

# Antibiotika: Kehrseite der Medaille

**In der Human- und Veterinärmedizin breit eingesetzte Antibiotika sind heute in Schweizer Abwässern und Gewässern nachweisbar. An der EAWAG durchgeführte Untersuchungen zeigen die unterschiedlichen Eintragspfade von Human- und Veterinärantibiotika in die aquatische Umwelt auf: Humanantibiotika findet man im Ablauf der Kläranlagen und in tieferen Konzentrationen auch in Oberflächengewässern. Sie werden in der Abwasserreinigung nicht vollständig entfernt und gelangen so in die Gewässer. Veterinärantibiotika dagegen findet man kaum in Kläranlagenabläufen, wohl aber in bestimmten Oberflächengewässern. Sie werden mit den tierischen Exkrementen und der Gülle direkt von den Feldern in die Gewässer geschwemmt. Noch unklar ist, welche Auswirkungen Antibiotika auf die aquatischen Ökosysteme und den Menschen – insbesondere im Hinblick auf die Verbreitung von Resistenzen – haben.**

Pharmazeutika werden über die Ausscheidungen von Mensch und Tier und durch unsachgemässe Entsorgung in die aquatische Umwelt eingetragen. Dabei müssen die Eintragswege von Human- und Veterinärpharmazeutika unterschieden werden (Abb. 1). Humanpharmazeutika gelangen über die Abwasser privater Haushalte und Spitäler zunächst in die Abwasserreinigungsanlagen (ARA). Dort werden sie während der Abwasserreinigung jedoch nicht vollständig entfernt und erreichen so die Oberflächengewässer. Dagegen werden Veterinärpharmaka durch tierische Exkremente oder

Gülle auf die Felder ausgetragen und von dort direkt in die Oberflächengewässer abgeschwemmt oder sickern durch den Boden in das Grundwasser. In der Regel kommen Pharmazeutika in recht geringen Konzentrationen in den Gewässern vor. Trotzdem stellt sich die Frage, ob Pharmazeutikaspuren ein Risiko für die Gewässerökosysteme darstellen. Antibiotika sind dabei von besonderem Interesse, denn momentan ist schwer abzuschätzen, ob ihr Vorkommen in Gewässern zu einer Ausbreitung von Resistenzen in potenziell humanpathogenen Mikroorganismen beiträgt.

therapeutische Antibiotikaanwendung für Einzeltiere um 27% auf 21,6 Tonnen zugenommen. Die Menge der Humanantibiotika, die in der Schweiz gebraucht wird, ist seit 1992 mit etwa 34 Tonnen konstant geblieben. Den grössten Anteil mit ca. 18 Tonnen im Jahr 1997 stellen die  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, zu denen die Penicilline und Ampicilline gehören, gefolgt von den Sulfonamiden mit 5,5 Tonnen, den Makroliden mit 4,3 Tonnen und den Fluorochinolonen mit 3,9 Tonnen. Angesichts dieser Zahlen ist die Beurteilung der tatsächlich in die Umwelt gelangenden Antibiotikamengen ein wichtiger Ansatzpunkt. Erste Studien in Deutschland und den USA konnten Spurenkonzentrationen von Antibiotika in Oberflächengewässern nachweisen [4–6]. Wie aber sieht die Situation in der Schweiz aus? Dieser Frage ist die EAWAG nachgegangen. Da  $\beta$ -Laktam-Antibiotika relativ rasch chemisch abgebaut werden, konzentriert sich die EAWAG auf Sulfonamide, Makrolide und Fluorochinolone. In der vorliegenden Studie ging es um die Erarbeitung von Stoffflussanalysen, die das Verhalten der Antibiotika in der Abwasserreinigung und deren Eintrag in die Gewässer charakterisieren. Dafür mussten zuerst analytische Methoden zum Nachweis der einzelnen Antibiotika entwickelt werden.

## Sulfonamid- und Makrolidantibiotika

Die Konzentration der Sulfonamid- und Makrolidantibiotika wurde sowohl im gereinigten Ablauf (Tagesmischproben) von vier Kläranlagen im Kanton Zürich bestimmt als auch stichprobenartig in verschiedenen Fließgewässern und Seen in den Kantonen Zürich und Luzern gemessen. Der Nachweis der Antibiotika erfolgte mit einer Methode, die auf Festphasenextraktion und Flüssigchromatographie mit direkt gekoppelter Massenspektrometrie beruht. Abbildung 2 zeigt die gefundenen Konzentrationsbereiche. Auffällig ist, dass die Konzentration des Veterinärantibiotikums Sulfamethazin in den Kläranlagenabläufen niedriger ist als in den Oberflächengewässern, was darauf

## Antibiotikaverbrauch in der Schweiz

In der Schweiz wurden im Jahr 1997 ungefähr 90 Tonnen Antibiotika (einschliesslich Sulfonamide) eingesetzt, 38% davon in der Humanmedizin und 62% in der Veterinärmedizin [1–3]. In der Veterinärmedizin werden Antibiotika als antimikrobielle Leistungsförderer, Medizinalfutter und therapeutische Antibiotika für Einzeltiere gebraucht. Allerdings ist der Verbrauch von antimikrobiellen Leistungsförderern in der Schweiz aufgrund des Verbotes im Jahr 1999 fast auf null zurückgegangen [3]. Auch die Antibiotikamenge im Medizinalfutter verzeichnet bis zum Jahr 2000 eine Reduktion um 33% auf 17,3 Tonnen. Hingegen hat die

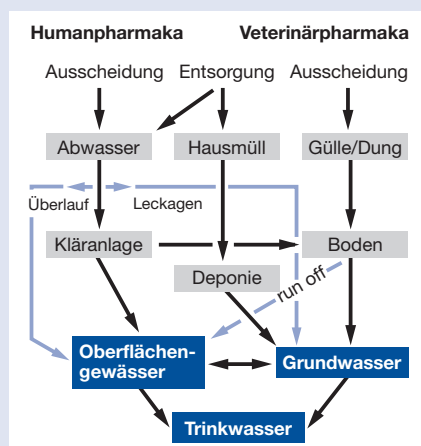


Abb. 1: Human- und Veterinärpharmaka gelangen über unterschiedliche Wege in das Wasser.

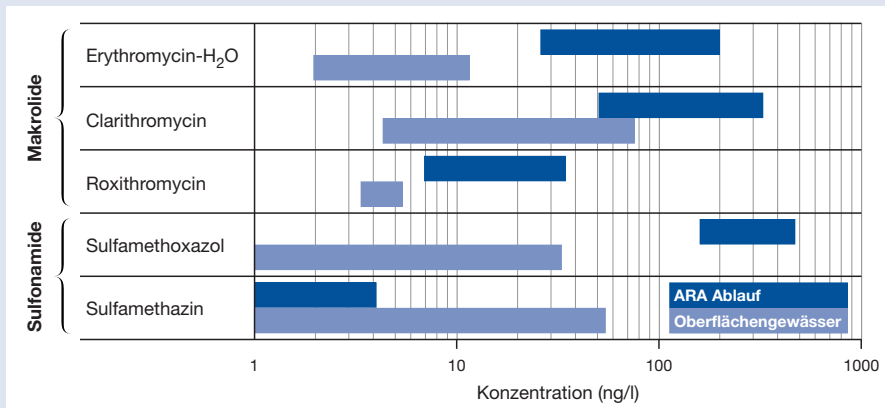


Abb. 2: Sulfonamid- und Makrolidkonzentrationen in Kläranlagenabläufen und in Oberflächengewässern der Kantone Zürich und Luzern.

hindeutet, dass Veterinärantibiotika direkt aus den tierischen Exkrementen und der Gülle von den Feldern in die Gewässer abgeschwemmt werden. Neue Untersuchungen der EAWAG von ausgewählten Betrieben, die Sulfamethazin für die therapeutische Behandlung oder als Medizinalfutter von Schweinen und Kälbern einsetzen, bestätigen das Vorkommen dieses Antibiotikums in der Gülle. Sulfamethazin und dessen Metabolit N<sup>4</sup>-Acetyl-Sulfamethazin wurden in Konzentrationen von bis zu 8,7 mg bzw. 2,6 mg pro kg flüssiger Gülle gefunden, wobei der Trockengewichtanteil 3,3% beträgt [7, 8].

Im Gegensatz zu den Veterinärantibiotika weisen die in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika höhere Konzentrationen in den Kläranlagenabläufen als in den untersuchten Fließgewässern und Seen auf (Abb. 2). Die gemessenen Konzentrationsunterschiede entsprechen Verdünnungen um einen Faktor 2–20. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass Humanantibiotika mit Haushalts- und Spitalabwässern zunächst in die Kläranlagen kommen und von dort nach unvollständiger Abwas-

serreinigung in die Oberflächengewässer gelangen.

Je nach Einzugsgebiet der Kläranlagen sind die Antibiotikafrachten sehr unterschiedlich. Die Tagesmengen der Makrolidantibiotika Erythromycin, Clarithromycin und Roxithromycin sind im gereinigten Abwasser der ARA Werdhölzli in Zürich 5–30-mal höher als im Ablauf der ARA Dübendorf. Beispielsweise erreichte die Tagesfracht an Clarithromycin im Mittel einen Wert von 48 g in der ARA Werdhölzli, aber nur 1,6 g in der ARA Dübendorf. Dieser Unterschied kann damit erklärt werden, dass der ARA Werdhölzli achtmal mehr Einwohner angeschlossen sind. Hinzu kommen viele Pendler, die ihren Arbeitsplatz im Einzugsgebiet der ARA Werdhölzli haben sowie die meisten Spitäler der Stadt Zürich.

### Fluorchinoloneantibiotika

Um das Schicksal der wichtigsten in der Humanmedizin eingesetzten Fluorchinolone Ciprofloxacin und Norfloxacin während der Abwasserreinigung zu verfolgen, wurden ihre Konzentrationen in Tagesmischproben des Zu- und Ablaufs von vier Kläranlagen im Kanton Zürich gemessen [9–11]. Die Zulaufproben wurden nach der mechanischen Vorreinigung, die Ablaufproben nach der biologischen Reinigung und Filtration entnommen. Für den Nachweis der Fluorchinolone wurde eine neue Methode entwickelt. Nach Festphasenextraktion werden die Fluorchinolone mittels Flüssigchromatographie und Fluoreszenzdetektion quantitativ bestimmt. Abbildung 3 zeigt, dass die Konzentrationen der beiden Fluorchinolone im Zulauf deutlich höher sind als im Ablauf. Unsere Werte ergeben, dass im Verlauf der Abwasserbehandlung eine Reduktion der Fluorchinolonefracht um etwa 70–80% erreicht wird. Der restliche Anteil dieser Stoffe wird jedoch mit den Kläranlagenabläufen in die Oberflächenge-

wässer eingetragen. So wurden beispielsweise in der Glatt, die Abläufe verschiedener Kläranlagen aufnimmt, noch Ciprofloxacin- und Norfloxacinkonzentrationen von bis zu 18 ng/l nachgewiesen. Untersuchungen zum Schicksal der Fluorchinolone in den Kläranlagen deuten darauf hin, dass diese Stoffe dort nicht abgebaut, sondern überwiegend intakt im Klärschlamm gebunden werden.

Weder Fluorchinolone noch Sulfonamide und Makrolide wurden bis heute im Schweizer Grund- und Trinkwasser nachgewiesen.

### EAWAG-Projekte zur Entfernung von Antibiotika aus dem Abwasser

Laufende und zukünftige Studien an der EAWAG zielen darauf ab, das Verhalten der Antibiotika in der Abwasserreinigung genauer zu studieren und verschiedene Technologien zu vergleichen. Im EU-Projekt POSEIDON werden verschiedene Abwasser- und Trinkwassertechnologien bezüglich der Elimination von Antibiotika und anderer Pharmazeutika beurteilt. Insbesondere sollen neuartige Membranverfahren mit dem Festbettverfahren für die Abwasserreinigung verglichen werden. Ein Vorteil des Membranverfahrens ist, dass mit höherem Schlammalter und höherer Schlammkonzentration gearbeitet werden kann. Die Idee ist, dass sich langsam wachsende Bakterien im Belebtschlamm ansiedeln und dadurch eventuell Abbauspezialisten wachsen können, die in der Lage sind, spezielle Mikroverunreinigungen wie z.B. Antibiotika abzubauen. Im Projekt NOVAQUATIS, einem interdisziplinären Forschungsprojekt an der EAWAG, werden Ansätze verfolgt, Pharmazeutika oder andere unerwünschte Stoffe gar nicht mehr an die Kläranlagen abzuführen sondern direkt an der Quelle abzufangen. Mit dem speziellen No-Mix-WC soll der Urin separat und möglichst unverdünnt, d.h. vermischt mit wenig Spülwasser, gesammelt und mit einem anschließenden Verfahren technisch aufgearbeitet werden.

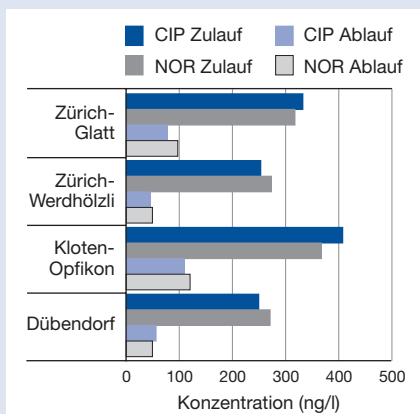


Abb. 3: Konzentrationen der Fluorchinolone Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR) im Zu- und Ablauf von Kläranlagen im Kanton Zürich.



Segensreiche Antibiotika bei sachgerechter Anwendung.

## Risikobeurteilung

Aufgrund ihrer Persistenz im Wasser ist die Beurteilung der Effekte der Antibiotika in der aquatischen Umwelt von grosser Bedeutung, wobei insbesondere die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen von höchstem Interesse ist. Nach heutigem Wissensstand werden Resistenzen hauptsächlich im Spital sowie möglicherweise auch über Nahrungsmittel aus der Tierzucht auf den Menschen übertragen [12]. Können aber die in der Umwelt gefundenen Antibiotikakonzentrationen auch zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen beitragen? Diese und andere Fragen zur Antibiotikaresistenz untersucht das kürzlich gestartete Nationale Forschungsprogramm NFP 49 des Schweizerischen Nationalfonds.

Ein weiterer Effekt, der durch die kontinuierliche Verwendung von Antibiotika ausgelöst wird, ist die in den letzten Jahren beobachtete Zunahme von Allergien. So kann zum Beispiel eine Allergie gegen Penicillin schon durch wiederholten Kontakt mit kleinen Antibiotikamengen auftreten [13].

Die ökotoxikologische Beurteilung der Spurenkonzentrationen ist zum jetzigen Zeitpunkt äusserst schwierig, da Daten zu den Effekten weitgehend fehlen. Die EU erarbeitet derzeit Richtlinien zur ökotoxikologischen Risikobeurteilung von Humanpharmazeutika bei deren Zulassung, wie sie für Veterinärpharmaka bereits seit 1998 existieren.

## Gezielte Anwendung und sachgerechte Entsorgung

Der grosse Nutzen von Antibiotika bei der therapeutischen Behandlung von Mensch und Tier ist unbestritten. Der Eintrag von Antibiotika in die Umwelt könnte jedoch minimiert werden, wenn diese gezielt angewendet und fachgerecht entsorgt würden. Antibiotika sollen nur eingenommen werden, wenn sie wirklich notwendig sind – dann aber in der erforderlichen Dosierung und über einen genügend langen Zeitraum. Deshalb ist die Information von Patienten und Ärzten sehr wichtig. In der Veterinär-

medizin ist ein erster Schritt zur Herabsetzung des Antibiotikaverbrauches mit dem Verbot der antimikrobiellen Leistungsförderer in der Schweiz bereits getan worden. Es sollte jedoch auch ernsthaft erwogen werden, gleiche oder ähnliche Präparate nicht mehr gleichzeitig in der Human- und Veterinärmedizin anzuwenden. Es mehren sich nämlich Hinweise für so genannte Kreuzresistenzen. Darunter versteht man, dass Resistenzen, die ein Mikroorganismus gegen ein bestimmtes Antibiotika entwickelt hat, auch auf andere – chemisch ähnliche oder zur selben Gruppe gehörende – Antibiotika ausgeweitet werden.

Fazit: Es besteht grosser Forschungsbedarf, bevor die Gefährlichkeit der in die Umwelt eingetragenen Antibiotika endgültig beurteilt werden kann. Deshalb müssen unsere Kenntnisse über das Umweltverhalten der Antibiotika, ihre Eliminierung in Kläranlagen und Trinkwasseraufbereitungsanlagen, ihr Verhalten in Klärschlamm und Gülle sowie ihre ökotoxikologische Wirkung verbessert werden.

## Dank

Finanzielle Unterstützung durch die Bayer AG (Wuppertal) und ein Wilhelm Simon Fellowship vom ICSC-World Laboratory an Norriell S. Nipales.

Zusätzliche Informationen unter:

- [www.eu-poseidon.com](http://www.eu-poseidon.com)
- [www.novaquatis.eawag.ch](http://www.novaquatis.eawag.ch)
- [www.snf.ch/NFP/NFP49/Home\\_d.html](http://www.snf.ch/NFP/NFP49/Home_d.html)
- [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)



**Christa S. McArdell,**  
Chemikerin, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungsbereich «Chemische Problemstoffe» und Lehrbeauftragte an den Departementen Umwelt-naturwissenschaften sowie Bau, Umwelt und Geomatik der ETH Zürich. Untersucht Auftreten und Verhalten von Umweltchemikalien in der Abwasserreinigung und in Gewässern.

Koautoren: Alfredo C. Alder, Eva M. Golet, Eva Molnar, Norriell S. Nipales, Walter Giger

- [1] Treuhandstelle der Schweizerischen Antibiotika-Importeure (TSA) (1998): Jahresbericht. Bern.
- [2] Schweizerische Marktstatistik (1999).
- [3] Bundesamt für Landwirtschaft (2001): Im Veterinärbereich verwendete Antibiotika. Bern
- [4] Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K.-L. (1999): Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment* 225, 109–118.
- [5] Lindsey M.E., Meyer M., Thurman E.M. (2001): Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 73, 4640–4646.
- [6] Sacher F., Lange F.T., Brauch H.-J., Blankenhorn I. (2001): Pharmaceuticals in groundwaters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A* 938, 199–210.
- [7] Haller M. (2000): Analytik von antimikrobiellen Wirkstoffen in Exkrementen von Nutztieren: Messung von Sulfonamiden, Chloramphenicol und Trimethoprim in Gülle mit HPLC-MS. Diplomarbeit ETH Zürich, 30 S.
- [8] Haller M.Y., Müller S.R., McArdell C.S., Alder A.C., Suter M.J.-F. (2002): Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. in press.
- [9] Alder A.C., McArdell C.S., Golet E.M., Ibrić S., Molnar E., Nipales N.S., Giger W. (2001): Occurrence and fate of fluoroquinolone, macrolide, and sulfonamide antibiotics during wastewater treatment and in ambient waters in Switzerland. In: Daughton C.G., Jones-Lepp T. (eds.) *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: scientific and regulatory issues*. American Chemical Society, Symposium Series 791, 56–69.
- [10] Golet E.M., Alder A.C., Giger W. (2002): Exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in the Glatt river watershed, Switzerland. in preparation.
- [11] Golet E.M., Alder A.C., Hartmann A., Ternes T.A., Giger W. (2001): Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytical Chemistry* 73, 3632–3638.
- [12] Perreten V., Schwarz F., Cresta L., Boegli M., Dasen G., Teuber M. (1997): Antibiotic resistance spread in food. *Nature* 389, 801–802.
- [13] Wiedemann B. (2001): Antibiotika im Wasser: Gefahr für Mensch und Umwelt. Wissenschaftspressekonferenz in Bonn vom 26. Juni 2001 zum Thema: Antibiotika im Wasser – Gefahren für Mensch und Umwelt durch Arzneimittelrückstände?