

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:533–542
<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2729-8>
 Online publiziert: 9. April 2018
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2018



Kathi Westphal-Settele¹ · Sabine Konradi¹ · Frederike Balzer² · Jens Schönfeld¹ · Ricarda Schmithausen³

¹ Fachgebiet IV 2.2 „Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel“, Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau, Deutschland

² Fachgebiet II 2.9 „Ländliche Entwicklung, Landwirtschaft und Internationaler Bodenschutz“, Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau, Deutschland

³ Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Die Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen

Ein wachsendes Problem für die öffentliche Gesundheit?

Einleitung

Der besorgniserregende Anstieg von Antibiotikaresistenzen (**Infobox 1**) ist ein seit Jahren beobachtetes Problem, welches nicht in den Kliniken, bei der ambulanten Behandlung von Patienten oder im Bereich der landwirtschaftlichen Tierhaltung endet. So ist die natürliche Umwelt in den letzten Jahren als eine bedeutsame Quelle von Antibiotikaresistenzen in den öffentlichen Fokus gerückt. Tatsächlich sind Antibiotika und Antibiotikaresistenzen ein natürliches Phänomen und somit schon immer ein integraler Bestandteil der Umwelt, lange bevor der Mensch Antibiotika entdeckt und begonnen hat, diese zur Bekämpfung von Infektionen zu nutzen. So wurden etwa Gene, die Resistenzen gegenüber β -Lactamen, Tetracyklinen und Glykopeptiden vermitteln, in 30.000 Jahre altem Permafrostboden [1] und multi-resistente Bakterien in einer Höhle bei New Mexico, USA, gefunden, die seit mehr als 4 Mio. Jahren isoliert war [2]. Die natürliche Präsenz von Resistenzen in der Umwelt erklärt das Aufkommen von antimikrobieller Resistenz (AMR, *Antimicrobial Resistance*) in der Klinik. Es ist zu erwarten, dass auch neu entwickelte Antibiotika für vorhandene Resistenzgene selektieren, die innerhalb

der Gesamtheit aller bakteriellen Gene (Pangenom) seit langer Zeit existieren [1]. Es erscheint daher sehr wahrscheinlich, dass die Umwelt als Reservoir von Resistenzgenen für klinisch relevante pathogene Bakterien dient. So wurde bereits gezeigt, dass Resistenzgene aus diesem Umweltreservoir prinzipiell auf tier- oder humanpathogene Bakterien übertragen werden können [3]. Direkte Hinweise auf einen Gentransfer zwischen der Umwelt und dem klinischen Umfeld sind jedoch nach wie vor selten, da sich Resistenzgene in aller Regel auf dem Übertragungsweg kontinuierlich evolutiv verändern [4]. Dennoch weisen verschiedene Studien darauf hin, dass die kontinuierliche Exposition gegenüber Antibiotikarückständen von Eintragsquellen wie Krankenhäusern, Kläranlagen, der landwirtschaftlichen Tierhaltung sowie der Antibiotikaproduktion die Prävalenz von AMR in der Umwelt erhöhen kann [5, 6]. Insgesamt hat dies zur weitgehenden Anerkennung der Bedeutung der Umwelt als ein sich stetig vergrößerndes Reservoir für bakterielle Resistenzgene geführt. Diese Entwicklung spiegelt sich in der Aufnahme des Umweltbereiches in aktuelle Aktionspläne zur Bekämpfung von AMR wider [7, 8]. Die geplanten Maßnahmen in diesen Aktionsplänen beruhen auf dem *One-Health*-Konzept, welches die Verbindungen zwischen menschlicher Gesundheit und Tiergesundheit be-

rücksichtigt. Das *One-Health*-Konzept umfasst außerdem auch die Umwelt, welche eine weitere Verkettung zwischen Mensch und Tier und somit eine potenzielle Quelle für resistente Bakterien darstellt. Die Entstehung, Verbreitung oder Selektion resistenter Bakterien beziehungsweise von Resistenzgenen in der Umwelt birgt daher, durch das Risiko der Übertragung von AMR in pathogene Bakterien, grundsätzlich eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier [9]. Dies kann zu einem beobachteten Verlust der Wirksamkeit von Antibiotika im klinischen Bereich beitragen.

Im vorliegenden Beitrag werden, ausgehend von aktuellen Antibiotikaverbrauchs- bzw. Abgabemengen für Human- und Tierarzneimittel in Deutschland, die generellen Eintragspfade von

Infobox 1 Definitionen: Antibiotika und Antibiotikaresistenz

Antibiotika sind eine Untergruppe antimikrobieller Wirkstoffe, die ausschließlich gegen Bakterien wirken. Als Antibiotikaresistenz werden Eigenschaften von Mikroorganismen bezeichnet, die es ihnen ermöglichen, die Wirkung von antibiotisch aktiven Substanzen abzuschwächen oder ganz zu neutralisieren. Im englischen Sprachgebrauch wird häufig der Oberbegriff *Antimicrobial Resistance* (AMR) verwendet, der neben der Resistenz gegen Antibiotika auch die gegen weitere antimikrobielle Wirkstoffe wie Fungizide und Desinfektionsmittel umfasst.

Die Autoren J. Schönfeld und R. Schmithausen teilen sich die Letztautorenschaft.

Tab. 1 Abgabemengen von als Tierarzneimittel verwendeten Antibiotikawirkstoffgruppen sowie exemplarische Monitoringdaten für Deutschland. Die Abgabemengen an Tierärzte sind für die Jahre 2016 und (2011) dargestellt (Quelle: BVL, 2017). Die Monitoringdaten einzelner Antibiotikawirkstoffe stehen nicht in direktem Zusammenhang mit den Abgabemengen und sind exemplarisch für den Zeitraum 2002–2013 aus verschiedenen Quellen zusammengestellt. (Verändert nach Schönfeld et al. [48])

Wirkstoffgruppen	Abgabemengen 2016 und (2011) [t]	Beispielwirkstoffe	Max. Konz. in Gülle [µg/kg] TM	Gülleart			Boden	Gewässer	
				S	G	R	B	OW	GW
Penicilline	279 (528)	Amoxicillin	–	–	–	–	–	x	x
		Aminopenicillin	–	–	–	–	–	–	–
		Ampicillin	–	–	–	–	–	–	–
		Oxacillin	–	–	–	–	–	–	–
Tetrazykline	193 (564)	Chlortetrazyklin	330.700	M	x	–	x	x	–
		Oxytetrazyklin	136.200	M	x	–	x	x	x
		Tetrazyklin	45.700	M	x	x	x	–	–
		Doxyzyklin	700	M	–	–	–	–	–
Sulfonamide	69 (185)	Sulfadiazin	235.100	M	–	x	x	x	x
		Sulfadimidin	167.000	M	x	–	x	x	x
		Sulfamerazin	900	M	–	–	–	–	–
		Sulfathiazol	100	M	–	–	–	–	x
		Sulfamethoxyipyridazin	20	M	M	–	–	–	–
		Sulfaquinoxalin	670	–	M	–	–	–	–
Polypeptidantibiotika ⁶⁹	69 (127)	Colistin Polymixin B	–	–	–	–	–	–	
Makrolide	55 (173)	Erythromycin	–	–	–	–	–	x	–
		Tylosin	320	M	–	–	–	x	x
		Spiramycin, Tildipirosin Gamithromycin Tilmicosin	–	–	–	–	–	–	–
Aminoglykoside	26 (47)	Gentamicin	–	–	–	–	–	–	–
		Kanamycin	–	–	–	–	–	–	–
		Neomycin	–	–	–	–	–	–	–
		Streptomycin	–	–	–	–	–	–	–
Pleuromutiline	9,9 (14)	Tiamulin	500	M	–	–	–	–	–
Folsäureantagonist	9,8 (30)	Trimethoprim	3400	x	M	–	–	x	x
Fluorchinolone	9,3 (8,2)	Danofloxacin	50	M	–	–	–	–	–
		Enrofloxacin	550	x	M	–	–	–	–
		Ciprofloxacin (TP Enrofloxacin)	160	x	M	–	–	x	–
		Marbofloxacin	50	M	–	x	–	–	–
		Orbifloxacin	20	M	–	–	–	–	–
Cephalosporine der Generation 1, 3, und 4	1. G: 2,0 (2.0) 3. G: 2,3 (2.1) 4. G: 1,1 (1.5)	1. G: Cefalexin, Cefazolin 3. G: Ceftiofur, Cefoperazon 4. G: Cefoquinom	–	–	–	–	–	–	–
Fenicole	5,1 (6.5)	Chloramphenicol Florfenicol	–	–	–	–	–	–	
Lincosamide ^a	k. A.	Clindamycin	–	–	–	–	–	–	
Nitroimidazole ^a	k. A.	–	–	–	–	–	–	–	
Ionophore ^a	k. A.	–	–	–	–	–	–	–	

x Funde in Gülleproben je Tierart; *TM* Trockenmasse, *S* Schwein, *G* Geflügel, *R* Rind, *B* Umweltmedien Boden, *OW* Oberflächengewässer, *GW* Grundwasser, *M* kennzeichnet die Gülleart, für die der Maximalwert der gemessenen Antibiotikakonzentration in µg/kg Trockenmasse angegeben ist. *TP* Transformationsprodukt, *k. A.* keine Angabe, *G* Generation

^aWahrung des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses, Daten dürfen nicht veröffentlicht werden

Arzneimitteln in die Umwelt nachvollzogen und durch den Nachweis von Antibiotikarückständen in verschiedenen Umweltkompartimenten belegt. Der derzeitige Kenntnisstand zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt und Nachweise der Übertragung von AMR aus dem Umweltreservoir auf den Menschen werden zusammengefasst. Darauf aufbauend wird der Kernfragestellung nachgegangen, in welchem Ausmaß die Risiken der Übertragung von resistenten Bakterien beziehungsweise der Resistenzgene aus der Umwelt auf Mensch und Tier eine mögliche Gefahr für die öffentliche Gesundheit bedeuten. Daraus werden sowohl Maßnahmen zur Reduktion dieser gesundheitlichen Risiken aus umwelthygienischer Sicht als auch Möglichkeiten zur generellen Minimierung des Antibiotikaeinsatzes bei Mensch und Tier abgeleitet.

Eintragungspfade und Vorkommen von Antibiotika in der Umwelt

Die Erfassung des Eintrags von Antibiotikawirkstoffen in verschiedene Umweltkompartimente ist eine grundlegende Voraussetzung, um einen Zusammenhang zwischen Arzneimittelrückständen und der Förderung und Verbreitung von Resistenzgenen nachweisen zu können. In Deutschland lag der Gesamtverbrauch von Antibiotikawirkstoffen für das Jahr 2015 im Bereich der Humanmedizin bei etwa 700–800 Tonnen (Abschätzung GERMAP 2015 [10]). Insgesamt ist festzustellen, dass sich der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin innerhalb der letzten Jahre nicht wesentlich verändert hat. Im tiermedizinischen Bereich werden Abgabemengen in der gleichen Größenordnung erfasst, 2016 lagen diese bei 742 Tonnen [11]. Hier hat sich die Abgabemenge von Antibiotika zwischen den Jahren 2011 (1706 Tonnen) und 2016 jedoch mehr als halbiert (56,5%).

Zu beachten ist allerdings, dass eine strikte Trennung von Antibiotikawirkstoffen in ausschließlich am Menschen bzw. Tier angewendete Wirkstoffe oftmals nicht möglich ist. Cephalosporine oder Penicilline können beispielsweise Mensch und Tier verordnet werden.

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:533–542 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2729-8>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

K. Westphal-Settele · S. Konradi · F. Balzer · J. Schönfeld · R. Schmithausen

Die Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen. Ein wachsendes Problem für die öffentliche Gesundheit?

Zusammenfassung

Antibiotikaresistenz stellt weltweit eine Bedrohung für die Gesundheit von Mensch und Tier dar. Der Ursprung von Antibiotikaresistenzgenen war lange Zeit unbekannt. Heute gibt es eine wachsende Zahl von Belegen, die zeigen, dass Umweltbakterien gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent sind und dass dieses Umweltreservoir antimikrobieller Resistenz (AMR, *Antimicrobial Resistance*) immer noch wächst. Untersuchungen der Genome pathogener Bakterien zeigen, dass diese Resistenzen über den Einbau verschiedener genetischer Elemente durch horizontalen Gentransfer erworben haben. Die Vorfahren pathogener Bakterien sowie der Ursprung von Resistenzdeterminanten waren höchstwahrscheinlich Bakterien aus der Umwelt. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass zumindest einige klinisch relevante Resistenzgene von Bakterienspezies aus der Umwelt stammen. Aus diesem Grund sind umsetzbare Maßnahmen erforderlich, um die potenziellen Risiken der

Verbreitung von Antibiotikaresistenzgenen und resistenten Bakterien, die in der Umwelt vorkommen, zu reduzieren. Besonders das Zusammentreffen von Faktoren, wie hohe Mengen an Antibiotika und/oder Schwermetallen und hohe Bakteriendichten, fördern nachweislich die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen. Daher ist es wichtig, den Einsatz von Antibiotika für die Behandlung von Tier und Mensch auf ein medizinisch notwendiges Maß zu beschränken sowie die Anwendung von Bioziden und Schwermetallen in der Tierhaltung zu reduzieren. Darüber hinaus ist es sinnvoll, die Weiterentwicklung von Hygienemaßnahmen an der Schnittstelle zwischen der Umwelt und der klinischen Umgebung oder Viehzucht voranzutreiben.

Schlüsselwörter

Antibiotika · Antibiotikaresistenz · Resistom · Resistenzgene · Hygienemaßnahmen

The environment as a reservoir for antimicrobial resistance. A growing problem for public health?

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is a threat to public and animal health on the global scale. The origin of the genes associated with resistance has long been unknown. Recently, there is a growing body of evidence demonstrating that environmental bacteria are resistant to a multitude of antibiotic substances and that this environmental reservoir of AMR is still growing. The analysis of the genomes of bacterial pathogens indicates that they have acquired their resistance profiles by incorporating different genetic elements through horizontal gene transfer. The ancestors of pathogenic bacteria, as well as the origin of resistance determinants, lay most likely in the environmental microbiota. Indeed, there is some evidence that at least some clinically relevant resistance genes have originated in environmental bacterial species. Thus, feasible measures are required to reduce

the risks posed by AMR genes and resistant bacteria that occur in the environment. It has been shown that a concurrence of factors, such as high concentrations of antibiotics or heavy metals used as biocides and high bacterial densities, promote development and spread of antimicrobial resistance. For this purpose, it is essential to restrict the use of antibiotics for the treatment of livestock and humans to medical necessity, as well as to reduce the application of biocides and heavy metals in animal husbandry. Moreover, it is important to further develop sanitary measures at the interface between the environment and clinical settings or livestock farming.

Keywords

Antibiotics · Antimicrobial resistance (AMR) · Resistome · AMR genes · Sanitary measures

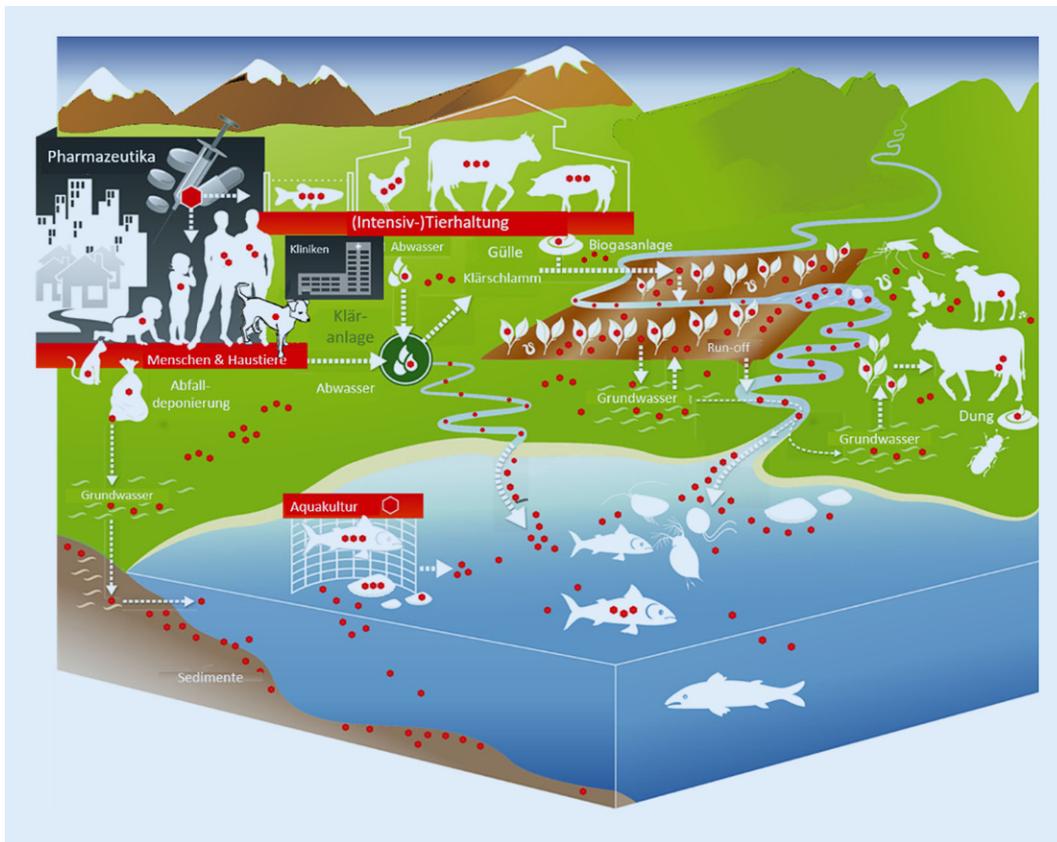


Abb. 1 ◀ Eintragspfade von Antibiotika aus Human- und Tiermedizin in die Umwelt. Ausgehend von der Anwendung der Antibiotika in der oberen linken Ecke wird die mögliche Ausbreitung von Antibiotikarückständen in der Umwelt als ein Netz von Expositionswegen dargestellt. Die Antibiotikarückstände sind schematisch als rote Punkte dargestellt, beziehen sich jedoch nicht auf konkrete Konzentrationen. (Verändert nach Berkner et al. [13])

Außerdem können Tierärzte aufgrund der häufig mangelnden Verfügbarkeit zugelassener Tierarzneimittel unter bestimmten Umständen eine sogenannte Umwidmung von apothekenpflichtigen Tier- oder Humanarzneimitteln vornehmen, d. h. einen „off label use“ bezüglich Tierart und Indikation.

▣ **Tab. 1** zeigt eine Zusammenstellung der Abgabemengen von als Tierarzneimittel eingesetzten Antibiotikawirkstoffgruppen für die Jahre 2011 und 2016 [11]. Hier ist ersichtlich, dass ein breites Spektrum von Antibiotika in der Tiermedizin angewendet wird. Im Jahr 2016 zählten zu den größten Abgabemengen die Gruppen der Penicilline (279 t), Tetracykline (193 t) und Sulfonamide (69 t), deren Abgabe deutlich gesunken ist. Die Abgabemengen der Cephalosporine der 4. Generation (1,1 t), der Polypeptidantibiotika (69 t) und Makrolide (55 t) waren ebenfalls rückläufig.

Die letztgenannten Antibiotikawirkstoffgruppen wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2017 als Highest Priority Critically Important Antimicrobials (HPCIA) für

die Humanmedizin eingestuft [12]. Das heißt, diese Antibiotika sind offiziell als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen benannt. Ihre Anwendung sollte in jedem Fall begründet und überwacht werden, um ihre Wirksamkeit so lange wie möglich zu erhalten. Einzig für die Fluorchinolone, ebenfalls HPCIA, wurde für den Zeitraum von 2011 bis 2016 ein Anstieg um circa 13 % verzeichnet [11]. Die Abgabemengen der einzelnen Antibiotikagruppen können jedoch nicht direkt miteinander verglichen werden, da sich Wirksamkeiten und damit Behandlungszeiträume sowie Dosierungen der Wirkstoffe z. T. stark unterscheiden.

Durch den Einsatz von Antibiotika sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin gelangen Antibiotikawirkstoffe auf unterschiedlichen Eintragswegen in die Umwelt (▣ **Abb. 1**). In Organismen werden die Wirkstoffe lediglich zum Teil metabolisiert und zu nennenswerten Anteilen als Ausgangswirkstoff wieder ausgeschieden. Je nach Antibiotikum reicht diese Spanne von 10 % bis über 90 % Exkretion als Ausgangswirkstoff [13]. Auch

eine Bildung bzw. Remetabolisierung von pharmakologisch aktiven Metaboliten ist möglich. Ein Beispiel ist das in der Tiermedizin eingesetzte Enrofloxacin, welches in den ebenfalls aktiven Wirkstoff Ciprofloxacin umgewandelt wird.

In der Humanmedizin eingesetzte Antibiotika können sowohl über geklärte Abwässer in Gewässer als auch durch das Ausbringen von Klärschlamm in den Boden gelangen. Bei der Anwendung von Antibiotika in der Tiermedizin ist der vorrangige Eintragspfad die Ausscheidung von behandelten Tieren. Durch das Ausbringen von Gülle und Dung als Wirtschaftsdünger, teils als Gärreste aus Biogasanlagen, aber auch durch die direkte Ausscheidung behandelter Tiere in Freilandhaltung gelangen Antibiotikarückstände auf landwirtschaftlich genutzte Flächen, Böden und in Oberflächengewässer. Ein Weitertransport und Eintrag von Antibiotika in das Grundwasser kann aus Oberflächengewässern und Böden stattfinden. Weiterhin ist ein Eintrag von Antibiotika durch Abwässer und Abfälle aus der Produktion und Formulierung von Wirkstoffen sowie

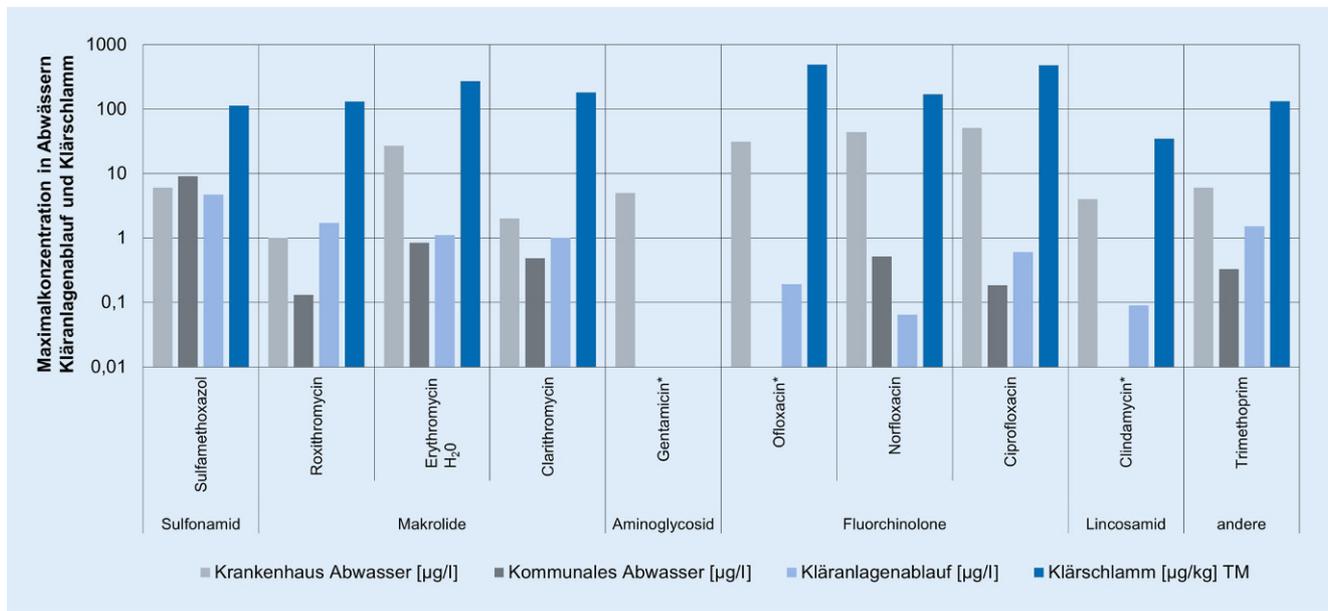


Abb. 2 ▲ Maximalkonzentrationen von in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotikawirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen in Krankenhausabwässern, kommunalen Abwässern, Kläranlagenabläufen und Klärschlamm in Deutschland. *TM* Trockenmasse. *Nicht zu allen Umweltmedien sind Daten vorhanden. (Aggregierte und ausgewählte Daten aus verschiedenen Quellen, verändert nach Schönfeld et al. [48])

durch deren unsachgemäße Entsorgung möglich.

Obwohl in Deutschland kein flächendeckendes systematisches Monitoring für Antibiotika in der Umwelt existiert, wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Umweltmedien regelmäßig Antibiotikawirkstoffe aus der Human- und Tiermedizin nachgewiesen.

Eine Auswahl von in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotikawirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen sowie deren nachgewiesene Maximalkonzentrationen in verschiedenen Umweltmedien in Deutschland zeigt **Abb. 2**. Tiermedizinisch relevante Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen werden sowohl in Gülten, Boden sowie Oberflächengewässern und sogar im Grundwasser nachgewiesen (**Tab. 1**). Neue Studien zeigen, dass große Mengen von Antibiotika auch in Gärresten nachgewiesen wurden, welche durch die Vergärung von belasteten Gülten in Biogasanlagen entstehen [14]. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass bestimmte Antibiotika, wie beispielsweise β -Lactame (z.B. Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme), kaum in der Umwelt gefunden werden, obwohl sie in großen Mengen abgegeben werden. Hier spielen Stabilität und Abbaubarkeit

der Antibiotikawirkstoffe in den verschiedenen Umweltmedien eine große Rolle.

Diese Funde spiegeln das breite Spektrum des Antibiotikaverbrauchs in der Human- und Tiermedizin wider.

Mit dem Ziel, den Belastungszustand des oberflächennahen Grundwassers durch Antibiotika aus der Tierhaltung zu untersuchen, führte das Umweltbundesamt (UBA) von 2011 bis 2016 zwei Forschungsprojekte in Intensivtierhaltungsregionen Nordwestdeutschlands durch. Anhand eines *Worst-Case-Ansatzes* wurden zunächst besonders gefährdete Messstellen aus dem Grundwassergütemessnetz selektiert und wiederholt auf ausgewählte Antibiotika untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass derzeit keine flächendeckende Belastung des oberflächennahen Grundwassers durch Tierarzneimittel in Deutschland besteht. Die überwiegende Anzahl der Messstellen war frei von den untersuchten Wirkstoffen. An 9 von 38 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. An zwei Messstellen konnte nachgewiesen werden, dass die teilweise sehr hohen Konzentrationen (max. 950 ng/l Sulfamethoxazol) aus nahe gelegenen Kleinkläranlagen stammten. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch auch deren schlechte Abbaubarkeit.

Da das Grundwasser die wichtigste Ressource für die Trinkwassergewinnung ist, muss es unbedingt frei von Verunreinigungen wie Antibiotika gehalten werden. Es besteht die Gefahr, dass sich multiresistente Keime bilden, und die Auswirkungen auf die Lebewesen im Grundwasser und im Boden sind nicht abzuschätzen. Als Konsequenz der Ergebnisse des vorgestellten Forschungsprojekts empfiehlt das UBA aus Vorsorgegründen einen Grenzwert von 100 ng/l für Human- und Tierarzneimittel im Grundwasser einzuführen.

Wege der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt

Seit dem Beginn der Anwendung von Antibiotika in der Medizin in den 1940er-Jahren haben Resistenzen im Vergleich zum natürlichen Hintergrund außerordentlich zugenommen. In einem Vergleich heutiger Böden mit archivierten Böden von 1940 [15] wurde für einzelne Resistenzgene ein Anstieg um mehr als das 15-Fache nachgewiesen. Die beobachtete zunehmende Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien in der Umwelt wird von drei grundlegenden Mechanismen, die in Kombination auftreten können, verursacht [16]: 1. dem horizontalen Gentransfer von Antibiotikaresistenzgenen zwischen unterschiedlichen bakteriellen Spezies, 2. der genetischen Mutation und Rekombination und 3. der Förderung von antibiotikaresistenten Bakterien aufgrund des Selektionsdruckes durch Antibiotika oder andere Substanzen wie Biozide oder Schwermetalle [17, 18]. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass schon sehr niedrige Konzentrationen von Antibiotikarückständen ausreichen, um resistenten Bakterien in der Umwelt einen Selektionsvorteil zu verschaffen [19] und den horizontalen Gentransfer zwischen Bakterienspezies zu fördern [20]. Zum derzeitigen Stand der Forschung sind jedoch der direkte kausale Nachweis, dass aus dem Einsatz eines bestimmten Antibiotikums eine erhöhte AMR resultiert, sowie die Quantifizierung der damit verbundenen Risiken für die öffentliche Gesundheit nur schwer zu führen. Dies liegt darin begründet, dass der Zeitpunkt des Antibiotikaeinsatzes und die Entstehung der Resistenzen zeitlich entkoppelt sind.

Als Hotspots für die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen gelten insbesondere die Medien Gülle, Gärreste sowie Klärschlämme. Dies erklärt sich zum einen dadurch, dass in diesen Medien hohe Konzentrationen von Antibiotika, zum Teil als Gemische, nachgewiesen werden [14, 21]. Zum anderen können Gülle, Klärschlamm und Gärreste über die Ausscheidungen von mit Antibiotika behandelten Tieren und Menschen di-

rekt mit antibiotikaresistenten Bakterien belastet sein. Die Lagerungsbedingungen dieser Medien sowie das gute Nährstoffangebot und die hohe Bakteriendichte begünstigen zudem die Vermehrung von Bakterien. Als Wirtschaftsdünger ausgebracht, können so resistente Bakterien in der Umwelt weiter verteilt werden.

Bedeutsamer als bislang angenommen ist, einer Studie [22] zufolge, die Koselektion von AMR durch Metalle, insbesondere Schwermetalle. Der Mechanismus der Koselektion mehrerer unterschiedlicher Resistenzgene, die sich zum Beispiel auf demselben mobilen genetischen Element befinden, hat zur Folge, dass Resistenz gegenüber den entsprechenden Substanzen gleichzeitig vermittelt wird (Koresistenz). Song et al. [22] haben gezeigt, dass (Schwer-)Metalle unter bestimmten Bodenbedingungen einen stärkeren Selektionsdruck für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ausüben als das spezifische Antibiotikum selbst. Die zum Teil hohe Belastung von Gülle, Klärschlämmen und Gärresten mit als Biozid angewendetem Zink und Kupfer [23] wurde in Einzelfällen (Angaben für Deutschland) gezeigt.

Übertragung von AMR aus der Umwelt

Obwohl die kausalen Ketten der Übertragungswege von Antibiotikaresistenzen aus der Umwelt zu Mensch und Tier insgesamt noch wenig verstanden sind [24], gibt es einige Beispiele für die breite und/oder rasche Ausbreitung sowohl von resistenten Bakterien als auch von Resistenzgenen auf diesem Pfad. Der gegenwärtige Kenntnisstand legt nahe, dass eine komplexe Kombination von Einflussgrößen, die unter anderem verschiedene Umweltkompartimente (Böden, Gewässer, Sedimente) einschließt, das Vorkommen ubiquitärer Bakterien in diesen Umweltkompartimenten und die bestehenden Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Bakterium umfasst, welche die Risiken der Übertragung auf den Menschen bestimmen kann [25].

Grundsätzlich wird angenommen, dass der wahrscheinlichste Ort für den Gentransfer eine Umweltumgebung ist, die von Pathogenen und Umweltorganis-

men potenziell gemeinsam genutzt wird [26], wie es z. B. für tierische Gülle oder auf Böden aufgebrachten Klärschlamm zutreffen kann.

Erste Hinweise für eine Verbindung der Resistenzen aus der Umwelt zu denen im klinischen Umfeld haben bereits Benveniste und Davies 1973 [27] gesehen. Aufgrund des Vorkommens von Resistenzen gegenüber Aminoglykoside vermittelnden Enzymen in Umweltbakterien der Gattung *Streptomyces*, die denen aus resistenten klinischen Isolaten (u. a. *K. pneumoniae* und *S. aureus*) ähnelten, wurde ein evolutionärer Zusammenhang zwischen den Enzymen der Bakterien des klinischen Bereiches und der Umweltbakterien gemutmaßt. Die Herkunft aus einem gemeinsamen Vorfahren wurde auch von Trieu-Cuot und Courvalin, aufgrund der Ähnlichkeit der Aminoglykosidresistenz vermittelnden Enzyme aus dem humanpathogenen, gramnegativen Bakterium *Campylobacter coli* und aus verschiedenen grampositiven typischen Bodenbakterien der Gattungen *Streptomyces* und *Bacillus*, postuliert [28].

Ein oft angeführtes Beispiel für den Austausch von Resistenzen zwischen den Resistomen der Umwelt und denen des klinischen Bereichs sind die Gene für (Class-A-)β-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (CTX-M), die auf Plasmiden gefunden wurden, welche von wichtigen pathogenen Bakterien getragen werden und deren ursprüngliche Herkunft auf Umweltbakterien der Gattung *Kluyvera* spp. zurückgeführt werden konnte [29]. Ein ähnlich vielzitiertes Fall ist das Gen für Chinolonresistenz (*qnr*). Dieses wurde auf einem Plasmid mit breitem Wirtsspektrum aus einem ciprofloxacinresistenten, pathogenen Stamm von *Klebsiella pneumoniae* gefunden, der seinen Ursprung in verschiedenen Bakterienspezies aus der aquatischen Umwelt hat [30]. Tomova et al. wiesen das Gen *qnr* sowohl in chinolonresistenten pathogenen *E. coli* als auch in marinen Bakterien nach [31].

Für Carbapenem und Colistin, zwei in der Humanmedizin als HPCIA geltende Wirkstoffe, sind die Verbreitung von Resistenzen sowie ihr Ursprung aus Umweltbakterien gut dokumentiert. Der Verlust der Wirksamkeit von Carbapene-

men wurde durch das Resistenzgen *New Delhi Metallo-beta-lactamase 1* (NDM-1) im Jahr 2006 bekannt [32]. Die Verbreitung von NDM-1 wurde bis dato in Abwässern klinischen Ursprungs nachgewiesen [33]. Auch für Colistin wurde durch das Gen *Mobilized Colistin Resistance 1* (MCR-1; [34]) im November 2015 ein Resistenzmechanismus beschrieben. NDM-1 und MCR-1 sind plasmidvermittelte Resistenzgene, die aus der Umwelt hervorgingen. Plasmide können sich über verschiedene Pathogene rasch in landwirtschaftliche und klinische Umgebungen verbreiten. Eine aktuelle Studie konnte MCR-1 sowie andere Resistenzgene für HPCIA in verschiedenen Kläranlagen in Deutschland nachweisen [35].

Forsberg et al. konnten mittels eines Hochdurchsatzsequenzierungsverfahrens zeigen, dass es in der Vergangenheit zu einem Austausch von Resistenzgenen zwischen Bakterien, die primär in der Umwelt vorkommen, und klinischen pathogenen Isolaten gekommen sein muss [36]. In dieser Studie wurden sieben der aus Bodenbakterien erhaltenen Resistenzen eindeutig Resistenzgenen zugeordnet, die identisch in humanpathogenen Bakterien (u. a. *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, *Y. pestis* und *S. typhi*) vorkommen.

Da sich die Charakterisierung des Resistoms in der natürlichen Umwelt noch immer im Anfangsstadium der Erforschung befindet, kann davon ausgegangen werden, dass in Zukunft weitere Zusammenhänge zum Klinikalltag bzw. zur Tierhaltung hergestellt werden können.

Mögliche Verbreitungswege zwischen Mensch und Tier

Wie bereits beschrieben, sind Epidemiologie, Entstehungsmechanismen sowie die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen und antibiotikaresistenten Enterobakterien vielfältig. Für ihre Übertragung existieren mehrere mögliche Wege (Abb. 1). Aus diesem Grund sind viele Übertragungswege mit direkten und indirekten Auswirkungen noch unklar. Daher sollte auch der Transfer von antibiotikaresistenten Bakterien über die verschiedenen Stufen der Lebensmittelproduktionskette berücksichtigt werden.

Die Verabreichung von Antibiotika bei Menschen und Tieren selektiert resistente Stämme innerhalb der Mikroflora und ermöglicht eine Besiedlung der Schleimhäute mit neuen Mikroorganismen. Sobald z. B. ein Tierstamm in den menschlichen Körper eindringt, kann er möglicherweise die „einheimische“ Mikroflora des Menschen vorübergehend besiedeln und Resistenzgene übertragen [37]. So kann der menschliche Gastrointestinaltrakt ein Reservoir für Bakterien mit Antibiotikaresistenz werden [38]. Folglich kann auch der Mensch als Vektor fungieren.

Im Bereich der Humanmedizin gelten insbesondere Kliniken und Pflegeeinrichtungen als Hotspots für den Kontakt mit resistenten Bakterien. Resistente Bakterien können bei Patienten, die immunsupprimiert sind und unter Antibiotikatherapie stehen, ernsthafte Infektionen auslösen. Jedoch werden auch im häuslichen Bereich pflegebedürftige Menschen sowie Schwerkranke und Kranke mit chronischen Wunden versorgt. In der Gemeinschaft kann die Aufnahme von coliformen Bakterien über den persönlichen Kontakt von Mensch zu Mensch, aber auch von Tier zu Mensch erfolgen [39]. Insgesamt berichten Mesa et al. von einer 6,6%igen Rate an *Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen*-(ESBL-)Trägern in der Allgemeinheit [39]. Der Kontakt zu Tieren spielt außerhalb der Hotspots des Gesundheitswesens eine große Rolle. Generell können *Enterobacteriaceae* durch fäkal-orale Übertragung über Kontakt von Mensch zu Tier und/oder Haustieren verbreitet werden [40].

Smet et al. sagen voraus, dass die zunehmende Prävalenz von Antibiotikaresistenzen und resistenztragenden Bakterien in der Tierhaltung Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben wird [38]. Jedoch konnte die Bedeutung von resistenten *Enterobacteriaceae*-Stämmen, die aus dem Tierbereich isoliert wurden, noch nicht umfassend quantifiziert oder bewertet werden. Es wird jedoch angenommen, dass der Beitrag zur AMR beim Menschen nicht vernachlässigbar ist [41]. Wieler et al. verifizierten eine genetische Verwandtschaft von antibiotikaresis-

tenten *Enterobacteriaceae*-Stämmen aus menschlichen und tierischen Begleitstämmen, was die ursprüngliche Quelle bei der Übertragung von (Haus-)Tier zu Mensch impliziert (und umgekehrt; [40]). Guardabassi identifizierte die gleichen *E.-coli*-Stämme bei Landarbeitern (Tierärzte und Landwirte) und Schweinen [37]. Schmithausen et al. unterstreichen die Exposition von Menschen (vor allem im Stall) durch Inhalation von kontaminiertem Staub und Luft in Tierhaltungsbetrieben [42]. Der Schwerpunkt der möglichen Übertragung coliformer Bakterien liegt jedoch im Bereich der Lebensmittel- und Fleischverarbeitung.

Daher gilt es insbesondere in lebensmittelverarbeitenden Betrieben sowie im Privathaushalt auf hygienische Zustände zu achten. Dazu gehören mindestens das Waschen der Hände und die ausreichende Reinigung/Desinfektion von Oberflächen, um die orale Aufnahme von Pathogenen zu verhindern.

Exposition/Verbreitungswege über Wasser und Abwasser

Kontaminationen des Abwassersystems auf Klinikstationen stehen in Zusammenhang mit dem Auftreten von resistenten Klebsiellen, Pseudomonaden oder *Acinetobacter*-Spezies sowie mit carbapenemresistenten *Enterobacteriaceae* in Krankenhäusern. Der Ausbreitungsweg beginnt dabei beispielsweise in Siphons von Waschbecken, Duschabläufen und/oder im Küchenbereich, z. T. sogar kombiniert mit einer Übertragung auf Lebensmittel. Dies zeigt die erhebliche klinische Bedeutung des Vorkommens von resistenten Bakterien in Abwässern im direkten Umfeld des Patienten [43]. Siphons und Abflüsse sanitärer Einrichtungen bieten resistenten Bakterien ein ideales Biotop („melting pot“) zur Vermehrung, Persistenz und für horizontalen Gentransfer. Damit beginnt das Abwassersystem in medizinischen Einrichtungen und im häuslichen Umfeld aus klinisch-hygienischer Sicht bereits hier. Im weiteren Verlauf gelangen die Abwässer kontinuierlich zur weiteren Aufbereitung in Kläranlagen. Diese leiten behandeltes Abwasser in das als Vorfluter genutzte Oberflächengewässer

ein und verändern so die Gewässermikrobiologie nachhaltig.

Mit dem behandelten Abwasser gelangen, wie bereits beschrieben, Bakterien und Antibiotikarückstände in die aquatische Umwelt, mit zusätzlichen potenziellen Expositionen für Mensch und Tier. Daher gelten Kläranlagen als Hotspots für die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen.

Besonders die Übertragung von Antibiotikaresistenzgenen durch mobile genetische Elemente zwischen pathogenen Bakterien und natürlichen Gewässerbakterien wurde mit Blick auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für den Menschen bisher kaum untersucht. Für den aquatischen Umweltbereich liegen derzeit keine umfassenden Daten vor, die es erlauben würden, eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos durch Antibiotikaresistenzen vorzunehmen.

Der Einfluss diskontinuierlicher Eintragspfade auf die Resistenzverbreitung, wie Mischwasserentlastungen und Regenwassereinleitungen, die hinsichtlich der Jahresfrachten aber mengenmäßig u. U. dominieren, ist bisher ebenfalls nicht untersucht. Daraus resultierend kann zurzeit nicht abgeschätzt werden, welche Frachten an antibiotikaresistenten Bakterien letztlich in die Oberflächengewässer gelangen und inwieweit sie Risiken für die menschliche Gesundheit darstellen. Hierfür muss auch der Eintrag ins Grund- und Rohwasser berücksichtigt werden [44].

Maßnahmen zum verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika und zur Reduktion von AMR

Aufgrund der Dringlichkeit des Themas AMR und der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse bestehen bereits nationale und internationale Initiativen (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie DART 2020; EC 2017 – *One Health Action Plan Against Antimicrobial Resistance*) zum verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz („prudent use“) bei Mensch und Tier. Im Falle der tiermedizinischen Antibiotika haben diese Maßnahmen seit der erstmaligen Erfassung der Daten im Jahr 2011 bereits

einen deutlichen Rückgang der Abgabemengen in Deutschland bewirkt [11]. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass eine prinzipielle Reduktion von Abgabemengen in der Tiermedizin kein primäres Ziel darstellt. Erkrankungen müssen natürlich auch weiterhin therapiert werden können, dies ist Bestandteil des Tierschutzes. Weiterhin ist die Therapie erkrankter Tiere ein integraler Bestandteil des Schutzes des Menschen vor Zoonosen. Die Umsetzung von Maßnahmen zum verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika könnte in der Folge eine Minimierung des Antibiotikaverbrauchs nach sich ziehen.

In einem Forschungsvorhaben des UBA wurde beispielsweise ein konkretes Konzept entwickelt, das weitere Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes vorschlägt [45]. So sollten etwa Reinigung und Desinfektion als prophylaktische Maßnahmen zur Reduktion des Infektionsdrucks und zur Verhinderung der Verschleppung von Erregern zwischen Ställen gemäß der Schweinehaltungshygieneverordnung eingehalten werden. Eine weitere Maßnahme ist ein risikoorientiertes Gesundheitsmanagement. Die frühe Identifikation von Gesundheitsgefahren in Betrieben erlaubt frühes Handeln, wodurch ggf. vor einem Krankheitsausbruch geschützt werden kann. Im Sinne des *One-Health*-Konzeptes sollte ein AMR-Monitoring von Tier-Mensch-Umwelt/Luft-Wasser bezogen auf das Biotop Tierstall in bereits bestehende Gesundheitsmonitoringverfahren integriert werden, um im Rahmen der betriebsspezifischen Risikoerkennung eine Verschleppung resistenter Mikroorganismen in andere Biotope (z. B. Krankenhaus, Allgemeinheit) zu verhindern.

Geeignete Indikatoren für betriebspezifische Hotspots können methicillinresistente-*Staphylococcus-aureus*- (MRSA-) und ESBL-tragende *Enterobacteriaceae* darstellen.

Bei der Verwendung von Gülle als Wirtschaftsdünger sollte die Information zur Antibiotikaanwendung aus der Tierzucht und -haltung zusammen mit weiteren Informationen, wie Schwermetall- und Biozidgehalten, an die nachgeschalteten Anwender weitergegeben werden.

Außerdem sollten auf mit Schwermetallen wie Kupfer und Zink belasteten Böden keine antibiotikahaltigen Gülle aufgebracht werden. Generell sollten keine mit Antibiotika belasteten Gülle auf Böden aufgebracht werden, die für den Gemüseanbau von Frischware vorgesehen sind. Die Reduzierung der Verbrauchsmengen von Zink und Kupfer in der Tierhaltung ist dringend geboten, da diese über den Mechanismus der Koresistenz die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen fördern.

Wie bereits erwähnt, werden die Verbrauchsmengen von Humanantibiotika bislang nicht zentral erfasst. Initiativen zur Förderung einer rationalen Verschreibungspraxis im Bereich Humanantibiotika, zum Beispiel das *Antibiotic Stewardship ABS* [46], werden daher ausdrücklich befürwortet. Unter dem ABS-Programm werden Strategien bzw. Maßnahmen verstanden, die die Qualität der Antibiotikabehandlung bezüglich Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer optimieren, mit einem günstigen Einfluss auf Resistenzentwicklungen.

Weiterhin muss die Bedeutung von Technologien sowie biologischen Prozessen in der Sanitärtechnik und Abwasserbehandlung, insbesondere im Umfeld von Krankenhäusern, besser verstanden werden. Dadurch könnte die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und antibiotikaresistenten Bakterien gezielt minimiert bzw. kontrolliert werden. Des Weiteren können unhygienische Zustände in Haushalten (seltenes Händewaschen, mangelnde Toilettenhygiene und unzureichende Reinigung von Oberflächen) sowie das Leben mit pflegebedürftigen ESBL-*Enterobacteriaceae*-tragenden Personen die orale Aufnahme von diesen resistenten Bakterien begünstigen [47]. Einfache Hygienemaßnahmen können so auch in privaten Haushalten die Verbreitung von resistenten Bakterien und Antibiotikaresistenzen verhindern.

Fazit

Die Annahme, dass die Umwelt ein sich stetig vergrößerndes Reservoir von resistenten Bakterien und Resistenzgenen

darstellt, ist in Expertenkreisen weitgehend anerkannt. Grundlegend sind einige Beispiele für den Austausch von Resistenzen zwischen den Resistomen der Umwelt und denen des klinischen Umfelds oder der Tierhaltung bekannt. Derzeit sind die Risiken für die menschliche und tierische Gesundheit durch die Förderung von AMR in der Umwelt jedoch schwer zu quantifizieren. Ähnliches gilt für den Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin. Daher sollte aus Vorsorgegründen sowohl in der Tier- als auch der Humanmedizin ein verantwortungsvoller und umsichtiger Umgang mit Antibiotika („*prudent use*“) angestrebt werden. Darüber hinaus muss die Weiterentwicklung von Hygienemaßnahmen an der Schnittstelle zwischen der Umwelt und der klinischen Umgebung sowie der Tierhaltung vorangetrieben werden. Nur so kann der Entstehung von AMR in der Umwelt und der Übertragung auf den Menschen im Sinne des *One-Health*-Konzeptes wirksam entgegengewirkt werden.

Haftungsausschluss

Die in dieser Übersichtsarbeit wiedergegebene Meinung muss nicht zwingend mit der Meinung des Umweltbundesamtes übereinstimmen.

Korrespondenzadresse

J. Schönfeld

Fachgebiet IV 2.2 „Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel“, Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1, 06844 Dessau-Roßlau,
Deutschland
jens.schoenfeld@uba.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Westphal-Settele, S. Konradi, F. Balzer, J. Schönfeld und R. Schmithausen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. D'Costa VM, King CE, Kalan L et al (2011) Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477:457–461

2. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A et al (2012) Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE* 7:e34953
3. Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J (2010) Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 8:251–259
4. Aminov RI (2009) The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol* 11:2970–2988
5. Kristiansson E, Fick J, Janzon A et al (2011) Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS ONE* 6:e17038
6. Pruden A, Arabi M, Storteboom HN (2012) Correlation between upstream human activities and riverine antibiotic resistance genes. *Environ Sci Technol* 46:11541–11549
7. CVMP (2016) CVMP strategy on antimicrobials 2016–2020
8. European Commission (2017) A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)
9. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B et al (2017) Antibiotic resistance: what is so special about multidrug-resistant gram-negative bacteria? *GMS Hyg Infect Control* 12:1–24
10. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV (PEG) (2016) GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland
11. BVL (2017) Erneut weniger Antibiotika an Tierärzte abgegeben, Erscheinungsdatum 13.09.2017. Pressemitteilung Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
12. WHO (2017) Critically important antimicrobials for human medicine, 5. Aufl. WHO, Genf
13. Berkner S, Konradi S, Schönfeld J (2014) Antibiotic resistance and the environment—there and back again: science & society series on science and drugs. *Embo Rep* 15:740–744
14. Ratsak C, Barbara G, Sebastian Z, Delschen T (2013) Veterinärantibiotikarückstände in Gülle und Gärresten aus Nordrhein-Westfalen. *Environ Sci Eur* 25:7
15. Knapp CW, Dolfing J, Ehlert PAI, Graham DW (2010) Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol* 44:580–587
16. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C et al (2015) Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol* 13:310–317
17. Martinez JL (2009) Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Pollut* 157:2893–2902
18. Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM (2014) Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. *FEMS Microbiol Rev* 38:761–778
19. Gullberg E, Cao S, Berg OG et al (2011) Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 7:e1002158
20. Jutkina J, Marathe NP, Flach CF, Larsson DGJ (2017) Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Sci Total Environ* 616–617:172–178
21. Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, Brauch H-J, Gabriel S, Hüther-Windbiel U, Leclerc N, Mallat E, Metzinger M, Sacher F, Stretz A, Wenz M (2002) Teilprojekt Vorkommen von Pharmaka und Hormonen in Grund-, Oberflächenwässern und Böden in Baden-Württemberg, Abschlussbericht. HSG, Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, 2002 Projekt-Nr. U33-00.01
22. Song J, Rensing C, Holm PE, Virta M, Brandt KK (2017) Comparison of metals and tetracycline as selective agents for development of tetracycline resistant bacterial communities in agricultural soil. *Environ Sci Technol* 51:3040–3047
23. Sattlberger R, Gans O, Martínez E (2005) Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. Umweltbundesamt, Wien
24. Manaia CM (2017) Assessing the risk of antibiotic resistance transmission from the environment to humans: non-direct proportionality between abundance and risk. *Trends Microbiol* 25:173–181
25. Woolhouse M, Ward M, van Bunnik B, Farrar J (2015) Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 370:20140083
26. Wiedenbeck J, Cohan FM (2011) Origins of bacterial diversity through horizontal genetic transfer and adaptation to new ecological niches. *FEMS Microbiol Rev* 35:957–976
27. Benveniste R, Davies J (1973) Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:2276–2280
28. Trieu-Cuot P, Courvalin P (1986) Evolution and transfer of aminoglycoside resistance genes under natural conditions. *J Antimicrob Chemother* 18:93–102. https://doi.org/10.1093/jac/18.Supplement_C.93
29. Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A (2002) β -lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3045–3049
30. Baquero F, Martínez J-L, Cantón R (2008) Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol* 19:260–265
31. Tomova A, Ivanova L, Buschmann AH et al (2015) Antimicrobial resistance genes in marine bacteria and human uropathogenic *Escherichia coli* from a region of intensive aquaculture. *Environ Microbiol Rep* 7:803–809
32. Yong D, Toleman MA, Giske CG et al (2009) Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5046–5054
33. Müller H, Sib E, Gajdiss M et al (2018) Dissemination of multi-resistant gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *Unveröffentlichte Daten.*
34. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR et al (2015) Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 16:161–168
35. Hembach N, Schmid F, Alexander J, Hiller C, Rogall ET, Schwartz T (2017) Occurrence of the mcr-1 colistin resistance gene and other clinically relevant antibiotic resistance genes in microbial populations at different municipal wastewater treatment plants in Germany. *Front Microbiol* 8:1282
36. Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G (2012) The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337:1107–1111

37. Guardabassi L (2013) Sixty years of antimicrobial use in animals: what is next? *Vet Rec* 173:599
38. Smet A, Martel A, Persoons D et al (2009) Comparative analysis of extended-spectrum- β -lactamase-carrying plasmids from different members of Enterobacteriaceae isolated from poultry, pigs and humans: evidence for a shared β -lactam resistance gene pool? *J Antimicrob Chemother* 63:1286–1288
39. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR et al (2006) Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 58:211–215
40. Wieler LH, Ewers C, Guenther S, Walther B, Lubke-Becker A (2011) Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *Int J Med Microbiol* 301:635–641
41. Hammerum AM, Heuer OE (2009) Human health hazards from antimicrobial-resistant *Escherichia coli* of animal origin. *Clin Infect Dis* 48:916–921
42. Schmithausen RM, Schulze-Geisthoevel SV, Stemmer F et al (2015) Analysis of transmission of MRSA and ESBL-E among pigs and farm personnel. *PLoS ONE* 10:e138173
43. Wendel AF, Kolbe-Busch S, Ressina S et al (2015) Detection and termination of an extended low-frequency hospital outbreak of GIM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST111 in Germany. *Am J Infect Control* 43:635–639
44. Thiem A, Stieber M, Stoll C, Rohns H-P, Schumacher V, Binder T (2006) Bedeutung von Antibiotikaresistenzen für die Rohwasserqualität. *DVGW Energie Wasser Prax* 12:12–13
45. UBA (2016) Konzepte zur Minderung von Arzneimittelrückständen aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung in die Umwelt. UBA Fachbroschüre
46. de With K (2015) „Antibiotic Stewardship“ – Rationaler Einsatz. *Dtsch Arztebl* 112:31–32
47. WHO (1997) Prevention and Control of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* Infections. WHO Consultation, Geneva
48. Schönfeld J, Konradi S, Berkner S, Westphal-Settele K (2017) Antimikrobielle Resistenzen in der Umwelt – Gibt es Neues zum bekannten Phänomen? *UMID Nr. 2/2017*, 57–19