

Verbreitung von Antibiotikaresistenzen im Wasser

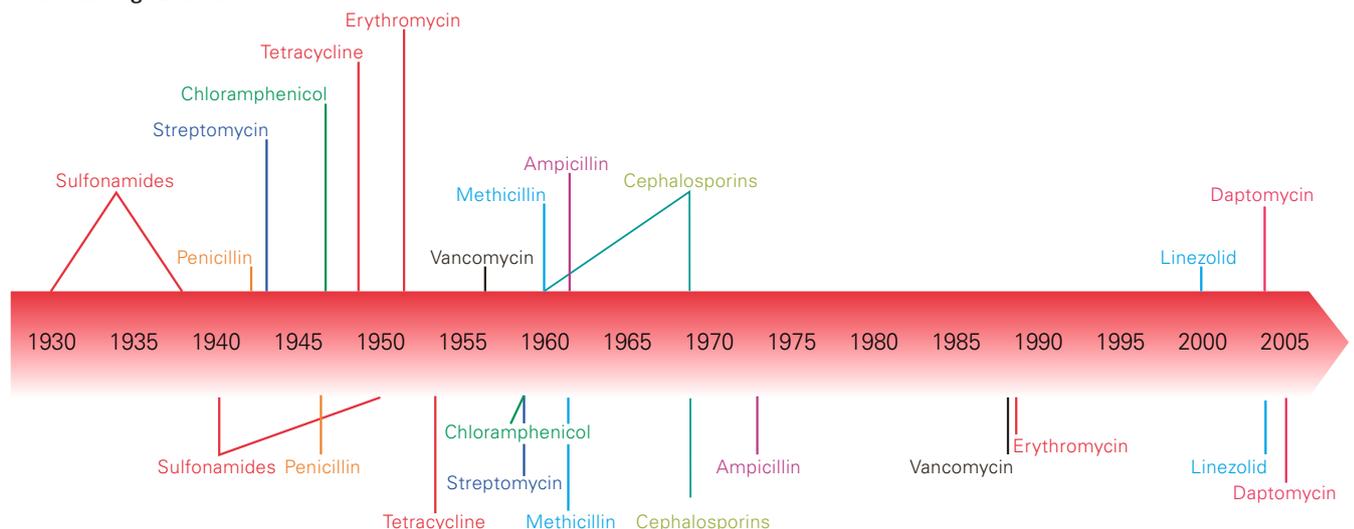
Die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt wird zunehmend als eine ernstzunehmende Umweltbelastung eingestuft. Dieses Faktenblatt stellt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, Informationen dazu zusammen, insbesondere zu Antibiotikaresistenzen in den Gewässern.

Was sind Antibiotika?

Antibiotika gehören zu den wichtigsten Medikamenten in der Human- und Veterinärmedizin. Sie erlauben die effektive Bekämpfung bakterieller Infektionen. Ihre Geschichte reicht an den Anfang des letzten Jahrhunderts zurück, als mit den Sulfonamiden die ersten (synthetischen) antibakteriellen Wirkstoffe auf den Markt kamen. Viele heute gebräuchliche Antibiotika basieren jedoch auf natürlichen Substanzen. Das bekannteste Beispiel hierfür ist das Penicillin, das durch Schimmelpilze der Gattung *Penicillium* gebildet wird. Im Laufe der Jahrzehnte kamen zahlreiche neue Wirkstoffklassen und neue chemische Varianten der bekannten Antibiotika hinzu, die heute das Arsenal der Medizin gegen bakterielle Krankheitserreger darstellen: Tetracycline,

Chinolone, β -Lactame, Makrolide und Aminoglycoside sind die wichtigsten Klassen. In jüngerer Zeit wurden vor allem wegen der veränderten wirtschaftlichen Rahmenbedingungen kaum noch neue Antibiotika entwickelt. In Deutschland werden zurzeit in der Humanmedizin jährlich 600-700 Tonnen Antibiotika eingesetzt, bei Tieren gut 1700 Tonnen. In der Schweiz wurden 2013 rund 53 Tonnen Antibiotika für die Veterinärmedizin verkauft [1], der Verbrauch in der Humanmedizin lag bei rund 35 Tonnen. Gegenüber anderen Ländern fallen in der Schweiz nebst einem eher tiefen Pro-Kopf-Verbrauch grosse regionale Unterschiede auf: So werden in Genf pro Person rund drei Mal so viele Human-Antibiotika konsumiert wie in Appenzell [2].

In Verkehr gebracht



Resistenz beobachtet

Einführung von Antibiotika (oben) und Zeitpunkt der ersten Beschreibung von Resistenzen (unten). Ab den 1970er Jahren wurden nur noch wenige Antibiotika neu eingeführt. [Modifiziert nach Clatworthy et al. (2007); Nature Chemical Biology, Vol. 3].

Zunahme der Antibiotikaresistenz

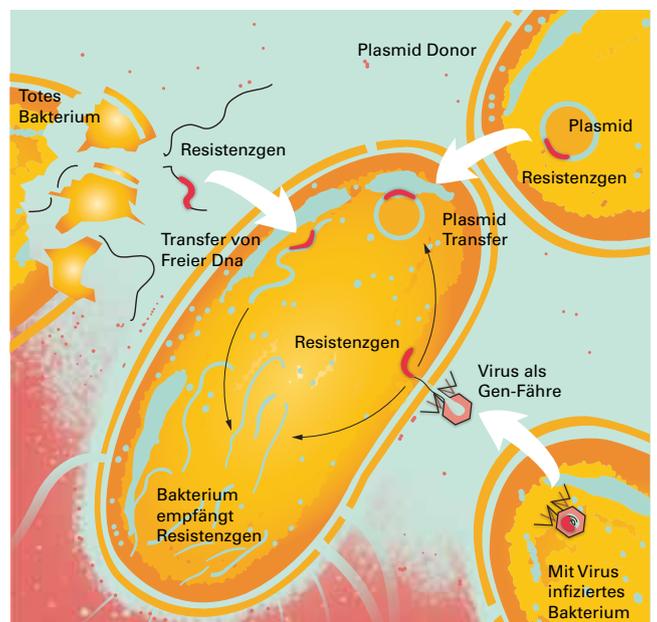
Unter dem Druck des Antibiotikagebrauchs kam es bald zur Bildung von Resistenzen: Bakterienstämme erwarben die Fähigkeit, auch in Gegenwart des Wirkstoffs zu überleben und zu wachsen. Die ersten Berichte über resistente Erreger folgten typischerweise schon wenige Jahre nach der Markteinführung neuer Antibiotika. Dank der Vielzahl der verfügbaren Wirkstoffe war dies zunächst kein allzu grosses Problem. Im Laufe der Zeit tauchten jedoch immer mehr resistente Erreger auf. Die Häufigkeit von Infektionen mit resistenten Erregern nahm zu. Auch stieg die Zahl der Keime, die Resistenzen gegen mehrere Antibiotika aufweisen (Multiresistenzen). Inzwischen gibt es Erreger, die gegen praktisch alle heute zugelassenen Antibiotika resistent sind. [3]. Um einen Überblick über die Resistenzbildung in der Schweiz zu erhalten, führte der Bund 2001 – 2006 das Nationale Forschungsprogramm 49 «Antibiotikaresistenz» (NFP 49) durch. Es kam zum Schluss, dass das Antibiotikaresistenzproblem immer grössere Ausmasse annimmt und in der Schweiz nach wie vor unterschätzt wird. Darum bedürfe es aktiver Massnahmen. Ende 2014 legte der Bund den Entwurf einer «Strategie gegen Antibiotikaresistenzen» vor. Diese verlangt eine bereichsübergreifende Überwachung der Resistenzsituation und des Antibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin, in der Veterinärmedizin, in der Landwirtschaft und in der Umwelt [4]. Bis Ende 2015 soll die definitive, vom Bundesrat verabschiedete Fassung vorliegen. Im Juni 2015 hat der Bundesrat zudem ein neues Nationales Forschungsprogramm lanciert unter dem Titel «Antimikrobielle Resistenz».

Wie werden Bakterien resistent?

Der Gebrauch von Antibiotika stellt für die Bakterien, die dem Wirkstoff ausgesetzt sind, einen enormen Selektionsdruck dar. Ein Bakterium, das durch eine genetische Anpassung eine verbesserte Überlebensfähigkeit in Gegenwart des Antibiotikums aufweist, kann sich weiter vermehren und seine erworbene Resistenz an seine Nachfahren weitergeben. Gleichzeitig werden Bakterien ohne diese Anpassung durch das Antibiotikum zerstört. Bakterien können solche Anpassungen auf verschiedene Weise erreichen:

- Antibiotika attackieren bestimmte Molekülstrukturen in der Bakterienzelle. Ändern sich diese Strukturen durch spontane Mutationen, «findet» das Antibiotikum sein Ziel nicht mehr.
- Existierende Schutzmechanismen gegen Fremdstoffe werden so verändert, dass sie auch gegen das Antibiotikum wirksam werden.
- Resistenzgene anderer Mikroorganismen werden aufgenommen. Freie DNA kann aus der Umwelt aufgenommen und in das eigene Erbgut eingebaut werden. Kleine, ringförmige DNA Stücke (Plasmide) können aktiv von Zelle zu Zelle weitergegeben werden. Bakterielle Viren können als «Gen-Fähren» wirken (siehe Grafik).

Die Forschung hat gezeigt, dass viele der Resistenzmechanismen ihren Ursprung in harmlosen Umweltbakterien haben. In ihnen haben diese Gene ursprünglich zum Teil ganz andere Aufgaben wahrgenommen. In der Mikrowelt fungieren ausserdem manche Antibiotika als natürliche Abwehrstoffe. Deren Nutzer, aber auch ihre potentiellen Opfer, haben im Laufe der Evolution Mechanismen zum eigenen Schutz entwickelt. Daher werden Resistenzgene selbst an Orten nachgewiesen, die vom Menschen völlig unberührt sind.



Mechanismen des Gentransfers [modifiziert nach «Horizontal gene transfer», Frolich, 2006, Microbiology, Community College of Rhode Island].

Verschiedene Ursachen

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich resistente Bakterien durchsetzen, kann durch einen unsachgemässen Gebrauch von Antibiotika stark zunehmen, z.B. wenn die Therapie zu früh abgebrochen wird (häufig bei Selbstmedikation). Auch unnötig eingenommene Antibiotika (z.B. bei viralen Infekten) tragen zur Resistenzbildung bei. Schlechte hygienische Verhältnisse können die Verbreitung der resistent gewordenen Erreger erleichtern. Das ist vor allem in strukturschwachen Regionen ein zunehmendes Problem.

In der Veterinärmedizin werden Antibiotika eingesetzt, die zum Teil identisch, zumindest aber chemisch nah verwandt sind mit den Antibiotika aus dem humanmedizinischen Bereich. In der Tierhaltung werden Antibiotika auch präventiv eingesetzt oder sogar ganz ohne medizinische Notwendigkeit als wachstumsfördernde Substanzen – eine Praxis, die in der Schweiz und der EU inzwischen verboten ist. Da manche Bakterien vom Tier zum Menschen springen können, hat diese Praxis vermutlich auch zum Anstieg der Antibiotikaresistenz beigetragen.

Verbreitung in der Umwelt

Die genetische Vielfalt der Umweltbakterien ist ein natürliches «Reservoir» an Resistenzgenen. Zusätzlich gelangen mit Fäkalien grosse Mengen resistenter Bakterien in das Abwasser. In der Landwirtschaft gelangen sie durch Beweidung und das Ausbringen von Gülle in den Boden und von dort in die Gewässer und möglicherweise auch ins Grundwasser. Diese «Freisetzung» von resistenten Bakterien und Resistenzgenen birgt Risiken:

- Resistenzen und resistente Krankheitserreger können sich weiter verbreiten.
- Häufen sich Resistenzgene in der Umwelt, wird ihr Erwerb durch problematische Keime wahrscheinlicher.
- Bakterienstämme können in der Umwelt neue Resistenzen erwerben oder entwickeln.

Als Brennpunkte solcher Prozesse werden urbane Abwassersysteme, Tierzuchtbetriebe und die Abwässer der pharmazeutischen Industrie angesehen. Während der biologi-

schen Abwasserbehandlung in der Kläranlage befinden sich resistente Bakterien und Krankheitserreger aus dem Abwasser in enger Vergesellschaftung mit den Klärschlambakterien und anderen Bakterien, die an ein Überleben im Süßwasser gut angepasst sind. Auch wenn Krankheitserreger in der Kläranlage weitgehend eliminiert werden, ist die Abwasseraufbereitung ein Ort des Genaustauschs. Sie kann sozusagen als «Brutstätte» für Antibiotikaresistenzen dienen. Da auch Antibiotika selbst und andere Schadstoffe in der Kläranlage zu finden sind, entstehen Bedingungen, die das Überleben resistenter Organismen begünstigen. Dasselbe gilt für Gewässer die stark mit Antibiotika oder anderen selektiv wirkenden Stoffen belastet werden.

Die Schweiz ist in Bezug auf Antibiotikaresistenzen, sowohl im medizinischen wie auch im Umweltbereich im internationalen Vergleich eher gering belastet [5]. Dennoch treten auch hier messbare Einträge von Resistenzen in die Umwelt auf. Eine Studie der Eawag untersuchte in 21 Schweizer Seen, ob sich die Häufigkeit von Resistenzgenen mit dem anthropogenen Einfluss erklären lässt: Ein gewisser Einfluss der Kläranlagen, aber auch des Grades der Eutrophierung auf das Vorkommen von Sulfonamidresistenzgenen konnte nachgewiesen werden [6]. Eine andere Studie ermittelte die Belastung mit Resistenzfaktoren in Abwässern der Stadt Lausanne. Sie ergab Hinweise, dass sich Resistenzen während der Passage der Kläranlage anreichern können, namentlich auch Multiresistenzen. In der Nähe der Abwassereinleitung war die Zahl der Resistenzgene im Wasser und im Sediment erhöht [7, 8]. Eine Untersuchung der Uni Zürich zeigte, dass 36% der Wasserproben aus Schweizer Gewässern multiresistente Bakterien enthielten. Urbane Räume und landwirtschaftlich intensiv genutzte Gebiete waren am stärksten belastet [9]. In verschiedenen Schweizer Gewässern wurden hochgradig resistente Enterobakterien nachgewiesen, darunter auch Krankheitserreger [10].

Noch wenig untersucht ist, wie weit verschiedene Trinkwasser-Aufbereitungsmethoden die Antibiotikaresistenz

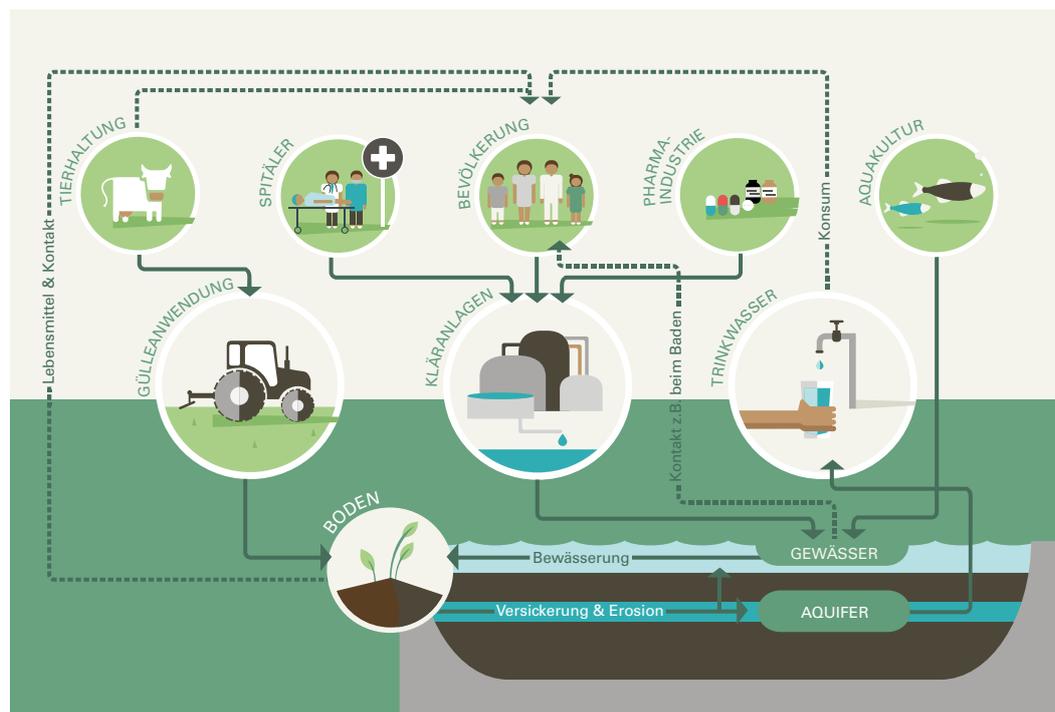
beeinflussen. Anfang der 1980er Jahre fand eine amerikanische Studie in einem in mehreren Schritten aufbereitetem Trinkwasser mehrfachresistente Bakterien [11]. In der Schweiz ist kein Fall bekannt, wo krankheitserregende resistente Bakterien im Trinkwasser gefunden wurden. Die Anzahl harmloser resistenter Bakterien wird durch die Aufbereitung stark reduziert.

In Ländern mit mangelhafter Siedlungs- und Trinkwasserhygiene und unzureichender Kontrolle der Produktionsbedingungen in der pharmazeutischen Industrie sind die genannten Probleme im Gegensatz zur Situation in der Schweiz zum Teil bereits sehr ernst. Da sich resistente Krankheitserreger, wenn sie einmal entstanden sind, in der globalisierten Welt rasch verbreiten, betrifft die dortige Problematik auch uns.

Freisetzung soweit als möglich bekämpfen

Die Freisetzung von resistenten Bakterien kann das Risiko der Ausbreitung und Neubildung von Resistenzen unter Krankheitserregern erhöhen. Wie hoch dieses Risiko ist, kann noch nicht exakt beurteilt werden. Es stehen aber Analysemethoden zur Verfügung, um die Belastung von Umweltkompartimenten mit resistenten Bakterien zu bestimmen. Grenzwerte existieren bisher nicht. Eine Risikoabschätzung fällt zudem je nach Träger und Art der Resistenz unterschiedlich aus: Zeigen harmlose Umweltbakterien Resistenzen, ist das Risiko geringer einzustufen als bei Krankheitserregern. Und Krankheitserreger, die in der Umwelt überleben und verbreitet werden, sind ein grösseres Risiko als solche, die nur von Mensch zu Mensch weitergegeben werden können. Das zeigt das Beispiel der Enterobakterien. [10].

Derzeit geht man für die Schweiz eher von einem langfristigen Prozess der Resistenzverbreitung aus als von einer akuten Gefährdung. So oder so ist es aber empfehlenswert, wo immer möglich Barrieren zu errichten, welche die Bildung und Verbreitung von Resistenzen unterbinden. Also nicht nur im klinischen Bereich durch Verbesserung der Hygiene und Isolation von besonders problematischen Erregern, sondern auch in der Landwirtschaft und in der Umwelt.



Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen und Antibiotikarückständen in der Umwelt. [Modifiziert nach Kim and Aga, (2007); J. Toxicol. Environ. Health, Pt. B Crit. Rev. vol. 10, and Baran et al., (2011); J. Hazard. Mater. Vol. 196].

Da die Verbreitung von Resistenzen in der Umwelt nach aktuellem Wissensstand vor allem über die Gewässer erfolgt, besteht ein möglicher Ansatz in der Verbesserung der Abwasserbehandlung. In der Schweiz ist ein grösserer Ausbau der Kläranlagen angelaufen, der primär der Elimination von Mikroschadstoffen dient (siehe www.micropoll.ch). Massnahmen wie Ozonung oder Aktivkohle kombiniert mit Ultrafiltration reduzieren neben den Mikroschadstoffen (inklusive der Antibiotika) auch die Zahl der Bakterien. Es ist aber noch Gegenstand der Forschung, welche Methoden für die Elimination von Resistenzen am geeignetsten sind. Es hat sich gezeigt, dass auch aufwändige Abwasserbehandlung mit abschliessender chemischer Desinfektion noch Abwasser produzieren kann, dessen Belastung mit Resistenzgenen deutlich über dem natürlichen Hintergrund liegt. [12].

Biozide tragen zur Selektion von Resistenzen bei

Neben der Verbreitung der resistenten Bakterien spielt ihre Selektion durch Antibiotika, aber auch durch Desinfektionsmittel, Schwermetalle und Biozide – oft schon bei niedrigen Konzentrationen – eine wichtige Rolle. Eine neue Untersuchung weist nach, dass manche Bakterien durch Herbizide nicht getötet werden. Vielmehr aktivieren sie sogenannte Effluxpumpen, um sich von den Toxinen zu befreien. Genau dieser Mechanismus kann aber auch dazu führen, dass die Bakterien resisten-

ter gegen Antibiotika werden [13]. Die Vermeidung oder Eindämmung des Eintrags solcher Stoffe in die Umwelt ist daher ebenfalls eine wichtige Massnahme. Eine separate Behandlung von stark belasteten Abwässern, wie Spitalabwässern, könnte sinnvoll sein, insbesondere wenn die nachgeschaltete kommunale Abwasserbehandlung keine effektive Elimination von Mikroorganismen oder Schadstoffen gewährleistet.

Bestehende Barrieren überprüfen

Über Wasser und Boden können Resistenzen wieder in Kontakt mit Menschen, Tieren und Nahrungsmitteln kommen. Es ist daher grundsätzlich angebracht, auch die bestehenden Barrieren in der Trinkwasseraufbereitung und in der Lebensmittelindustrie zu prüfen und gegebenenfalls zu verbessern. Es ist Sorge zu tragen, dass Trinkwasser, Nahrungsmittel und die für Freizeit und Erholung genutzten Gewässer nicht unnötig mit Resistenzen belastet sind. In der Schweiz schliessen die geltenden Hygienevorschriften und die vorhandene Überwachung (z.B. von Badegewässern) eine akute Gefährdung durch antibiotikaresistente Krankheitserreger in der Umwelt weitgehend aus. In Entwicklungsländern müssen eine Verbesserung der Siedlungshygiene und der sanitären Versorgung jedoch dringend unterstützt werden – sowohl durch Entwicklungszusammenarbeit als auch mit entsprechender Forschung.

Quellen: (Blau = Internetverknüpfungen)

- 1 ARCH-Vet Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz: Gesamtbericht 2013 [pdf, BLV]
- 2 Filippini M. et al (2006): Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland; Health Policy 78. [pdf, Universität Bern]
- 3 Cantas L. et al (2013): A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Frontiers in Microbiology* 4. doi:10.3389/fmicb.2013.00096
- 4 Draft: «Strategie gegen Antibiotikaresistenzen» <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/14226/index.html?lang=de>
- 5 Bürgmann H. (2014): Eintrag von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in Wassersysteme der Schweiz. Ein Überblick über die Lage in Bezug auf Antibiotikaresistenzen und ihre Ausbreitung in die Umwelt. *Prävention und Gesundheitsförderung* 9:185–190. doi: 10.1007/s11553-014-0444-3
- 6 Czekalski N. et al. (2015): Does human activity impact the natural antibiotic resistance background? Abundance of antibiotic resistance genes in 21 Swiss lakes. *Environment International* 81:45–55; doi: 10.1016/j.envint.2015.04.005
- 7 Czekalski N. et al. (2012): Increased levels of multiresistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into Lake Geneva, Switzerland. *Frontiers in Microbiology* 3. doi: 10.3389/fmicb.2012.00106
- 8 Czekalski N. et al. (2014): Wastewater as a point source of antibiotic-resistance genes in the sediment of a freshwater lake. *ISME Journal* 8:1381–1390. doi: 10.1038/ismej.2014.8
- 9 Resistente Bakterien erobern die Schweiz; UZH News 16.5.2013. www.uzh.ch/news/articles/2013/resistente-bakterien-erobern-die-schweiz.html
- 10 Zurfluh K. et al. (2013): Characteristics of extended-spectrum β -lactamase- and carbapenemase producing Enterobacteriaceae isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Applied and Environmental Microbiology* 79:3021–3026. doi: 10.1128/AEM.00054-13
- 11 Armstrong J.L. et al. (1981): Antibiotic-resistant bacteria in drinking water. *Applied and Environmental Microbiology*. [pdf, AEM]
- 12 LaPara T.M. et al. (2011): Tertiary-treated municipal wastewater is a significant point source of antibiotic resistance genes into Duluth-Superior Harbor. *Environmental Science & Technology* 45:9543–9549. doi: 10.1021/es202775r
- 13 Kurenbach B. et al. (2015): Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *mBio* 6 (2):e00009–15. doi: 10.1128/mBio.00009-15

Ansprechperson

Eawag, Dr. Helmut Buergmann, Abteilung Oberflächengewässer, Seestrasse 79, 6047 Kastanienbaum, Schweiz, +41 58 765 2165, helmut.buergmann@eawag.ch

Mitarbeit an diesem Factsheet: Dr. Helmut Buergmann, Dr. Nadine Czekalski, Andri Bryner

Adresse

Eawag, Überlandstrasse 133, Postfach 611, CH-8600 Dübendorf, Schweiz, +41 58 765 5511, info@eawag.ch, www.eawag.ch