H. Bürgmann - Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs, Kastanienbaum,
Schweiz

Eintrag von Antibiotika- und Antibiotikaresistenzen in Wassersysteme der Schweiz

*Ein Überblick über die Lage in Bezug auf Antibiotikaresistenzen und ihre
Ausbreitung in die Umwelt.*

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Bürgmann

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

Seestrasse 79

6047 Kastanienbaum, Schweiz

Tel. +41 58 765 2165

Helmut.buergmann@eawag.ch

Interessenkonflikt:

H. Bürgmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

19 (Deutsche Zusammenfassung; <1800 Zeichen mit Leerzeichen)

20 **Antibiotika- und Antibiotikaresistenz in Wassersystemen der** 21 **Schweiz**

22 **Zusammenfassung**

23 **Hintergrund.** Entwicklung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei bakteriellen
24 Krankheitserregern stellen ein ernstzunehmendes Problem dar. Mit kommunalen Abwässern
25 oder durch landwirtschaftliche Einträge können Antibiotikaresistenzen und Antibiotika in
26 natürliche Gewässer gelangen. Sie werden daher zunehmend als eine neue Form der
27 Umweltverschmutzung angesehen.

28 **Literaturstudie.** Der Artikel gibt anhand einer Analyse der Fachliteratur einen Überblick über
29 die Situation in der Schweiz, ein Land welches im europäischen Vergleich einen sehr niedrigen
30 Antibiotikaverbrauch und geringe Fallzahl von Infektionen mit resistenten Keimen aufweist.
31 Neben einem Überblick über die Lage in der Humanmedizin und in der Landwirtschaft liegt der
32 Fokus auf dem Eintrag von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in den Wasserkreislauf.
33 Obwohl die Datenlage noch lückenhaft ist, ist der Eintrag von Antibiotika und von resistenten
34 Bakterien in die Umwelt für die Schweiz insgesamt gut belegt.

35 **Schlussfolgerung.** Da selbst für den „best case“ Schweiz eine nennenswerte Belastung mit
36 Resistenzfaktoren feststellbar ist, ist in anderen europäischen Ländern mit ungünstigeren
37 Rahmenbedingungen mit noch ernsteren Belastungen zu rechnen. Zusätzliche
38 Reinigungsstufen bei der Abwasserbehandlung erscheinen als sinnvolle Massnahme gegen
39 die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen.

40 **Schlüsselwörter**

41 Antibiotikaresistenz, Umwelt, Gewässer, Verbreitung, Abwasser

42 (Englische Zusammenfassung; <1800 Zeichen mit Leerzeichen)

43 **Antibiotics and Antibiotic resistance in Swiss water systems.**

44 **Abstract**

45 **Background.** The evolution and spread of antibiotic resistance in bacterial pathogens is a
46 serious problem. Both antibiotics and resistant organisms reach the aquatic environment, with
47 wastewater or from agricultural sources. For this reason antibiotic resistance factors have been
48 declared an emerging environmental contaminant.

49 **Literature review.** This paper provides a short review on the current state of research on this
50 topic in Switzerland. Switzerland represents one of the countries with the lowest consumption
51 of antibiotics in Europe and has a comparatively low incidence of resistant pathogens. The
52 paper gives an overview on the situation in the medical field and agriculture but puts the main
53 focus on the dissemination of antibiotics and antibiotic resistance into the water cycle. While
54 the available data cannot provide a complete picture, there is solid evidence regarding the
55 dissemination of antibiotics and resistance factors into the environment in Switzerland.

56 **Conclusions.** Since even the “best case” Switzerland experiences a considerable level of
57 contamination with resistance factors, other European countries where the general conditions
58 are less favorable are likely to experience more severe contamination. Additional stages for
59 wastewater treatment may, in the context of an integrated strategy, be useful measures
60 against the spread of resistance

61 **Schlüsselwörter**

62 Antimicrobial resistance, environment, surface waters, dissemination, waste water

63

64

65 (Manuskripttext)

66

67 Seit dem Beginn der medizinischen Verwendung von Antibiotika zu Beginn des letzten
68 Jahrhunderts sind diese Medikamente ein zentrales Instrument bei der Bekämpfung von
69 (bakteriellen) Infektionskrankheiten. Entsprechend groß ist die Sorge über die weltweit
70 zunehmende Häufigkeit von resistenten Krankheitserregern. Dieser Trend resultiert direkt aus
71 dem Gebrauch von Antibiotika, da dieser einen enormen Selektionsdruck auf Mikroorganismen
72 ausübt. Da der Selektionsdruck naturgemäß dort am höchsten ist wo Antibiotika verwendet
73 werden, also im medizinischen Gebrauch, liegt dort ebenfalls der traditionelle Schwerpunkt bei
74 der Erforschung von Antibiotikaresistenz. Aufmerksamkeit erhielt im Weiteren auch die
75 Situation in der Landwirtschaft, in der Antibiotika ebenfalls in hohen Mengen verabreicht
76 werden. Seit wenigen Jahren wird nun auch eine erweiterte Rolle der Umwelt intensiv
77 diskutiert. Die Gründe für dieses Interesse sind folgende: die genetischen Faktoren für
78 Resistenzen gelangten oft durch horizontalen Gentransfer (d.h. dem Austausch genetischer
79 Information zwischen Bakterien) in Krankheitserreger und könnten ihren Ursprung in
80 harmlosen Umweltmikroorganismen haben. Zweitens zeigten weitergehende Untersuchungen,
81 dass solche Resistenzen tatsächlich in den Mikroorganismen-Gemeinschaften in der Umwelt
82 weit verbreitet sind – es existiert also ein natürliches Reservoir von Resistenzfaktoren, selbst
83 an Orten die frei von menschlichen Einflüssen sind. Drittens wurde aus dem Bereich der
84 Umweltforschung bekannt, dass Große Mengen Antibiotika (oder ihre chemisch aktiven
85 Abbauprodukte) in die Umwelt gelangen. Im Rahmen der Diskussion um die ökotoxikologische
86 Bedeutung dieser zu den Mikroschadstoffen zählenden Verunreinigungen, kam auch die Frage
87 auf, ob eine solche Belastung zu einer vermehrten Selektion von Antibiotikaresistenzen und
88 damit zu ihrer Verbreitung in der Umwelt beitragen kann. Viertens zeigten mikrobiologische
89 Studien in Umweltsystemen, dass über Abwässer zum Teil hohe Frachten von resistenten
90 Mikroorganismen transportiert werden, welche zum Teil auch in die natürliche Umwelt
91 gelangen. In der Landwirtschaft können vor allem in Tierzuchtbetrieben das Personal aber
92 auch die Umwelt mit zum Teil stark erhöhten Mengen an Resistenzfaktoren belastet werden.

Antibiotikaresistenzen als Umweltverschmutzung

Bereits Anfang der 90er Jahre wurden Erkenntnisse über die Belastung aquatischer Systeme mit Antibiotikaresistenzen zusammengefasst [34]. Verschiedene Untersuchungen in den Folgejahren führten zu der Einschätzung, dass die Freisetzung von Resistenzfaktoren eine neue Form von Umweltverschmutzung darstellt [4, 29]. Die damit verbundenen Risiken rühren einerseits von der Freisetzung und Verbreitung resistenter Krankheitserreger in der Umwelt her. Besonders problematisch sind dabei Erreger die in der Umwelt überleben können und somit Reservoir für potentielle Neuinfektionen mit resistenten Keimen darstellen. In diesem Zusammenhang fungiert die Umwelt also in erster Linie als zusätzlicher epidemiologischer Ausbreitungsweg für bereits klinisch auffällige Organismen.

Andererseits wird aber auch die Frage diskutiert, inwieweit der massive Eintrag von resistenten Bakterien, sowie der genetische Austausch zwischen natürlichen und anthropogen eingetragenen Populationen den Resistenzhintergrund in der Umwelt beeinflusst. Hierdurch könnte das Risiko steigen, dass Resistenzmechanismen weiter verbreitet bzw. durch bisher nicht resistente Krankheitserreger neu erworben werden. In der Tat zeigten Studien an archivierten Bodenproben, dass sich, z.B. in landwirtschaftlich intensiv genutzten Böden, das Vorkommen von Resistenzgenen im Laufe der Jahrzehnte messbar erhöht hat [20].

Schließlich wird im Rahmen der Diskussion um die Belastung der Umwelt durch Mikroschadstoffe, wie z.B. Antibiotika, die Frage aufgeworfen, inwieweit Umweltsysteme, selbst zu evolutionären Reaktoren für die Bildung oder Weiterentwicklung von Resistenzen werden können. Zu Umweltsystemen zählen im Rahmen dieser Frage auch technische Systeme, beispielsweise Abwassersysteme und Kläranlagen, welche in einem intensiven Austausch mit Mensch und Umwelt stehen.

Somit ergibt sich heute ein Bild, in dem der Umwelt eine potentiell bedeutende Rolle bei der Verbreitung und Evolution von Antibiotikaresistenzen zukommt [4, 6] (**Abb. 1**).

118 **Literaturstudie zum Modellfall Schweiz**

119 In diesem Artikel wird versucht einen Überblick über die aktuelle Situation in Bezug auf
120 Antibiotikaresistenzen in der Schweiz zu geben. Besondere Berücksichtigung findet deren
121 Ausbreitung in aquatische Umweltsystemen. Die Schweiz weist im europäischen Vergleich
122 einen sehr niedrigen pro-Kopf-Verbrauch von Antibiotika, und außerdem eine relativ geringe
123 Fallzahl bei vielen klinischen Resistenzen auf. Vergleichbar niedrige Werte finden sich
124 ansonsten nur in den skandinavischen Ländern, die aber hinsichtlich Bevölkerungsdichte und
125 aus klimatischer Sicht für Mitteleuropa weniger repräsentativ sind. Die Schweiz stellt somit
126 eine Art „best-case“ Szenario dar. Werden hier bereits Probleme sichtbar, sind sie in anderen
127 Ländern vermutlich bereits weit deutlicher ausgeprägt. Zudem liegen für die flächenmäßig relativ
128 kleine Schweiz bereits relativ viele Untersuchungen zum Thema vor.

129 **Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz in der Schweiz**

130 *Humanmedizin*

131 Laut einer 2006 veröffentlichten Studie hat die Schweiz bei den ambulant verschriebenen
132 Antibiotika mit 9 definierten Tagesdosen pro 1000 Einwohner und Tag (DDD) den geringsten
133 Verbrauch unter den untersuchten europäischen Ländern [11]. Der Median lag bei 18.8 DDD,
134 Der höchste Verbrauch wurde für Frankreich bestimmt (32 DDD)(**Abb.2**). Interessanterweise
135 sind aber innerhalb der Schweiz regionale Unterschiede stark ausgeprägt: die nördlichen und
136 östlichen Landesteile weisen einen ausgesprochen niedrigen Verbrauch auf, deutlich höher ist
137 dieser dagegen in der Westschweiz [1, 11](**Abb. 2**). Gleiches gilt für den Antibiotikaverbrauch
138 in Spitälern, wobei die Schweiz insgesamt nahe am europäischen Mittel liegt. Italienische und
139 französische Schweiz weisen aber wieder etwas höhere Verbrauchszahlen auf als die
140 Deutschschweiz [28]. Der Gesamtverbrauch von Antibiotika in der Schweiz wurde für 1997 auf
141 90 t geschätzt, davon entfielen nur etwa 38% auf die Humanmedizin und 62% auf die
142 Veterinärmedizin [15].

143 Die Schweiz hat seit 2004 ein Melde- und Monitoring Programm für Antibiotikaresistenzen
144 entwickelt und seit 2008 in eine öffentlich zugängliche Datenbank integriert (anresis.ch) [23].
145 Da diese unabhängig von der europäischen EARSS Datenbank betrieben wird, liegt ein
146 direkter Vergleich der Resistenzdaten der Schweiz mit den Ländern der EU derzeit nicht vor.
147 Generell geht aber mit den geringen Verbrauchszahlen auch ein geringeres Auftreten von
148 Antibiotikaresistenz einher [17]. So sind zum Beispiel methicillin-resistente *Staphylococcus*
149 *aureus* (MRSA) in der Schweiz nur wenig verbreitet [19].

150 Veterinärmedizin

151 Wie bereits oben geschildert, ist der Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft recht hoch.
152 Ende der 1990er Jahre entfielen auf gesamteuropäischer Ebene 50% des Gesamtverbrauchs
153 auf die Landwirtschaft [31]. Auch aus anderen Gründen wird dieser Bereich seit geraumer Zeit
154 kritisch beobachtet: durch die dort beschäftigten Personen und die Nahrungsmittelproduktion
155 existieren direkte Verbreitungswege in die Bevölkerung [27]. Daneben ist die Landwirtschaft
156 aber auch eine mögliche Quelle für den Eintrag von Antibiotikaresistenzen in die Umwelt [31].

157 Der Einsatz von Antibiotika für die Wachstumsförderung bei der Tierzucht ist in der Schweiz
158 seit 1999 verboten. Vor diesem Zeitpunkt waren antibiotikaresistente Bakterien beispielsweise
159 in Geflügelpopulationen weit verbreitet [12]: In einer Studie wurden Enterobakterien isoliert,
160 welche gegen Bacitracin hochgradig resistent waren, obwohl dieses bei der untersuchten
161 Geflügelgeneration bereits nicht mehr eingesetzt wurde. Isolierte *Campylobacter* waren
162 hingegen sehr empfindlich. Eine spätere Studie bestätigte zwar eine vergleichsweise hohe
163 Empfindlichkeit bei *Campylobacter*, fand jedoch Einzel und Mehrfachresistenzen bei immerhin
164 33% der Isolate. In 15 bzw 17 % der Fäkalroben von Schwein und Rind wurden in der Schweiz
165 Enterobakterien gefunden, welche Träger von β -Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum
166 (ESBL) sind und zumeist aus der Gruppe der CTX-M ESBL [14]. Eine weitere Studie fand
167 solche Bakterien in Fäkalproben von 15% der untersuchten Schweine, 14% der Rinder und
168 63% der Hühner, nicht jedoch in den produzierten Nahrungsmitteln (Fleisch, Milch) [13]. Dies

169 deutet auf eine hohe Verbreitung und generationenübergreifende Persistenz von
170 Resistenzfaktoren in landwirtschaftlichen Tierpopulationen hin.

171 Neben der Tierproduktion werden Antibiotika (Streptomycin und Tetracyclin) in der Schweiz
172 auch beim Obstbau zur Bekämpfung von Feuerbrand eingesetzt. Erste Untersuchungen
173 weisen bislang nicht darauf hin, dass es dadurch zu einem nachhaltigen Resistenzanstieg
174 innerhalb der natürlichen Bakteriengemeinschaften auf Blättern, Blüten oder im Boden kommt
175 [10]. Allerdings stellen Bodenmikroben aufgrund ihrer hohen mikrobiellen Diversität ohnehin
176 ein natürliches Reservoir für Resistenzfaktoren dar [33].

177 Zum Transport von Antibiotikaresistenzen aus dem landwirtschaftlichen Bereich in die Umwelt
178 sind dem Autor keine detaillierten Studien aus der Schweiz bekannt. Untersucht wurde bisher
179 lediglich der Transport von Antibiotika (Sulfonamid) in Böden und Gewässer [30]. Diese
180 Untersuchungen zeigten eine gute Rückhaltekapazität der untersuchten Böden bei der
181 Applikation von Sulfonamiden mit Gülle.

182 **Antibiotika in Abwasser, Kläranlagen und natürlichen Gewässern**

183 *Konzentrationen und Verhalten im Wasserkreislauf*

184 Trotz der tiefen Antibiotikaverbrauchs in der Schweiz wurde deren Eintrag in die Gewässer
185 relativ intensiv erforscht [15]. Im Abwasser werden zum Teil hohe Konzentrationen gefunden:
186 In vorbehandeltem Spitalabwasser [22] wurden hohe Konzentrationen von Ciprofloxacin
187 gemessen (ca. $16 \mu\text{g L}^{-1}$) sowie Clarithromycin, Norfloxacin, Sulfadiazin, und Sulfamethoxazol
188 im Konzentrationsbereich zwischen 1000 und 4000 ng L^{-1} .

189 In Lausanne fanden Morasch et al. Fluorochinolone, Trimethoprim, Sulfonamide und andere
190 Antibiotika im Zu- und Ablauf der Kläranlage, im Konzentrationsbereich von wenigen ng L^{-1} bis
191 zu 1500 ng L^{-1} . Das gereinigte Abwasser wird hier in den Genfer See eingeleitet, aus dem
192 wiederum Wasser für die Trinkwassergewinnung entnommen wird. Im Rohwasser für die
193 Trinkwassergewinnung wurden diese Substanzen ebenfalls noch in einigen Proben

194 nachgewiesen, wenn auch nur im Bereich von wenigen ng L^{-1} , d.h. nahe der analytischen
195 Nachweisgrenze [26].

196 Ebenfalls im Genfer See selbst konnten Bonvin et al. eine von der Kläranlageneinleitung
197 ausgehende Schadstofffahne nachweisen, in der, verglichen mit Referenzproben, unter
198 anderem Ciprofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin angereichert waren. Auch Clarithromycin,
199 Sulfamethoxazol und Trimethoprim konnten im Seewasser nachgewiesen werden. Die
200 Konzentrationen lagen im Allgemeinen unter 20 ng L^{-1} , mit vereinzelt Ausreißern nach oben;
201 in Referenzproben wurden meist deutlich unter 10 ng L^{-1} nachgewiesen [5].

202 In der Kläranlage Glatt wurden im Mittel ca. 400 ng L^{-1} Ciprofloxacin und Norfloxacin im
203 Kläranlagenzulauf gemessen, während die Konzentration in behandeltem Abwasser bei ca. 70
204 bzw. 60 ng L^{-1} lag. Bis zu 18 ng L^{-1} Fluorochinolone (Ciprofloxacin und Norfloxacin) wurden
205 im Fluss Glatt nachgewiesen. Die Massenbilanzen von Fluorochinolonen entlang des Flusses
206 deuteten zudem auf Transformations- oder Sorptionsprozesse im natürlichen Gewässer hin
207 [16].

208 Makrolidantibiotika wurden ebenfalls in verschiedenen Kläranlagen und im Glatttal
209 untersucht. [24]. Hierbei wurden variable Anteile von Erythromycin, Clarithromycin und
210 Roxithromycin im Kläranlagenablauf gemessen. In allen Proben wurden Clarithromycin-
211 Konzentrationen zwischen ca. 60 und 330 ng L^{-1} nachgewiesen, während Erythromycin nur in
212 einer der untersuchten Kläranlagen detektiert wurde, dort aber mit bis zu 200 ng L^{-1} . In
213 Flusswasser wurde bei dieser Studie nur Clarithromycin nachgewiesen, mit im
214 Strömungsverlauf zunehmender Fracht, was Größtenteils auf die Einleitung aus der
215 Kläranlage Glatt zurückgeführt werden konnte (Zunahme von ~ 27 auf $\sim 55 \text{ ng L}^{-1}$).

216 Die Daten zeigen somit deutlich, dass auch der vergleichsweise niedrige Antibiotikaverbrauch
217 in der Schweiz zu deutlich erhöhten Konzentrationen dieser Substanzen im Abwasser führt.
218 Antibiotika verhalten sich je nach Substanzklasse während der Abwasseraufbereitung sehr
219 unterschiedlich [2, 25], deshalb wurden z.B. die leicht spaltbaren β -Laktame kaum untersucht.
220 Viele Antibiotika können durch konventionell arbeitende Kläranlagen mit biologischer

221 Abwasserbehandlung nicht vollständig eliminiert werden. Damit gelangen diese Substanzen
222 mit dem gereinigten Abwasser auch in natürliche aquatische Ökosysteme. Die in Schweizer
223 Gewässern gemessenen Konzentrationen sind zwar gering, lokale Kontaminationen lassen
224 sich aber doch klar belegen.

225 *Bedeutung für die Antibiotikaresistenz*

226 Die Konzentrationen in Abwasser und Gewässern liegen meist deutlich unter den minimalen
227 Hemmkonzentrationen der Antibiotika. Inzwischen ist allerdings bekannt, dass Antibiotika auch
228 in sehr geringen Konzentrationen (z.B. 100 ng L⁻¹ für Ciprofloxacin) die Resistenzentwicklung
229 fördern können [18, 21]. Konzentrationen in dieser Höhe werden in den in der Schweiz
230 untersuchten Abwässern durchaus erreicht, und können auch im Kläranlagenablauf noch in
231 diesem Bereich liegen. Untersuchungen der Universität Genf zeigten eine selektive Wirkung
232 von Konzentrationen wie sie in-situ in den dortigen Spitalabwässern gemessen wurden auf
233 *Aeromonas* und *Acinetobacter* Stämme. Es wurde eine Induktion veränderter Resistenzmuster
234 festgestellt und eine Stabilisierung der Resistenz über die Zeit [7]. Czekalski et al. berichteten
235 über eine relative Anreicherung von multiresistenten Isolaten und von direkt quantifizierten
236 Sulfonamid-Resistenzgenen zwischen ein-und Auslauf der Kläranlage von Lausanne [8]. Da
237 die Selektivwirkung vieler Antibiotika und erst recht die Wirkung von Substanzgemischen in
238 dieser Hinsicht noch gar nicht erforscht wurde, ist eine selektive Wirkung durch die gemessenen
239 Konzentrationen von Mikroschadstoffen auch in belasteten natürlichen Gewässern der
240 Schweiz derzeit nicht auszuschließen.

241 **Antibiotikaresistenzen in Abwasser, Kläranlagen und Gewässern**

242 Eine Anzahl von Studien hat sich mit dem Vorkommen von Antibiotikaresistenz in urbanen
243 Wassersystemen und in natürlichen Gewässern der Schweiz beschäftigt.

244 A. Corvaglia untersuchte die Ausbreitung von *Aeromonas*, *Acinetobacter*, and *Legionella* mit
245 Resistenzen gegen β -Laktame, Fluorochinolone, und Makrolide im Raum Genf. Es wurden
246 *Aeromonaden* aus Spitalabwasser und Proben aus Kläranlagen isoliert, welche eine höhere
247 Resistenz gegen Cephalosporine als klinische Isolate aufwiesen. *Acinetobacter*-Isolate aus

248 Umweltproben waren dagegen weniger resistent. Es wurde eine signifikante Korrelation der
249 Resistenzen bei *Aeromonas* und *Acinetobacter* und der Belastung von Spitalabwässern mit
250 Antibiotikarückständen festgestellt [7].

251 Eine weitere Studie ermittelte die Belastung mit Resistenzfaktoren in Abwässern der Stadt
252 Lausanne [8]. Diese Studie verfolgte eher einen quantitativen Ansatz und wies sowohl in
253 Spital- als auch in kommunalem Abwasser eine hohe Belastung mit (multi)resistenten
254 Bakterien und Resistenzgenen nach. Die Studie zeigte, dass mit dem behandelten Abwasser
255 noch immer multiresistente Bakterien und Resistenzgene in großer Zahl in den Vorfluter, den
256 Genfer See, eingeleitet werden. Die Daten legen außerdem nahe, dass es in der Kläranlage
257 zu einer relativen Anreicherung bestimmter Resistenzgene, und von in hohem Maße
258 multiresistenten Bakterien kommen kann. In einer Folgestudie zeigen die Autoren, dass die
259 Einleitung des Abwassers zu einer räumlich über mehrere hundert Meter ausgedehnten
260 Verunreinigung der Seesedimente mit Antibiotikaresistenzgenen geführt hat [9].

261 Diese Kontamination des Genfer Seesediments wird von Thevenon et al. im historischen
262 Kontext ebenfalls nachgewiesen. Die Autoren setzen eine deutliche Zunahme von isolierbaren
263 *Escherichia coli* aber auch die Detektierbarkeit von Resistenzgenen mit der Industrialisierung
264 und der damit einhergehenden Umweltbelastung in der Region in Beziehung [32].

265 Die Assoziation von Resistenzfaktoren mit mobilen (d.h. zwischen Bakterienspezies
266 austauschbaren) genetischen Elementen wurde kürzlich in einer bemerkenswerten Studie in
267 Belebtschlamm-Proben aus den Kläranlagen von Morges und Visp untersucht. Hierbei wurde
268 die genetische Variabilität in der Plasmid-Fraktion der DNA mit einem metagenomischen
269 Ansatz untersucht. Die Studie zeigt unter anderem, dass Antibiotikaresistenzgene in diesem
270 „mobilen“ Teil des Metagenoms im Vergleich zu Gesamt-Metagenomen von Kläranlagen-
271 Biomasse stark angereichert sind. Dies deutet darauf hin, dass die Resistenzfaktoren eine
272 ausgeprägte horizontale Mobilität aufweisen, d.h. sie sind relativ leicht zwischen
273 Bakterienstämmen oder sogar verschiedenen Spezies austauschbar.

274 Eine weitere Studie untersuchte das Vorkommen von β -Laktamasen mit erweitertem
275 Wirkspektrum (ESBL) und Carbapenemasen in Enterobacteriaceae-Isolaten aus
276 verschiedenen Oberflächengewässern der Schweiz [35]. ESBL gelten als besonders
277 problematische Resistenzfaktoren, da sie Resistenzen gegen eine große Zahl gebräuchlicher
278 Antibiotika vermitteln und die verbleibenden Behandlungsmöglichkeiten dadurch stark
279 eingeschränkt sind. Aus 21 von 58 Gewässern konnten Bakterien mit solchen
280 Resistenzfaktoren isoliert werden. Die Studie zeigt auf, dass die Verbreitung auch direkt
281 klinisch relevanter Resistenzmechanismen in die Umwelt ein weit verbreitetes Phänomen ist.
282 Interessanterweise wurden resistente Isolate vor allem in Gewässern im Schweizer Mittelland,
283 also im industriell und landwirtschaftlich intensiv genutzten Teil der Schweiz gefunden,
284 wogegen der zentrale und alpine Bereich weitgehend unbelastet erscheint. Dies deutet nach
285 Aussage der Autoren der Studie auf einen Eintrag aus anthropogenen oder intensiv-
286 landwirtschaftlichen Quellen hin. Tatsächlich wurde zum Teil dieselben ESBL-Varianten
287 gefunden die man in der Tierproduktion gefunden hat (siehe oben)

288 **Diskussion**

289 Die Literaturstudie macht deutlich, dass auch der „best case“ Schweiz einen deutlich
290 nachweisbaren und zum Teil besorgniserregenden Eintrag von Antibiotika und
291 Resistenzfaktoren in aquatische Systeme aufweist. Die Konzentrationen von Antibiotika in
292 behandeltem Abwasser und in den Vorflutern sind zwar gering und liegen deutlich unter der
293 minimal inhibierenden Konzentration; allerdings ist bei den gemessenen Konzentrationen ein
294 selektiver Effekt (d.h. die Anreicherung oder Persistenz der Resistenzfaktoren in der Umwelt)
295 nach aktuellem Wissensstand nicht auszuschließen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.
296 Die verfügbaren Daten zeigen auch, dass sich Resistenzfaktoren über größere Distanzen
297 ausbreiten können und im intensiv genutzten Schweizer Mittelland vermutlich bei einem
298 erheblicher Anteil der Oberflächengewässer eine nachweisbare Belastung mit
299 Resistenzfaktoren besteht. Da die Daten aus dem klinischen, veterinärmedizinischen und dem
300 Umweltbereich lückenhaft und methodisch nur sehr bedingt vergleichbar sind, lässt sich kein

301 abschließendes Urteil bezüglich der Herkunft der Kontamination in verschiedenen Systemen
302 machen. Es gibt aber deutliche Hinweise, dass sich bestimmte Resistenzen
303 systemübergreifend nachweisen lassen, was auf einen Austausch von Resistenzfaktoren
304 zwischen den diskutierten Kompartimenten (Bevölkerung, Landwirtschaft, Umwelt) hinweist.

305 **Fazit für die Praxis**

306 Die Belastungssituation in der Schweiz legt nahe, dass es in verschiedenen Regionen
307 Europas, die höhere Antibiotikaverbräuche und zum Teil tiefere Standards bei der
308 Abwasserbehandlung aufweisen, zu deutlich höheren Belastungen kommen dürfte. In der
309 Schweiz wird derzeit ein ehrgeiziges Programm zum Ausbau der Kläranlagen mit zusätzlichen
310 Reinigungsstufen, z.B. Ozonierung oder Aktivkohlepulversorption mit Membranfiltration
311 aufgelegt [3]. Diese Techniken werden neben der Reduktion von Mikroschadstoffen
312 wahrscheinlich auch als starke Barrieren für den Eintrag von Resistenzfaktoren aus
313 Kläranlagen in natürliche Gewässer wirksam sein. Der Modellfall Schweiz bleibt damit auch
314 hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung interessant. Derzeit werden verschiedene
315 Forschungsprojekte durchgeführt, die sich mit der Effizienz dieser Technologien beschäftigen
316 – erste, noch nicht publizierte Ergebnisse erscheinen vielversprechend. Auf
317 gesamteuropäischer Ebene sollten Anstrengungen unternommen werden sich eine solide
318 Datenbasis über die Ausbreitung von Resistenzen in der Umwelt zu verschaffen. Auch wenn
319 das Risiko von Resistenzfaktoren in der Umwelt noch schwer abzuschätzen ist, dürften die
320 bisherigen Befunde doch ein zusätzliches Argument für den Ausbau von Kläranlagen mit
321 zusätzlichen Reinigungsstufen darstellen.

322 **Abbildungen:**

323

324

325 **Abb. 1** Verbreitungswege von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in der Umwelt. Modifiziert
 326 nach: Kim & Aga, 2007 J. Toxicol. Environ. Health Pt. B 10, und Baran et al., 2011, Hazard.
 327 Mater. 196.

Abb. 2 a Ambulanter Antibiotikaverbrauch in der Schweiz und in Europa. **b** Verteilung des Verbrauchs auf die Kantone. Nachdruck aus Filippini et al., Health Policy 78, ©2006, [11], mit Genehmigung von Elsevier.

334 **Literatur**

- 335 1. Achermann R, Suter K, Kronenberg A et al. (2011) Antibiotic use in adult outpatients in
336 Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. Clin. Microbiol.
337 Infect. 17:855-861
- 338 2. Alder AC, Mcardell CS, Golet EM et al. (2001) Occurrence and Fate of
339 Fluoroquinolone, Macrolide, and Sulfonamide Antibiotics during Wastewater Treatment
340 and in Ambient Waters in Switzerland. In: Daughton CG, Jones-Lepp TL (eds)
341 Pharmaceuticals and Care Products in the Environment. American Chemical Society,
342 Washington, D.C., p 56-69
- 343 3. Bafu (2012) Mikroverunreinigungen: Spezialfinanzierung für ARA-Ausbau in der
344 Vernehmlassung. In: Der Schweizerische Bundesrat & Eidgenössisches Departement
345 für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation, Bern
- 346 4. Baquero F, Martínez J-L, Cantón R (2008) Antibiotics and antibiotic resistance in water
347 environments. Curr. Opin. Biotechnol. 19:260-265
- 348 5. Bonvin F, Rutler R, Chevre N et al. (2011) Spatial and Temporal Presence of a
349 Wastewater-Derived Micropollutant Plume in Lake Geneva. Environ. Sci. Technol.
350 45:4702-4709
- 351 6. Cantas L, Shah SQ, Cavaco LM et al. (2013) A brief multi-disciplinary review on
352 antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental
353 microbiota. Front Microbiol 4:96
- 354 7. Corvaglia AR (2006) Rôle des résidus d'antibiotiques dans les environnements
355 hydriques sur la sélection et la diffusion de bactéries résistantes des genres
356 Aeromonas, Acinetobacter et Legionella. In: Département de botanique et de biologie
357 végétale. UNIVERSITÉ DE GENÈVE, Geneva
- 358 8. Czekalski N, Berthold T, Caucci S et al. (2012) Increased levels of multiresistant
359 bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into
360 Lake Geneva, Switzerland. Frontiers in Microbiology 3
- 361 9. Czekalski N, Gascón Díez E, Bürgmann H (2014) Wastewater as a point source of
362 antibiotic resistance genes in the sediment of a freshwater lake. ISME J
- 363 10. Duffy B, Holliger E, Walsh F (2013) Streptomycin use in apple orchards did not
364 increase abundance of mobile resistance genes. FEMS Microbiol Lett
- 365 11. Filippini M, Masiero G, Moschetti K (2006) Socioeconomic determinants of regional
366 differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. Health
367 Policy 78:77-92
- 368 12. Frei A, Goldenberger D, Teuber M (2001) Antimicrobial susceptibility of intestinal
369 bacteria from Swiss poultry flocks before the ban of antimicrobial growth promoters.
370 Syst Appl Microbiol 24:116-121

- 371 13. Geser N, Stephan R, Hachler H (2012) Occurrence and characteristics of extended-
372 spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing
373 animals, minced meat and raw milk. BMC Veterinary Research 8:21
- 374 14. Geser N, Stephan R, Kuhnert P et al. (2011) Fecal carriage of extended-spectrum
375 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in swine and cattle at slaughter in
376 Switzerland. J Food Prot 74:446-449
- 377 15. Giger W, Alder AC, Golet EM et al. (2003) Occurrence and fate of antibiotics as trace
378 contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters. Chimia 57:485-491
- 379 16. Golet EM, Alder AC, Giger W (2002) Environmental exposure and risk assessment of
380 fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley
381 watershed, Switzerland. Environmental Science and Technology 36:3645-3651
- 382 17. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R et al. (2005) Outpatient antibiotic use in
383 Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet
384 365:579-587
- 385 18. Gullberg E, Cao S, Berg OG et al. (2011) Selection of Resistant Bacteria at Very Low
386 Antibiotic Concentrations. PLoS Path. 7
- 387 19. Harbarth S, François P, Shrenzel J et al. (2005) Community-associated methicillin-
388 resistant Staphylococcus aureus, Switzerland. Emerging Infect. Dis. 11:962-965
- 389 20. Knapp CW, Dolfing J, Ehlert Pal et al. (2010) Evidence of increasing antibiotic
390 resistance gene abundances in archived soils since 1940. Environmental Science and
391 Technology 44:580-587
- 392 21. Knapp CW, Engemann CA, Hanson ML et al. (2008) Indirect evidence of transposon-
393 mediated selection of antibiotic resistance genes in aquatic systems at low-level
394 oxytetracycline exposures. Environmental Science and Technology 42:5348-5353
- 395 22. Kovalova L, Siegrist H, Von Gunten U et al. (2013) Elimination of micropollutants during
396 post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV.
397 Environ Sci Technol 47:7899-7908
- 398 23. Kronenberg A (2008) Antibiotikaresistenzdaten der Schweiz: jetzt online.
399 Schweizerisches Medizin-Forum 8:415
- 400 24. Mcardell CS, Molnar E, Suter MJ et al. (2003) Occurrence and fate of macrolide
401 antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed,
402 Switzerland. Environ Sci Technol 37:5479-5486
- 403 25. Michael I, Rizzo L, Mcardell CS et al. (2013) Urban wastewater treatment plants as
404 hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. Water Res. 47:957-
405 995
- 406 26. Morasch B, Bonvin F, Reiser H et al. (2010) Occurrence and fate of micropollutants in
407 the Vidy Bay of Lake Geneva, Switzerland. Part II: micropollutant removal between
408 wastewater and raw drinking water. Environ Toxicol Chem 29:1658-1668
- 409 27. Perreten V, Schwarz F, Cresta L et al. (1997) Antibiotic resistance spread in food.
410 Nature 389:801-802

411 28. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A et al. (2011) Hospital antibiotic consumption
412 in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* 79:166-
413 171

414 29. Pruden A, Pei R, Storteboom H et al. (2006) Antibiotic resistance genes as emerging
415 contaminants: Studies in northern Colorado. *Environ. Sci. Technol.* 40:7445-7450

416 30. Stoob K, Singer HP, Mueller SR et al. (2007) Dissipation and transport of veterinary
417 sulfonamide antibiotics after manure application to grassland in a small catchment.
418 *Environ. Sci. Technol.* 41:7349-7355

419 31. Teuber M (2001) Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 4:493-
420 499

421 32. Thevenon F, Adatte T, Wildi W et al. (2012) Antibiotic resistant bacteria/genes
422 dissemination in lacustrine sediments highly increased following cultural eutrophication
423 of Lake Geneva (Switzerland). *Chemosphere* 86:468-476

424 33. Walsh F, Duffy B (2013) The culturable soil antibiotic resistome: a community of multi-
425 drug resistant bacteria. *PLoS ONE* 8:e65567

426 34. Young H-K (1993) Antimicrobial resistance spread in aquatic environments. *J.*
427 *Antimicrob. Chemother.* 31:627-635

428 35. Zurfluh K, Hachler H, Nuesch-Inderbinen M et al. (2013) Characteristics of extended-
429 spectrum beta-lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae Isolates
430 from rivers and lakes in Switzerland. *Appl. Environ. Microbiol.* 79:3021-3026
431
432