

# Antibiotikarückstände in unterschiedlichen Eintragspfaden

Harald Färber

Alexander Voigt, Carsten Felder, Dirk Skutlarek

Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit

Universitätsklinikum Bonn

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

NaWaM



RiSKWa

IP/01/885

Brüssel, 21. Juni 2001

Professur für Lebensmittelchemie  
an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

UNTERSUCHUNGEN ZUM VERBLEIB ANTIMIKROBIELL WIRKSAMER  
ARZNEISTOFFE ALS RÜCKSTÄNDE IN GÖLLE  
UND IM LANDWIRTSCHAFTLICHEN UMFELD

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Jörg-Peter Langhammer

aus Berlin

Bonn 1989

## Vorschläge der Kommission zur Bekämpfung der Resistenz gegen antimikrobielle Mittel

*Die Europäische Kommission hat eine Mitteilung angenommen, in der sie eine Strategie der Gemeinschaft zur Bekämpfung der gesundheitlichen Bedrohung von Menschen, Tieren und Pflanzen durch die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel darlegt. Ferner nahm sie einen Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin an. Die Empfehlung will die nationalen Regierungen anregen, Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung der Resistenz gegen antimikrobielle Mittel zu ergreifen, und zwar durch die Förderung einer umsichtigeren Verwendung dieser Mittel. Hierzu zählen Maßnahmen zur Aufklärung und Sensibilisierung der Allgemeinbevölkerung, ein Konzept der Vorsicht, das auf Verschreibungspflicht basiert, sowie eine verbesserte Überwachung des Verbrauchs antimikrobieller Mittel. Der Empfehlungsentwurf stellt den ersten Versuch auf Gemeinschaftsebene dar, im Bereich der Humanmedizin tätig zu werden; er ergänzt die verschiedenen laufenden Aktivitäten, die die Verwendung antimikrobieller Arzneimittel in der Veterinärmedizin und im Pflanzenschutz betreffen. Die Strategie gibt einen umfassenden Überblick über die laufenden Aktionen in den Bereichen Überwachung, Prävention, Forschung und Produktentwicklung sowie internationale Zusammenarbeit. Die Schlussfolgerungen des Europäischen Rates von Göteborg haben erneut die Notwendigkeit bekräftigt, in diesem Bereich tätig zu werden.*

Kümmerer, Ternes, u.a.,  
2000

Faerber, H.A., Skutlarek, D., Exner, M., 2003. Untersuchung von Krankenhausabwässern eines Universitätsklinikums, von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika. (Bonn).

Feuerpfeil, I., López-Pila, J., Schmidt, R., Schneider, E., Szewzyk, R., 1999. Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt, vol 42. pp. 37–50.

GEFÖRDET VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

NaWaM

RiSKWa

# Untersuchte AB-Wirkstoffe / Methodik

Wirkstoff	Bestimmungsgrenze [µg/L]
Amoxicillin	0,05
Ampicillin	0,20
Azithromycin	0,05
Benzylpenicillin	0,05
Cefaclor	0,05
Cefotaxim	0,05
Ceftazidim	0,10
Chlortetracyclin	0,20
Ciprofloxacin	0,20
Clarithromycin	0,05
Clindamycin	0,02
Cloxacillin	0,02
Dicloxacillin	0,02
Doxycyclin	0,20
Enrofloxacin	0,20
Erythromycin	0,02
Erythromycin, -Dh	0,02
Flucloxacillin	0,02
Linezolid	0,10
Meropenem	0,20
Methicillin	0,01
Metronidazol	0,10
Mezlocillin	0,02
Moxifloxacin	0,20
Nafcillin	0,02
Ofloxacin	0,20
Oxacillin	0,01

- Penicilline
- Sulfonamide
- Cephalosporine
- Carbapeneme
- Makrolide
- Tetracycline
- Fluorchinolone
- Nitroimidazole
- Glykopeptide
- Oxazolidinone
- Lincosamide

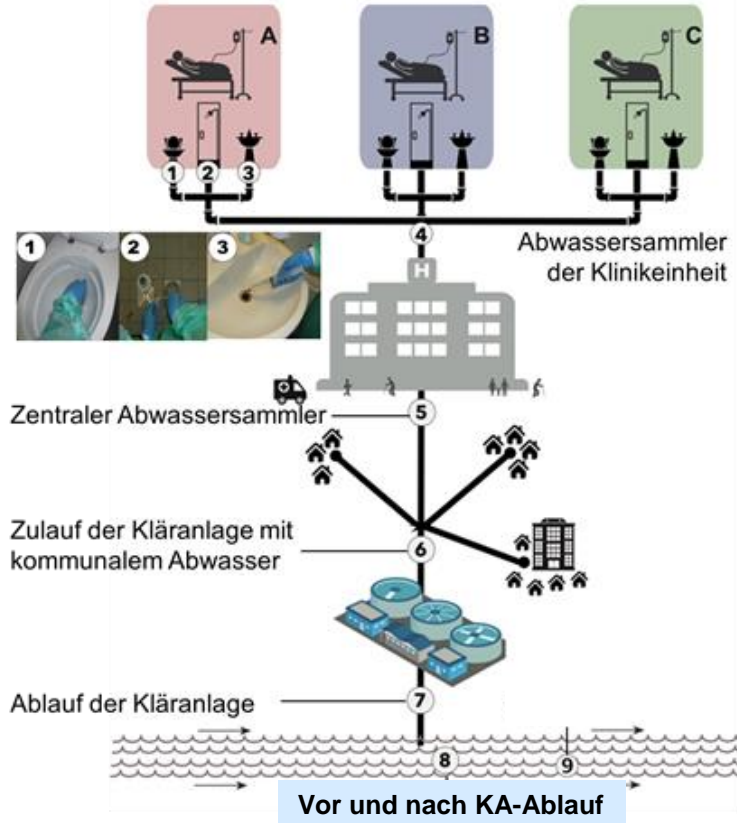
Oxytetracyclin	0,20
Phenoxymethylpenicillin	0,02
Piperacillin	0,10
Roxithromycin	0,05
Spiramycin	0,10
Sulfachlorpyridazin	0,05
Sulfadiazin	0,10
Sulfadimethoxin	0,05
Sulfadimidin	0,02
Sulfadoxin	0,05
Sulfaethoxypyridazin	0,05
Sulfamerazin	0,05
Sulfamethoxazol	0,02
SMX-N4-Acetyl	0,10
Sulfamethoxypyridazin	0,01
Sulfathiazol	0,10
Tetracyclin	0,20
Trimethoprim	0,02
Tylosin	0,05
Vancomycin	0,10

**Methodik:** LC-MS/MS [ESI(+)]  
(Ohne Anreicherung:  
„dilute & shoot“,  
isotopenmarkierte Stds



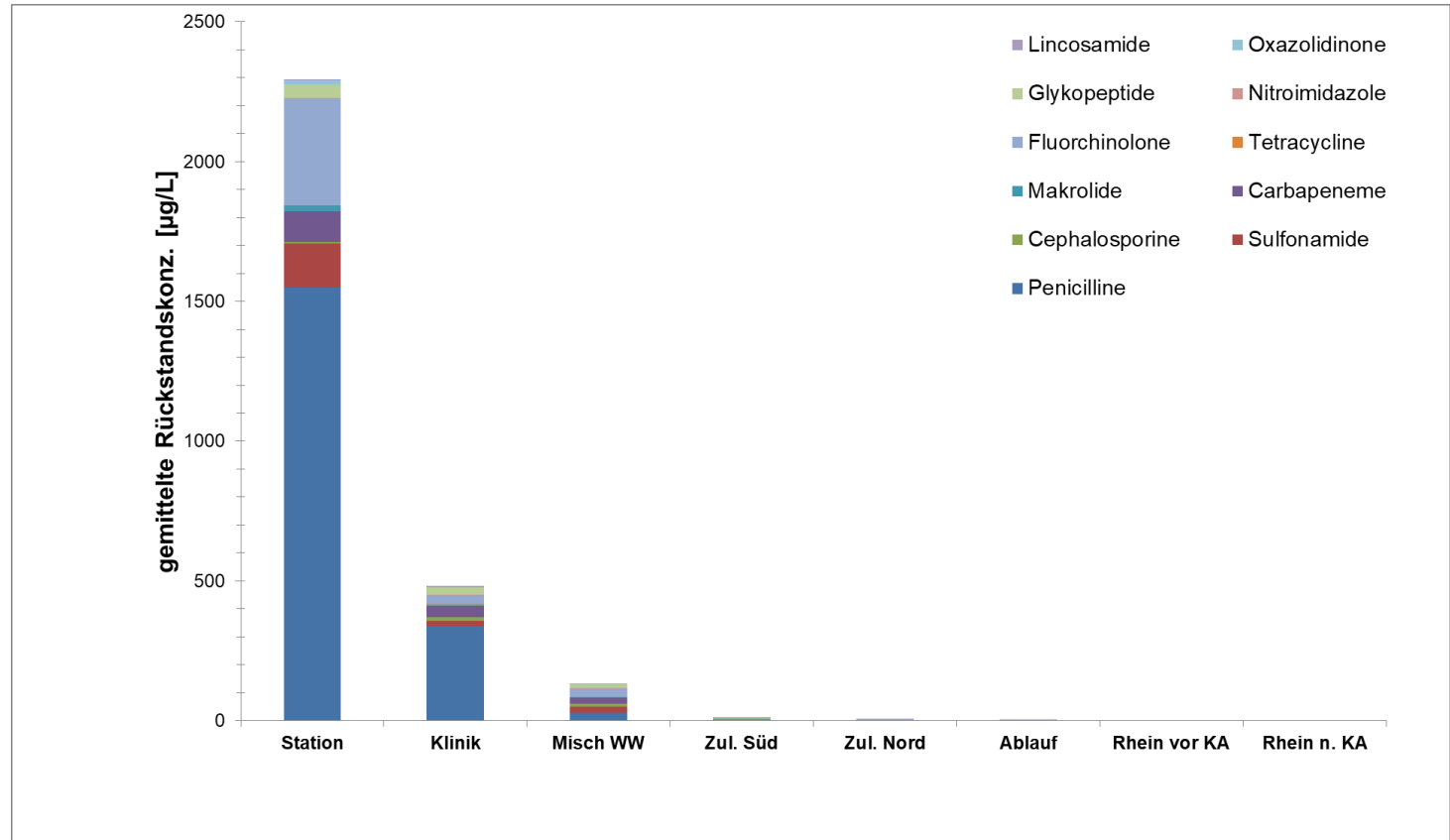
**Publikation:** A. Voigt et al. (2019),  
Environmental Chemistry: in review

Sanitäreinheiten von Patientenzimmern auf onkologischer Station



- + Neurolog. Reha
- + Psychosomatik
- + Dermatologie

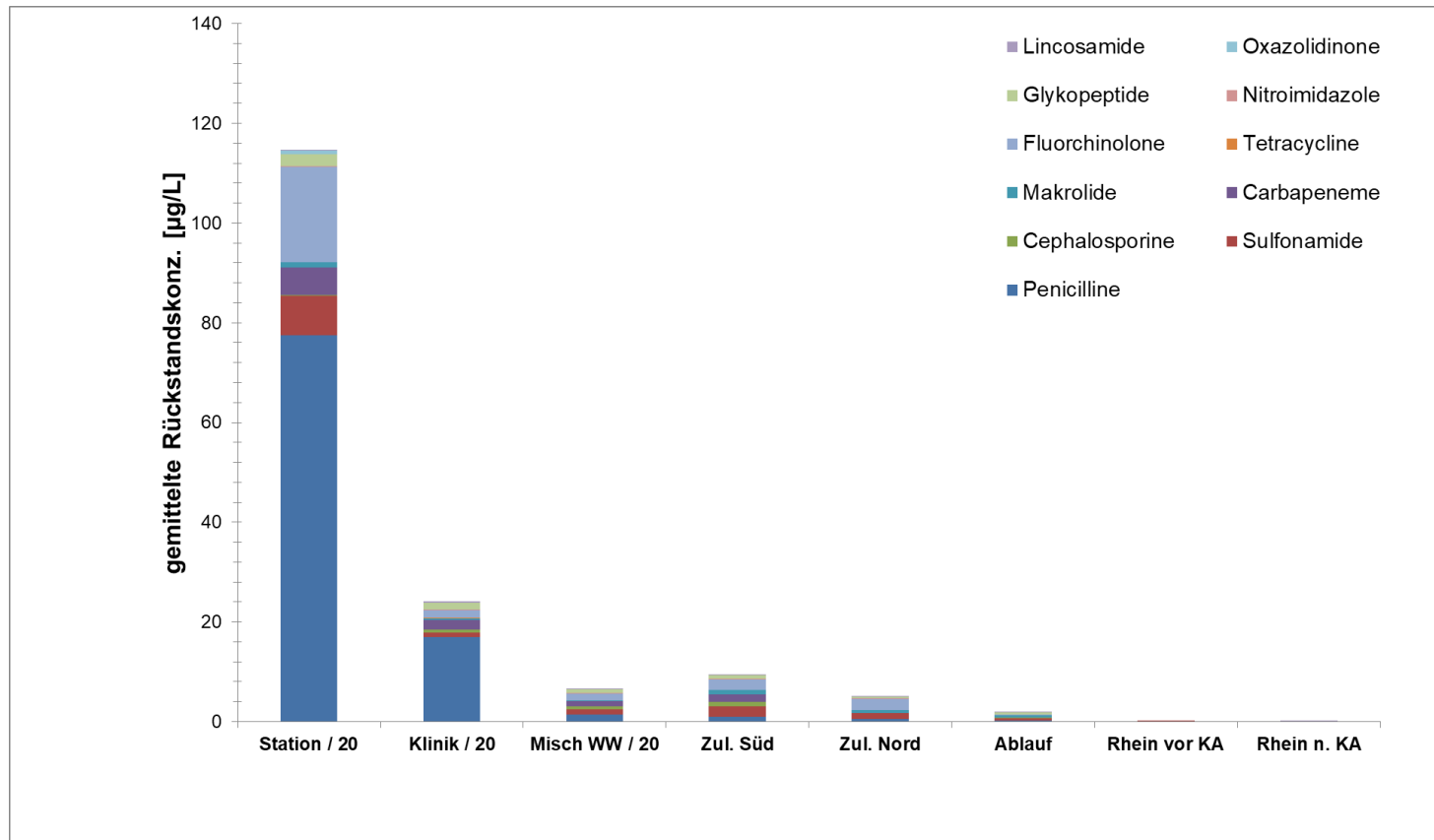
# Gesamtverlauf der AB-Rückstandskonzentrationen



# Gesamtverlauf der AB-Rückstandskonzentrationen

Station, Klinik und  
Misch WW:  
Jeweilige [c]  
durch Faktor 20  
dividiert !

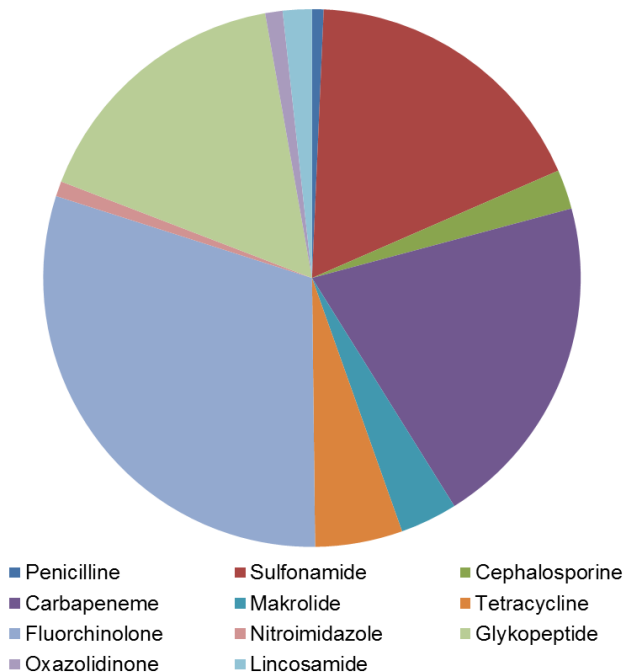
AW-Volumen Station:  
ca. 10 m<sup>3</sup>/Tag



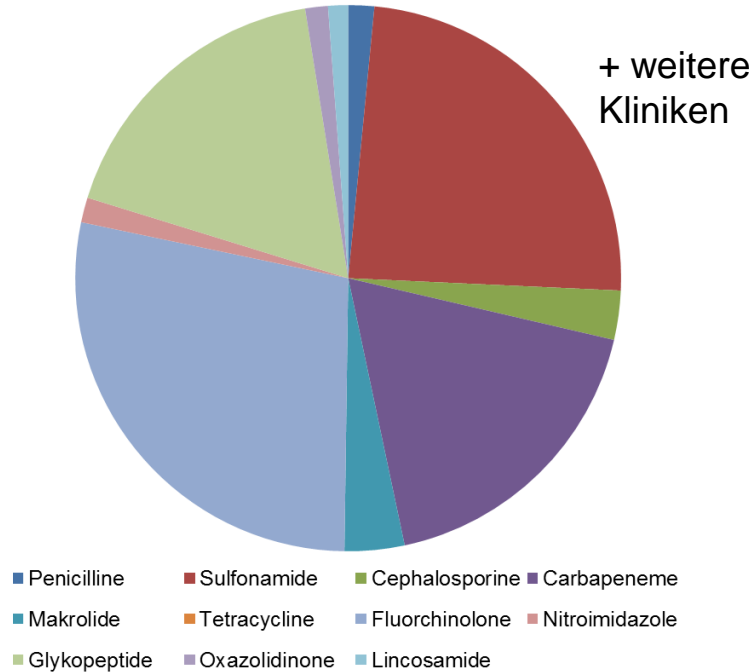
GEFÖRDERT VOM

# AB-Rückstände in Klinikabwasser und Misch-AW

relative Zusammensetzung (Klinikabwasser)



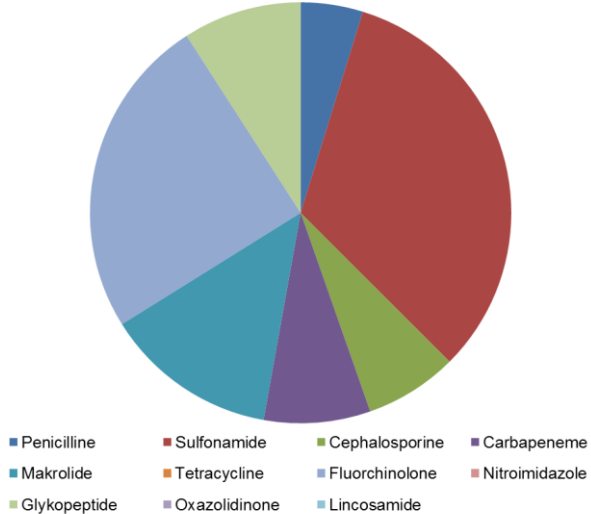
relative Zusammensetzung (Mischabwasser)



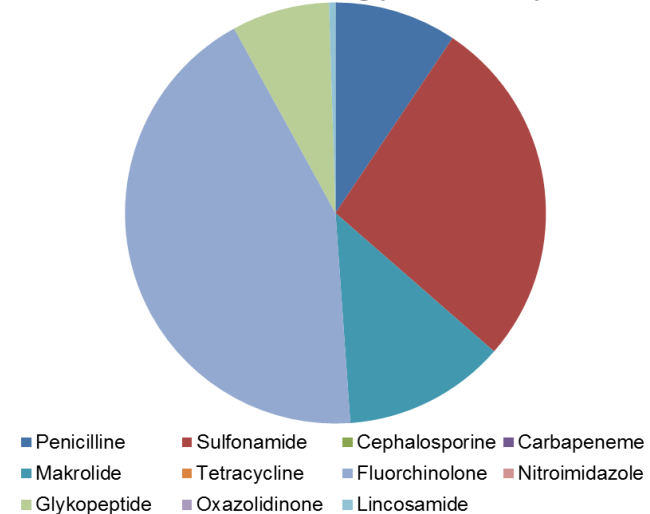
GEFÖRDERT VOM

# Unterschied: KA-Zulauf mit Klinikeinfluss und ohne

relative Zusammensetzung (Zulauf Süd)

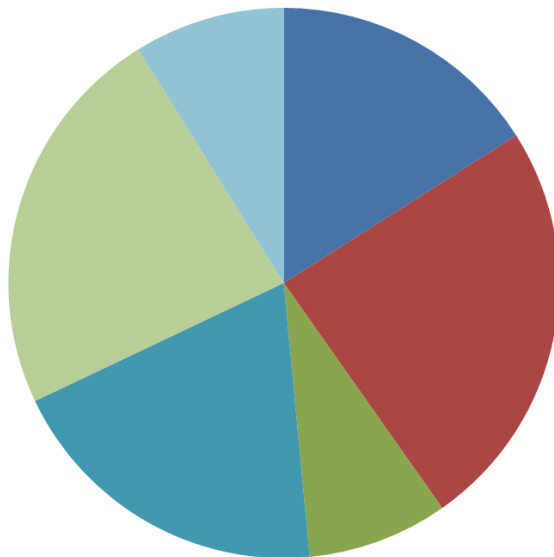


relative Zusammensetzung (Zulauf Nord)



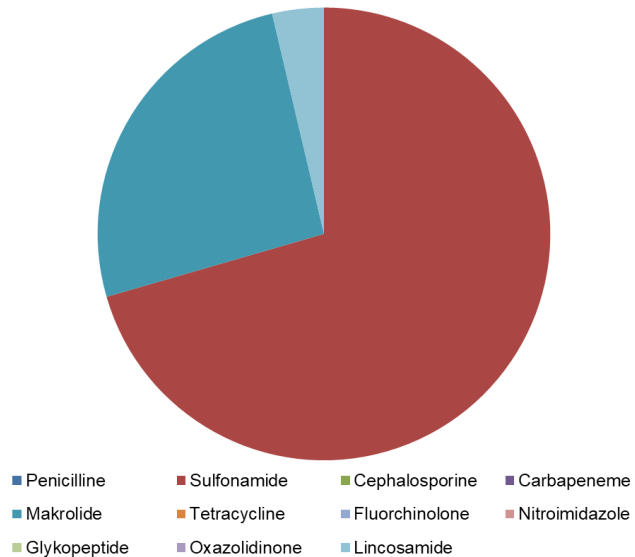


relative Zusammensetzung (Ablauf)

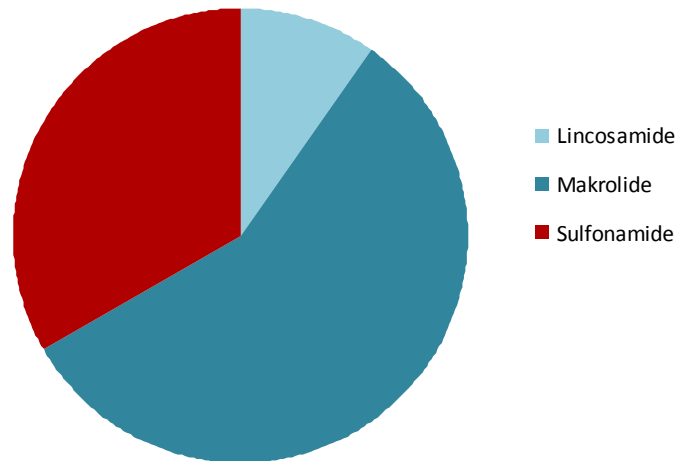


■ Penicilline ■ Sulfonamide ■ Cephalosporine ■ Carbapeneme ■ Makrolide ■ Tetracycline  
■ Fluorchinolone ■ Nitroimidazole ■ Glykopeptide ■ Oxazolidinone ■ Lincosamide

relative Zusammensetzung (Rhein nach KA)



Swist nach 4 KA



## Fast 100 Prozent biologisch gereinigt

Die 9.307 Kläranlagen haben im Jahr 2013 rund 99,98 Prozent (%) des Abwassers biologisch gereinigt. Die Kläranlagen haben auch aus fast allen Abwässern Stickstoff in zwei Schritten entfernt:

- 98,2 % des Abwassers wurde „nitrifiziert“. Dabei werden Ammonium-Ionen unter Zufuhr von Sauerstoff in Nitrat-Ionen umgewandelt.
- 96,1 % des Abwassers wurde „denitrifiziert“. Dabei werden Nitrat-Ionen mit Hilfe von Bakterien in molekularen Stickstoff umgewandelt.

Darüber haben die Kläranlagen bei 92 % des Abwassers Phosphor entfernt: Phosphat-Ionen wurden durch Zugabe von Salzen ausgefällt oder mit Hilfe von Bakterien heraus filtriert. Die Kläranlagen haben weniger als 0,015 % des angefallenen Abwassers ausschließlich mechanisch gereinigt (siehe Tab. „In öffentlichen Kläranlagen behandelte Abwassermenge“).

Quelle: UBA: \ Öffentliche Abwasserentsorgung

## ABWASSER: GLOBALE TRENDS

Länder mit hohem Pro-Kopf-Einkommen behandeln im Schnitt etwa 70 Prozent ihres kommunalen und industriellen Abwassers. In Ländern mit Einkommen im oberen Durchschnittsbereich sind es 38 Prozent, in solchen mit Einkommen im unteren Durchschnittsbereich 28 Prozent. In Ländern mit geringem Einkommen werden lediglich 8 Prozent in irgendeiner Form behandelt. Diese Schätzungen unterfüttern die häufig getroffene Aussage, dass weltweit mehr als 80 Prozent des Abwassers unbehandelt abgeleitet werden.

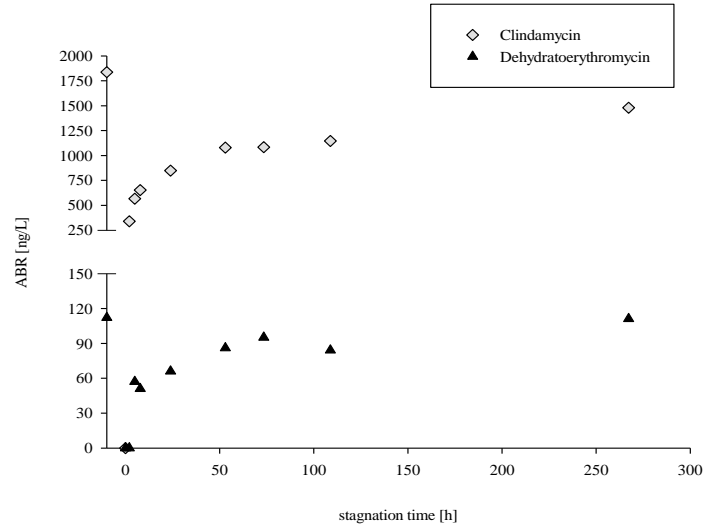
Länder mit hohem Einkommen behandeln Abwasser meist vor allem deswegen mit fortschrittlichen Verfahren, um entweder den Zustand der natürlichen Umwelt zu erhalten oder, im Fall von Wasserknappheit, alternative Formen der Wasserversorgung zu erschließen. Dabei bleibt es weltweit gesehen der Standard, Abwasser unbehandelt einzuleiten. Dies trifft insbesondere auf Entwicklungsländer zu, wo es an Infrastruktur, technischen und institutionellen Kapazitäten und an Finanzen fehlt.

Quelle: Weltwasserbericht der Vereinten Nationen 2017 / Abwasser

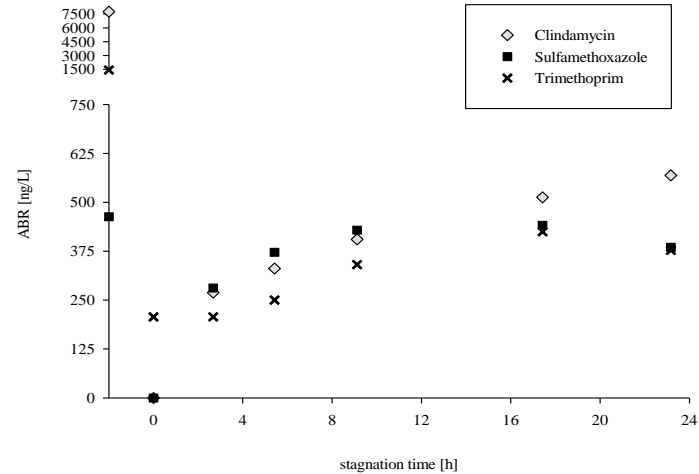


# Stagnationsergebnisse

dermatology - shower

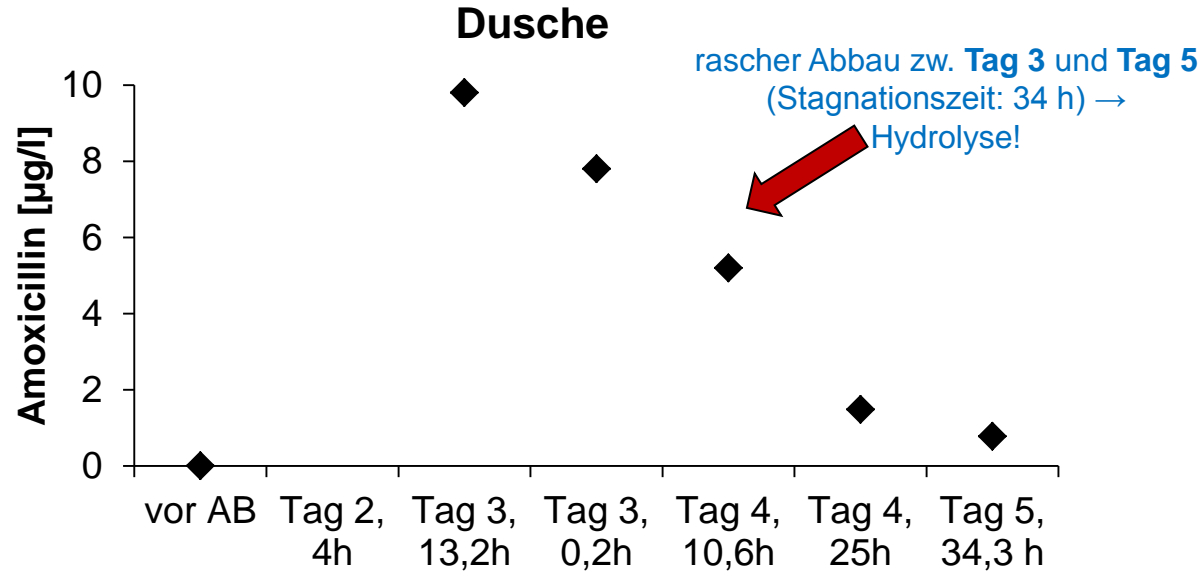


patient ward "M" - sink



**Quelle:** Voigt, A.M., IJHEH (2019), <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.013>

# Einflüsse auf das Stagnationsverhalten



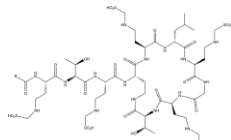
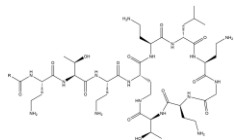
- Substanz-spezifische Abbauprozesse müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden
  - Hydrolyse, Chelatisierung, Adsorption, Metabolisierung

Abwasser aus landwirtschaftlichen Bereichen: 3 Teilbereiche:

- (Aufzucht, bisher nicht untersucht)
- (Mast, bisher nicht untersucht)
- Schlachtabwasser: hier nur vereinzelte Nachweise von z.B. Tylosin, Enrofloxacin, Spiramycin



# Colistin in der Human- und Veterinärmedizin



1950

Entdeckung von Polymyxin E

1960er: Beginn des Einsatzes in der Tierzucht

2006: Verbot von Antibiotika als  
Masthilfsmittel in Europa

2017: Verbot von Antibiotika als  
Masthilfsmittel in den USA

2017: Verbot von Colistin als Masthilfsmittel  
in China

Heute: Colistin ist ein wichtiges Antibiotikum  
zur Therapie von Geflügel und  
Schweinen bei (Darm)-Infektionen mit  
Gram-negativen Erregern

1959: Markteinführung von Colistin

1960er: Beschreibung von Nebenwirkungen

Ab 1970: Praktisch keine Bedeutung für  
Humanmedizin

Ab 2000: Zunehmender Einsatz gegen multi-  
resistente Erreger

2007: WHO erklärt Colistin zu  
Highly Important Antibiotic

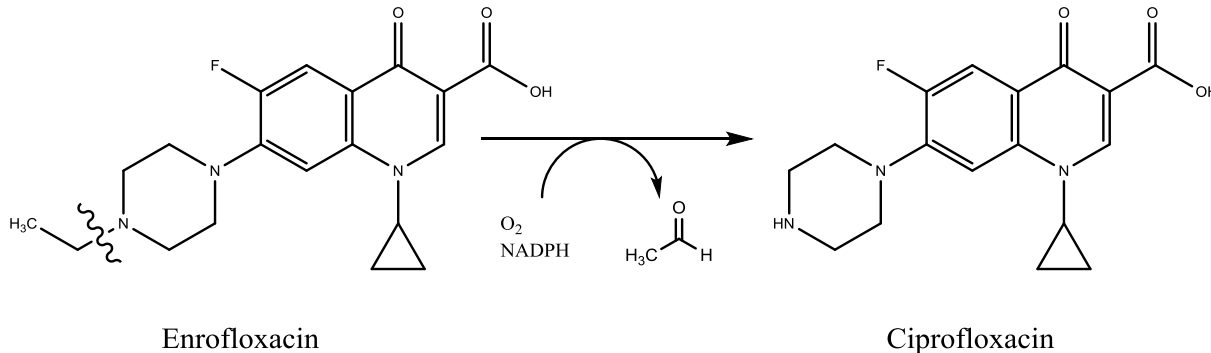
2009: Aufwertung zum  
Critically Important Antibiotic

2016: Aufwertung zum Highest Priority  
Critically Important Antibiotic

- Vertreter der **Fluorchinolone**
- Orale, intravenöse und subkutane Applikation  
(Wirkspektrum: Gram-positiv und –negativ)
- überwiegende **renale Eliminierung** (Hauptmetabolit: Ciprofloxacin)
  - **Ciprofloxacin = CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS** (WHO, 5<sup>th</sup> Rev. 2016)

Tierart	Anteil von Ciprofloxacin vgl. mit Enrofloxacin [%]
Milchkühe	59
Bullen	64
Hühner	unter 10
Schweine	51
Ziegen	34

Trouchon, T. (2016) <http://dx.doi.org/10.4236/ojvm.2016.62006>



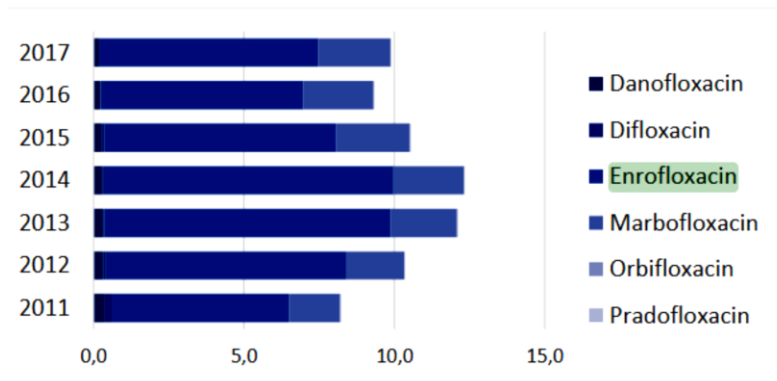
# Enrofloxacin – Internationaler Vergleich

## Internationaler Vergleich:

- Anwendung von Enrofloxacin in den USA seit 2005 für Geflügel verboten
- weiterhin zugelassen für Rinder und Schweine unter strengen Sonderregeln (<https://www.fda.gov/animalveterinary/safetyhealth/antimicrobialresistance/ucm421527.htm>)
- insgesamt circa 10 t Fluorchinolone im Veterinärsektor (BRD) – davon jedoch rund 80 % Enrofloxacin
- Gefahr der „Kreuzresistenzen“ zwischen Human- und Veterinär-Antibiotika muss mit berücksichtigt werden

"Fluoroquinolones used in humans are ineffective if used to treat *Campylobacter* infections that are resistant to them," the FDA said. "This failure can significantly prolong the duration of the infections and may increase the risk of complications. The proportion of *Campylobacter* infections that are resistant to fluoroquinolones has increased significantly since the use of enrofloxacin in poultry was approved in the U.S." (<http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2005/07/fda-ban-enrofloxacin-use-poultry>)

## Fluorchinolone in BRD (Verbrauchszahlen)



- Höchste Gehalte an antibiotischen Wirkstoffen in Abwässern von Klinik-Stationen mit regelmäßig hohem AB-Verbrauch: Waschbecken-, Dusch- und WC-Siphons
- In den Siphons sind AB-Rückstände aufgrund von Speichereffekten auch nach kräftigem Freispülen nach einiger Zeit wieder nachweisbar: Speicherung im Biofilm? Verdünnungs- und Abbaueffekte führen zu drastischen Konzentrationserniedrigungen im weiteren Abwasserweg, (Frachtbetrachtung ?)
- Abhängig von ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften sind vor allem Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme relativ leicht abbaubar, andere wie Fluorchinolone bzw. Tetracycline neigen zur Oberflächenadsorption (d.h. Bindung an organische Matrix, zweiwertige Kationen, Klärschlamm)
- „relativ“ stabil in der Umwelt sind Sulfonamide oder Makrolide, es kann jedoch keinesfalls von einer „Anreicherung“ in der Umwelt gesprochen werden.

- Multibarrierensystem:
- Anwendung in Human- und Veterinärbereich regulatorisch optimieren?
- Im patientennahen Umfeld in Klinik: Überlegungen zu Siphons: wie kann Belastung dort minimiert werden (mikrobiologisch und chemisch): Spülen, Reinigen, Biofilm beseitigen?
- Dezentrale Abwasserbehandlung in TEILSTRÖMEN des Klinikabwassers (Verursacherprinzip?)
- Kläranlagenausbau an sensiblen Bereichen (TW-Talsperre) kann sinnvoll sein
- ???

# Danksagung



An das BMBF, die Projektträgerschaft und Projektkoordination  
sowie an alle Forschungspartner



Besonderer Dank an die  
„AG Chemie“:

Herrn A. Voigt

Herrn. C. Felder

Herrn Dr. D. Skutlarek



Sowie Ihnen für Ihr Interesse und Ihre Aufmerksamkeit !

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

NaWaM

