



Begünstigen Mikroverunreinigungen Antibiotikaresistenzen im Wasser?

Laborstudien zeigen, dass Antibiotikakonzentrationen wie sie in Abwasser und Gewässern vorkommen, die Bildung von Resistenzen begünstigen. Durch den ARA-Ausbau in der Schweiz werden Mikroverunreinigungen inklusive Antibiotikarückstände im Abwasser in Zukunft stark reduziert. Kein Grund zur Sorge also?

von Nadine Czekalski

Antibiotikaresistenzen – eine neuartige Gewässerverschmutzung

Jedes Lebewesen, dem Antibiotika verabreicht werden, scheidet diese grösstenteils unverändert wieder aus, begleitet von resistenten Krankheitserregern und Darmbakterien, die sich während der Antibiotikatherapie bilden oder anreichern. Letztere werden jedoch auch über den Behandlungszeitraum hinaus ausgeschieden, sodass täglich grosse Mengen an resistenten Keimen entweder direkt auf Böden und aus diesen in die Gewässer eingetragen werden (zum Beispiel im Veterinärbereich) oder zunächst ins Abwasser (Humanmedizin) gelangen (Abb. 1). In anderen Teilen

der Welt und zunehmend auch in der Schweiz spielen ausserdem Aquakulturanlagen als Eintragsquellen eine Rolle.

Im Abwasser treffen sehr hohe Bakterienzahlen mit niedrigen Konzentrationen verschiedenster Antibiotika und anderer biozider Stoffe (zum Beispiel Desinfektionsmittel, Schwermetalle) aufeinander. In diesen niedrigen Konzentrationen stellen Antibiotika für Bakterien keine Gefahr mehr dar. Man nahm lange an, dass Bakterien, sobald sie das klinische Umfeld verlassen, ihre Resistenzen nicht mehr benötigen und diese aus «Energiespargründen» gar wieder verlieren. Das Gegenteil scheint aber der Fall zu sein:

- In ARAs gereinigtes Abwasser enthält zwar insgesamt weniger (resistente) Bakterien als unbehandeltes, jedoch wurde zum Teil ein erhöhter Anteil von Bakterien mit Mehrfachresistenzen im ARA-Ablauf gegenüber dem Zulauf festgestellt (Czekalski et al. 2016, Abb. 2).
- Oberflächengewässer, in welche kontinuierlich gereinigtes Abwasser eingeleitet wird, enthalten lokal erhöhte Konzentrationen von Antibiotikaresistenzgenen gegenüber Gewässerabschnitten, welche von der Einleitungsstelle weiter entfernt liegen (Czekalski et al. 2014; Abb. 3).

Begünstigen niedrige Antibiotikakonzentrationen und andere Mikroverunreinigungen die Anreicherung von resistenten Bakterien in Abwasser und Gewässern?

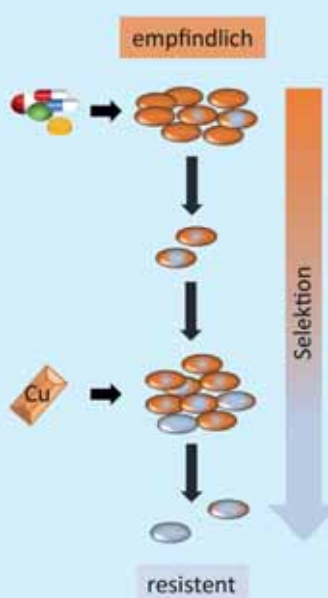
In Laborstudien wurde gezeigt, dass die Antibiotika-Empfindlichkeit von Bakterien, welche nicht-letal, also sehr geringen Antibiotikakonzentrationen ausgesetzt sind, herabgesetzt werden kann. Oder anders gesagt: auch niedrige Antibiotikakonzentrationen, wie sie teilweise in der Umwelt vorkommen, können resistente Bakterien selektieren (Sandegren 2014). Inwiefern solche Prozesse aber im Abwasser und erst recht in natürlichen Gewässern tatsächlich eine Rolle bei der Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen spielen, ist bislang nur schwer abschätzbar. Hier gibt es noch Forschungsbedarf. Beispielsweise wäre ein Vergleich des Anteils resistenter Bakterien in Gewässern und in gereinigtem Abwasser vor und nach dem ARA-Ausbau hilfreich. Auch sollten Antibiotika nicht nur im Hin-

blick auf ihre bakterizide Wirkung, sondern auch im Hinblick auf ihre selektive, das heisst die Resistenzbildung begünstigende Wirkung unter Umweltbedingungen, untersucht werden. Im nächsten Schritt könnten, ähnlich wie in der Toxikologie üblich, no-Effect-Konzentrationen bezüglich der selektiven Wirkung bestimmt und damit gegebenenfalls Grenzwerte für Antibiotika in Gewässern festgelegt werden. Deren Einhaltung würde die weitere Verbreitung von Resistenzen abbremsen (Bengtsson-Palme & Larsson 2016). Auch in diesem Zusammenhang ist der Ausbau von ARAs und damit die Verringerung des Eintrags von Mikroverunreinigungen ein erster wichtiger Schritt. Aber ist das Antibiotikaresistenzproblem damit zumindest in den Gewässern vom Tisch?

Inzwischen ist bekannt, dass Bakterien nicht nur gegenüber Antibiotikarückständen sondern auch in Gegenwart von anderen Verschmutzungen, die als Stressfaktoren wirken (etwa Schwermetalle, Desinfektionsmittel) dazu angeregt werden, sich gewissermassen genetisch zu wappnen: kleine Gensequenzen, sogenannte Integrons, werden in Gegenwart von Stressoren aktiv und befähigen Bakterien neue (Resistenz-) Gene untereinander auszutauschen oder aus der Umwelt aufzunehmen (Graham et al. 2014; vgl. blauer Kasten unten). Diese Erkenntnisse zeigen auf, dass Mikroverunreinigungen in Abwasser und Gewässern nur ein Teil des Problems sind und dass zum Beispiel auch Altlasten, wie mit Schwermetallen verseuchte Sedimente, Resistenzen fördern.

Nach dem heutigen Wissensstand verdichten sich ausserdem die Hinweise, dass die Einleitung resistenter Bakterien selbst eine grosse Bedeutung für deren erhöhtes Vorkommen in belasteten Gewässern hat (Czekalski et al. 2014). Es wäre vorteilhaft, wenn nicht nur Mikroverunreinigungen, sondern auch resistente Bakterien durch die zusätzliche Reinigungsstufe auf ARAs

Wie werden Bakterien resistent und warum bleiben sie es auch in der Umwelt?



1. Selektion:

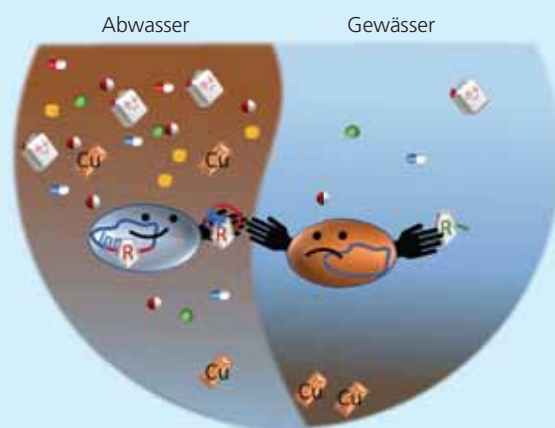
Die meisten Bakterien einer Population sind völlig identisch, aber es gibt auch hier «Aussenseiter», zum Beispiel mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika. Sie überleben als einzige einen Antibiotikaeinsatz und bauen danach eine neue Population aus resistenten Bakterien auf.






2. Co-/Kreuzselektion:

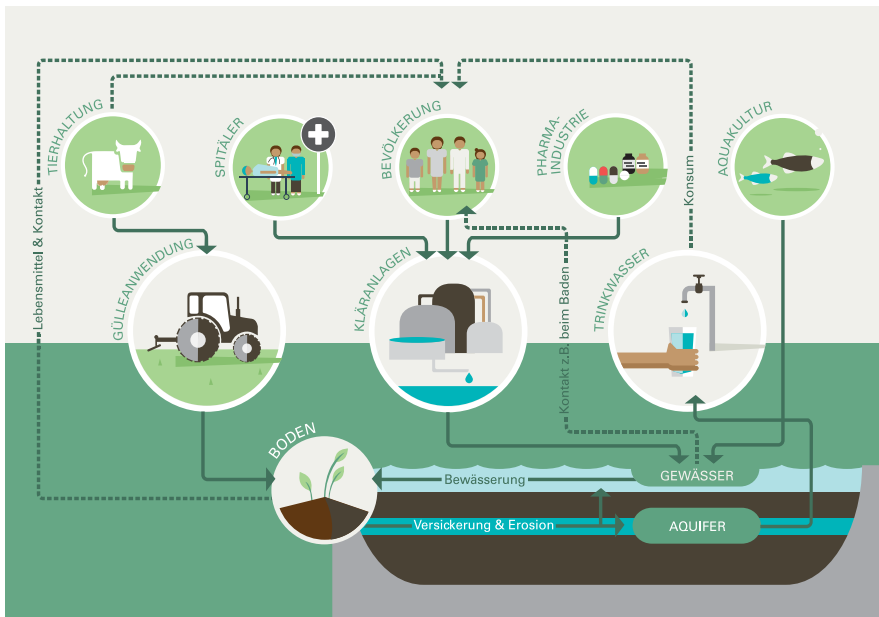
Auch Schwermetalle und andere Biozide können für Antibiotikaresistenzen selektieren, beispielsweise wenn beide Resistenzen genetisch gekoppelt sind, also entweder durch das gleiche Gen codiert werden oder beide Gene nahe beieinanderliegen, zum Beispiel innerhalb eines Integrons.

3. Genaustauschprozesse:

Bakterien aus verschiedenen Kompartimenten (zum Beispiel Abwasser und Gewässer) können Resistenzgene untereinander austauschen oder als freie DNA aus der Umwelt aufnehmen.



Unterstützt und ermöglicht werden alle dargestellten Prozesse durch verschiedene (mobile) genetische Elemente, vor allem Integrons , welche durch verschiedenste Stressoren (Antibiotika- , Biozidrückstände  oder Schwermetalle ) in Bakterien aktiviert werden.  = Resistenzgene

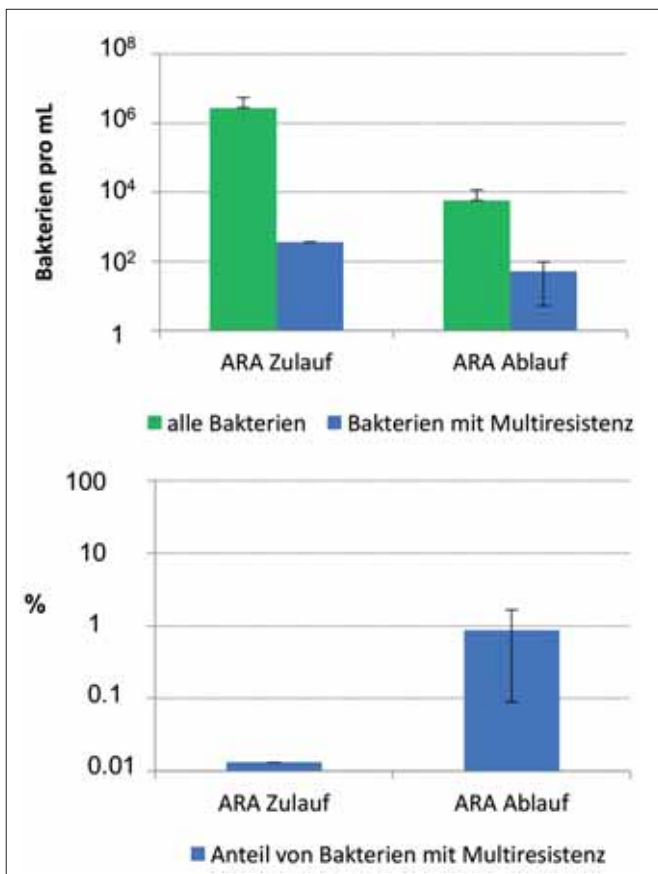


▲ Abbildung 1: Antibiotikarückstände und resistente Bakterien, die sich beim Einsatz der Antibiotika entwickeln, gelangen auf verschiedenen Wegen in die Umwelt. Dort können existierende Resistenzen weiterverbreitet werden oder sich evolutionär verändern. Resistente Bakterien oder ihre mobilen Resistenzgene gelangen auf verschiedenen Wegen wieder zum Menschen (Bürgmann & Imming 2017, Aqua & Gas 10, 2017; © der Abbildung: Natalie Schöbitz, Eawag).

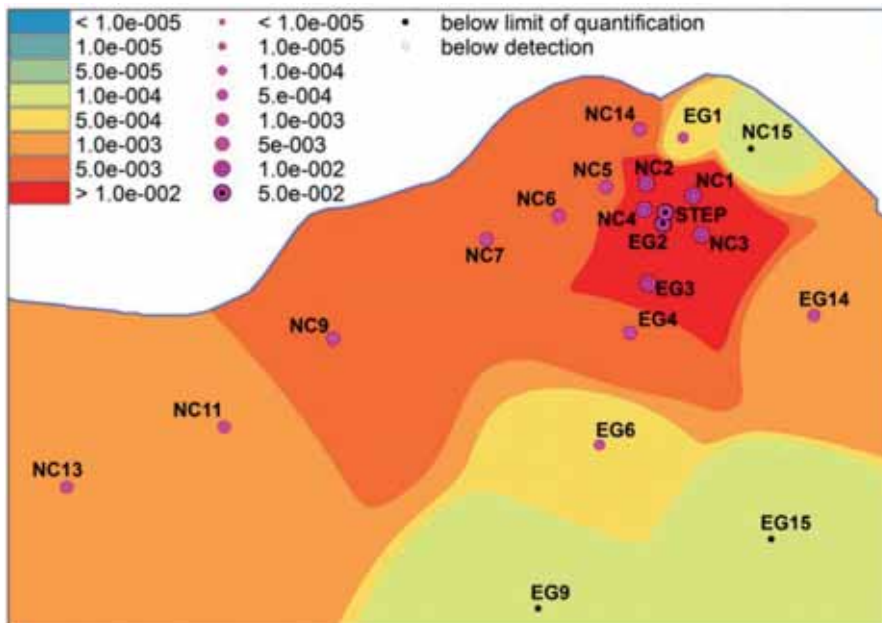
aus dem Abwasser entfernt werden. In der Tat wird im konventionell gereinigten Abwasser durch eine anschließende Behandlung mit Ozon die Zahl resistenter Bakterien noch einmal deutlich reduziert. Allerdings zeigten Untersuchungen auf der ersten Schweizer ARA mit Ozonung auch, dass resistente Bakterien während der biologischen Nachbehandlung des ozonierten Abwassers wieder aufwachsen und somit den positiven Effekt der Ozonung deutlich reduzieren. Zusätzliche Massnahmen, welche zum einen die Wirkungskraft des Ozons erhöhen – beispielsweise ein der Ozonung vorgeschalteter Filtrationsschritt, um Kleinstpartikel zu eliminieren, welche die darin lebenden Bakterien vor dem Ozon abschirmen – oder die bakterielle Fracht gänzlich zurückhalten (zum Beispiel Ultrafiltration), wäre daher nötig, um die Einleitung multiresistenter Bakterien, welche während der Abwasserreinigung selektiert werden, am wirksamsten einzudämmen. Aus wirtschaftlichen Gründen werden solche Massnahmen momentan aber nicht erwogen. Welches Vorgehen am effektivsten und am wirtschaftlichsten wäre, muss daher noch weiter erforscht werden.

Resistenzen in Gewässern – was bedeutet dies für uns?

Die aquatische Umwelt wird zum einen durch menschliche Aktivitäten mit Mikroverunreinigungen und resistenten Bakterien belastet. Zum anderen fungiert sie selbst aber auch als (natürlicher) Speicher und schier unerschöpfliches Reservoir von Resistenzgenen. Diese können mittels der im blauen Kasten auf Seite 29 beschriebenen Prozesse zwischen harmlosen Umwelt, Mensch und Tier besiedelnden Bakterien, sowie bakteriellen Krankheitserregern ausgetauscht werden (unter anderem begünstigt durch die Anwesenheit von niedrigen Antibiotikakonzentrationen). Dies bedeutet, dass prinzipiell menschlich selektierte Resistenzgene, ähnlich wie die Mikroverunreinigungen, über den Wasserkreislauf wieder zu uns zurück gelangen



◀ Abbildung 2: ARAs leisten einen guten Beitrag zur Verringerung der bakteriellen Fracht (auch von Bakterien mit Multiresistenzen) aus dem Abwasser (oben). Manchmal überleben resistente Bakterien das Procedere aber besser. Das gereinigte Abwasser ist dann im Vergleich zum Zulauf mit solchen resistenten Keimen angereichert (unten).



▲ Abbildung 3: In Seesedimenten in der Bucht von Vidy (Lausanne, Lac Léman) ist der Anteil von Resistenzgenen nahe der ARA-Einleitungsstelle (STEP) bis zu 200-fach gegenüber ein Kilometer entfernten Seesedimenten (SHL2) erhöht.

können (vgl. Abb. 1), sei es über das Trinkwasser (Bürgman & Imminger 2017), den Verzehr von frischen Nahrungsmitteln (Thanner et al. 2016), welche mit kontaminiertem Wasser bewässert wurden, oder durch Freizeitaktivitäten (Schwimmen, Baden, Wassersport). Aufgrund sehr hoher Qualitätsstandards und modernster Auf-

▼ Abbildung 4: Die Antibiotika hindern Bakterien am Wachsen. Aber nicht jedes Antibiotikum wirkt gleich. Hier sichtbar gemacht mit Hilfe des Bakteriums *E. Coli* und Antibiotika-Plättchen - die Hemmhöfe um die Plättchen zeigen wo das Bakterium nicht wachsen konnte.



Foto: Nathan Reading

bereitungsmethoden ist aber dem Wasserkreislauf in der Schweiz im Vergleich zu anderen Ländern mit mangelnden Hygienebedingungen und unzureichendem Abfallmanagement eine eher geringe Rolle bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen beizumessen. Dennoch sollte auch hier nach dem Vorsorgeprinzip gehandelt und Einträge in Gewässer, sei es über ARAs oder die Landwirtschaft, so gering wie möglich gehalten werden. Damit (zusätzliche) lokale oder über die Zeit flächig zunehmende Erhöhungen des natürlichen Resistenzhintergrundes in Gewässern weitestgehend minimiert werden, braucht es allerdings Massnahmen auf allen Ebenen und nicht nur bei der Ab- und Trinkwasseraufbereitung.

Besonders der verantwortungsvolle Umgang mit Antibiotika, aber auch mit anderen Bioziden, einschliesslich deren Produktion und Abfallbeseitigung, sind Voraussetzung um die Zunahme von Resistenzen in Krankheitserregern zu verlangsamen. ♣



Nadine Czekalski

Dr. rer. nat., ist Projektleiterin Gewässerschutz beim VSA. Zuvor befasste Sie sich während ihrer Promotion und anschliessendem Postdoc an der Eawag intensiv mit dem Thema Antibiotikaresistenzen in Abwasser & Gewässern.

Literatur

- Bengtsson-Palme & Larsson (2016): Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: proposed limits for environmental regulation. *Environment International*, Vol. 86, p. 140–149.
- Bürgman & Imminger (2017): Antibiotikaresistenzen im Trinkwasser. *Aqua & Gas*, Vol. 10, p. 60–66.
- Czekalski et al. (2016): Antibiotikaresistenzen im Wasserkreislauf. *Aqua & Gas*, Vol. 9, p. 72–80.
- Czekalski et al. (2014): Wastewater as a point source of antibiotic resistance genes in the sediment of a freshwater lake. *The ISME Journal*, Vol. 8, p. 1381–1390.
- Graham et al. (2014): Underappreciated role of regionally poor water quality on globally increasing antibiotic resistance. *Environmental Science & Technology*, Vol. 48, p. 11746–11747.
- Sandegren (2014): Selection of antibiotic resistance at very low antibiotic concentrations. *Upsala Journal of Medical Sciences*, Vol. 119, p. 103–107.
- Thanner et al. (2016): Antimicrobial Resistance in Agriculture. *mBio*, Vol. 7, p. 1–7.

Nadine Czekalski

VSA Geschäftsstelle
Europastrasse 3, Postfach
8152 Glattbrugg
nadine.czekalski@vsa.ch