwelt (von Nachweisen im Grundwasser über Kläranlagenabläufe bis hin zu Boden) und wird regelmäßig aktualisiert. Im Ergebnis wurden für 71 Staaten Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt nachgewiesen.

Insgesamt konnten in der Literatur bis 2011 mehr als 600 Arzneimittelwirkstoffe in Konzentrationen über deren Bestimmungsgrenze zusammengetragen werden. Unter den weltweit Top 15 nachgewiesenen Arzneimitteln finden sich mit Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Ciprofloxacin, Ofloxacin und Norfloxacin 5 Antibiotika wieder. Die Ergebnisse zeigen, dass in

der Literatur über 47 Nachweise von Sulfamethoxazol, 29 Nachweise von Trimethoprim, 20 Nachweise von Ciprofloxacin, 16 Nachweise von Ofloxacin und 15 Nachweise von Norfloxacin an weltweiten Messstellen vorhanden sind (Beek et al. 2016). Die weltweit gesehen am häufigsten genannten Eintragsquellen der Antibiotika sind urbanes Abwasser, gefolgt von Krankenhäusern, Landwirtschaft, Aquakultur und den Produktionsstätten von Arzneimitteln.

Die Einträge der Datenbank zeigen, dass Antibiotika in der Umwelt ein globales Problem sind, da sie nicht nur in Industrieländern, sondern auch in Entwicklungs- und Schwellenländern in der Umwelt zu finden sind. Die UBA Datenbank wird seit ihrer Veröffentlichung regelmäßig von Wissenschaftlern, Regulatoren und Verbänden aus aller Welt zur Recherche genutzt. Seit 2017 ist sie mit der Informationsplattform für Chemikalienmonitoring (IPCHEM) der Europäischen Union verknüpft (<https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/RDSIdiscovery/ipchem/index.html>).

³ Vergleiche: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

ZUSAMMENFASSUNG

Antibiotika, die in der Human- und Tiermedizin angewendet werden, können nach der Ausscheidung durch Mensch und Tier über Abwässer und Wirtschaftsdünger in die Umwelt gelangen. Aus Flüssen, Seen und Bächen oder über den Boden können Antibiotika das Grundwasser erreichen. Antibiotika kommen heutzutage in allen betroffenen Umweltkompartimenten vor und können z. B. im Gewässerökosystem andere Organismen schädigen. Dies kann das natürliche Nahrungsnetz in Gewässern aus dem Gleichgewicht bringen und Konsequenzen für das gesamte Ökosystem haben.

Die Eintragspfade von antibiotikaresistenten Bakterien sind prinzipiell identisch mit denen für Antibiotika. Antibiotikaresistente Bakterien treten in der Umwelt insbesondere dort auf, wo es zu

fäkalen Verunreinigungen in Wasser oder Boden kommt. Bereits niedrige Konzentrationen von Antibiotika in der Umwelt reichen aus, um einen Selektionsdruck auszuüben und die Entstehung von ARB in der Umwelt zu fördern. Antibiotikaresistente Gene von Umweltbakterien können dann auf Krankheitserreger, die bisher nicht resistent waren, übertragen werden. Dies kann zur Folge haben, dass Antibiotikabehandlungen bei bakteriellen Erkrankungen nicht mehr wirksam sind.

Die Rolle der Umwelt als Reservoir für die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen wurde bisher wenig untersucht. Zum Schutz der Umwelt sollten die Zusammenhänge bekannt sein, um mögliche kurz- und langfristige Folgen für das Ökosystem vermeiden zu können.

3 Die Schnittstelle Umwelt und Mensch – was gilt es zu beachten?

Die Epidemiologie und Entstehungsmechanismen sowie die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen sind sehr vielfältig. Für ihre Übertragung auf den Menschen existieren mehrere Wege. Zum einen können ARB durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Mensch übertragen werden. Durch die Übertragung von ARB auf den Menschen kann es zu einer Besiedelung etwa des Darms oder der Nase mit ARB kommen. Dies muss jedoch nicht zu einer Erkrankung führen. Studien haben gezeigt, dass fünf bis sieben Prozent der europäischen Bevölkerung antibiotikaresistente Bakterien (ESBL *E. coli*) im Darm tragen. Weiterhin kommen einige ARB wie MRSA als Bestandteil der bakteriellen Flora im Nasen-Rachen-Raum in 2–3 % der deutschen Bevölkerung vor. Besonders intensiven Kontakt mit ABR haben Landwirte mit Tierhaltung. Sie sind daher häufiger als die Normalbevölkerung mit bestimmten ARB (LA-MRSA) besiedelt. Im Bereich der Humanmedizin gelten insbesondere Kliniken und Pflegeeinrichtungen als „Hotspots“ für den Kontakt mit resistenten Bakterien. Bei einer Antibiotikatherapie können sich im Darm der Patienten resistente ARB bilden, die dann auf fäkal-oralem Wege wiederum auf andere Patienten übertragen werden können.

Zum anderen können ARB aus der Umwelt überall dort wieder auf den Menschen übertragen werden, wo ein Kontakt mit kontaminiertem Wasser oder Boden stattfindet. Dies kann beim Baden in Gewässern mit schlechter Wasserqualität oder auch über Lebensmittel geschehen, etwa durch Salat, wenn dieser mit kontaminiertem Wasser beregnet oder auf einen Boden mit Klärschlammausbringung angebaut wurde und ABR mit dem Wasser an die Oberflächen der Pflanzen gelangen. Daher sollte auch der Transfer von ARB in der Lebensmittelproduktion berücksichtigt werden.

Wie bereits beschrieben, treten antibiotikaresistente Krankheitserreger in der Umwelt in deutlich geringeren Konzentrationen als in Kliniken und Pflegeeinrichtungen auf. Die Aufnahme einer für eine Besiedlung oder Infektion ausreichenden Menge an Krankheitserregern ist nur bei Kontakt mit Wasser oder Boden mit hoher fäkalen Verunreinigung möglich. Dies ist z. B. denkbar bei Oberflächenwasser, das

stark mit Abwasser belastet ist oder Boden, auf dem Klärschlamm oder Gülle frisch aufgebracht wurde. In Badegewässern mit ausgezeichneter oder guter Qualität sind die Konzentrationen dagegen so gering, dass eine Aufnahme und Besiedlung mit antibiotikaresistenten Krankheitserregern und anderen Bakterien mit erworbener Antibiotikaresistenz beim Baden gesunder Personen unwahrscheinlich ist. Nur in einer norwegischen Studie (Söraas, 2013) wurde das Schwimmen in Süßgewässern als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Harnwegsinfektion mit ARB beschrieben, allerdings ohne Angabe zur Wasserqualität.

Grund zur Besorgnis geben die erhöhten Konzentrationen von Antibiotikaresistenzen, Antibiotika, Bioziden und Schwermetallen in der Umwelt dennoch, da sie zur Bildung neuer Kombinationen dieser Resistenzen in potentiellen Krankheitserregern oder auch in Umweltbakterien führen können. Diese neuen antibiotikaresistenten Bakterien können über die oben beschriebenen Wege aus der Umwelt vom Menschen aufgenommen werden. Im Darm können ARG auch an weitere Bakterien in der Darmflora übertragen werden. So kann der menschliche Gastrointestinaltrakt ein Reservoir für Bakterien mit Antibiotikaresistenz werden.

ARB können sich über viele Monate im Darm halten (Zimmermann 2013, Birgand 2013) und der Mensch kann als Vektor („Überträger“) für ARB fungieren. Schlimmstenfalls bilden sich in der Umwelt oder im Darm so neue, multiresistente Krankheitserreger, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind und nicht mehr bekämpft werden können. Personen, die solche Krankheitserreger im Darm tragen, können diese als Patienten oder Besucher in Kliniken oder Pflegeeinrichtungen mitbringen und dort auf empfindliche Patienten übertragen, die dann wiederum erkranken können. Aufgrund der Antibiotikaresistenz lassen sich solche Infektionen dann nur sehr schwer oder im Extremfall gar nicht mehr behandeln. Das Risiko der Übertragung von ARG aus z. B. Abwasser auf Umweltbakterien und von diesen auf Krankheitserreger wurde bisher nur ansatzweise untersucht. Welche Rolle dieser Weg über die Umwelt bei der Entstehung und

Verbreitung antibiotikaresistenter Krankheitserreger – im Vergleich zur Entstehung in der Klinik bzw. in der Tierhaltung und der Übertragung durch direkten Kontakt oder Konsum von Lebensmittel – spielt, ist aktuell Gegenstand der Forschung (HyReKa).

3.1 Wiederverwendung aufbereiteten Abwassers (Water Reuse)

Die Europäische Kommission setzt sich derzeit für die Nutzung von aufbereitetem Abwasser kommunaler Kläranlagen für die landwirtschaftliche Bewässerung ein. Aus Sicht des UBA birgt dies Risiken, weil im aufbereiteten Abwasser Krankheitserreger und Chemikalien verbleiben. So werden Antibiotika häufig nicht vollständig eliminiert und können so über die Landwirtschaft in der Umwelt gelangen. Studien zeigen, dass sich Antibiotika in Böden, die mit aufbereitetem Abwasser bewässert werden, anreichern können (Fatta-Kassinos et al. 2011, Christou et al. 2017a). Ebenso wurde die Aufnahme von Antibiotika durch Pflanzen nachgewiesen (Christou et al. 2017a).



Freilanduntersuchungen von Tomaten, die in drei aufeinanderfolgenden Jahren mit aufbereitetem Abwasser gegossen wurden, wiesen die Antibiotika Sulfamethoxazol und Trimethoprim im Boden und in den Früchten der Tomate nach (Christou et al. 2017b). Auch Antibiotikafunde im Grundwasser können auf aufbereitetes Abwasser auf landwirtschaftlichen Flächen zurückgeführt werden (Kinney et al. 2006, Ternes et al. 2007). Da Kläranlagen ein Hotspot für die Verbreitung von Antibiotikawirkstoffen und Antibiotikaresistenzen sind, besteht die Sorge, dass auch die Nutzung von aufbereitetem Abwasser ein möglicher Pfad für die Verbreitung von ARB und ARG ist. Dazu wird gegenwärtig gezielt geforscht (z. B. Pina et al. 2018, <http://www.nereus-cost.eu/>).

3.2 Antibiotikaresistente Bakterien in Produktionsabwässern in Drittstaaten⁴ und der Import dieser Resistenzen nach Europa

Die Abwässer aus der Produktion von Antibiotika in Indien oder China werden zunehmend als mögliche Multiplikatoren der Resistenzentwicklung diskutiert. Oft finden sich in der direkten Umgebung von Produktionsstandorten oder auch in der umgebenden Umwelt, wie Flüssen, sehr hohe Konzentrationen von Antibiotikawirkstoffen. Proben aus Gewässern in Hyderabad und Umgebung in Südindien zeigen (Lübbert et al. 2017), dass ein unzureichendes Abwassermanagement in den Produktionsanlagen zu beispiellos hohen Kontaminationen der Wasserressourcen mit Antibiotikawirkstoffen führen kann. Dies ist mit der Selektion und Verbreitung von bestimmten antibiotikaresistenten Krankheitserregern (z. B. carbapenemase-produzierenden Pathogenen) verbunden. Carbapeneme werden in Deutschland als Reserveantibiotika bei schweren Infektionen eingesetzt. Auch in Deutschland wird vor allem von Ärzten über die Zunahme von „importierten“ ARB durch den wachsenden Tourismus in diese Gebiete berichtet. Durch die Globalisierung können EU-Bürger mit Antibiotikaresistenzen konfrontiert werden, die sich in antibiotikaproduzierenden Ländern durch die Emissionen in die Umwelt und/oder die verbreitete Anwendung entwickelt haben. So tragen z. B. 70% der Touristen aus Indien multiresistente Bakterien in sich (Lübbert

⁴ Drittstaaten sind im Allgemeinen die Staaten, die nicht zum Europäischen Wirtschaftsraum gehören folglich alle Mitgliedstaaten außerhalb der Europäischen Union einschließlich Island, Liechtenstein sowie Norwegen.

2017)⁵. Erste Ergebnisse aus dem Projekt HyReKa zeigen, dass auch die Abwässer von Flughäfen in diesem Zusammenhang ein Hotspot für ARB sind.

3.3 Antibiotikaresistente Bakterien im Trinkwasser

In Deutschland wird ein Großteil des Trinkwassers aus geschützten Grundwasserkörpern gewonnen, die Krankheitserreger oder ARB in der Regel allenfalls in äußerst geringen Konzentrationen enthalten. Dieses Trinkwasser muss daher meist nicht oder nur geringfügig aufbereitet werden. Die Aufbereitung des Trinkwassers richtet sich nach der Qualität des Rohwassers.

Bei geschütztem Grundwasser ist eine einfache Aufbereitung ohne Desinfektion ausreichend. Oberflächenwasser oder entsprechend beeinflusstes Grundwasser, das zur Trinkwassergewinnung herangezogen wird, wird durch sogenannte Wasserschutz-zonen vor anthropogenen Einflüssen, wie z. B. vor fäkalen Verunreinigungen, geschützt. Außerdem wird es einer umfassenden Aufbereitung unterzogen, die Mikroorganismen einschließlich Krankheitserreger

wirkungsvoll durch unterschiedliche, hintereinandergeschaltete Aufbereitungsschritte wie Uferfiltration oder Flockungsfiltration und Desinfektion weitestgehend entfernen (WHO 2017). Dies gilt genauso für antibiotikaresistente Bakterien.

Zusätzlich wird Trinkwasser auf fäkale Verunreinigungen (die z. B. aus Abwassereinleitungen in Flüsse gelangen können) überwacht. Dazu werden harmlose Darmbakterien wie *E. coli* und intestinale Enterokokken als Indikatoren genutzt. Wird nur ein einziges Bakterium in 100 Milliliter Wasser festgestellt, so ist der Grenzwert überschritten und ein Alarm wird ausgelöst. Der Grenzwert für *E. coli* wird in Deutschland in fast allen Proben eingehalten⁶. Daher ist es zurzeit sehr unwahrscheinlich, dass bakterielle Krankheitserreger in das Trinkwasser gelangen. Gleichzeitig lässt es sich aber auch nicht gänzlich ausschließen: Für die Infektionen von Menschen mit antibiotikaresistenten Mikroorganismen ist Trinkwasser als Infektionspfad nach aktuellem Kenntnisstand jedoch nicht relevant. Inwieweit Resistenzgene die Barrieren der Trinkwassergewinnung und -aufbereitung durchbrechen können, muss allerdings erst noch untersucht werden.

⁵ <https://www.umweltbundesamt.de/saicm-epi-fachgesprach-2017-zu-pharmaka-in-der#textpart-1>

⁶ https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/umwelt_und_gesundheit_02_2015_trinkwasserbericht_des_bmg.pdf

ZUSAMMENFASSUNG

Antibiotikaresistenzen können von Mensch zu Mensch (v.a. im Klinikbereich) und von Tier zu Mensch (z. B. in der Landwirtschaft), übertragen werden. Aus der Umwelt können Antibiotikaresistenzen durch den Kontakt mit Gewässern schlechter Qualität oder mit Wirtschaftsdünger behandelten Böden auf den Menschen übertragen werden. Über Lebensmittel von Anbauflächen, die mit aufbereitetem Abwasser bewässert wurden, können Antibiotika und ARB ebenfalls vom Menschen aufgenommen werden.

Durch das gleichzeitige Auftreten von erhöhten ARG Konzentrationen, Antibiotika, Bioziden und Schwermetallen in der Umwelt kann es zur Bildung neuer Kombinationen dieser Resistenzen in Umweltbakterien kommen (siehe auch S. 15). Dadurch können neue ARB entstehen und ggf. auf die menschliche Darmflora übertragen werden. All diese Zusammenhänge sind bisher nur ansatzweise untersucht und benötigen einer eingehenden Aufklärung, um die Übertragung von Antibiotikaresistenzen aus der Umwelt auf den Menschen zu minimieren. Eine Übertragung von ARB auf den Menschen durch den Konsum von Trinkwasser ist in Deutschland zurzeit unwahrscheinlich.

4 Forschungsbedarf und Handlungsoptionen zur Reduzierung der Einträge von Antibiotika und antibiotikaresistenten Bakterien

Der direkte Nachweis sowohl von Antibiotika als auch von ARB in kommunalen Abwässern, Klärschlämmen und Gülle und in Umweltmedien wie Böden, Oberflächen- und Grundwassern ist gut methodisch bestimmbar und wurde bereits vielfach erbracht. Schwieriger ist es, einen direkten kausalen Zusammenhang herzustellen zwischen dem Einsatz eines bestimmten Antibiotikums und einer erhöhten Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt. Ähnlich schwierig ist die Quantifizierung der damit verbundenen Risiken für die individuelle und allgemeine Gesundheit der Bevölkerung. Aufgrund der hohen und zunehmenden Relevanz, u. a. durch den steigenden Arzneimittelverbrauch, sollten diese Zusammenhänge im Hinblick auf die Entstehung und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien dringend weiter untersucht werden.

Aus Sicht des UBA sollte im Sinne des Vorsorgeprinzips trotz offener Fragen jetzt dringend gehandelt werden, da Antibiotikarückstände aus Human- und Tierarzneimitteln sowie resistente Bakterien und Resistenzgene bereits in der Umwelt nachgewiesen werden. Dabei sind vier Risikoebenen zu unterscheiden, damit wirkungsvolle Handlungsempfehlungen formuliert werden können:

1. die Auswirkungen von Antibiotikawirkstoffen in der Umwelt auf die betroffenen Ökosysteme
2. die Auswirkungen von Antibiotikawirkstoffen (in Kombination mit ko-selektiven Substanzen wie z. B. Metalle) in der Umwelt auf den horizontalen Gentransfer;
3. die Rolle der Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen und damit verbundene Resistenzbildungen;
4. die Übertragung von Antibiotikaresistenzen aus der Umwelt auf den Menschen und die Folgen für die Gesundheit.

Das UBA betrachtet eine systematische Überwachung des Eintrags von Antibiotika und Antibiotika-

resistenzen in die Umwelt als dringend notwendig. Zudem sind neben nicht gesetzlichen Maßnahmen auch Maßnahmen auf gesetzlicher Grundlage sehr wichtig. Letztere benötigen in der Vorbereitung und Umsetzung sehr viel Zeit und müssen daher früh verankert werden. Aktuell werden in der EU und in Deutschland die Zusammenhänge von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in der Umwelt diskutiert. Von zentraler Bedeutung sind dabei die erwähnte deutsche Antibiotikaresistenz Strategie (DART), das „One Health Konzept“ der EU, die Mitteilung der europäischen Kommission über eine europäische Arzneimittelstrategie, die anstehende Evaluierung der europäischen Wasserrahmenrichtlinie, die Überarbeitung der europäischen Kommunalabwasserrichtlinie und die „non-toxic-environment“ Strategie. Leider werden dabei bisher dringend erforderliche gesetzliche Handlungsoptionen nicht gefordert. Das UBA hat daher in diesem Papier den Wissenstand zu Antibiotika und Antibiotikaresistenzen im Bezug zur Umwelt zusammengefasst, um in seiner Funktion als „Frühwarnsystem“ Forschungsfelder und Handlungsoptionen zu definieren.

4.1 Stand der Forschung und Forschungsbedarf aus Sicht des UBA

Die Grundlagen des Eintrages von Antibiotikawirkstoffen, antibiotikaresistenten Bakterien und Resistenzgenen aus Hotspots wurden in Deutschland in wenigen Untersuchungen und Studien erforscht. Die Ergebnisse der UBA Forschungsprojekte können in den Abschlussberichten nachgelesen werden (siehe Anhang). Im Forschungsprojekt des BMBF TransRisk (Teilprojekt von RiSKWa 2011-2014) wurde deutlich, dass durch Kläranlagen Resistenzen in aufnehmenden Gewässer verbreitet werden. Der wissenschaftliche Dienst des Bundestags (Deutscher Bundestag, 2018) hat Forschungsprojekte und Studien zu multi-resistenten Keimen im Wasser und der Möglichkeit der Reduktion durch die Abwasserbehandlung für Deutschland zusammengefasst. Dabei wird auch auf das BMBF geförderte Verbundprojekt HyReKA (Förderzeitraum: Februar 2016 bis Januar 2019) verwiesen, welches sich mit der biologischen bzw.

hygienischen Relevanz und Kontrolle antibiotika-resistenter Krankheitserreger, Antibiotikaresistenzen und Antibiotikarückständen in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern sowie Flüsse und Seen bis hin zum Trinkwasser befasst. Dabei sollen Belastungssituationen und Verbreitungswege (Risikoabschätzung) identifiziert und erste Gegenmaßnahmen formuliert werden.

Das UBA lässt zurzeit ein Gutachten zu den Effekten von Antibiotikamischungen in Böden erstellen. Die Literaturrecherche zeigt bereits, dass häufig eine Mischung verschiedener Antibiotikawirkstoffe in der Gülle vorliegt, die dann als Dünger auf die Böden ausgebracht wird. Die Antibiotikamischungen beeinflussen die Biodiversität sowie die Funktion von Bodenmikroorganismen negativ und tragen dabei verstärkt zur Entwicklung von Resistenzen bei (Hegreness et al. 2008).

Aus Sicht des UBA bestehen weiterhin viele offene Fragen zur Rolle der Umwelt als Medium der Entstehung, der Übertragung und als Reservoir von Antibiotikaresistenzen:

- ▶ Wie stabil sind antibiotikaresistente Bakterien in der aquatischen und terrestrischen Umwelt? Wie lange behalten sie ihre Resistenzgene, auch mit zusätzlichen Stressfaktoren wie Schwermetallen, Bioziden, Antibiotikamischungen, bei?
- ▶ Welche Effekte ergeben sich durch Antibiotikamischungen in den Böden auf die Funktion und Zusammensetzung von Bodenbakterien sowie auf die Bodenfruchtbarkeit?
- ▶ Wie wirken sich Stressfaktoren wie Schwermetalle, Biozide und Antibiotikamischungen auf die Entstehung und Weitergabe von Resistenzgenen (Ko-Selektion) aus?
- ▶ Sind langfristige Folgen für das ökologische Gleichgewicht durch die Anwesenheit erhöhter Mengen von resistenten Bakterien zu erwarten (Reservoirfunktion der Umwelt) und wenn ja, welche?
- ▶ Welche Verfahren und Verfahrenskombinationen sind bei der kommunalen und industriellen Abwasserreinigung am besten geeignet, um Antibiotika, Resistenzgene und antibiotikaresistente Bakterien zu reduzieren?
- ▶ Kann die Häufigkeit von Antibiotikaresistenzen durch ökologische Tierhaltung im Vergleich zu konventioneller Tierhaltung verringert werden?
- ▶ Wie wirksam werden Resistenzgene bei Filtrationsprozessen zur Trinkwasseraufbereitung (Uferfiltration, Sandfiltration) reduziert?
- ▶ Welche Resistenzgene können als Indikatoren für das Vorhandensein von antibiotikaresistenten Bakterien herangezogen werden?
- ▶ Welche Ergebnisse bringt ein Monitoring von resistenten Umweltbakterien, pathogenen Bakterien sowie mobilen resistenzgen-tragenden Elementen in der Umwelt und wie sind sie gesundheitlich zu bewerten?
- ▶ Welche regulatorischen Schlussfolgerungen lassen sich aus den Monitoringergebnissen ziehen? Sind z. B. Höchstwerte für die Konzentration von resistenten Bakterien und freien Resistenzgenen in Badegewässern notwendig? Welche Maßnahmen sollten diese ggf. auslösen?
- ▶ Wie stabil sind Antibiotika, Antibiotikametabolite und Transformationsprodukte in der Umwelt (Wasser, Klärschlamm, Gülle, Böden)? Wie wirken sie auf Umweltbakterien (inkl. Metaanalyse der zahlreichen Publikationen zur Klärung der Kenntnislücken und Definition der offenen Forschungsfragen)?
- ▶ Welche Schritte sind dringend notwendig, um das Risiko für die Bevölkerung durch eine Infektion mit multiresistenten Erregern infolge von Resistenz-Reservoirs und direktem Kontakt in der Umwelt quantitativ besser beurteilen zu können?
- ▶ Wie sind sensible Gruppen von Menschen (Kinder, vorerkrankte Personen, ältere Personen) besonders bei der Bewertung des Risikos durch Übertragung von antibiotikaresistenten Bakterien und freien Resistenzgenen, z. B. der Bewertung der Sicherheit von Badegewässern, zu berücksichtigen?
- ▶ In wieweit können Resistenzgene die Barrieren der Trinkwassergewinnung und Trinkwasseraufbereitung durchbrechen?

4.2 Handlungsoptionen aus Sicht des Umweltbundesamtes

Obwohl das UBA nach wie vor Forschungsbedarf sieht, sollten im Sinne des Vorsorgeprinzips bereits jetzt geeignete Handlungsoptionen definiert werden, die in den laufenden Diskussionen auf nationaler und europäischer Ebene berücksichtigt sowie europaweit umgesetzt werden sollen.

Die Eintragspfade von Antibiotikawirkstoffen sind zwar zum Teil identisch mit denen resistenter Bakterien, dennoch unterscheiden sich die notwendigen Handlungsoptionen zur Reduktion des Eintrags resistenter Bakterien gegenüber der Minderung von Wirkstoffeinträgen in einigen Punkten.

Im Folgenden werden Handlungsoptionen zur Reduzierung des Eintrags von Antibiotikawirkstoffen und der Reduzierung der Entstehung von Antibiotikaresistenzen dargestellt. Die Bandbreite der Handlungsoptionen reicht von Informationsmaßnahmen für Verbraucherinnen und Verbraucher über Handlungsoptionen zur Verbesserung der Wissensgrundlagen bis hin zu technischen Maßnahmen zur Verringerung der Einträge von Antibiotika und der Entstehung von Antibiotikaresistenzen.

Ziel ist, Handlungsoptionen aufzuzeigen, die zeitnahe und zeitintensivere, nicht-gesetzliche und gesetzliche Minderungsmaßnahmen umfassen. Aufgrund der Relevanz und Dringlichkeit des Themas sollten möglichst viele Handlungsoptionen dieser Zusammenstellung gemeinsam ergriffen werden, um die weitere Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt möglichst zu vermeiden bzw. zu begrenzen.

I. PRÄVENTION

I. 1. Der Einsatz von Antibiotika sollte auf das medizinisch notwendige Maß begrenzt werden. Dazu ist eine noch bessere Aufklärung und Information in der Human- und Tiermedizin nötig.

Damit so wenige Antibiotika und Antibiotikaresistenzen wie möglich überhaupt erst in die Umwelt gelangen, sollte dringend Vorsorge bei der Anwendung von Antibiotika getroffen werden. Im Fokus der Aufklärung sollten daher konsequente Hygienemaßnahmen und ein sachgerechter therapeutischer Einsatz von Antibiotika bei Menschen und Tieren stehen.

I. 2. Eine artgerechtere Tierhaltung kann helfen, Krankheiten zu vermeiden. Darreichungsformen sollten gewählt werden, die die Antibiotikarückstände in Ausscheidungen verringern.

In der Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere ist ein risikoorientiertes, präventives Gesundheitsmanagement dringend erforderlich, denn Antibiotika, die gar nicht erst verabreicht werden, können auch nicht die Umwelt belasten. Zu den präventiven Maßnahmen zählen vor allem krankheitsvermeidende Haltungsbedingungen, die Stärkung des Immunsystems der Tiere und ein systematisches Gesundheitsmonitoring (www.uba.de/tierarzneimittel). Bei der Verordnung und Verabreichung von Antibiotika können Wirkstoffmengen bei der Wahl der Darreichungsform (z. B. von oral auf Injektion, da durch die Magen-Darm-Passage einige Wirkstoffe besser aufgenommen werden und es weniger Rückstände in den Ausscheidungen gibt) eingespart werden. Eine ausführliche Beratung von Landwirten zur präzisen Dosierung, Anwendungsdauer und -häufigkeit, zur sachgerechten Lagerung und Entsorgung und die Einhaltung tierärztlicher Hinweise stellen den Therapieerfolg sicher und vermeiden unnötige Umweltbelastungen.

II. KOMMUNIKATION

II 1. Ärzte, Apotheker, Tierärzte, Landwirte müssen adressatengerecht zu Antibiotika in der Umwelt informiert und aufgeklärt werden.

Ein umfassendes Informations- und Ausbildungsprogramm zum Thema Antibiotika und Umwelt soll zur Aufklärung bestimmter Adressaten beitragen. Neben der EU-übergreifenden Arzneimittelstrategie muss auch auf nationaler Ebene geklärt werden, wie relevante Gruppen, die Antibiotika verschreiben und anwenden, gezielt informiert und geschult werden können. Konzeptionelle Überlegungen und Empfehlungen zur adressatengerechten Aufklärung und Information hat das UBA 2017 veröffentlicht (Vidaurre et al. 2017). Ebenfalls stellt das UBA Informationsportal „Tierarzneimittel in der Umwelt“ viele Tipps zur Minimierung des Eintrags und Informationen für Landwirte, Tiermediziner und den Verbraucher bereit (www.uba.de/tierarzneimittel).

II 2. Kampagnen zur richtigen Entsorgung von Antibiotikaresten nötig.

Informationen zur sach- und umweltgerechten Verwendung und Entsorgung von Antibiotika sollten für

alle Akteure im Gesundheitswesen, für Landwirte und Veterinäre, sowie für Patienten verfügbar sein. Diese sollte auch in einer zielgruppenspezifische Aus- und Weiterbildung integriert sein. Bundesweite Kampagnen sollten zudem über die Rolle der Umwelt als „Senke“ für den Eintrag von Antibiotikawirkstoffen und die daraus resultierenden Folgen aufklären. Die Rolle der Umwelt beim horizontalen Gentransfer und der Reservoirfunktion sollte in die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten sowie Tierärztinnen und -ärzte integriert werden.

III. ZULASSUNG VON ANTIBIOTIKA ALS ARZNEIMITTEL

III. 1. Bewertungsmethoden und -maßstäbe für Antibiotika und Antibiotikaresistenzen entwickeln und implementieren.

Für die mögliche Förderung der Entstehung von Resistenzen durch den Eintrag der zu bewertenden Antibiotika in die Umwelt sollten Bewertungsmethoden und Bewertungsmaßstäbe entwickelt werden, die in die Leitfäden zur Umweltrisikobewertung von Human- und Tierarzneimitteln aufgenommen werden müssen.

III. 2. Eine Risikobewertung der Resistenzentstehung im Rahmen der Nachmarktkontrolle von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in Human- und Tierarzneimitteln entwickeln und implementieren.

Es fehlen bisher methodische Grundlagen, um die Entstehung, Förderung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt abschätzen zu können. Es ist unklar, welche Konzentrationen eines Antibiotikawirkstoffs in einem Lebewesen oder in einem Umweltkompartiment welche Resistenzen fördern können. Daher sind Messungen von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in der Nachmarktkontrolle notwendig. Ebenso müssen standardisierte Testmethoden sowie Risikobewertungsansätze entwickelt werden, um das Ausmaß der Emissionen zu erfassen.

III. 3. Umweltdaten aus der Zulassung von Antibiotika veröffentlichen.

Die Umweltrisikobewertung bei der Zulassung liefert wertvolle Stoffinformationen, die für die Ableitung von Umweltqualitätsnormen in der Wassergesetzgebung genutzt werden können. Diese Umweltdaten zu Antibiotika aus der Zulassung sind bisher jedoch nicht öffentlich verfügbar und sollten daher dringend

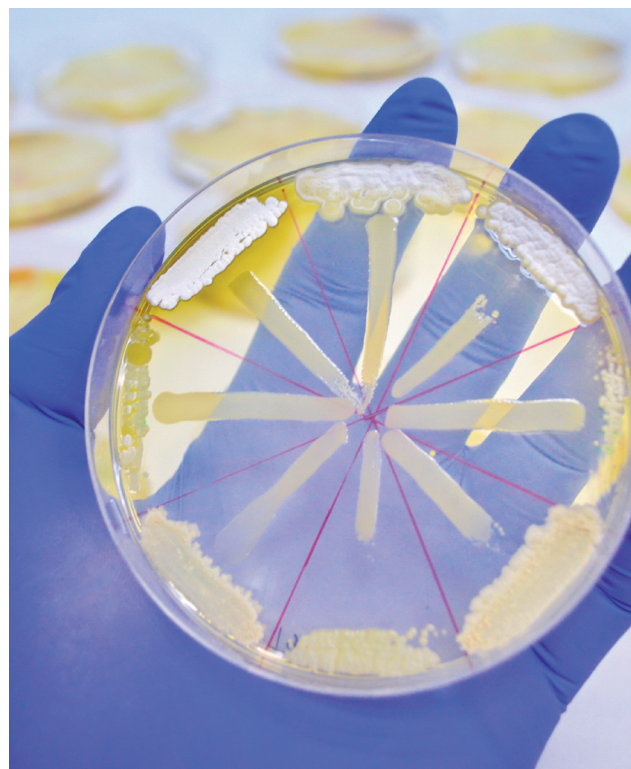
in einer offen zugänglichen, europaweiten Datenbank zusammengefasst werden.

III. 4. Eine substanz-basierte Umweltbewertung für Antibiotika (Monographien) entwickeln und die abgestimmten Endpunkte veröffentlichen.

Die Bewertungsmaßstäbe für Arzneimittel sollten dringend durch die Abkehr von einer Präparate-basierten Umweltbewertung hin zu einer Wirkstoff-basierten (Monographiesystem) Umweltbetrachtung verbessert werden. Dabei sollten die Umweltdaten zu Wirkstoffen in Wirkstoff-„Master Files“ aufgenommen werden, die eine Übersicht über die Umwelteigenschaften von Stoffen liefern. Somit können Datenlücken für solche Antibiotika erkannt werden, die bereits sehr lange auf dem Markt sind und zur Zeit ihrer Zulassung keine Umweltrisikoprüfung bestehen mussten.

III. 5. Einbeziehen von Umweltaspekten in die Nutzen-Risiko Abwägung bei der Zulassung von Antibiotika für die Humanmedizin einführen.

Die Umweltrisiken sollten, ebenso wie bereits bei Tierarzneimitteln, in einer Risiko-Nutzen Bewertung berücksichtigt werden, damit das Entstehungsrisiko von Antibiotikaresistenzen bereits bei der Zulassung berücksichtigt werden kann und mögliche Risiken auch nach der Zulassung adäquat in der Nachmarktkontrolle von Antibiotikaprodukten (Pharmakovigilanz) erfasst werden.



IV. DIREKTE UND INDIREKTE ABWASSER-EINLEITUNG / KOMMUNALE UND INDUSTRIELLE KLÄRANLAGEN

IV. 1. Hotspots der Einleitung von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen identifizieren.

Vor der Ergreifung von Maßnahmen zur Reduzierung von Antibiotikawirkstoffen und antibiotikaresistenten Bakterien aus kommunalen Abwässern (Siedlungsabwässer und das von Produktionsstätten über kommunale Kläranlagen eingeleitete Abwasser) sollte zunächst ein Screening der Relevanz der Einträge erfolgen, um mögliche „Hotspots“ zu identifizieren. Gesundheitseinrichtungen wie Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen, Flughäfen aber auch Schlachthöfe sollten dabei besonders im Fokus stehen.

IV 2. Monitoringleitfäden entwickeln, um die Einleitung von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in die kommunalen und industriellen Abwässer besser kontrollieren zu können.

Des Weiteren muss ein systematisches Monitoring von verschiedenen Antibiotikawirkstoffen, ARB und ARG erfolgen, um den tatsächlichen Umfang der Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen einschätzen zu können. Leitfäden für diese Messungen und Analysen müssen dazu dringend entwickelt werden, um harmonisierte Ergebnisse zu erhalten. Zusätzlich sollten Biofilme (eine aus Mikroorganismen bestehende Schleimschicht, die ebenfalls ARB und ARG enthalten können) im Bereich dieser Anlagen sowie Klärschlämme, wenn sie zur Ausbringung auf landwirtschaftliche Flächen vorgesehen sind, untersucht werden. Dabei sollte zum einen die Menge und Vielfalt der in die Umwelt eingeleiteten Antibiotikawirkstoffen und ARB berücksichtigt werden. Zum anderen sollten vor allem solche Anlagen, wo das gereinigte Abwasser in sensible Gewässer (Badegewässer, Trinkwasserressourcen) eingeleitet wird, prioritär untersucht werden.

IV 3. Antibiotikarückstände und Antibiotikaresistenzen adäquat in den abwasserrechtlichen Vorschriften adressieren.

In der europäischen Kommunalabwasserrichtlinie (91/271/EEG, UWWTD) und in der nationalen Abwasserverordnung (AbwV) gibt es bislang keine spezifischen Anforderungen zu Arzneimitteln, bzw. Antibiotika in Bezug auf die Einleitung aus kommunalen Abwässern. Für die Einleitung von Abwässern aus der Produktion sind im Anhang der deutschen Abwasserverordnung Summenparameter, wie der chemische

Sauerstoffbedarf (CSB) genannt. Der CSB-Parameter dient der Erfassung der Abbauleistung bzw. der Eliminationsleistung biologischer Kläranlagen; bei den Summenparametern darf zudem die Toxizität gegenüber festgelegten Organismen bestimmte Werte nicht überschreiten. Spezifische Anforderungen an einzelne Antibiotikawirkstoffe (Einzelsubstanzen) gibt es indes bisher nicht. Bei anstehenden Revisionen sollten diese Lücken nach Überprüfung ggf. geschlossen werden.

IV. 4. Bewertungskriterien und Qualitätsmerkmale der Reinigungsleistung und der Ablaufqualität von kommunalen und ggf. industriellen Kläranlagen erweitern.

Ebenfalls gibt es im derzeitigen europäischen Recht und in der nationalen Abwasserverordnung (AbwV) bislang keine spezifischen Anforderungen zu Arzneimitteln oder hygienisch-mikrobiologischen Parametern. Die Ablaufqualität von Kläranlagen wird bisher nur unzureichend untersucht, wenn Aussagen über die Einträge von Antibiotika, ARB und ARG aus Kläranlagen bereitgestellt werden sollen.

Emissionen von Krankheitserregern, antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikaresistenzgenen sind in Deutschland bisher weder ordnungsrechtlich (Abwasserverordnung) noch abgaberechtlich (Abwasserabgabegesetz) geregelt. Konventionelle Kläranlagen reduzieren Bakterien – auch ARB und ARG – nur um 2–3 Zehnerpotenzen. Da die Konzentrationen im ungereinigten Abwasser, vor allem aus „Hotspots“ sehr hoch sind, reicht die Reduktion durch konventionelle Kläranlagen nicht aus. Die aktuellen Bewertungskriterien der Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen sollten daher um neue chemische, ökotoxikologische und mikrobiologische Parameter erweitert werden (vergleiche auch TransRisk). Wird das gereinigte Abwasser in sensible Gewässer (Badegewässer, Trinkwasserressourcen) eingeleitet, so ist darüber hinaus ggf. eine weitergehende Abwasserreinigung notwendig.

IV. 5. Technik bei kommunalen Kläranlagen verbessern.

Die in kommunalen Kläranlagen angewandten Techniken sind derzeit generell weder dafür ausgelegt, biologisch schwer abbaubare Verbindungen wie manche Antibiotika vollständig zu eliminieren (UBA 2018) noch eine ausreichende Reduktion von Krankheitserregern oder ABR zu erreichen. Erst mit Hilfe einer geeigneten weitergehenden Reinigungsstufe ließe

sich ein breites Spektrum an Antibiotika entfernen. Zu beachten ist dabei, dass die Verfahren zur Reduktion von Antibiotikawirkstoffen (z. B. Ozon in geringen Konzentrationen und Aktivkohle) Bakterien (also auch ARB) im Abwasser nicht effektiv minimieren können.

Das UBA empfiehlt daher die Einführung einer erweiterten Abwasserbehandlung bei großen Kläranlagen (Größenklasse 5, etwa 50 % der deutschen Abwassermenge) und kleineren Kläranlagen, die in Gewässer mit sensiblen Nutzungen (z. B. Trinkwassergewinnung und Badegewässer) einleiten. Über die angewendete Technik muss dabei jeweils vor Ort und entlang der verschiedenen Quellen sowie der Zusammensetzung aus verschiedenen Mikroschadstoffen, Krankheitserregern und Antibiotikaresistenzen entschieden werden.

IV. 6. Produktionsstandorte zusammenstellen und Produktionsemissionen untersuchen.

Die Produktion von Antibiotika in Deutschland stellt einen möglichen Eintragspfad von Antibiotika in die Umwelt dar. National sind eigentlich die Bundesländer für die Überwachung der Produktionsanlagen zuständig. Bisher liegen jedoch keine Messergebnisse vor, da Messungen bezüglich einzelner Antibiotikawirkstoffe nicht vorgeschrieben sind. Daher sollten die Produktionsstandorte aufgelistet und ein systematisches Monitoring der Abwässer durchgeführt werden.

IV. 7. Das Merkblatt zur besten verfügbaren Technik zur Herstellung organischer Feinchemikalien (OFC) bzw. relevante Merkblätter überarbeiten und bezüglich der Emissionen aus der Antibiotikaproduktion erweitern.

Umweltanforderungen an die Produktion von Arzneimitteln werden auf europäischer Ebene über die Industrieemissionsrichtlinie (IE-Richtlinie) geregelt. Konkrete umweltbezogene Anforderungen wie Monitoringanforderungen oder die Begrenzung von Emissionen für verschiedene Parameter spezifisch für die einzelnen Branchen bzw. in Anhang I der IE-Richtlinie genannten Kategorien von Tätigkeiten oder ggf. auch für einzelne Produktionsprozesse werden in den Beste Verfügbare Technik-Merkblättern (BVT-Merkblätter) festgelegt.

Derzeit sind Antibiotika als Arzneimittel im BVT-Merkblatt für die Herstellung organischer Feinchemikalien (OFC BREF) enthalten. Zusätzlich



gilt, bezüglich der wasserseitigen Emissionen, das CWW BREF für alle Chemieanlagen („Best Available Techniques for Common Waste Water and Waste Gas Treatment/Management Systems in the Chemical Sector“). Zukünftig wird für die Abgasbehandlung das WGC BREF (Common Waste Gas Treatment in the Chemical Sector) gelten. In Deutschland wird das in der Abwasserverordnung Anhang 22 bzw. in der Technischen Anleitung zur Reinhaltung der Luft (TA Luft) umgesetzt, deren Anforderungen auch für die Herstellung von Arzneimitteln gelten. Bei anstehenden Revisionen der Rechtsvorschriften auf nationaler und EU Ebene sollten Antibiotikawirkstoffe und Antibiotikaresistenzen im Abwasser von Produktionsanlagenabwässer gemessen und in den entsprechenden Merkblättern erfasst werden.

IV. 8. Umweltaspekte in die „Good Manufacturing Practice“-Anforderungen bei der Produktion von Antibiotika und in die Handelsabkommen implementieren.

Die Produktion von Antibiotikawirkstoffen für den europäischen Markt, vor allem von Generika, befindet sich hauptsächlich im asiatischen Raum. Dort werden Umweltaspekte bei der Produktion bisher nicht oder nur wenig berücksichtigt. Daher sollten Emissionen von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen bei der Produktion von Wirkstoffen, als auch durch die „Formulierung“ von Arzneimittelfertprodukten in Deutschland, in der EU und in Drittländern gemessen und ggf. reduziert werden. Die Umweltemissionen sollten in die Richtlinien zur Guten Herstellungspraxis (GMP), also der Qualitätssicherung, eingeführt werden. Diese Anforderungen könnten letztendlich

auch in den Handelsabkommen mit Drittländern berücksichtigt werden. Diese Maßnahmen können verhindern, ARB und ARG, die durch die Produktion in Drittländern entstehen über Waren oder Tourismus in die EU bzw. Deutschland eingetragen werden.

V. OBERFLÄCHENGEWÄSSER/BADEGEWÄSSER/GRUNDWASSER

V. 1. Monitoring-Leitfäden und Bewertungskonzepte für das Monitoring von Antibiotikaresistenzen in Oberflächen- und Badegewässern entwickeln (falls Indikatorparameter nicht als ausreichend betrachtet werden).

Die Badegewässerrichtlinie enthält Indikatorparameter (*E. coli* und intestinale Enterokokken) für das Ausmaß von fäkalen Verunreinigungen. Da auch die meisten klinisch relevanten ARB aus fäkalen Verunreinigungen resultieren (entweder durch direkten Eintrag oder durch Erhöhung der Nährstoffkonzentration) geben diese Indikatorparameter auch einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von ARB. Ob darüber hinaus ein spezielles Monitoring von ARB in Badegewässern notwendig ist, muss nach Vorliegen der Ergebnisse aus HyReKa und den Ländermessprogrammen zu ARB in Badegewässern diskutiert werden.

V. 2. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in der Wasserrahmenrichtlinie aufnehmen.

Antibiotikawirkstoffe in Gewässern gelten als chemische Verschmutzung. Über die Festlegung von Umweltqualitätsnormen müssen diese Stoffe konti-

nuierlich beobachtet und reduziert werden. Zurzeit werden die erwähnten Antibiotikawirkstoffe Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin (siehe Kapitel 2) von den Bundesländern im Rahmen des Watch-List-Mechanismus der EU gemessen. Bisher gibt es aber für Deutschland und in der EU keinen Überblick über die Antibiotikaresistenzen in Gewässern. Daher muss die Oberflächengewässerverordnung (OGewV) auf nationaler Ebene und die Liste der „Prioritären Substanzen“ auf EU Ebene angepasst werden, damit relevante Stoffe regelmäßig gemessen und deren Konzentration reduziert werden.

V. 3. Antibiotikaresistenzen bei der Ableitung von Umweltqualitätsnormen berücksichtigen.

Antibiotikaresistenzen in Gewässern werden bisher nicht systematisch erfasst und statistisch ausgewertet. Die Wasserrahmenrichtlinie weist in ihren Zielen den Schutz des Wassers und den Schutz der menschlichen Gesundheit auf. Die menschliche Gesundheit kann z. B. durch den Konsum von Fischen, der Antibiotika oder Antibiotikaresistenzen enthält, beeinträchtigt werden. Daher sollte, bei der Ableitung von Umweltqualitätsnormen für Antibiotika, auch die deren Fähigkeit Resistenzen auszulösen, berücksichtigt werden.

V. 4. Den Eintrag von Antibiotikaresistenzen in Oberflächen- und Badegewässer z. B. durch Verbreiterung von Uferandstreifen, Ausweisung von Gewässerschutzzonen vermindern.

Der Eintrag von auf menschliche Aktivitäten zurückzuführende Antibiotikaresistenzen und Antibiotikaresistenzgenen, vor allem aus der Tierzucht in Gewässer kann auf lokaler Ebene bereits vermindert



werden, indem z. B. eine Verbreiterung von Uferrandstreifen erfolgt, die das Abwaschen (run-off) und den Abdrift bei der Gülleausbringung in Gewässer vermindern. Auch eine konsequente Ausweisung von Wasserschutzzonen auf regionaler Ebene ist eine mögliche Maßnahme zur Reduktion von Antibiotikaresistenz-Einträgen.

V. 5. Einen Schwellenwert für Antibiotika in der Grundwassergesetzgebung einführen.

Für das Grundwasser empfiehlt das UBA aus Vorsorgegründen einen Schwellenwert für Antibiotika analog zu den geltenden Grenzwerten für Pflanzenschutzmittel und Biozide auf nationaler und europäischer Ebene einzuführen. Damit wäre die rechtliche Grundlage für eine regelmäßige Kontrolle des Grundwassers und weitergehende Maßnahmen im Falle von Überschreitungen gesetzt.

VI. DÜNGER IN DER LANDWIRTSCHAFT

VI. 1. Die Ausbringung von Klärschlamm auf Böden verbieten und Klärschlamm zur Phosphorrückgewinnung nutzen (das verringert auch die Antibiotikabelastung in P-Rezyklatprodukten)

Durch die novellierte Klärschlammverordnung (AbfKlärV) wird künftig die direkte Nutzung des Klärschlammes zu Düngezwecken für große Kläranlagen mit mehr als 50.000 Einwohnerwerten (EW) verboten und gleichzeitig eine Phosphorrückgewinnung vorgeschrieben. Ab 2029 bzw. 2032 wird die bodenbezogene Verwertung von Klärschlamm aus Kläranlagen >100.000 bzw. >50.000 EW nicht mehr möglich sein. Kleinere Kläranlagen dürfen jedoch weiterhin bodenbezogen verwerten. Weiterführende Untersuchungen des Risikos der Klärschlamm Düngung sollten deshalb durchgeführt werden. Ein Forschungsprojekt des UBA zeigt, dass Phosphor-Rezyklate viel geringere Antibiotika und Arzneimittel-Rückstände aufweisen als der Ausgangsklärschlamm. Vor allem die thermische Phosphor-Rückgewinnung führt gleichzeitig zu einer Hygienisierung der Schlämme. Langfristig sollte daher auf den nationalen und EU-weiten vollständigen Ausstieg aus der bodenbezogenen Klärschlammverwertung hingewirkt werden.

VI. 2. Bedarfsgerechte Düngung – Düngedarfsermittlung basierend auf betriebs-eigenen Analysen (Bodenanalyse, Nährstoffgehalt im Wirtschaftsdünger)

Durch die Reduzierung der aufgetragenen Wirtschaftsdüngermengen können die Antibiotikafrachten in die Umwelt direkt gesenkt werden. Dies kann jedoch bei gleichbleibendem Ertragsniveau und ohne eine mineralische Ergänzungsdüngung nur über eine deutliche Steigerung der Düngeneffizienz von Wirtschaftsdüngern erreicht werden. Hierfür ist eine realistische und standortangepasste Düngedarfsermittlung zwingend erforderlich. Die Vorgaben in der novellierten Düngeverordnung sind dabei eine erste Grundlage, können aber an vielen Stellen noch angepasst werden. So sind bspw. betriebseigene Werte von Bodenanalysen und Messungen des Nährstoffgehaltes in den Wirtschaftsdüngern den Tabellenwerten unbedingt vorzuziehen. Maßnahmen zur Reduzierung der Düngermengen dienen indirekt dazu die Antibiotikafrachten in die Umwelt zu reduzieren. Je weniger Gülle ausgebracht wird, desto weniger Antibiotika gelangen in die Umwelt und laufen Gefahr dort unerwünschte Auswirkungen zu entfalten. Gegenwärtig gibt es in Deutschland gerade in den intensiven Tierhaltungsregionen massive N- und P-Überschüsse. Dies macht deutlich, dass hier in Teilen deutlich über den Pflanzenbedarf hinaus gedüngt wird. Eine weitere Verschärfung der Düngegesetzgebung kann daher nicht nur die Überdüngung reduzieren, sondern ebenfalls den Austrag von Antibiotika minimieren.

VI. 3. Eine verpflichtende Dokumentation der im Tierstall angewendeten Antibiotika und der als Futtermittel eingesetzten Co-Selektoren Zink und Kupfer über den jeweiligen Gülleproduktionszeitraum einführen.

Da die Resistenzentstehung und Verbreitung auch bei geringen Antibiotikakonzentrationen zu erwarten ist und durch Zink und Kupfer verstärkt wird, ist es vor allem wichtig zu wissen, welche Antibiotikawirkstoffe und welche Zink und Kupfergehalte in der Gülle vorhanden sind. Die Dokumentation der Antibiotikagehalte in der Gülle kann mit der bereits verpflichtenden Dokumentation zur Antibiotikaaanwendung in der Nutztierhaltung ohne weiteren Analyseaufwand gekoppelt werden. Konkret, sollte die gesamte Anwendungsmenge und Art der Antibiotikawirkstoffe zusammen mit der als Futtermittel eingesetzten Menge von Zink und Kupfer in den jeweiligen Betrieben über den Gülleproduktionszeitraum einer Gülletank-Ladung zusammengefasst dokumentiert werden. Dies könnte in der bereits verpflichtenden Dokumentation der Nährstoffgehalte (§3,4 und 10

der DüV) ergänzt werden und ist mit relativ geringem Aufwand möglich.

Die Verordnung über das Inverkehrbringen und Befördern von Wirtschaftsdüngern (die sogenannte Wirtschaftsdüngerverbringungsverordnung) regelt die Anforderungen und Grundsätze beim Inverkehrbringen von Wirtschaftsdüngern. Im Rahmen der zu dokumentierenden Gehaltsangaben der zu verbringenden Wirtschaftsdünger könnten so auch die Antibiotikagehalte in der Gülle erfasst werden. Weiter wäre es möglich den Kupfer- und Zinkgehalt in betriebsfremden, zugekauften Futtermitteln zu erfassen. Diese Dokumentation der Belastungssituation ist zudem wichtig, um das Mischen von, mit verschiedenen Antibiotikawirkstoffen belasteten Wirtschaftsdüngern, z. B. durch Zwischen-Lagerung oder der Verwendung in Biogasanlagen zu vermeiden, beziehungsweise an Hygienemaßnahmen zu knüpfen.

VI. 4. Die Information in Form von Güllielieferscheinen von der Güll eerzeugung, Transport bis zur Aufbringung auf Böden weitergeben.

Durch die Dokumentationspflicht könnte auch die eingesetzte Menge an Antibiotika, die Antibiotikawirkstoffe sowie die Zink und Kupfergehalte als Information, zusammen mit den bereits zu dokumentierenden anderen Gülleparametern (u. a. N- und P-Gehalt) in einem Güllielieferschein aufgenommen und über den Lebensweg der Gülle bis hin zur Anwendung auf den Boden weitergereicht werden. Dies erlaubt eine konkrete Überwachung der mit Antibiotika belasteten Wirtschaftsdünger, die überbetrieblich aufgebracht werden.

VI. 5. Leitfäden für Methoden und Bewertungskonzepten zur Überwachung und Überprüfung von hygienisch-mikrobiologischen Parametern bei Stallmist, Gülle, aus Gülle erzeugten Gärresten und Komposten sowie Klärschlämmen entwickeln

Bisher werden Gülle, Mist, Gärreste und Klärschlämme sowie Abwässer vor ihrem Einsatz als Wirtschaftsdünger in der Regel nicht auf Antibiotikarückstände, ARB und ARG überprüft. Vor dem Hintergrund der Kreislaufwirtschaft sollten kostengünstige und einfach zu handhabende Methoden zur Messung von Antibiotika, ARB und ARG entwickelt, gesetzlich festgelegt und konkrete Parameter überwacht werden. Besonders bedenklich sind z. B. kontinuierliche Systeme bei der Güll elagerung oder auch in Biogasanlagen. In diese wird Gülle über lange Zeiträume zu

und abgeführt ohne das System komplett zu leeren. Somit ist die Bildung und Ausbreitung eines Reservoirs von multi-resistenten Bakterien möglich. Die Bildung von Antibiotikaresistenzen in mit belasteter Gülle betriebenen Biogasanlagen sollte ebenfalls regelmäßig überwacht werden.

VII. BÖDEN

VII. 1. Die Verbreitung von Antibiotikarückständen und antibiotikaresistenter Bakterien in den Ackerböden bundesweit durch Erhebungen an ausgewählten Standorten untersuchen und Vorsorge- und ggf. Grenzwerte für Antibiotika sowie Zink und Kupfer in Böden definieren.

Obwohl es Nachweise für Wirkungen von Antibiotika auf Bodenorganismen und deren Leistungen sowie die strukturelle Zusammensetzung der Bodenorganismen gibt (Thiele Bruhn 2005), ist die derzeitige Datenbasis für die Ableitung von Umweltqualitätsnormen oder Vorsorgewerten im Rahmen der Bundesbodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) für Antibiotikarückstände in Böden nicht ausreichend. Daher sollten ausgewählte Standorten mit regelmäßiger ausgewiesener Klärschlamm- und Güllausbringung untersucht werden, bei denen zusätzlich bekannte Ko-Faktoren für die Bildung von Resistenzen auftreten. Damit können in einem nächsten Schritt geeignete Maßnahmen ab- und eingeleitet werden, wie das Verbot von Gülle- und Klärschlammabbringung an besonders auffälligen Standorten.

Vorsorgewerte für Antibiotikakonzentrationen in Gülle sollten entwickelt werden, um eine sogenannte „Aufkonzentration“ von meist langlebigen Antibiotikarückständen in Böden im Laufe wiederholter Begüllung zu verhindern. Denkbar wäre die Ableitung eines Summenparameters auf der Grundlage von Indikatorsubstanzen für einzelne Antibiotikawirkstoffgruppen, die entsprechend ihrer Wirkungsintensität über Toxizitätsäquivalente in die Summenbildung eingehen sollten. Zudem fördert auch der Eintrag von als Futtermittelzusatzstoffen verwendete Zink und Kupfer über die Gülle in den Boden, den Selektionsdruck und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen. Da Zink und Kupfer sehr lange im Boden verbleiben, ist es sinnvoll auch Obergrenzen für die Aufbringung von Zink und Kupfer auf Böden zu definieren, um eine Anreicherung dieser Stoffe zu vermeiden.

4.3 Zusammenfassung Handlungsoptionen

Im Folgenden werden die Handlungsoptionen aus Kapitel 4.3 für die Reduzierung des Umwelteintrags von Antibiotikawirkstoffen und von Antibiotikaresistenzen in einer Tabelle zusammengefasst. Neben den nicht gesetzlichen Maßnahmen sind auch Maßnahmen auf gesetzlicher Grundlage aus UBA Sicht sehr wichtig. Der gesetzliche und zeitliche Rahmen, als auch die notwendigen Akteure sind für die jeweilige Maßnahme in der Tabelle benannt.

Aufgrund der Relevanz und Dringlichkeit des Themas sollten möglichst viele Handlungsoptionen dieser Zusammenstellung gemeinsam ergriffen werden, um die weitere Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt möglichst zu vermeiden bzw. zu begrenzen.

Tabelle 1

Maßnahmen zur Reduktion des Umwelteintrags von Antibiotikawirkstoffen (AB), Antibiotikaresistenzen (AR) aus Human (HAM)- und Tiermedizin (TAM)

Handlungsoption	Minde- rungs- ziel/ Einträge von	HAM oder TAM	Gesetzlicher Hintergrund	zeitlicher Wirk- horizont*	Akteur
I. 1. Prävention Der Einsatz von Antibiotika sollte auf das medizinisch notwendige Maß begrenzt werden. Dazu ist eine noch bessere Aufklärung und Information in der Human- und Tiermedizin nötig.	AW, AR	HAM, TAM		kurzfristig	Ärztin/Arzt Tierärztin/ Tierarzt
I. 2. Prävention Eine artgerechtere Tierhaltung kann helfen, Krankheiten zu vermeiden. Darreichungsformen sollten gewählt werden, die die Antibiotika-Rückstände in Ausscheidungen verringern.	AW	TAM		kurzfristig	Landwirtin/ Land-wirt Tierärztin/ Tierarzt
II. 1. Kommunikation Ärzte, Apotheker, Tierärzte, Landwirte müssen adressatengerecht zu Antibiotika in der Umwelt informiert und aufgeklärt werden.	AW	HAM, TAM		kurz – mit- telfristig	EU, national, regional
II. 2. Kommunikation Kampagnen zur richtigen Entsorgung von Antibiotikaresten nötig.	AW	HAM, TAM		kurz- mittel- fristig	EU, national, regional
III. 1. Zulassung Bewertungsmethoden und -maßstäbe für Antibiotika und Antibiotikaresistenzen entwickeln und implementieren.	AW, AR	HAM, TAM	2001/82/EG 2001/83/EG (EC) No 726/2004 AMG	mittelfristig	EU
III. 2. Zulassung Eine Risikobewertung der Resistenzentstehung im Rahmen der Nachmarktkontrolle (Pharmakovigilanz) von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in Human- und Tierarzneimitteln entwickeln und implementieren.	AR	HAM, TAM	2001/82/EG 2001/83/EG (EC) No 726/2004 AMG	mittelfristig	EU

Handlungsoption	Minde- rungs- ziel/ Einträge von	HAM oder TAM	Gesetzlicher Hintergrund	zeitlicher Wirk- horizont*	Akteur
III. 3. Zulassung Umweltdaten aus der Zulassung von Antibiotika veröffentlichen	AW	HAM, TAM	2001/82/EG 2001/83/EG (EC) No 726/2004 AMG	kurz- mittel- fristig	EU
III. 4. Zulassung Eine substanz-basierte Umweltbewer- tung für Antibiotika (Monographien) entwickeln und die abgestimmten End- punkte veröffentlichen	AW	HAM, TAM	2001/82/EG 2001/83/EG (EC) No 726/2004 AMG	kurz- mittel- fristig	EU
III. 5. Zulassung Einbeziehen von Umweltaspekten in die Nutzen-Risiko Abwägung bei der Zulas- sung von Antibiotika für die Humanmedi- zin einführen.	AW, AR	HAM	2001/83/EG (EC) No 726/2004 AMG	mittelfristig	EU
IV 1. Kläranlagen Hotspots der Einleitung von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen identifizieren.	AW, AR	HAM			
IV. 2. Kläranlage Monitoringleitfäden entwickeln, um die Einleitung von Antibiotika und Antibio- tikaresistenzen in die kommunalen und industriellen Abwässer besser kontrol- lieren zu können.	AW	HAM	91/271/EWG 2010/75/EU AbwV	mittelfristig	EU, national
IV 3. Kläranlage Antibiotikarückstände und Antibiotika- resistenzen adäquat in den abwasser- rechtlichen Vorschriften adressieren.	AW, AR	HAM, TAM	91/271/EWG 2010/75/EU AbwV	mittelfristig	EU, national
IV. 4. Kläranlage Bewertungskriterien und Qualitätsmerk- male der Reinigungsleistung und der Ablaufqualität von kommunalen und ggf. industriellen Kläranlagen erweitern.	AW	HAM, TAM	91/271/EWG 2010/75/EU AbwV	mittel-, langfristig	EU, national
IV 5. Kläranlage Technik bei kommunalen Kläranlagen verbessern.	AW, AR	HAM, TAM	91/271/EWG 2010/75/EU AbwV	mittel-, langfristig	EU, national
IV. 6. Kläranlage Produktionsstandorte zusammenstellen und Produktionsemissionen untersuchen.	AW	HAM, TAM	2010/75/EU AbwV	mittelfristig	Internatio- nal, EU
IV. 7. Kläranlage Das Merkblatt zur besten verfügbaren Technik zur Herstellung organischer Feinchemikalien (OFC) bzw. relevante Merkblätter überarbeiten und bezüglich der Emissionen aus der Antibiotikapro- duktion erweitern.	AW	HAM, TAM	2010/75/EU	mittelfristig	EU

Handlungsoption	Minderungsziel/ Einträge von	HAM oder TAM	Gesetzlicher Hintergrund	zeitlicher Wirk- horizont*	Akteur
IV. 8. Kläranlage Umweltaspekte in die „Good Manufacturing Practice“-Anforderungen bei der Produktion von Antibiotika und in die Handelsabkommen implementieren.	AW	HAM, TAM	2001/82/EG 2001/83/EG (EC) No 726/2004 2003/94/EG 1991/412/EWG	mittelfristig	EU
V. 1. Gewässer Monitoring-Leitfäden und Bewertungskonzepte für das Monitoring von Antibiotikaresistenzen in Oberflächen- und Badegewässern entwickeln.	AR	HAM, TAM	2008/105/EG OGewV Badegewässer-VO	mittelfristig	EU, national
V. 2. Gewässer Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in die Liste der Wasserrahmenrichtlinie aufnehmen.	AW, AR	HAM, TAM	2000/60/EG 2013/39/EU OGewV	mittelfristig	EU, national
V. 3. Gewässer Antibiotikaresistenzen bei der Ableitung von Umweltqualitätsnormen berücksichtigen.	AR	HAM, TAM	2000/60/EG 2013/39/EU OGewV	mittelfristig	EU, national
V. 4. Gewässer Den Eintrag von Antibiotikaresistenzen in Oberflächen- und Badegewässer vermindern (z. B. durch Verbreiterung von Uferrandstreifen, Ausweisung von Gewässerschutzzonen).	AR	HAM, TAM		kurz- mittelfristig	regional, kommunal
V. 5. Gewässer Einen Schwellenwert für Antibiotika in der Grundwassergesetzgebung einführen.	AW	HAM, TAM	2006/118/EG GrwV	mittelfristig	EU, national
VI. 1. Landwirtschaft Die Ausbringung von Klärschlamm auf Böden verbieten, Klärschlamm zur Phosphorrückgewinnung nutzen.	AW, AR	HAM	86/278/EEC AbfKlärV	mittelfristig	National, EU
VI. 2. Landwirtschaft Bedarfsgerechte Düngung – Düngedarfsermittlung basierend auf betriebseigenen Analysen (Bodenanalyse, Nährstoffgehalt im Wirtschaftsdünger).	AW	TAM	(EG) Nr. 162/2007 DüV	mittelfristig	EU, national
VI. 3. Landwirtschaft Eine verpflichtende Dokumentation der im Tierstall angewendeten Antibiotika und der als Futtermittel eingesetzten Ko-Selektoren Zink und Kupfer über den jeweiligen Gülleproduktionszeitraum einführen.	AW, AR	TAM	(EG) Nr. 162/2007 DüV DüngG	kurzfristig	EU, national

Handlungsoption	Minde- rungs- ziel/ Einträge von	HAM oder TAM	Gesetzlicher Hintergrund	zeitlicher Wirk- horizont*	Akteur
VI. 4. Landwirtschaft Die Information in Form von Gülle- liefererschein von der Gülleerzeugung, Transport bis zur Aufbringung auf Böden weitergeben.	AW, AR	TAM	(EG) Nr. 162/2007 DüV	mittelfristig	EU, national
VI. 5. Landwirtschaft Leitfäden für Methoden und Bewer- tungskonzepten zur Überwachung und Überprüfung von hygienisch-mikrobio- logischen Parametern bei Stallmist, Gülle, aus Gülle erzeugten Gärresten und Komposten, sowie Klärschlämmen entwickeln.	AW, AR	TAM	(EG) Nr. 162/2007 DüV	mittelfristig	EU, national
VII. 1. Boden Die Verbreitung von Antibiotikarückstän- den und antibiotikaresistenter Bakterien in den Ackerböden bundesweit durch Erhebungen an ausgewählten Standor- ten untersuchen und – Vorsorge- und ggf. Grenzwerte für Antibiotika sowie Zink und Kupfer in Böden im Hinblick auf die Beeinträchtigung von Bodenfunktio- nen definieren.	AW, AR	HAM, TAM	BBodSchV	mittelfristig	national

*zeitlicher Wirkhorizont: kurzfristig < 5 Jahre, mittelfristig < 10 Jahre, langfristig > 10 Jahre

Literaturverzeichnis

- Arvanitidou, M., Katsouyannopoulos, V., Tsakris, A. (2001): Antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from coastal bathing waters. *Journal of Medical Microbiology* 50: 1001–1005
- Bartelt-Hunt, S., Snow, D. S., Damon-Powell, T. & D. Miesbach (2011): Occurrence of steroid hormones and antibiotics in shallow groundwater impacted by livestock waste control facilities. *Journal of Contaminant Hydrology* 123, 94–103.
- Beek, T., Weber F.-A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2016): Critical Review: Pharmaceuticals in the environment – global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(4): 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
- Bengtsson-Palme, J., Larsson, D.G.J. (2016): Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*. 86:140–149
- Bergmann, A.; Fohrmann, R.; Weber F.A.; et al. (2010): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes FKZ 360 14 013; 2010.
- Bhullar, (2012): Bhullar K., Waglechner N., Pawlowski A., Koteva K., Banks E.D., et al. (2012). Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 7:e34953.
- BIO Intelligence Service (2013): Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers.
- BLAC (2003): Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK), Hrsg.: Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit, 19./20. November, Hamburg.
- BMU/UBA (Hrsg.) (2017): Policy-Paper Empfehlungen des Stakeholder-Diologs »Spurenstoffstrategie des Bundes« an die Politik zur Reduktion von Spurenstoffeinträgen in die Gewässer. Verfasser: Hillenbrand, T.; Tettenborn, F.; Blosser, M.; Bonn: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit/Dessau. http://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Download_PDF/Binnengewasser/spurenstoffstrategie_policy_paper_bf.pdf.
- Chee-Sanford, J.C.; Mackie, R. I.; Kokie, S.; Krapac, I.; Maxwell, S.; Lin, Y.; Aminov, R. I. (2009): Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genetic determinants during manure storage, treatment, and land application. *Journal of Environmental Quality*. 38(3):1086–1108.
- Christou, A, Agüera, A., Bayona, J. M., et al. (2017a): 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 Research*, Volume 123, pg 448–467.
- Christou, A., Karaolia, P., Hapeshi, E., et al. (2017b): Long-term wastewater irrigation of vegetables in real agricultural systems: concentration of pharmaceuticals in soil, uptake and bioaccumulation in tomato fruits and human health risk assessment, *Water Research*, Volume 109, pg 24–34.
- Cuny C, Köck R, Witte W (2013): Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 303 (6–7), 331–337. (<https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG13/LA-MRSA.html>).
- D’Costa, 2011, D’Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W., Wright G.D. (2006). Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311:374–7.
- Deutscher Bundestag, (2018): Unser Wasser vor multiresistenten Keimen schützen. BT-Drucksache 19/1159. https://www.bundestag.de/blob/558968/3cc3e5e3f9e5bf712d774a6f755a0499/19-16-64-a_anhoerung_multiresistente_keime_dr_issa_nafo-data.pdf.
- EMA 2006 European Medicines Agency 2006 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMA/CHMP/SWP/4447/00.
- Fatta-Kassinos, D., Kalavrouziotis, I.K., Koukoulakis, P.H. et al. (2011): The risks associated with wastewater reuse and xenobiotics in the agroecological environment, *Science of The Total Environment*, Volume 409, Issue 19, pg. 3555–3563.
- Friese, A., Schulz, J., Hoehle, L., Fetsch, A., Tenhagen, B.-A., Hartung, J. (2012): Occurrence of MRSA in air and housing environment of pig barns. *Veterinary Microbiology* 158 (2012) 129–135.
- Gaze W.; Depledge, M. (2017) Antimicrobial Resistance: Investigating the Environmental Dimension UN Environment Frontiers 2017 Report: Emerging Issues of Environmental Concern: 12–20.
- Ghosh, S.; LaPara, T. M. (2007): The effects of subtherapeutic antibiotic use in farm animals on the proliferation and persistence of antibiotic resistance among soil bacteria. *The ISME Journal*, 1:191–203.

- Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilbäck, C., Sandergrén, L., Hughes, D., Andersson, D.I. (2011): Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. *PLoS Pathogens* 7 (7): e1002158: 1–9.
- Hammesfahr, U. et al. (2011b): Effects of sulfadiazine-contaminated fresh and stored manure on a soil microbial community. *European Journal of Soil Biology*, 47:61–68.
- Hamscher, G. & S. Mohring (2012): Tierarzneimittel in Böden und in der aquatischen Umwelt.- Chemie Ingenieur Technik 2012, 84, No. 7, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim pp. 1052–1061.
- Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Sczesny, S., Nau, H., & Hartung, J. (2003). Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm: a new source of health hazard for farmers?. *Environmental Health Perspectives*, 111(13), 1590.
- Hamscher, G., Pawelzick, H., Höper, H., Nau, H. (2005): Tierarzneimittel in Böden – eine Grundwassergefährdung? In: Arzneimittel in der Umwelt. Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt; Umweltbundesamt (Hrsg.), Texte 29/05, 175–184.
- Hannappel, S., Groeneweg, J. & S. Zühlke (2014a): Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte.- Texte 27/2014, Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, Forschungskennzahl 3711 23 225, UBA-FB 001897, Hrsg.: Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau.
- Hannappel, S., Köpp, C. & S. Zühlke (2016): Aufklärung der Ursachen von Tierarzneimittelfunden im Grundwasser – Untersuchung eintragsgefährdeter Standorte in Norddeutschland. FKZ 3714232100, Berlin, download: www.umweltbundesamt.de/publikationen/aufklaerung-der-ursachen-von-tierarzneimittelfunden.
- Heberer, Th., Zühlke, S., Fanck, B. (2004): Arzneimittelrückstände in der aquatischen Umwelt.- LaborPraxis, 28(3), 16–21.
- HELCOM, (2017): Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. Baltic Sea environment Proceedings No 149, Emerging Pollutants in Water Series, UNESCO.
- Hembrock-Heger, A., Nießner, M. & R. Reupert (2011): Tierarzneimittel in landwirtschaftlich genutzten Böden und oberflächennahem Grundwasser in NW. *Bodenschutz*, 4 2011, S. 100–104.
- Hegreness, M., Shores, N., Damian, D., Hartl, D., Kishony R (2008): Accelerated evolution of resistance in multidrug environments. *PNAS*. 105 (37):13977–13981.
- HIRSCH, R; TERNES, T; HABERER, K; MEHLICH, A; BALLWANZ, A; KRATZ, KL (1998): Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 815:213–223.
- Höper, H., Kues, J., Nau, H., Hamscher, G. (2002): Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden. *Bodenschutz* 4:141–148.
- <http://www.hyreka.net/>
- Jechalke, Heuer, Siemens, Amelung, Smalla (2014): Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. *Trends in Microbiology*, Volume 22, Issue 9, Pages 536–545.
- Kinney, C. A., Furlong, E. T., Werner, S. L. et al (2006): Presence and distribution of wastewater-derived pharmaceuticals in soil irrigated with reclaimed water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25: 317–326.
- 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.
- Kreuzig, R., Kullmer, C., Matthies, B., Plaga, B., Dieckmann, H., Hölte, S. (2005): Verhalten von in der Umwelt vorkommenden Pharmaka und ihren Metaboliten in Modelltestsystemen „Modellsystem Boden“; Umweltbundesamt, Texte 11/05, Forschungsbericht 201 67 401/02, 2005.
- Küster, A., Lehmann, S., Hein, A., Schönfeld, J., (2013). Antibiotika in der Umwelt – Wirkung mit Nebenwirkung. UMID: Umwelt und Mensch – Informationsdienst (1): 18–28.
- Larsson et al. 2014. Larsson DGJ. 2014 Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0571>.
- Leonard, A.F.C., Zhang, L.; Balfour A.J., Garside R., Gaze (2015): Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environment International*. 82: 92–100
- Lübbert, C., Baars, C., Dayakar, A., Lippmann, N., Rodloff, A.C., Kinzig, M., Sörgel F. (2017). Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. 45(4), 479–491.
- Ma, T. et al. (2016): Effects of different concentrations and application frequencies of oxytetracycline on soil enzyme activities and microbial community diversity. *European Journal of Soil Biology*, 76:53–60.

- Ma, Y., Li, M., Wu, M., Li, Z., Liu, X. (2015): Occurrences and regional distributions of 20 antibiotics in water bodies during groundwater recharge. *Science of the Total Environment* 518–519 (2015) 498–506.
- Marti, E.; Variatza, E.; Balcazar, J. L. (2014): The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, 22 (1): 36–41.
- McEachran, A. D., Blackwell, B. R., Hanson, J. D., Wooten, K. J., Mayer, G. D., Cox, S. B., & Smith, P. N. (2015). Antibiotics, bacteria, and antibiotic resistance genes: aerial transport from cattle feed yards via particulate matter. *Environmental Health Perspectives*, 123(4), 337.
- NLWKN (2016): Tierarzneimittelwirkstoffe im Grundwasser Niedersachsens, landesweite Bestandsaufnahme 1. und 2. Halbjahr 2015. NLWKN-Betriebsstelle Hannover-Hildesheim (unveröff.).
- O'Dwyer J., Hynds P., Pot M., Adley C.C., Ryan M.P. (2017): Evaluation of levels of antibiotic resistance in groundwater-derived *E. coli* isolates in the Midwest of Ireland and elucidation of potential predictors of resistance. *Hydrogeology Journal*. 25 (4): 939–951.
- Ohlsen, K.; Ternes, T.; Werner, G.; Wallner, U.; Löffler, D.; Ziebuhr, W.; Witte, W.; Hacker, J. (2003): Impact of antibiotics on conjugational resistance gene transfer in *Staphylococcus aureus* in sewage. *Environmental Microbiology* 5 (8).
- Pietsch, M., Schleusner, Y., Müller, P. (2015): Risikoanalyse der bodenbezogenen Verwertung kommunaler Klärschlämme unter Hygieneaspekten. Dessau-Roßlau 2015. Umweltbundesamt. 96/2015.
- Pina, B., Bayona, J.M., Christou, A. et al. (2018): On the contribution of reclaimed wastewater irrigation to the potential exposure of humans to antibiotics, antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes – NEREUS COST Action ES1403 position paper, *Journal of Environmental Chemical Engineering*.
- Pinnekamp, J., Palmowski, L. und Kümmerer, K. (Hrsg.) (2015): Abwasser aus Einrichtungen des Gesundheitswesens – Charakterisierung, Technologien, Kommunikation und Konzepte, Gesellschaft zur Förderung der Siedlungswasserwirtschaft an der RWTH Aachen (Untersuchte Einrichtungen: allgemeines Krankenhaus mit Kliniken mit orthopädischem, chirurgischem und onkologischem Schwerpunkt, einer psychiatrischen Fachklinik und einem Pflege- und Betreuungsheim).
- Ratsak C, Barbara G, Sebastian Z, Delschen T (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. Umweltbundesamt, Wien.
- Schröder H (2011): Hände weg von der eisernen Reserve. In: *Gesundheit und Gesellschaft* 2011 (Ausgabe 7-8): 21–26.
- Schulz, J., Frieze, A., Klees, S., Tenhagen, B.-A., Fetsch, A., Rösler, U., Hartung, J. (2012): Longitudinal Study of the Contamination of Air and of Soil Surfaces in the Vicinity of Pig Barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Appl. Environ. Microbiol.* August 2012 vol. 78 (16).
- Sengeløv, G., Agersø, Y., Halling-Sørensen, B., Baloda, S.B., Andersen, J.S., Jensen, L.B. (2002). Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. *Environment International* 28:587–95.
- Stahl, J., Zessel, K., Schulz, J., Finke, J. H., Müller-Goymann, C. C., & Kietzmann, M. (2016). The effect of miscellaneous oral dosage forms on the environmental pollution of sulfonamides in pig holdings. *BMC veterinary research*, 12(1), 68.
- Tenhagen, B.A., Werner, N., Käsbohrer, A., Kreienbrock, L. (2018). Transmission pathways for resistant bacteria between animals and humans: antibiotics resistance in the One Health context. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:515–21.
- Ternes et al. 2017. Anthropogene Spurenstoffe, Krankheitserreger und Antibiotikaresistenzen im Wasserkreislauf. DWA Themen.
- Ternes T.A., Bonerz, M., Herrmann, N. et al. (2007): Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances, *Chemosphere*, Volume 66, Issue 5, 2007, pg. 894–904.
- Thiele-Bruhn, S. (2003); Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – A review; *J. Plant Nutr. Soil Sci.* 166, 2003, 145–167.
- Thiele-Bruhn, S. (2018 in preparation): Environmental risks from mixtures of antibiotic pharmaceuticals in soils – a literature review. *Laufendes Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes*, Projekt-Nr. 92954.
- Thiele-Bruhn, S., Beck, I.C. (2005): Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere*, 59:457–465.
- Toth, J.D., Feng, Y., Dou, Z. (2011): Veterinary antibiotics at environmentally relevant concentrations inhibit soil iron reduction and nitrification. *Soil Biology and Biochemistry*, 43:2470–2472.

- Umweltbundesamt (2016): Pharmaceuticals in the Environment – Make ideas work. Key measures to reduce pharmaceuticals' emissions. 7 S. Positionspapier 09/2016. <https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/pharmaceuticals-in-the-environment-make-ideas-work>.
- Umweltbundesamt (2017): Arznei für Mensch und Umwelt? Umsetzung der Empfehlungen des Handbuches Kommunikationsstrategien zur Schärfung des Umweltbewusstseins im Umgang mit Arzneimitteln – ein Beitrag zum nachhaltigen Umgang mit Arzneimitteln. Texte/18/2017. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2017-03-07_texte_18-2017_nachhaltiger-umgang-arzneimittel.pdf.
- Umweltbundesamt (2018): Empfehlungen zur Reduzierung von Mikroverunreinigungen in den Gewässern. 60 S. Positionspapier 04/2018. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/organische-mikroverunreinigungen-in-gewaessern>.
- Umweltbundesamt (2018): Hygienische Risiken bei der landwirtschaftlichen Verwertung von Klärschlamm durch die Aufnahme von Infektionserregern in Kulturpflanzen. Umwelt&Gesundheit 03/2018. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2018-06-21_umwelt-und-gesundheit_03-2018_hygienische-risiken-klarschlamm.pdf.
- VICH International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2000): Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) – Phase I. VICH GL 6. Ecotoxicity Phase I.
- VICH International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2004): Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II Guidance. VICH GL 38. Ecotoxicity Phase II.
- Vidaurre, R., Lukat, Ilg, Y., Petersen, B., Hannappel, S., Möller, K., Steinhoff-Wagner, J.E. A. 2017. Konzepte zur Minderung von Arzneimittelinträgen aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung in die Umwelt. Umweltbundesamt: Dessau-Roßlau (<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/konzepte-zur-minderung-von-arzneimittelintraegen>).
- Wallmann, J., Bender, A., Bode, C., Köper, L., M., Heberer, T. (2017). Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2016. Deutsches Tierärzteblatt (12) 65; 1650–1659.
- Westphal Settele K, Konradi S. Balzer F., Schönfeld, J., R. Schmithausen. Die Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen – ein wachsendes Problem für die öffentliche Gesundheit?, Bundesgesundheitsblatt (2018) 61: 533.
- WHO: Microbial Aspects. Drinking Water Guidelines, S. 139–139a, 2017, 4. Auflage.
- Winckler, C., Engels, H. Hund-Rinke K., Luckow, T., Simon, M., Steffens G. (2004): Verhalten von Tetracyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden; Umweltbundesamt, Texte 44/04, Forschungsbericht 200 73 248.
- Xiangang Hu, Qixing Zhou, Yi Luo (2010): Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. Environmental Pollution, Volume 158, Issue 9, Pages 2992–2998.
- Yang, J.F. et al. (2012): Biological degradation and microbial function effect of norfloxacin in a soil under different conditions. Journal of Environmental Science and Health – Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 47:288-295.

Liste von am UBA durchgeführten Forschungsprojekten

FKZ 201 61 211:

Nachweis der Übertragung Antibiotika-resistenter Bakterien und ihrer Resistenzgene auf den Menschen über verschiedene Umweltmedien wie pflanzliche Nahrungsmittel oder Oberflächenwasser in Badegewässern (2001–2003).

FKZ 3711 71 240:

Risikoanalyse der bodenbezogenen Verwertung kommunaler Klärschlämme unter Hygieneaspekten. (2011–2014)

FKZ 3712 61 209:

Hygienische Risiken bei der landwirtschaftlichen Verwertung von Klärschlamm durch die Aufnahme von Infektionserregern in Kulturpflanzen (2012–2016).

FKZ 3717 34 342 0:

Erarbeitung anspruchsvoller Standards für die mittelfristige Fortführung der bodenbezogenen Verwertung von Klärschlämmen aus Abwasserbehandlungsanlagen mit kleiner Ausbaugröße (2017–2019).

FKZ 3711 63 423:

Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen in Mikroorganismen unter umweltrelevanten Arzneimittel-Konzentrationen, Berücksichtigung dieser Umweltwirkung bei der Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln (2011–2013).

FKZ 3713 63 402:

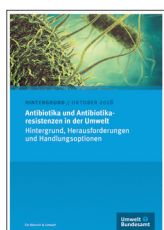
Antibiotika-Resistenzentwicklung als Endpunkt in der Umweltrisikobewertung antibiotischer Wirkstoffe; experimentelle Methodenüberprüfung (2013–2017).

Project No. 92954:


Literaturstudie zum Umweltrisiko durch Antibiotikagemische in Böden (2017–2018).

FKZ 3715 33 4010:

Untersuchung von Arzneimittelrückständen in Klärschlämmen mit besonderem Schwerpunkt auf Recycling-Produkten der Phosphorrückgewinnung. (2015–2018).



► **Unsere Broschüren als Download**
Kurzlink: bit.ly/2dowYYI

 www.facebook.com/umweltbundesamt.de
 www.twitter.com/umweltbundesamt
 www.youtube.com/user/umweltbundesamt
 www.instagram.com/umweltbundesamt/