



UNIVERSITÄT  
HOHENHEIM

# Antibiotikaresistenzen in Umfeld der Tierhaltung und Landwirtschaft? – stringente Wechselwirkung oder Hysterie

Prof. Dr. Ludwig E. Hölzle  
Institut für Nutztierwissenschaften,  
Fachgebiet Infektions- und Umwelthygiene

# Antibiotika in der Tierhaltung

## Anwendungsbereiche

Behandlung von bakteriell bedingten Tierkrankheiten

- Einzeltierbehandlungen
- Bestandsbehandlungen (Futter, Wasser)
  - metaphylaktische Behandlung des Gesamtbestandes bei Erkrankungen von Einzeltieren

Prävention von Zoonosen

qualitativ hochwertige und sichere Lebensmittel von Tieren

höhere Effizienz in der Tierproduktion



# Antibiotika in der Tierhaltung

## Problemkreise

- global, komplex
- Anwendungsindikation, Anwendungsstrategien
- Intensivierung → hohe Einsatzmengen
- Applikation von Reservemitteln (Chinolone)
- Anwendung von kreuzselektiven Substanzen  
(z.B. Zink, Desinfektionsmittel)

→ wichtiger Bestandteil bei der Entwicklung und Verbreitung von  
Resistenzen



# Übertragung von Antibiotikaresistenzen

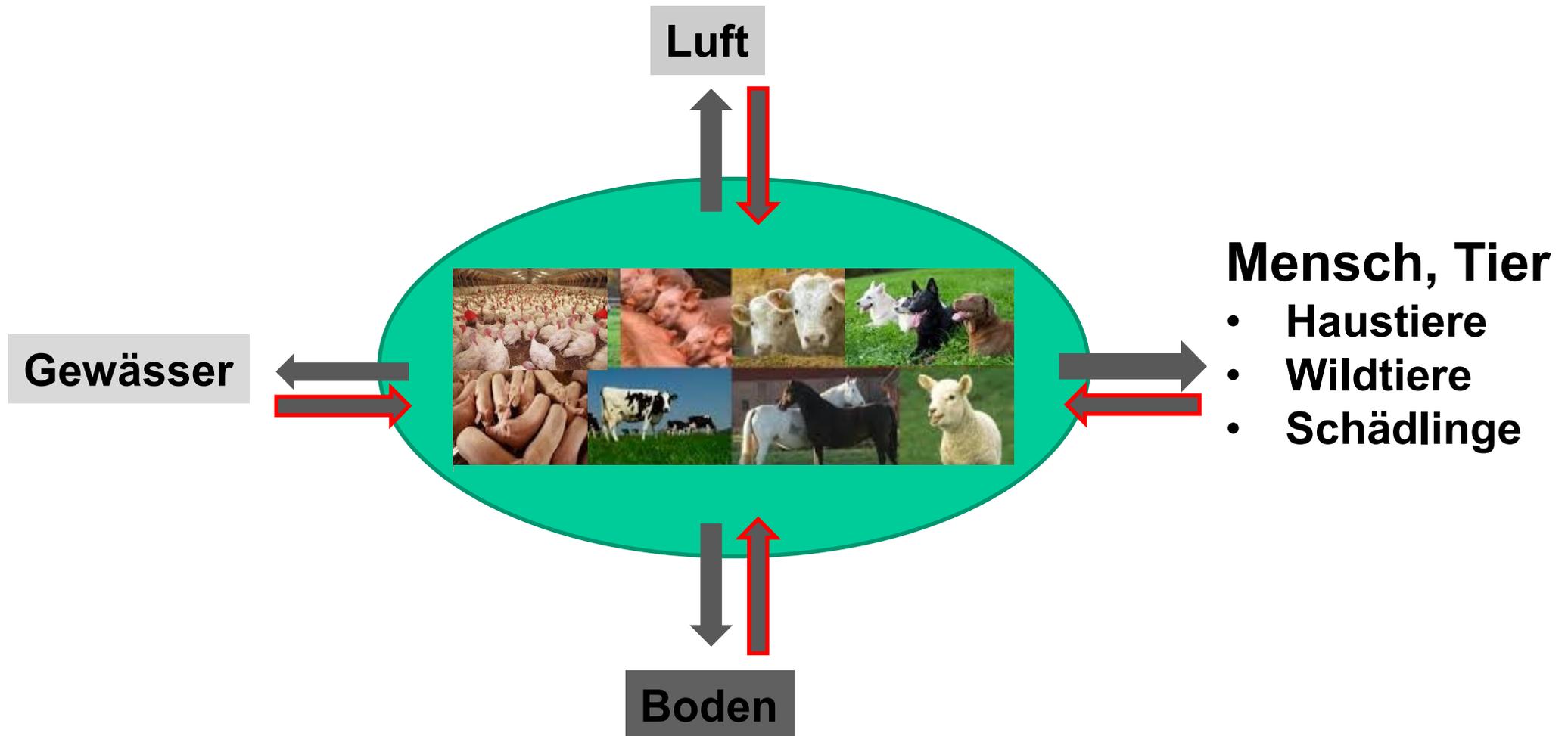
## Tier - Mensch

direkter Kontakt

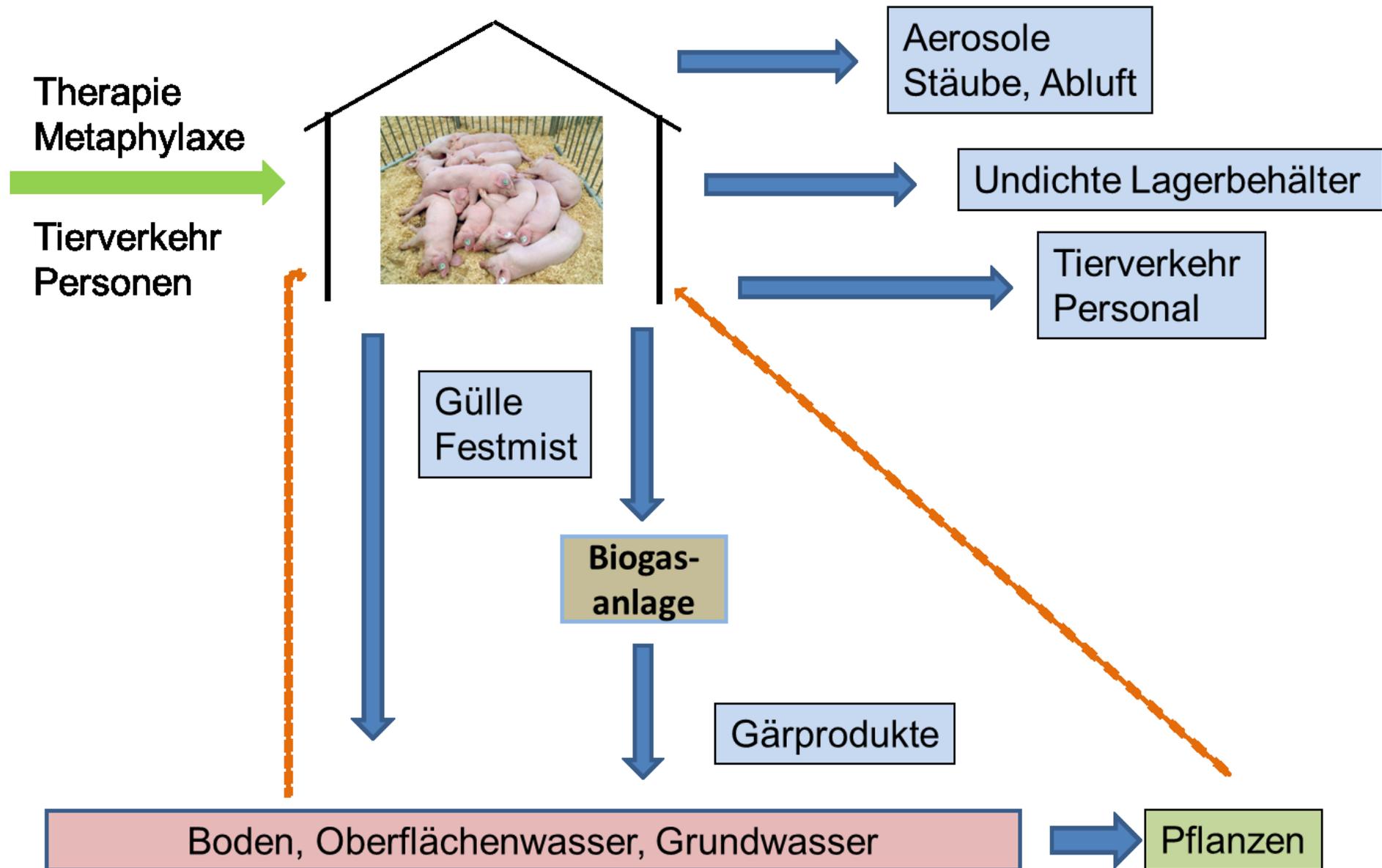
Lebensmittelkette

**Umfeld**

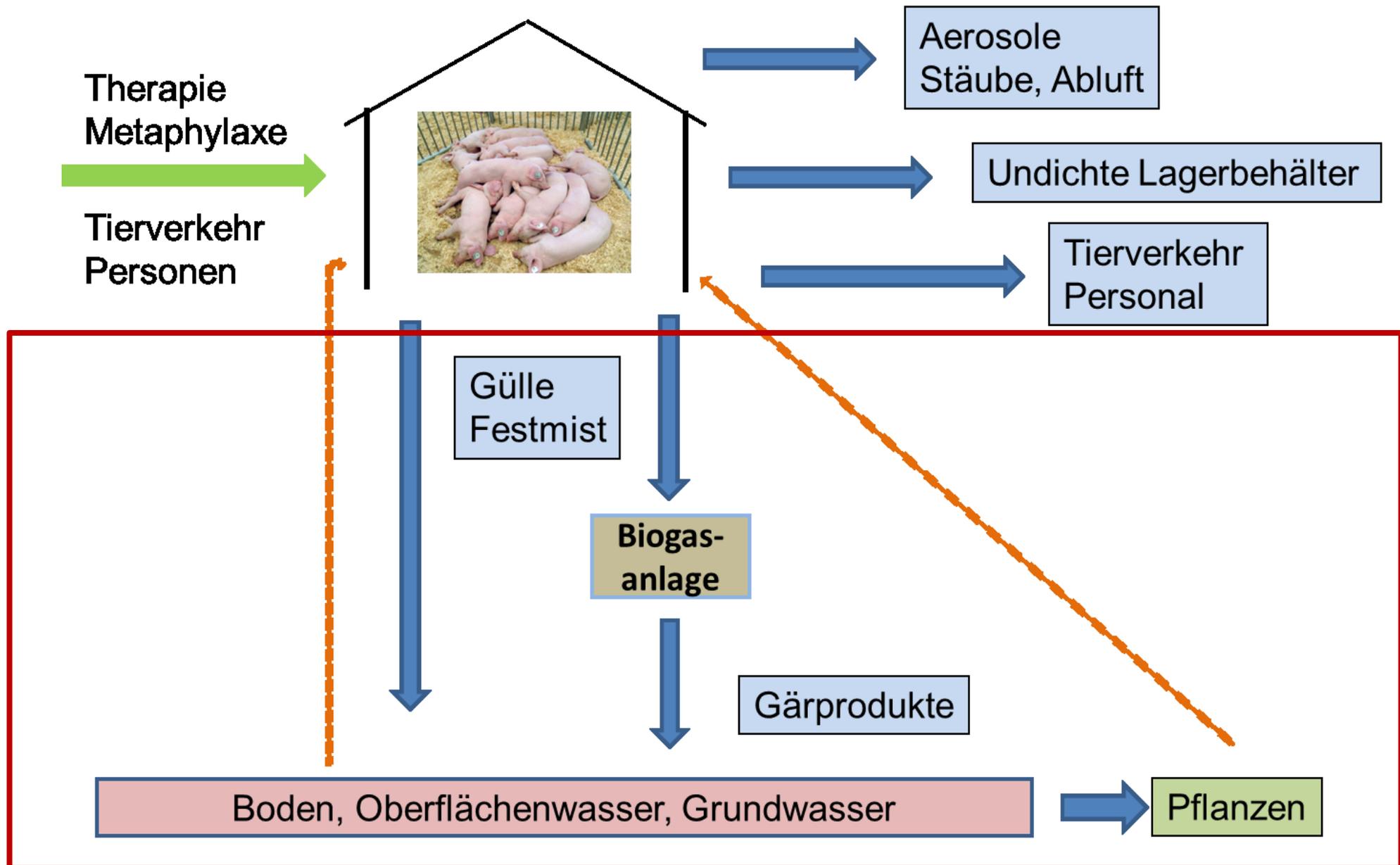
# Umfeld von Tierhaltungen



# Resistenzen im Umfeld von Tierhaltungen



# Resistenzen im Umfeld von Tierhaltungen



# Eintragsquellen

- **wichtigste Quellen für den Eintrag von AMS, ARG und MRE in die Umwelt**
  - Abwasserbehandlung
  - Landwirtschaft
  - Aquakulturen

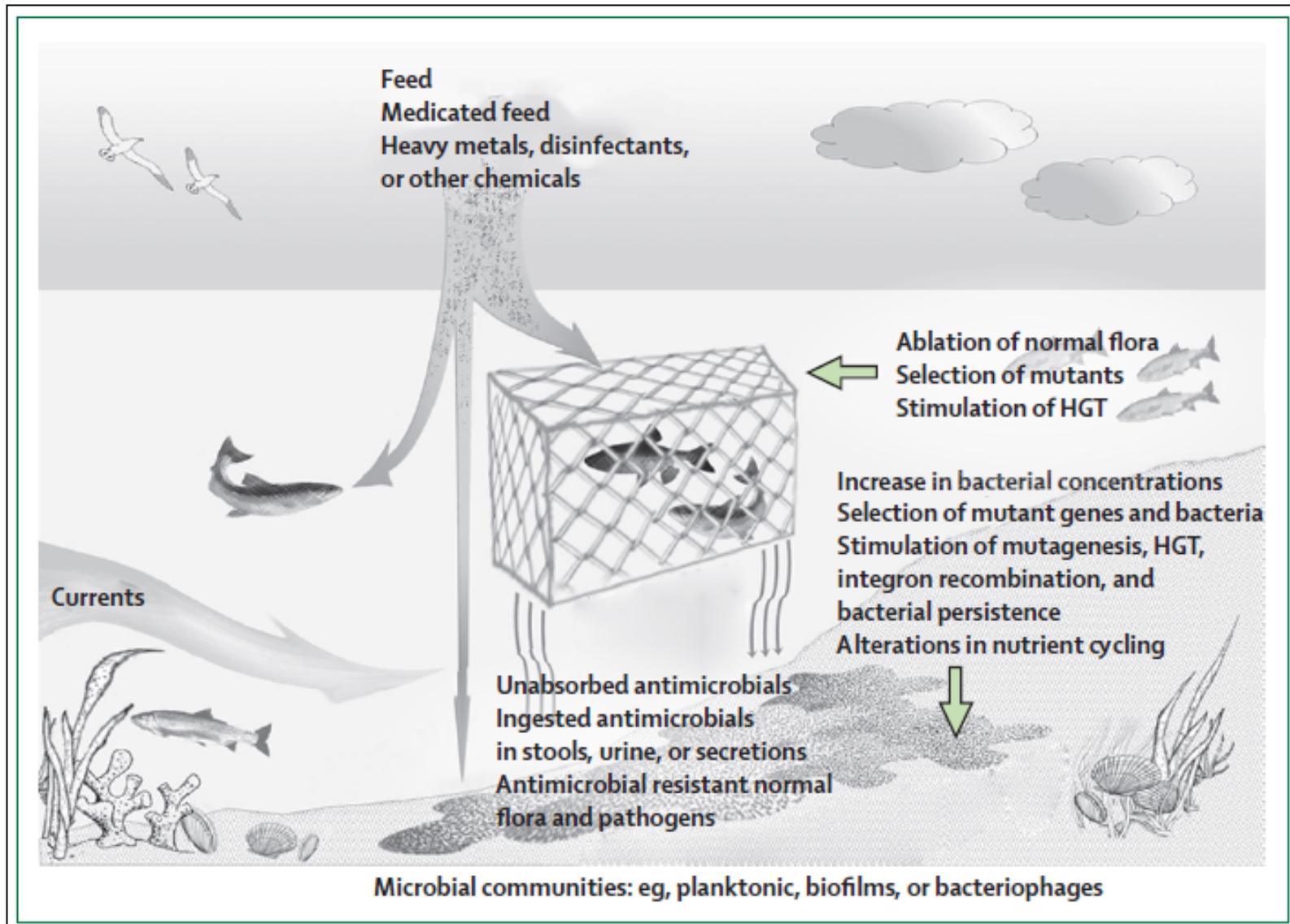
# Eintragsquellen

## Rolle der Aquakulturen

- wachsende Bedeutung in der Nahrungsmittelproduktion
- «Outsourcing» der Nahrungsmittelproduktion
- globalisierte Märkte
- China, Vietnam, Chile
- Pangasius-Produktion (Vietnam)
  - 1990: 1-2 t; 2010: 400 000 t; 2014: 1.616.265 t (FAO)
- Anwendung von Fluorchinolonen (Chile)
  - 2000: 400 kg; 2007: 233 t; 2014: 563,2 t (Lachszucht)



# Aquakulturen



# Situation Gülle

- resistente Mikroorganismen
- Resistenzgene
- antimikrobiell wirksame Substanzen (AMS) und ihre Abbauprodukte
- Nährstoffe → Dünger
- große Menge, überregionale Nutzung
- polymikrobielle Gemeinschaft
- Zn, Cu, Biozide



# Antimikrobiell wirksame Substanzen aus Nutztierhaltungen

- 30-90 % in Ausscheidungen der Tiere (Kot, Harn)
- unverändert oder als Metabolite
  - Tetracykline: 25 % durch Kot, 50-60 % durch Harn
  - Tylosin: 67 % durch Kot



# Schweinegülle – antimikrobiell wirksame Substanzen

Land	AMS	Anzahl Proben	Positiv (%)	maximale Konzentration (mg kg <sup>-1</sup> )
China	Enrofloxacin	61	49	33
	Sulfamonomethoxin	61	48	4
Deutschland	Tetrazykline	305	54	53
	Sulfonamide	305	51	38
Österreich	Chlortetrazyklin	30	57	46
	Sulfamidin	30	60	20

# Persistenz von AMS in Gülle

AMS (Klasse)	Halbwertszeit (Tagen)
Aminoglycoside	30
$\beta$ -Lactam-Antibiotika	5
Makrolide	2-21
Quinolone	100
Sulfonamide	8-30
Tetracycline	100

- Lagerung
  - Abbau + Reaktivierung
- Applikation
  - Degradation und/oder Bioakkumulation
  - Aufnahme von AMS in Pflanzen?
  - Grundwasser

# Persistenz von AMS in Gülle

AMS (Klasse)	Halbwertszeit (Tagen)
Aminoglycoside	30
$\beta$ -Lactam-Antibiotika	5
Makrolide	2-21
Quinolone	
Sulfonamide	
Tetracycline	100

## Selektionsdruck

- Lagerung
  - Abbau + Reaktivierung
- Applikation
  - Degradation und/oder Bioakkumulation
  - Aufnahme von AMS in Pflanzen?
  - Grundwasser

# Antibiotikaresistenzgene in Rindergülle

- Analyse des Resistoms mittels DNA-Genbibliotheken, Metagenomics, Next-Generation-Sequenzierungen
- Resistenzmechanismen gegen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, Phenicole, Aminoglykoside, Tetrazykline
- 80 verschiedene Resistenzgene (50-60% Homologie)
- hohe Mobilität (Transposons, Insertionssequenzen)
- Ursprung aus taxonomisch verschiedenen Spezies
- Cluster  $\rightarrow$  MRE in Rindergülle
- neuartige Chloramphenicol-Acetyltransferasen

**$\rightarrow$  Rindergülle ist ein wichtiges Reservoir für ARGs**

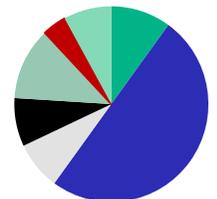
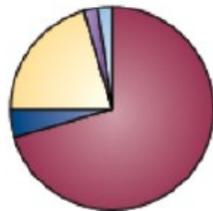
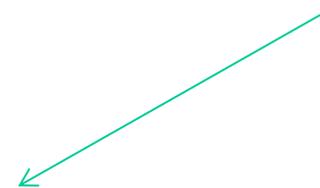
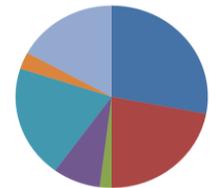
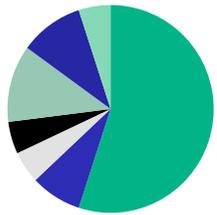
# Antibiotikaresistenzgene in Gärprodukten

- Schweinegülle in Biogasprozess
- Analyse des Resistoms mittels Kultivierung, qPCR, Next-Generation-Sequenzierung
- 83 ARG und 3 Transposons in Frischgülle
- resistente Bakterien und ARG gegen Tetrazyklin und Makrolid-Lincosamid-Streptogramin durch Fermentationsprozess reduziert
- gegen Sulfonamide, Aminoglykoside, Florfenicole und Amphenicole durch den Prozess angereichert
- 19 verschiedene Genera → Träger der gefundenen ARG

**→ Gärreste ein wichtiges Reservoir für ARGs und MRE**

# Ökologie der Antibiotika-Resistenzen

Komplexe dynamische mikrobielle Gemeinschaften mit Selektionsdruck

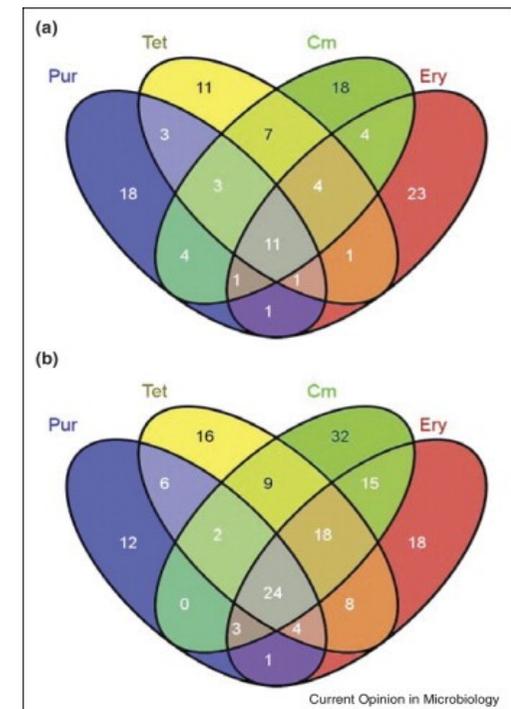


## Resistome

in allen Kompartimenten natürlich vorkommende und erworbene Antibiotikaresistenzen

# Ökologie der Antibiotika-Resistenzen – Boden -Resistom

- antimikrobiell wirksame Substanzen verändern die Zusammensetzung der Boden-Mikrobiota
- Antibiotika und resistente Erreger verändern die Zusammensetzung der Umwelt-Resistome
- adaptive Antworten der Bodenbakterien auf antimikrobiell wirksame Substanzen
  - erhöhte Mutationsraten
  - vermehrter horizontaler Gentransfer
  - erhöhte Rekombinationsraten
  - transkriptionale Modulationen



# Auswirkungen von organischen Düngern auf die Bodenmikrobiota

## Kurz- und Langzeiteffekte

- kaum Effekte auf die mikrobielle Lebensgemeinschaften auf der Phylum-Ebene
- transienter Effekt auf das Resistenzprofil des Bodens
  - zunächst erhöhte Anzahl an resistenten Bakterien → Rückgang im Verlauf des Beobachtungszeitraums
  - persistente Stämme → multiresistent
- kurzzeitige Erhöhung der Prävalenz von mobilen Resistenzgenen im Boden
  - Übertragung auf mit dem Dünger eingebrachte Bakterien möglich

# Ökologie der Antibiotika-Resistenzen – Boden-Resistom

**Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization**

Nikolina Udikovic-Kolic<sup>a,b,1</sup>, Fabienne Wichmann<sup>a,c,1</sup>, Nichole A. Broderick<sup>a</sup>, and Jo Handelsman<sup>a,2</sup>

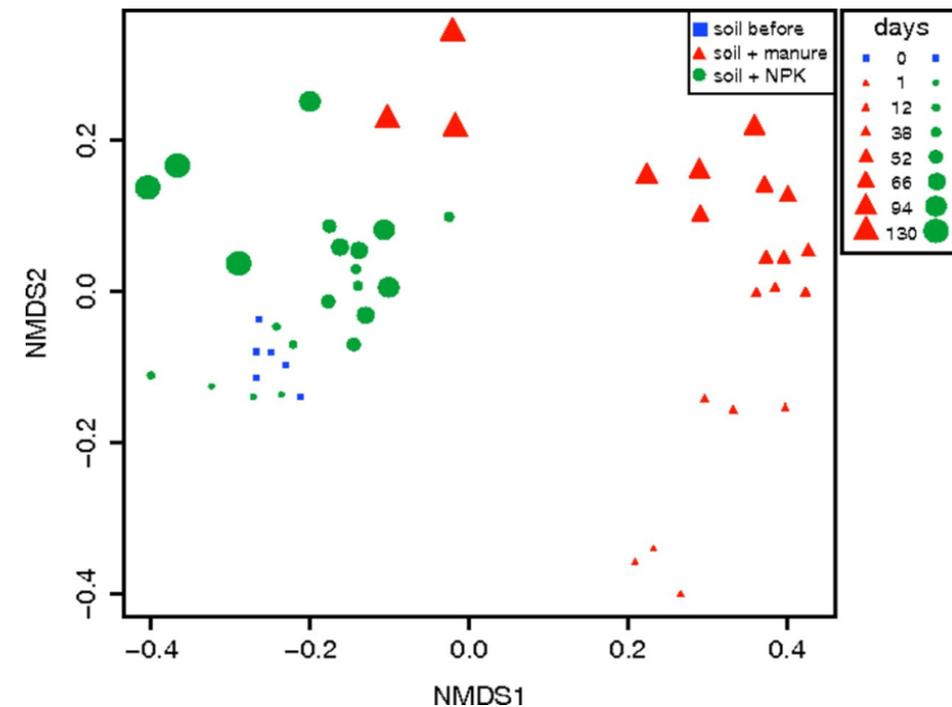
<sup>a</sup>Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology, Yale University, New Haven, CT 06511; <sup>b</sup>Division for Marine and Environmental Research, Rudjer Boskovic Institute, Zagreb 10000, Croatia; and <sup>c</sup>Biosafety Research, State Laboratory Basel, 4012 Basel, Switzerland

Edited by W. Ford Doolittle, Dalhousie University, Halifax, Canada, and approved September 8, 2014 (received for review May 28, 2014)

The increasing prevalence of antibiotic-resistant bacteria is a global threat to public health. Agricultural use of antibiotics is believed to contribute to the spread of antibiotic resistance, but the mechanisms by which many agricultural practices influence resistance

groundwater (5, 20), and have potential consequences for human health if transferred to human pathogens. Studies assessing the impact of fertilization with pig manure on the soil resistome have shown that excessive application of manure from farms with in-

- mikrobielle Gemeinschaften im Boden verändern sich durch Gülle aus Antibiotika-freien Rinderbeständen
- resistente Erreger nehmen signifikant zu
- $\beta$ -Lactamasen sind signifikant erhöht



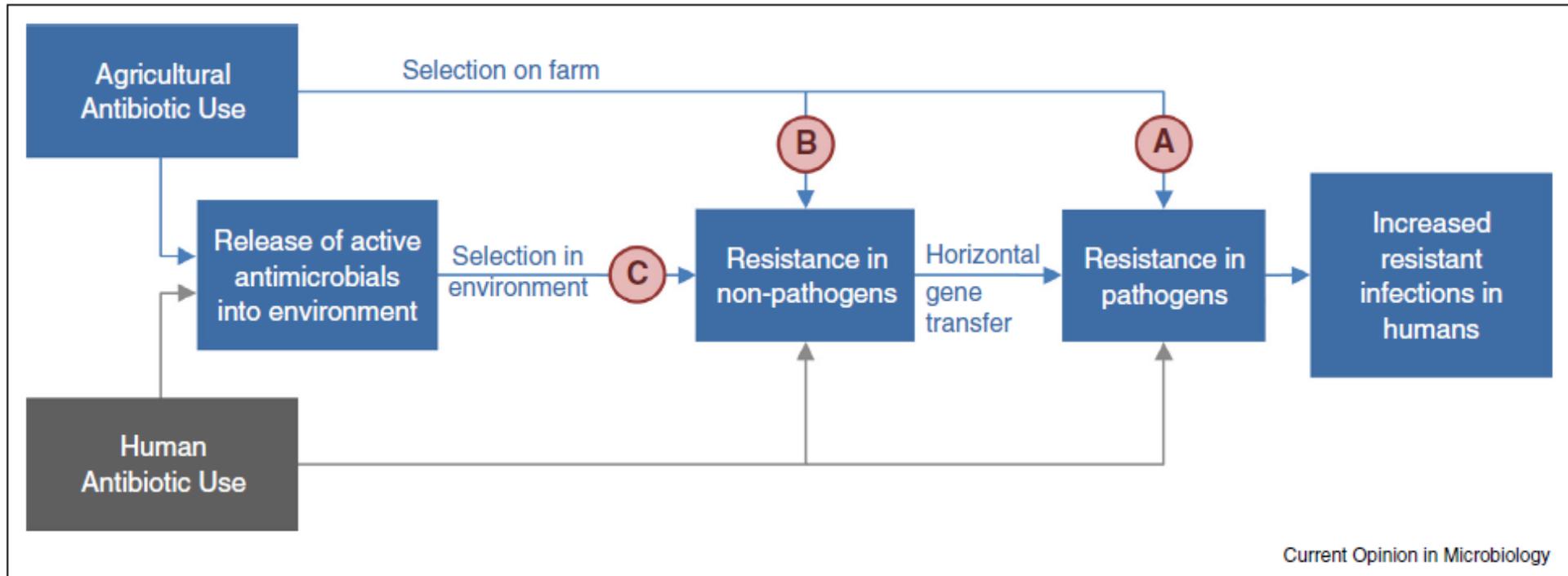
# AMS und resistente Erreger in Wirtschaftsdünger - Umwelt

- Freisetzung von AMS und resistenten Erregern induzieren Veränderungen der Struktur und Funktion von mikrobiellen Lebensgemeinschaften in der Umwelt
- Gülle führt zu einer Mobilisierung von genetischen Elementen (konjugative Multispezies-Plasmide, intrinsische chromosomale Resistenzgene)
- Beurteilung der klinischen Relevanz der Bodenresistome ist eingeschränkt (Metagenome, fehlende funktionelle Aussagen) → Vernetzung der Datenbanken

verändertes Umwelt-Resistom

→ Rücktransfer von neuen Resistenzen zum Menschen/Tier z.B. über Feldfrüchte

# Antibiotika in der Landwirtschaft – Auswirkungen auf die Gesundheit



# Risikobeurteilung

- Antibiotikaresistenzen im Umfeld der Tierhaltung
  - niedriges Expositionsrisiko – permanente Exposition (Gülle)
- Gülle ist der Haupttransporter von AMS, MRE und ARG vom Tier in die Umwelt
- Umweltresistom ist Grundlage für die Übertragung von Resistenzen auf Pathogene

# Risikominimierung

- **landwirtschaftliche Quellen reduzieren**
  - Gesunderhaltung der Tiere
  - Optimierung des Antibiotika-Einsatzes
  - Alternativen zu Antibiotika (Cave: Zn, Cu)
  - Wirtschaftsdüngermanagement

# Zusammenfassung

- Resistenzen sind ein globales, interdisziplinäres Problem
  - Lösungsansätze sollten die Globalität/Komplexität berücksichtigen
  - Erforschung der Ökologie natürlich vorkommender und anthropogener Antibiotikaresistenzen in Agrarökosystemen
  - Abschätzung der Effekte durch anthropogene Einflüsse auf das Resistom in der Umwelt → Verbesserung von Gegenmaßnahmen
  - «one health» → «one habitat»

