

Einträge von Antibiotika in der Umwelt und neue Maßnahmen der Tiermedizin zu deren Minimierung

Thomas Heberer (thomas.heberer@bvl.bund.de), Svenja E. Sander (svenja.sander@bvl.bund.de)

Abstract

Die Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz (AMR) ist ein dringliches globales Problem mit erheblichen Konsequenzen für die menschliche und tierische Gesundheit, die Umwelt und das Wirtschaftswachstum. Das neue europäische Tierarzneimittelrecht, welches seit Januar 2022 Anwendung findet, stärkt den Kampf der EU zur Eindämmung der AMR. Die Anforderungen für Zulassungsanträge zu antimikrobiellen Tierarzneimitteln wurden erhöht, die Verwendung von Antibiotika für prophylaktische und metaphylaktische Zwecke weiter beschränkt und antimikrobielle Mittel bestimmt, die der Behandlung von Infektionen beim Menschen vorbehalten sind. Die vorgeschriebene Datenerfassung zum Verkauf und die Verwendung von Antibiotika bei Tieren ermöglicht gewisse Rückschlüsse über deren potenziellen Eintrag in die Umwelt.

Eintrag von Arzneimitteln und Arzneimittelresistenzen in die Umwelt

Der Eintrag von Arzneimittelrückständen in die Umwelt fand lange Zeit keine Beachtung oder wurde als vernachlässigbar angesehen. Ende der 1970er Jahre wurden Rückstände von blutfettsenkenden Medikamenten erstmals im Abwasser von Kläranlagen in den USA nachgewiesen [1, 2]. Diese Befunde fanden jedoch keine weitere Beachtung und Mitte der 80er Jahre in England durchgeführte Studien kamen zu dem Schluss, dass Arzneimittelrückstände nicht in damals messbaren Konzentrationen in Flüssen zu erwarten wären.

Es war in Berlin, wo Anfang der 90er Jahre weltweit erstmals Rückstände eines Arzneimittels im Trinkwasser gefunden wurden [3], nachdem dies nach vorheriger Anreicherung mit modernen Analysemethoden, insbesondere mittels Kapillargaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) und später mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Tandem-MS (LC-MS/MS), möglich war. Clofibrinsäure, Metabolit eines aus der Humanmedizin stammender Arzneimittelwirkstoffs, wurde zunächst im Grundwasser und später auch im Trinkwasser nachgewiesen [3]. Mit diesen Nachweisen nahm die Forschung zu Arzneimittelrückständen weltweit Fahrt auf und Anfang des Jahrtausends gab es bereits zahlreiche Befunde und Untersuchungen zum Verbleib, Verhalten und zur Entfernbarkeit von inzwischen mehr als 100 Verbindungen, die als Rückstände in allen Umweltkompartimenten gefunden wurden [4]. Der Eintrag von Humanarzneimittelrückständen aus privaten Haushalten oder Krankenhäusern über deren therapeutische Anwendung in die Umwelt erfolgt i.A. punktuell über Kläranlagenabläufe in die angrenzenden Oberflächengewässer. Arzneimittelrückstände aus der therapeutischen Anwendung in der Tierhaltung gelangen eher großflächig in die Umwelt, z.B. über Gülle auf landwirtschaftliche Nutzflächen

oder individuell direkt über den Urin (Weidetiere, Hunde...). Eine Besonderheit bilden hierbei die Verwendung von Arzneimitteln in der Aquakultur (direkter Eintrag in die Gewässer oder den Boden unterhalb von Teichen) und Abwasserauffangteiche von großen Tierhaltungsbetrieben, wie sie z.B. in den USA existieren (sog. CAFOs „confined animal feeding operations“). Einträge aus der Produktion der Arzneiwirkstoffe stellen aufgrund der oft hohen gefundenen Konzentrationen ein besonderes Problem für die Umwelt dar. Letztere ist heutzutage insbesondere in den Ländern von Bedeutung, die weltweit die primären Produzenten von sogenannten APIs (active pharmaceutical Ingredients) sind. Aus Indien sind Untersuchungen bekannt, bei denen hohe Konzentrationen von aus der Produktion stammenden Antibiotika im Oberflächenwasser gefunden wurden [5]. Altlasten aus früherer Zeit sind aber auch noch heute im Grund- und Trinkwasser, z.B. in Berlin, nachweisbar [6].

Untersuchungen zum Verbleib von Arzneimittelrückständen in der Umwelt dauern bis heute an, erfassen inzwischen jedoch nicht mehr allein die Rückstände von Arzneimitteln, u.a. von Antibiotika, sondern auch das Vorkommen und die Verbreitung von resistenten Keimen und von Antibiotikaresistenzgenen in der Umwelt [7]. Die im Raum stehende Frage ist, wie und in welcher Weise sich diese auf die Umwelt, sowie die Human- und Tiergesundheit i.S. eines One-Health Approach auswirken.

Strategien zur Reduktion von Arzneimittelresistenzen

Resistenzen potenziell pathogener Erreger gegenüber antimikrobiellen Stoffen (Antimikrobielle Resistenz - AMR) stellen für Menschen und Tiere ein erhebliches gesundheitliches Risiko dar und können negative sozioökonomischen Folgen großen Ausmaßes haben. Auch die Verbreitung von AMR in der Umwelt war über viele Jahre eine unterschätzte Problematik [8]. Es ist unstrittig, dass ein übermäßiger und nicht zielgerichteter Einsatz von Antibiotika die Resistenzproblematik fördert. Dieses Risiko erstreckt sich nicht nur auf das Mikrobiom des behandelten Patienten, sondern auch auf Bakterien, die über in die Umwelt eingetragene Antibiotika dem Resistenzdruck ausgesetzt sind. Zudem werden resistente Keime und Resistenzgene durch die Behandlung von Menschen und Tieren auch direkt in die Umwelt eingetragen. Daher ist es von besonderer Wichtigkeit, dass Antibiotika im Human- wie Veterinärbereich sorgfältig und umsichtig eingesetzt werden, ihre Anwendung auf das therapeutisch notwendige Maß begrenzt und die Infektionsprävention verstärkt wird [9].

Die Mitgliedsstaaten der europäischen Union haben 2017 einen Aktionsplan zur Bekämpfung der Resistenz gegen

antimikrobielle Mittel aufgesetzt, welcher u.a. das ehrgeizige Ziel hat, die EU zu einer Best-Practice-Region zu entwickeln. Weitere Maßnahmen wurden im Rahmen des European Green Deal mit der From-Farm-to-Fork- bzw. Vom Hof auf den Tisch - Strategie beschlossen. Hier wurde u.a. festgelegt, dass in der EU bis 2030 (Referenzjahr 2018) eine Reduktion des Gesamtumsatzes von antimikrobiellen Mitteln um 50 % erfolgen soll [10]. Auf nationaler Ebene wurden mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) in ihrer ersten Fassung von 2008 sowie mit der DART 2020 zahlreiche Maßnahmen eingeführt, welche v.a. eine verbesserte Informationslage sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin zum Ziel hatten. Die Strategie wurde als DART 2030 im Frühjahr 2023 fortgeschrieben und bündelt somit weitere Maßnahmen im Bereich AMR der unterschiedlichen Sektoren (Human-, Veterinärmedizin und Umwelt) im Sinne des One-Health-Gedankens [11].

Nationale und europäische Maßnahmen im Bereich Antibiotikaeinsatz in der Tiermedizin

Seit 2011 werden in Deutschland die *Mengen abgegebener Antibiotika* an praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte erfasst, national ausgewertet und publiziert sowie an das Europäische Projekt ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) übermittelt, wo diese zusammen mit den Abgabemengen anderer europäischer Mitgliedstaaten veröffentlicht werden [12].

Seit 2023 ist das freiwillige Projekt in die Verpflichtung zur Meldung von Abgaben antimikrobieller Tierarzneimittel nach Art. 57 der Verordnung (EU) 2019/6 übergegangen. Die Daten werden nun an die EMA (European Medicines Agency) übermittelt und in einem gemeinsamen Bericht mit den Erhebungen zu den Antibiotikaverbräuchen in der EU veröffentlicht. Die Erhebungen ermöglichen einen europäischen Vergleich der in den Mitgliedstaaten verkauften antibiotikahaltigen Tierarzneimittel. Zudem werden die erhobenen Daten der Weltorganisation für Tiergesundheit (World Organization for Animal Health; WOAH [ehemals OIE]) zur Verfügung gestellt und über diese in einem globalen Bericht über Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin publiziert [13]. Die zu erhebenden Informationen bilden eine wichtige Grundlage, um mögliche Optimierungspotenziale zu identifizieren und den Effekt von Maßnahmen, die einer Reduzierung des Einsatzes von antimikrobiellen Tierarzneimitteln, insbesondere Antibiotika, unterstützen sollen, einschätzen zu können.

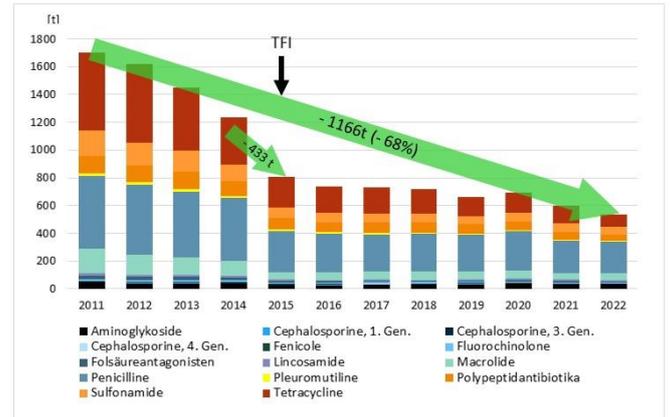


Abb. 1: Vergleich der Antibiotikaabgabemengen in Tonnen [t] Grundsatz je Wirkstoffklasse in Deutschland über den Zeitraum 2011 bis 2022

Darüber hinaus wurden 2014 Maßnahmen des Antibiotikaminimierungskonzeptes in das Arzneimittelgesetz aufgenommen. Die Maßnahmen sollten einen optimierten Einsatz von Antibiotika in der Masttierhaltung unterstützen. Seitdem werden für Masttiere der Tierarten Rind, Schwein, Huhn und Pute ab bestimmten Bestandsgrößen die Anwendungen mit Antibiotika erfasst und zu den Tierzahlen der jeweiligen Bestände ins Verhältnis gesetzt. Die hierüber ermittelten betrieblichen Therapiehäufigkeiten dienen dem Vergleich mit anderen Betrieben (sogenanntes Benchmarking) und können bei Überschreiten definierter Kennzahlen betriebsspezifische Maßnahmen, welche in Absprache mit den behandelnden Tierärztinnen bzw. Tierärzten und den Überwachungsbehörden erfolgen, auslösen. Das Antibiotikaminimierungskonzept wurde im Tierarzneimittelgesetz fortgeschrieben und seit diesem Jahr um einige weitere Nutzungsarten erweitert.

Ab Januar 2023 sind zudem nach Art. 57 Verordnung (EU) 2019/6 in Verbindung mit Art. 15 der Delegierten Verordnung (EU) 2021/578 Anwendungen von antimikrobiellen Arzneimitteln bei den Tierarten Rind, Schwein, Huhn und Pute zu erfassen. Durch eine systematische Erfassung von Anwendungsdaten können die eingesetzten Tierarzneimittel nach Tierarten aufgeschlüsselt werden. Diese Information kann im Rahmen der Abgabemengenerfassung nicht ermittelt werden, da die abgegebenen Tierarzneimittel i. d. R. für mehrere Tierarten zugelassen sind.

Was wurde bisher erreicht?

In den elf Jahren seit Einführung der Abgabemengenerfassung im Jahr 2011 wurden in Deutschland die Mengen der an Tierärztinnen und Tierärzte abgegebenen antibiotischen Tierarzneimittel bis zum Jahr 2022 um 68,4 % reduziert (s. Abb. 1 und 2) [14]. Dies ist eine beachtliche Reduktion, zu welcher sicherlich sowohl die Landwirtschaft als auch die Tierärzteschaft einen erheblichen Beitrag geleistet haben. Nach der Einführung des Benchmarkings im Jahr 2014 sind die Abgabemengen im Vergleich zum Vorjahr um 35 % gesunken, was auf eine Wirksamkeit der ergriffenen Maßnahmen im

Sinne einer Reduktion des Einsatzes von Antibiotika in der Tiermedizin hindeutet.

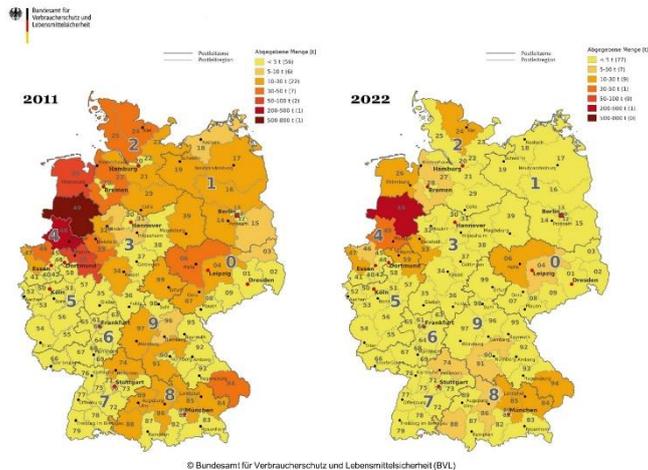


Abb. 2: Vergleich der Antibiotikaabgabemengen in Tonnen [t] Grundsubstanz je Postleitregion in Deutschland über den Zeitraum 2011 bis 2022

Die Datenmeldungen zur Verbrauchsmengenerfassung konnten ab dem 1. Januar dieses Jahres in der Datenbank der HI-Tier (Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere) vorgenommen werden. Rückmeldungen von HI-Tier, der Tierärzteschaft, Überwachungsbehörden und Softwareanbietern deuten darauf hin, dass es für das erste Meldejahr noch besondere Herausforderungen zu lösen gibt im Hinblick auf Qualitätsanforderungen der Daten und deren Meldewege. BVL und HI-Tier arbeiten kontinuierlich an der Verbesserung des Systems.

Ausblick

Der Eintrag von Arzneimittelrückständen, insbesondere von Antibiotika, aber auch von antibiotikaresistenten Bakterien und Resistenzgenen in die Umwelt wurde lange Zeit nicht als Problem erkannt. Dies hat sich in den letzten Jahren jedoch geändert und seitens der Gesetzgebung wurde auf nationaler und auf EU-Ebene mit zahlreichen Maßnahmen reagiert. Die Bekämpfung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ist eines der zentralen Ziele der neuen, seit 28.01.2022 anzuwendenden EU Verordnung 2019/6. Die Wirksamkeit der darin festgelegten und der zusätzlichen nationalen Maßnahmen zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes gilt es nun zu beobachten und die Maßnahmen ggf. nachzuschärfen oder zu hinterfragen. Klar ist jedoch auch, dass es sich bei der Problematik der Antibiotikaresistenzausbreitung um ein globales Problem handelt, das durch nationale oder auch europäische Handlungsmaßnahmen nur beschränkt adressierbar ist. Wichtig bleibt zudem das Problem nicht getrennt, sondern i.S. des One-Health-Prinzips gemeinsam zu mit allen seinen Aspekten zu betrachten und anzugehen.

Literaturverzeichnis

[1] Garrison A.W., Pope J.D., Allen F.R. (1976): GC/MS Analysis of Organic Compounds in Domestic Wastewaters. In: Keith, C.H. (ed.): Identification and Analysis of

Organic Pollutants in Water. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, Chapter 30, pp. 517-556.

- [2] Hignite C., Azarnoff D.L. (1977): Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxoyiso-butylate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci.* 20, 337-342.
- [3] Stan H.-J., Heberer Th., Linkerhäger M. (1994): Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser? *Vom Wasser* 83, 57-68.
- [4] Heberer Th. (2002): Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicol. Lett.* 131, 5-17.
- [5] Larsson D.G.J. (2014): Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369: 20130571.
- [6] Reddersen K., Heberer T., Dünnbier U. (2002): Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere* 49(6), 539-544.
- [7] Ashbolt, N.J. et al. (2013): Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environ. Health Perspect.* 121 (9), 993-1001.
- [8] World Health Organization (2019): Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threatsto-global-health-in-2019>
- [9] Roca I. et. al. (2015): The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 6, 22-29. doi: 10.1016/j.nmni.2015.02.007. eCollection 2015 Jul.
- [10] https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_de
- [11] Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (2023): DART 2030: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf
- [12] European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021. (2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf
- [13] World Organization for Animal Health (2022). Seventh Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. <https://www.woah.org/en/document/seventh-annual-report-on-antimicrobial-agents-intended-for-use-in-animals-2/>
- [14] Klabunde-Negatsch A., Siller P., Sander S., Heberer, T. (2023): Abgabemengenerfassung von Antibiotika in Deutschland 2022. *Deutsches Tierärzteblatt* 71, 1406-1417.

Kontaktadresse

Prof. Dr. Thomas Heberer
 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 13347 Berlin
 Gerichtstr. 49
 Email: thomas.heberer@bvl.bund.de