

* Korrespondierender Autor

Dr. Dr. Ricarda Schmithausen
Institut für Hygiene und Öffentliche
Gesundheit der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

E-Mail: ricarda.schmithausen@uk-
bonn.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein
Interessenkonflikt im Sinne der
Richtlinien des International Com-
mittee of Medical Journal Editors
(ICMJE) besteht.

Zitierweise

Exner M, Schmithausen R, Schrei-
ber C, Bierbaum G, Parcina M,
Engelhart S, Kistemann T, Sib E,
Walger P, Schwartz T.

Zum Vorkommen und zur vorläufi-
gen hygienisch-medizinischen Be-
wertung von Antibiotika-resistenten
Bakterien mit humanmedizinischer
Bedeutung in Gewässern, Abwäs-
sern, Badegewässern sowie zu
möglichen Konsequenzen für die
Trinkwasserversorgung.

Hyg Med 2018; 43(5): D46–D54.

Manuskriptdaten

Eingereicht: 09.04.2018
revidierte Fassung
angenommen: 06.05.2018

Übersichtsartikel

Martin Exner¹, Ricarda Schmithausen¹, Christiane Schreiber¹, Gabriele Bierbaum², Marijo Parcina², Steffen Engelhart¹, Thomas Kistemann¹, Esther Sib¹, Peter Walger³ und Thomas Schwartz⁴

1 Institut für Hygiene und öffentliche Gesundheit der Universität Bonn

2 Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie der Universität Bonn

3 Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)

4 Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Zum Vorkommen und zur vorläufigen hygienisch-medizinischen Bewertung von Antibiotika-resistenten Bakterien mit humanmedizinischer Bedeutung in Gewässern, Abwässern, Badegewässern sowie zu möglichen Konsequenzen für die Trinkwasserversorgung

Preliminary risk assessment from a hygienic medical perspective concerning antibiotic-resistant bacteria in water bodies, wastewater, bathing water and possible consequences for drinking water hygiene

Zusammenfassung

Einleitung: Vor dem Hintergrund der Zunahme von Resistenzen gegen Reserve-Antibiotika wie Carbapeneme und Colistin und der zunehmenden Berichte über deren Nachweis in der Umwelt, in Gewässern und Abwässern wurde in Nachfolge des BMBF-Vorhabens RiSKWa das BMBF-Vorhaben HyReKA aufgelegt. Dessen Ziel ist die Erfassung der quantitativen und qualitativen Belastung von Abwässern mit und ohne Klinikeinfluss oder Einfluss der Agrar-Industrie, von Gewässern und von Kläranlagen (einschließlich deren Reduktionsleistung) mit Antibiotika-resistenten Bakterien, Antibiotika-Resistenzen und Antibiotika-Rückständen mittels kulturellen, molekularen, molekulargenetischen sowie chemisch-analytischen Nachweisverfahren.

Teilergebnisse aus HyReKA: Der Vergleich der bisherigen Untersuchungsergebnisse von Abwässern aus dem Klinikbereich bzw. von Klinik-beeinflussten städtischen Abwässern mit kommunalen Abwässern mit ländlich geprägten Einzugsgebieten zeigt qualitativ eine höhere Belastung der Klinik-beeinflussten städtischen Abwässer mit Gram-negativen Erregern, die gegen 4 Antibiotikagruppen einschließlich Carbapenemen und z.T. Colistin

resistent sind. Der Anteil an 4MRGN an allen getesteten Gram-negativen Isolaten betrug bei den urbanen Abwässern inkl. Kliniken 28,4%, der Anteil an 4MRGN mit zusätzlicher Colistin-Resistenz betrug 9,7%. Im Vergleich ließen sich nur in 0,4% bzw. 0,18% der Gewässer- und Abwasserisolate aus einem ländlichen Fließgewässereinzugsgebiet inklusive kommunaler Abwässer 4MRGN bzw. 4MRGN mit Colistin-Resistenzen nachweisen.

Die Reduktion der kulturell nachweisbaren resistenten Bakterien im Zuge der Abwasserbehandlung beträgt dabei in den Kläranlagen des urbanen als auch des ländlichen Raumes rund 2–3 Log-Stufen. Es verbleiben jedoch noch Antibiotika-resistente Mikroorganismen, die eindrücklich den Handlungsbedarf hinsichtlich der notwendigen Intervention bei Kläranlagen belegen.

Somit stellen Kliniken bzw. städtische Abwässer mit Klinikeinfluss einen Schwerpunkt für den Eintrag von multiresistenten Erregern in die Gewässer dar.

Trotz einer Reduktion der Resistenzgene und der Genträger im Abwasserreinigungsprozess von Kläranlagen gelangen in die Vorfluter und in die Umwelt noch relevante Anteile dieser Antibiotikaresistenzen, die durch geeignete Aufbereitungsverfahren reduziert werden können.

Bewertung: Das Vorkommen in Gewässern und die möglichen Konsequenzen für die Trinkwasserhygiene, die Abwasseraufbereitung und für die Krankenhaushygiene sind bislang noch nicht einer hygienisch-medizinischen Bewertung hinsichtlich der Risiko-regulatorischen Bewertung unterzogen worden. Diese Fragen stellen sich jedoch nunmehr auch für einige Bundesländer unter anderem mit Beginn der Freibadesaison. Vor diesem Hintergrund wird unter Berücksichtigung der ersten Teilergebnisse eine erste vorläufige und orientierende hygienisch-medizinische Bewertung gegeben, die jedoch erst nach Abschluss des Verbundvorhabens HyReKA umfassender erstellt werden kann. Dabei ist neben der Unterscheidung der Pathogenität der in der Regel fakultativ-pathogenen Antibiotika-resistenten Erreger auch die Prädisposition der Exponierten zu berücksichtigen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Aspekte nicht ohne Risiko-regulierende Konsequenzen bleiben werden.

Schlüsselwörter: HyReKA · Antibiotika-resistente Bakterien und Umwelt · Carbapenem- und Colistin-Resistenz · Krankenhausabwässer · Kläranlagen · Badegewässer · Trinkwasser · Gesundheitsgefährdung

Summary

Introduction: Against the background of the increasing prevalence of strains of common pathogenic bacteria resistant to reserve antibiotics like carbapenem and colistin and the increasing numbers of reports of the occurrence of these bacteria in the environment, in water bodies and in sewage, the BMBF-funded research project HyReKA was implemented. The aim of this research project is to assess the quantitative and qualitative contamination of wastewater with and without the impact of effluents from hospital and/or from agricultural plants, of water bodies and wastewater treatment plants (with consideration of their microbial reduction performance) with regard to antibiotic-resistant bacteria, antibiotic resistance and antibiotic residues by means of cultural, molecular, molecular genetic and chemical-analytical methods.

Preliminary results: Wastewaters exposed to hospital effluents show a considerably higher contamination by Gram-negative bacteria with antibiotic resistance including resistance against carbapenems and colistin.

Wastewater treatment reduces the microbial load of antibiotic-resistant bacteria by 2 – 3 log₁₀ steps. This means that antibiotic-resistant bacteria will remain in wastewaters at lower concentrations even after treatment and thus can be discharged to water bodies.

Wastewater from hospitals is a definite “hot spot” source for bacteria with resistance against reserve antibiotics.

Conclusion: The occurrence of bacteria with resistance to “reserve group” antibiotics and the possible consequences concerning risk management of bathing water quality, drinking water hygiene, and for hospital hygiene have not been evaluated until today from a hygienic medical perspective. Concerning the consequences for risk regulation we propose a preliminary risk assessment from a hygienic medical perspective which needs to be evaluated and consented when the HyReKA project will be finished.

Keywords: HyReKA · antibiotic-resistant bacteria and environment · carbapenem and colistin resistance · sewage · wastewater · treatment · bathing water · drinking water · risk assessment

1. Anlass

Der weltweite Verbrauch von Antibiotika ist in der letzten Dekade um nahezu 40% angestiegen [1]. Die Antibiotikaresistenz stellt eine komplexe Herausforderung für die globale Gesundheit dar [1, 2].

Neben den erheblichen Verbräuchen in der Humanmedizin werden riesige Mengen von Antibiotika in der Agro-Industrie, der Lebensmittelindustrie und in Aqua-Kulturen eingesetzt. Aufgrund eines unvollständigen Metabolismus und der Entsorgung nicht verwendeter Antibiotika in die Umwelt gelangen große Mengen an Antibiotika in unsere Ökosysteme und wirken als potenter Stimulus, um eine bakterielle Adaptation in Gang zu setzen und Antibiotika-Resistenzen und die Verbreitung von Resistenz-Genen zu induzieren [1].

Das Vorkommen von Antibiotika in der Umwelt erleichtert wiederum die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenz-Genen. Unterschiedliche Resistenzmechanismen werden kontinuierlich und zufällig ausgebildet und breiten sich besonders bei ausreichend vorhandenem Selektionsdruck weltweit aus, wodurch unsere Fähigkeit bedroht ist, Infektionskrankheiten effizient zu therapieren. Die Folgen sind nicht oder schwer zu behandelnde Infektionen [1].

Die Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation, WHO) hat vor diesem Hintergrund 2015 einen globalen Aktionsplan zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz – mit Focus auf der antibakteriellen Resistenz – beschlossen (einsehbar unter http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1).

Neben Infektionen verursachenden Krankheitserregern mit Antibiotika-Resistenzen muss zusätzlich das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen bei solchen Bakterien befürchtet werden, die von gesunden Menschen symptomlos z.B. im Darm getragen und ausgeschieden werden und die man unter dem Begriff physiologische oder kommensale bakterielle Mikroflora zusammenfasst. Diese Bakterien, z.B. Coliforme bzw. *Enterobacteriaceae* aus dem Gastrointestinaltrakt, spielen eine entscheidende Rolle bei der Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen. Klinisch relevante bemerkbare Resistenzentwicklung und -verbreitung vollzieht sich dabei über lange Zeiträume. Surveillance-Daten belegen, dass die Resistenzen bei *Escherichia coli* am höchsten gegenüber solchen Antibiotika sind, die am längsten zur Therapie von In-

fektionen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt wurden [1, 3]. Der Faktor (Expositions- bzw. Reaktions-) Zeit spielt demnach eine große Rolle. Der tierische wie auch der menschliche Intestinaltrakt bzw. dessen Fäkal-Flora sowie die aquatische Umwelt und dort besonders die Biofilme auf Grenzflächen dienen als natürliche Habitats und Reservoir für Antibiotika-resistente Bakterien und Resistenz-Gene.

In den letzten Jahren wurde in zunehmendem Maße über das Vorkommen von fakultativ-pathogenen Krankheitserregern mit Resistenz gegen Reserve-Antibiotika wie Carbapeneme und Colistin aus Abwässern insbesondere von Krankenhäusern, aber auch Mastbetrieben, aus Kläranlagen und Oberflächengewässern berichtet [4–25]. Zu den Nicht-Reserve-Antibiotika gab es schon in den vergangenen Jahrzehnten sehr grundlegende Arbeiten in Deutschland wie von Feuerpfeil et al. 1999 [12] sowie anderen Autoren [4, 15, 26–30] und im Rahmen des RisKwa-Verbundvorhabens von Exner und Schwartz [31].

Bislang sind Antibiotika-resistente Erreger weder in der Abwasser- noch in der Trinkwasser-spezifischen Regulierung thematisiert worden, obwohl Antibiotika-Resistenzen von der WHO und der UN-Vollversammlung als eine der relevanten Herausforderungen bezüglich neuer Risiken durch Krankheitserreger angesehen werden und Forderungen zur Unterbrechung von Verbreitungswegen angemahnt wurden (Objective 3: Reduce the incidence of infection through effective sanitation, hygiene and infection prevention measures) (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_R1_REC1-en.pdf).

Der Schwerpunkt der nachfolgenden Ausführungen liegt auf der Bewertung von resistenten fakultativ-pathogenen Gram-negativen Erregern wie Carbapenem-resistenten und ggf. Colistin-resistenten *Enterobacteriaceae*, darunter *Klebsiella pneumoniae* sowie *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* und den sich hieraus ergebenden Konsequenzen u. a. für die Risikoregulierung.

Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* (CRE) stellen nach Einschätzung des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) eine signifikante Gefahr für Patienten und das Gesundheitswesen in allen EU-Staaten dar. Schwere Infektionen mit CRE (z.B. Pneumonie, Blutstrominfektionen) sind mit einer hohen Mortalität assoziiert, insbesondere wegen

fehlender Therapieoptionen. Die Mortalitätsraten bei schweren CRE-Infektionen schwanken nach Angaben des ECDC zwischen 30–75%. CRE sind in der Lage, sich in medizinischen Einrichtungen aber auch außerhalb von Krankenhäusern auszubreiten. Aus diesen Gründen empfiehlt das ECDC, die Ausbreitungswege in beiden Bereichen unter Kontrolle zu bringen [32].

In Deutschland hat der Gesetzgeber wegen der infektionsepidemiologischen Bedeutung Carbapenem-resistenter Erreger das Infektionsschutzgesetz angepasst. Aktuell besteht eine Labormeldepflicht bei Infektion oder Kolonisation von Patienten mit folgenden resistenten Erregern [Meldepflicht-Anpassungsverordnung 2016]:

- *Enterobacteriaceae* mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder bei Nachweis eines Carbapenemase-Gens;
- *Acinetobacter* spp. mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder bei Nachweis eines Carbapenemase-Gens

In Krankenhäusern werden diese Patienten zum Schutz von Mitpatienten isoliert, da aufgrund des erhöhten Selektionsdruckes eine Ausbreitungsgefahr bei gleichzeitig erhöhter Mortalitätsrate in Folge fehlender therapeutischer Optionen besteht [33].

Das ECDC stellt weiter fest, dass nur konzertierte weltweite Maßnahmen, besonders zur Regulierung der Antibiotikaawendung, zur Optimierung der krankenhaushygienischen Maßnahmen und zur Infrastruktur der Wasserver- und Abwasserentsorgung, zu langfristigen Lösungen führen können [32].

Roca et al. [34] führen in einer Publikation, auf die das ECDC verweist, aus: „Antibiotika haben verschiedene Eintrittswege in die Umwelt, wie kommunale Abwässer und Krankenhausabwässer. Die Anreicherung antibakterieller Substanzen selektiert weiter resistente Mikroorganismen, wodurch die Umwelt zu einem gigantischen Reservoir für Antibiotikaresistenz-Gene wird, was wiederum zu einer konstanten und zunehmenden Umweltbelastung führt. Kläranlagen sind ein Hot Spot für den horizontalen Gen-Transfer und die Co-Selektion von genetischen Determinanten für Resistenzen gegen Antibiotika, Schadstoffe, Schwermetalle, Biozide, Desinfektionsmittel oder Detergentien.“

In der wissenschaftlichen Publikationslandschaft sind Kläranlagen als Hot Spots für horizontalen Gentransfer und (Co-)Selektion von Resistenzen allerdings noch umstritten. Je nach gesuchter Spezies, untersuchten Resistenzen und dafür gewähl-

ten Analyseverfahren ergeben sich z.T. widersprüchliche Ergebnisse. Abwasser an sich stellt aber sicherlich eine wichtige Quelle für humanrelevante Antibiotika-resistente Bakterien in der Umwelt dar. Dabei ist nicht zu übersehen, dass Abwasser nicht nur nach Behandlung in Kläranlagen in Gewässer eingeleitet wird. Im Falle von Starkniederschlägen erfolgt bei Mischwassersystemen eine Einleitung unbehandelten (Roh-)Abwassers in die Gewässer, um ein Überlaufen der Kläranlagen zu verhindern. Je nach System und Einzugsgebiet können diese bakteriellen Frachten der Mischwasserentlastungen ein Vielfaches der kontinuierlich über das Jahr eingeleiteten Bakterien aus Kläranlagen ausmachen [35].

2. Ergebnisse aus HyReKA

Vor diesem Hintergrund wurde der BMBF-Forschungsverbund HyReKA (Hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern) initiiert, um einen aktiven Beitrag zum umweltbezogenen Gesundheitsschutz der Bevölkerung zu leisten. Im Rahmen von HyReKA werden folgende Ziele verfolgt:

- Qualitative und quantitative Untersuchung der Einträge von Antibiotika-resistenten Bakterien, Antibiotika-Resistenzgenen und Antibiotika-Rückständen in die Umwelt, z.B. durch Abwässer aus Krankenhäusern, kommunalen Abwässern, aber auch Abwässern aus Tiermastbetrieben.
- Charakterisierung des Übertragungsriskos von Antibiotika-resistenten Bakterien, Antibiotika-Resistenzgenen und Antibiotika-Rückständen aus dem Umweltbereich, aus der Landwirtschaft oder Tiermast zurück zum Menschen, über Kontakt mit kontaminiertem Wasser oder Lebensmitteln (Microbial Dissemination).
- Evaluation innovativ technischer Verfahren zur Abwasseraufbereitung (in Kläranlagen) im Hinblick auf die Unterbrechung der Verbreitungspfade
- Formulierung von Handlungsempfehlungen auf der Basis der Ergebnisse des HyReKA-Verbundprojekts, zur Erstellung angepasster behördlicher Regularien für die identifizierten Risikobereiche [36].

Der Vergleich der bisherigen Untersuchungsergebnisse von Abwässern aus dem Klinikbereich bzw. von Klinik-beeinflussten städtischen Abwässern mit kommunalen Abwässern mit ländlich geprägten Einzugsgebieten zeigt qualitativ eine höhere Belastung der Klinik-beeinflussten städtischen Abwässer mit Gram-negativen Erregern, die gegen 4 Antibiotikagruppen resistent sind (4MRGN nach KRINKO-Definition [33]) bzw. solchen mit zusätzlicher Resistenz gegen Colistin. Der Anteil an 4MRGN an allen getesteten Gram-negativen Isolaten betrug 2018 bei den urbanen Abwässern inkl. Kliniken 28,4% sowie 9,7% an 4MRGN mit zusätzlicher Colistin-Resistenz. Im Vergleich ließen sich nur in 0,4% bzw. 0,18% der Gewässer- und Abwasserisolate aus einem ländlichen Fließgewässereinzugsgebiet inklusive kommunaler Abwässer 4MRGN bzw. 4MRGN mit Colistin-Resistenzen nachweisen (Müller et al., in press [37]).

Die kulturell nachweisbaren Konzentrationen an ESBL-bildenden Gram-negativen Zielerregern in den quantifizierbaren Proben der Kläranlagen-Zuläufe fallen auch im städtischen Abwasser mit Klinikeinfluss nach derzeitiger Datenlage höher aus als in den Zuläufen kommunaler Kläranlagen des ländlichen Raumes. Somit scheinen Kliniken bzw. städtische Abwässer mit Klinikeinfluss einen Schwerpunkt für den Eintrag von multi-resistenten Erregern in die Gewässer darzustellen. Die Reduktion der kulturell nachweisbaren resistenten Bakterien im Zuge der Abwasserbehandlung beträgt in den Kläranlagen sowohl des urbanen als auch des ländlichen Raumes etwa 2–3 log-Stufen (Daten noch unveröffentlicht, Publikation in Vorbereitung).

Damit stellen sich Kläranlagen hinsichtlich ihrer Reduktionsleistung für Antibiotika-resistente Bakterien als ähnlich effizient dar wie für gewöhnliche Indikator-Bakterien oder Pathogene [35, 38].

Abwassertechnische Anlagen sind eine entscheidende Barriere, um die Emission von hygienisch relevanten Bakterien und Antibiotika-Resistenzen in die aquatische Umwelt zu verringern. Neben der generellen Keimreduktion müssen vor allem auch Antibiotika-Resistenzgene (ARG) berücksichtigt werden, deren Verbreitung auch unabhängig von der ursprünglichen Bakterienart erfolgen kann.

Trotz einer Reduktion der Resistenzgene und der Genträger im Abwasserreinigungsprozess von Kläranlagen gelangen

relevante Anteile dieser Antibiotika-Resistenzgene in die Vorfluter und damit in die Umwelt [15, 31]. Der Eintrag Antibiotika-resistenter Bakterien über Kläranlagen konnte auch in anderen Studien bereits belegt werden [39, 40].

Es zeigte sich zudem, dass das aktuell viel diskutierte Resistenzgen *mcr-1*, welches Darmbakterien unempfindlich gegen das Reserve-Antibiotikum Colistin macht, weiter verbreitet ist als bislang angenommen. Untersuchungen im Rahmen von HyReKA an Kläranlagen in Deutschland belegten die Anwesenheit des Colistin-Resistenzgens nicht nur in den Zuläufen, sondern auch in den Abläufen einiger konventioneller Kläranlagen in den Vorfluter, von wo aus sie in die weitere aquatische Umwelt gelangen können [15].

Im Gegensatz zu *E. coli* zeigen sich *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter*-Spezies während der Abwasserbehandlung robuster und in ihrer Population oftmals stabiler [36]. Da einige klinisch relevante Bakterienarten ein deutlich unterschiedliches Verhalten gegenüber Abwasserbehandlungen inklusive erweiterter Aufbereitungsstufen zeigen, sollte das zu untersuchende Erregerspektrum bei der Bewertung von Abwasserqualitäten um diese robusten Bakterienspezies erweitert werden.

3. Hygienisch-medizinische Bewertung

Die Nachweise von Antibiotikaresistenzgenen und besonders von kultivierbaren Antibiotika-resistenten Bakterien in Abwässern und in Gewässern bedürfen einer hygienisch-medizinischen Bewertung, um eine gesundheits- und umweltpolitische Einordnung zu ermöglichen. Hierzu werden nachfolgend vorläufige und erste Einschätzungen zur Diskussion gestellt.

3.1 Zur Bedeutung unterschiedlicher Mikroorganismen hinsichtlich ihrer Pathogenität

Ein Infektionsrisiko wird allgemein durch folgende Faktoren bestimmt:

- Konzentration, Virulenz, Tenazität und Antibiotika-Resistenz der krankheitserregenden Mikroorganismen
- Vulnerabilität bzw. Prädisposition des Menschen sowie Antibiotikaeinnahme zum Zeitpunkt der Exposition
- Expositionshäufigkeit und -intensität.

Aus hygienisch-medizinischer Sicht werden Mikroorganismen bzw. pathogene Erreger grob in vier Klassen unterschieden, was nicht unbedingt in Übereinstimmung mit der Biostoffverordnung steht, die für Arbeiten mit Krankheitserregern im Labor gilt.

3.1.1 Nicht pathogene bzw. physiologische (kommensale) Mikroorganismen

Nicht pathogene bzw. physiologische (synonym: kommensale) Mikroorganismen kommen per Definition in der Natur vor, sind jedoch harmlos bzw. nützlich und ohne krankheitsrelevante Bedeutung. Hierzu zählt eine Vielzahl von Mikroorganismen der physiologischen Flora des Menschen auf der Haut, den Schleimhäuten und/oder im Gastro-Intestinaltrakt. Diese bieten einen wichtigen Schutz vor der Ansiedlung anderer Mikroorganismen, einschließlich Krankheitserregern. Diese kommensalen Mikroorganismen können allerdings natürlicherweise Antibiotika-Resistenzen bzw. Resistenzgene tragen und diese auch weiterübertragen auf obligat- und fakultativ pathogene Erreger.

3.1.2 Obligat-pathogene Erreger

Hierbei handelt es sich um Erreger, die bei fehlender spezifischer Immunität bei gesunden Personen Infektionskrankheiten auslösen und nach Infektion zu schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Infektionen führen können, z.T. mit epidemischem bzw. pandemischen Charakter [41]. Hierzu zählen u.a. die Bakterien *Vibrio cholerae* als Erreger der Cholera, *Salmonella typhi* und *S. paratyphi* als Erreger von Typhus und Paratyphus, Shigellen und enterohämorrhagische *E. coli*, aber auch Viren wie Influenza-Viren und Noroviren oder einzelne Parasiten wie Cryptosporidien und Giardia. Die obligat-pathogenen Erreger sind im Infektionsschutzgesetz aufgeführt und unterliegen der Meldepflicht.

Das mit solchen Erregern assoziierte Infektionsrisiko lässt sich bei bekannten Dosis-Wirkungsbeziehungen durch das Quantitative Microbial Risk Assessment Konzept (QMRA) für verschiedene Wassernutzungen (z.B. Trinkwasser, Badewasser) gut charakterisieren [42].

3.1.3 Fakultativ-pathogene Mikroorganismen

Hierbei handelt es sich um Erreger, die zur Auslösung von Infektionskrankheiten spezifische Voraussetzungen benötigen, wie Eröffnen des Zugangs zu normalerweise sterilen Körperbereichen zum Beispiel durch Katheter-Systeme beziehungsweise

Fremdkörper. Sie können auch bei Personen ohne Immunsuppression Erkrankungen auslösen [41].

Hierunter werden somit solche krankheitserregenden Mikroorganismen verstanden, die beim Menschen eine spezifische Vulnerabilität bzw. Disposition voraussetzen. Hierbei kann es sich um offene Wunden, eine Antibiotika-Therapie mit Auswirkungen auf die physiologische Mikroflora des Menschen, invasive Systeme (wie Harnwegskatheter, arterielle und venöse Infusionssysteme, Beatmungssysteme) oder eine bestehende Multimorbidität wie auch Immunsuppression oder chronischen Erkrankungen (auch junger Menschen, z.B. mit Diabetes, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Mucoviszidose) u.a. handeln.

Von entscheidender Bedeutung ist, dass der Anteil vulnerabler Personengruppen in unserer Gesellschaft infolge der Zunahme der Lebenserwartung und hierdurch steigenden Anteil an multimorbiden und pflegebedürftigen Personen deutlich zunimmt [43]. Neben der Pflege in Altenheimen hat auch die professionelle ambulante Pflege zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im Jahr 2011 versorgten 12.300 ambulante Pflegedienste in Deutschland rund ein Drittel (576.000) der pflegedürftigen Menschen, die zu Hause lebten (1,9 Millionen). Innerhalb von vier Jahren stieg diese Zahl auf 2,08 Millionen, die Zahl der ambulanten Pflegedienste auf 13.300 und die von ihnen betreuten Patienten auf 692.000 [44].

Infolge der gestiegenen Lebenserwartung und der zunehmenden Verlagerung der Behandlung aus dem stationären in den ambulanten Bereich wird diese Zahl in den nächsten Jahren weiter ansteigen und die ambulanten Pflegedienste werden zunehmend mit Infektionen durch „Problemkeime“ wie MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) und MRGN (multi-resistente Gram-negative Erreger) konfrontiert werden [44].

In diesem Zusammenhang ist eine aktuelle Publikation zur Mortalität von 13 ausgewählten, durch Trinkwasser übertragenen Erkrankungen in den USA in den Jahren 2003 – 2009 von Bedeutung. Hier nach starben durch obligat-pathogene, fäkal-oral übertragene Erreger (*Campylobacter*, Cryptosporidien, *Giardia*, Hepatitis-A-Viren, *Salmonella*, *Shigella* und *Vibrio*) 493 Menschen (7%) von den insgesamt in diesem Zeitraum in den USA festgestellten 6.939 Trinkwasser-assoziierten Todesfäl-

len. 6.301 Menschen (91%) verstarben jedoch aufgrund von fakultativ-pathogenen, Biofilm-assoziierten Erregern wie *Legionella pneumophila*, atypischen Mykobakterien, *Pseudomonas aeruginosa*-assoziiierter Pneumonie oder Septikämie [45]. Mikroorganismen wie atypische Mykobakterien, *P. aeruginosa* und *Legionella pneumophila* sind Teil der normalen aquatischen Mikroflora und zählen zu den fakultativ-pathogenen Mikroorganismen.

Gram-negative Mikroorganismen mit erhöhter Antibiotika-Resistenz u.a. gegen Carbapeneme und Colistin zählen in der Regel zu den fakultativ-pathogenen Mikroorganismen [46, 47].

Im Jahr 2017 veröffentlichte die WHO eine Prioritätenliste von Antibiotika-resistenten Bakterien, um Orientierung für Forschung, Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika zu geben. Mit der höchsten Priorität „kritisch“ wurden Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* mit Carbapenem-Resistenz und/oder Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, wie *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. und *Providencia* spp., *Morganella* spp. eingestuft (http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25_Feb-ET_NM_WHO.pdf).

Fakultativ-pathogene Erreger führen beim gesunden Menschen zunächst meist nur zu einer symptomlosen Besiedlung. Sofern allerdings medizinische Eingriffe oder Behandlungen notwendig werden, kann es unter ungünstigen Umständen zu einer Infektion kommen. Dabei spielt neben der oben genannten Unterbrechung der Haut- bzw. Schleimhautbarriere und der Beeinträchtigung des Immunsystems vor allem die Antibiotikagabe einen entscheidenden, das Infektionsrisiko mit Antibiotika-resistenten Bakterien erhöhenden Faktor, da sie die Vermehrung dieser Antibiotika-resistenten Mikroorganismen durch Reduktion bzw. Abtötung der konkurrierenden physiologischen Bakterien begünstigt. Dennoch muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass es sich nicht um obligat-pathogene, sondern um fakultativ-pathogene Mikroorganismen handelt, die immer eine entsprechende Vulnerabilität bzw. Prädisposition bei exponierten Personen voraussetzen. Daher ist bei Gesunden ein akutes Infektionsrisiko durch fakultativ-pathogene Mikroorganismen in der Regel nicht anzunehmen.

Das hiermit assoziierte Infektionsrisiko lässt sich nicht ohne weiteres durch ein Quantitatives Microbial Risk Assessment (QMRA) charakterisieren, da bei fakultativ-pathogenen Erregern, und besonders bei solchen mit Antibiotika-Resistenz, die individuelle Disposition des Menschen eine das Infektionsrisiko bestimmende Rolle spielt, die im QMRA Konzept nicht berücksichtigt ist.

3.1.4 Opportunistisch-pathogene Mikroorganismen

Hierbei handelt es sich um solche krankheitserregenden Mikroorganismen, die in der Regel eine besonders schwere Immunsuppression, z.B. infolge Behandlung mit Immunsuppressiva der Patienten voraussetzen. Beispiel hierfür ist z.B. der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*, der bei Patienten mit schwerer Immunsuppression (Abfall der Granulozyten unter 500 Granulozyten/ μ l über mehr als 10 Tage) zu schweren lebensbedrohlichen Infektionen führen kann [41].

Im Folgenden werden hygienisch-medizinische Einschätzungen nach dem derzeitigen Kenntnisstand gegeben.

3.2 Gesundheitsgefährdung durch Gewässer mit Nachweis von Antibiotika-resistenten Erregern

Der Nachweis von Antibiotika-resistenten Erregern mit Resistenz gegen Carbapeneme und/oder Colistin in Badegewässern hat zur Frage geführt, inwieweit hierdurch eine Gefährdung für Badende in Gewässern anzunehmen ist [18].

3.2.1 Badende in Freibadegewässern

Bei der hygienisch-medizinischen Gefährdungsbeurteilung ist zu unterscheiden zwischen:

- i) Badenden ohne erhöhte Vulnerabilität und
- ii) Badenden mit erhöhter Vulnerabilität.

Das Verschlucken von Badewasser könnte theoretisch zu einer Kolonisation des Magen-Darmtraktes führen, was jedoch bei den geringen Mengen von verschlucktem Badewasser bzw. Konzentrationen an Antibiotika-resistenten Erregern in Freibadegewässern als eher unwahrscheinlich angesehen wird. Ein vollständiges Ausschließen einer Besiedlung jedoch ist nicht möglich.

In Gewässern, die durch Kläranlagen belastet werden und nicht als Freibadegewässer ausgewiesen sind, geschieht das Baden auf eigene Gefahr. In derarti-

gen Gewässern ist aufgrund einer zu erwartenden höheren Konzentration Antibiotika-resistenter aus dem Abwasser stammender Bakterien theoretisch eine Kolonisation von Badenden mit höherer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, wobei diese mit zunehmendem Abwasseranteil im Gewässer steigt. Hinsichtlich des Badens in nach EG Badegewässer-Richtlinie zugelassenen Badegewässern ergeben sich folgende Differenzierung hinsichtlich einer möglichen Belastung mit Antibiotika-resistenten Bakterien in Abhängigkeit von der Vulnerabilität der Badenden:

i) Badende ohne erhöhte Vulnerabilität

Beim Baden in Freibadegewässern wird nach bisherigem Kenntnisstand keine erhöhte Gesundheitsgefährdung gesehen, wenn

- die Kriterien der EG Badegewässer-Richtlinie erfüllt werden
- die Haut des Badenden intakt ist,
- keine Antibiotika eingenommen werden,
- die allgemeine Regeln der Hygiene beachtet werden (z.B. nach dem Baden, zu Hause duschen, Badekleidung auswaschen).

Sofern noch Wasser im äußeren Gehörgang vorhanden ist, sollte versucht werden, dieses ohne Verletzung der Haut des äußeren Gehörgangs zu entfernen.

ii) Badende mit erhöhter Vulnerabilität

Eine Prädisposition bzw. erhöhte Vulnerabilität ist unter nachfolgenden Bedingungen nicht auszuschließen bei

- offenen ausgedehnten Wunden,
- ausgedehnten Hauterkrankungen,
- der längerdauernden Einnahme von Antibiotika.

Aus diesem Grund sollten diese Personen generell, d.h. unabhängig vom Vorkommen von Antibiotika-resistenten Erregern in offenen und nicht aufbereiteten Gewässern, insbesondere wenn diese nicht als Freibadegewässer zugelassen sind, nicht baden. Dieser Personenkreis zählt jedoch nicht zu den typischen Freibadegästen.

Die KRINKO empfiehlt hierzu: „Patienten der Risikogruppe 1 während der Granulozytopenie und alle Patienten ab Risikogruppe 2 sollten in ambulanten Behandlungsphasen nicht in öffentlichen Schwimmbädern, Kleinbadeteichen oder in Badeseen baden“ [41]. Die Infektionsgefahr ist für diesen Personenkreis auch bei Abwesenheit spezifisch resistenter Bakterien durch die „normalen“ (nicht-resistenten) im Abwasser-beeinflussten Gewässer

befindlichen Pathogene zu groß, um hier eine Empfehlung zum Baden auszusprechen.

Weitergehende wissenschaftliche Untersuchungen zum Vorkommen von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen in Freibadegewässern sind jedoch sinnvoll.

3.2.2. Empfehlungen nach Ertrinkungsunfällen in Gewässern

Bei Ertrinkungsunfällen in Badegewässern, Fließgewässern, Seen und im Meer sollte in jedem Fall bei diesen Patienten auch das Vorkommen von Antibiotika-resistenten Erregern, v.a. mit Resistenzen gegen Carbapeneme und Colistin, abgeklärt werden. So war bei einem Patienten in Südhessen nach einem Beinahe-Ertrinkungsunfall in einem Bach mit Kläranlagen-Einfluss *Klebsiella pneumoniae* 4MRGN mit Carbapenem-Resistenz Typ KPC-3 und zusätzlicher Colistin-Resistenz nachgewiesen worden. In den Wasser- und Sedimentproben wurden multiresistente gramnegative Erreger mit Carbapenemresistenz nachgewiesen: an der Unfallstelle drei verschiedene *Klebsiella*-Stämme (*K. pneumoniae*, *K. ornithinolytica* und *K. oxytoca*) sowie *Citrobacter braakii*, unterhalb der Kläranlage *Citrobacter freundii* und in einem von der Kläranlage nicht beeinflussten Graben *Serratia fonticola*. Alle diese Stämme wiesen plasmidgetragen eine identische KPC-2 auf – in der Ganzgenom-Sequenzanalyse identisch mit dem KPC-2-Gen, das 2014 zu einem Multispeziesausbruch in Südhessen geführt. Da in den Gewässerproben nicht der identische Erreger wie im Patienten gefunden wurde, kann ein Zusammenhang mit dem Unfall nicht bewiesen werden. Der häufige Nachweis multiresistenter gramnegativer Erreger mit Carbapenemasen macht aber einen Zusammenhang plausibel. Die Untersuchungen zeigen, dass auch in Deutschland MRGN in Oberflächengewässern nachweisbar sind [48].

Ertrinkungsunfälle in Gewässern (insbesondere mit Abwasserbeeinflussung) sind als Risikofaktor für eine Besiedlung mit Antibiotika-resistenten Erregern anzusehen und müssen bei Einlieferungen in ein Krankenhaus abgeklärt (z.B. durch Screening) und angemessen behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Trinkwasserversorgung

Das Vorkommen Antibiotika-resistenter Erreger mit Resistenz gegen Carbapeneme und Colistin an einer Stelle im Wasserkreis-

lauf kann theoretisch zu einer Kontamination des Trinkwassers führen, wenn Rohwasser, welches mit diesen Mikroorganismen kontaminiert ist, zur Trinkwasseraufbereitung verwendet wird. Hierbei sind insbesondere Flusswässer, Talsperrenwässer und oberflächenbeeinflusste Grundwässer zu berücksichtigen.

In der Regel werden derartige Wässer einer weitergehenden Wasseraufbereitung, oft einschließlich einer Desinfektion, unterzogen. Während Flusswässer in aller Regel einer der technischen Aufbereitung vorgeschalteten Bodenpassage unterliegen und einer weitergehenden Aufbereitung einschließlich einer Desinfektion z.B. mit UV oder Chlor unterzogen werden, werden Talsperrenwässer häufig lediglich einer Schnellsandfiltration mit anschließender Desinfektion unterzogen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine Flockungs- und Schnellsandfiltration zu einer Reduktion von max. 2–3 log-Stufen vorhandener Bakterien führt, während eine Bodenpassage aufgrund längerer Fließzeiten und komplexerer Bodenmatrix eine höhere Reduktion aufweist. Beides stellt kein vollständiges Eliminationsverfahren dar. Eine nachfolgende Desinfektion mit Chlor oder Chlordioxid kann zusätzlich eine weitere Reduktion um bis zu 3 log-Stufen erreichen.

Sowohl durch das Wasserschutzkonzept, die Aufbereitung als auch durch die Überwachung auf coliforme Bakterien kann in Deutschland von einer sehr hohen Sicherheit für die Wasserversorgung ausgegangen werden. Steril ist das Trinkwasser dadurch jedoch nicht. Im Netz können sich unter bestimmten Bedingungen coliforme Bakterien und *P. aeruginosa* wieder vermehren, da in Deutschland, im Sinne des Minimierungsgebots, derzeit in mehr als 70% der Wasserversorgungen keine Desinfektionsmittel eingesetzt werden. Insofern besteht theoretisch die Möglichkeit einer Vermehrung dieser Antibiotika-resistenten Erreger, zum einen infolge von Wiederaufkeimen verbliebener Bakterien, zum anderen durch Gentransfer und Vermehrung neu resistenter Bakterien in der Trinkwasserversorgung. In der Praxis wurde dies bisher in Deutschland nicht belegt.

Auch das WHO-Regionalbüro Europa hat in seinen Empfehlungen für die EU-Kommission „Drinking Water Parameter Cooperation Project Support to the revision of Annex I Council Directive 98/83/EC on

the Quality of Water Intended for Human Consumption (Drinking Water Directive)“ das Risiko der Übertragung von Antibiotika-Resistenzgenen behandelt. Der Fokus lag dabei insbesondere auf Carbapenem-, Vancomycin- und Fluorchinolon-Resistenzgenen bei Bakterien, die an Vorkommen in Wasserversorgungssystemen adaptiert sind. Nach Auffassung des WHO-Regionalbüros besteht die Möglichkeit des Vorkommens relevanter Antibiotika-Resistenzgene im Trinkwasser [42].

Nach Auffassung des WHO-Regionalbüros Europa ist jedoch aufgrund noch nicht ausreichender wissenschaftlicher Untersuchungen der Kenntnisstand derzeit nicht soweit, spezifische Empfehlungen zur Kontrolle von Antibiotika-Resistenzgenen im Trinkwasser geben zu können.

Dennoch sieht auch die WHO die Notwendigkeit – u.a. vor dem Hintergrund wiederholter Berichte über Antibiotika-resistente *P. aeruginosa* und Antibiotika-resistente Coliforme in der Trinkwasser-Installationen von Krankenhäusern – bei wiederholtem, systemischem Auftreten von Coliformen das Vorkommen von Antibiotika-Resistenzgenen bei den nachgewiesenen Coliformen zu evaluieren. Es wird empfohlen, das Krankenhaus sowie das zuständige Gesundheitsamt zu informieren, wenn diese Antibiotika-resistenten Bakterien nachgewiesen wurden. Nach Auffassung der Autoren dieses Beitrages sollten in diesem Fall auch die Wasserversorger informiert werden und eine abklärende Untersuchung im öffentlichen Wasserversorgungsnetz durchgeführt werden. Der europäische „One Health Action Plan“ gegen antimikrobielle Resistenzen betont, dass weitergehende Evidenzen benötigt werden hinsichtlich der Rolle der (aquatischen) Umwelt bei der Übertragung von Antibiotika-Resistenzen. In Übereinstimmung mit diesem Aktionsplan wird seitens des WHO-Regionalbüros Europa empfohlen, weitergehende wissenschaftliche Untersuchungen zum Auftreten von Antibiotika-resistenten Bakterien und Resistenz-Genen im Kontext mit der Trinkwasserversorgung und der Trinkwasser-Installation (insbesondere in Krankenhäusern) durchzuführen. Darüber hinaus ist nach Einschätzung der Autoren dieser Mitteilung die Überprüfung solcher Trinkwasser-Installationen sinnvoll, deren Nutzer bekanntermaßen besonders vulnerabel sind, wie etwa Alten-/Pflegeheime oder auch (Zahn-)Arztpraxen.

Das WHO-Regionalbüro Europa empfiehlt, relevante Antibiotika-resistente Bakterien in die Beobachtungsliste für die Wasser-Rahmenrichtlinie aufzunehmen und auf der Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse bei einer zukünftigen Revision der Trinkwasser EU-Direktive deren Aufnahme in die EU-Trinkwasserrichtlinie zu überprüfen.

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Berichte über das Vorkommen Antibiotika-resistenter Mikroorganismen sollte nach Auffassung der Autoren dieser Mitteilung erwogen werden, bei Nutzung von Flusswasser, Talsperrenwasser und oberflächenbeeinflusstem Grundwasser als Rohwasser für die Trinkwassergewinnung diese Rohwässer im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen stichprobenartig auf das Vorkommen Antibiotika-resistenter coliformer Bakterien, ggf. *P. aeruginosa* und *A. baumannii* zu untersuchen, insbesondere wenn sich im Einzugsgebiet potentielle Einleiter (Tiermastbetriebe, Kliniken u.ä.) befinden.

Sowohl aus Portugal als auch aus Kanada wurden bereits Berichte publiziert, in denen Carbapenem-resistente Coliforme im nicht aufbereiteten Trinkwasser (=Rohwasser) nachgewiesen wurden [16, 49, 50]. In Indien, einem Land mit unzulänglichen Bedingungen bzgl. Wasserver- und Abwasserentsorgungsstrukturen, wurden NDM-1 positive Bakterien im Trinkwasser nachgewiesen [51, 52]. Aus Deutschland liegen derartige Berichte im Trinkwasser bislang nicht vor.

Die Empfehlungen zur Antibiotika-Resistenz-Untersuchung haben, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des WHO-Regionalbüros Europa, auch die Funktion, derartige Untersuchungen zu nutzen, um das Vorkommen von Antibiotika-resistenten Erregern sowohl im Rohwasser als auch im Trinkwasser abzuklären. Es generiert zudem einen Daten- und Wissenspool für zukünftige Risikoeinschätzungen.

Hieraus resultieren nach derzeitigem Kenntnisstand nachfolgende Einschätzungen und Empfehlungen:

- Ein Trinkwasser, welches den mikrobiologischen Anforderungen der Trinkwasserverordnung (insbesondere ohne Nachweis von Coliformen/100 ml) entspricht, ist nach derzeitigem Kenntnisstand im Hinblick auf das Vorkommen von Antibiotika-resistenten *Enterobac-*

teriaceen als sicher anzusehen und kann unbedenklich verwendet werden.

- Für eine präventive routinemäßige Untersuchung des Trinkwassers auf Antibiotika-resistente Erreger gibt es derzeit keine Veranlassung. Hierzu besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf.
- Rohwässer aus Flusswässern, Talsperrenwässern und oberflächenbeeinflussten Grundwässern sollten im Rahmen wissenschaftlicher Studien auf Antibiotika-resistente Erreger untersucht werden, insbesondere wenn sich im Einzugsgebiet potentielle Einleiter (Tiermastbetriebe, Kliniken u.ä.) befinden.
- Bei Nachweis von coliformen Bakterien nach Trinkwasseraufbereitung bzw. bei systemischem oder systemweitem Nachweis im Trinkwassernetz sollte in jedem Fall neben einer Abklärung der Ursachen auch eine Überprüfung der Antibiotika-Resistenz durchgeführt werden. Eine entsprechende Regelung sollte in die Trinkwasserverordnung aufgenommen werden. Bei der Ursachenabklärung sollen die Empfehlungen des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission berücksichtigt werden [53].
- Dies gilt insbesondere dann, wenn im Versorgungsgebiet medizinische Einrichtungen vorhanden sind, für die der Nachweis von coliformen Bakterien im öffentlichen Trinkwasserversorgungsnetz mit erheblichen Konsequenzen für die Sicherheit der Patientenversorgung in ihrer Einrichtung verbunden ist [54].
- Krankenhäuser sollten entsprechend den Empfehlungen des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission zu *P. aeruginosa* hinter der Übergabestelle (i.d.R. Wasserzähler) eine geeignete Entnahmestelle haben, aus welcher neben den üblichen empfohlenen Indikatorbakterien auch Proben entnommen werden können, um das Vorkommen von weiteren für Krankenhäuser relevanten fakultativ-pathogenen wasserassoziierten Krankheitserregern (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*) und deren Antibiotika-Resistenzen überprüfen zu können [55, 56]. Nach den allgemein anerkannten Regeln der Technik sollte eine solche Probenahmestelle bereits zur Prüfung anderer Kenngrößen in jeder dieser Vorgaben entsprechender Trinkwasserinstallation vorhanden sein, jedoch weichen hier Anspruch und Praxis erfahrungsgemäß voneinander ab.

3.4 Vorkommen von Antibiotika-resistenten Erregern in Abwässern von medizinischen Einrichtungen

Im Rahmen des HyReKA-Projektes wurde auch das Vorkommen von Antibiotika-resistenten fakultativ-pathogenen Gram-negativen Bakterien im direkten Umfeld von Patienten im Krankenhaus untersucht, worauf in dieser Mitteilung nur am Rande eingegangen werden kann. Das Vorkommen wird in einer eigenen Mitteilung zu dieser spezifischen Thematik nochmals ausführlich kommentiert. Dennoch können nachfolgende Feststellungen getroffen werden.

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Publikationen, die belegen, dass nosokomiale Infektionsausbrüche durch Carbapenem-resistente Erreger trotz der klassischen Basishygienemaßnahmen nicht unter Kontrolle gebracht werden konnten, sondern eine nachhaltige Kontrolle erst durch Einbeziehung von Maßnahmen am Abwasser-führenden System in Kliniken gelang [6, 11, 17, 57, 58].

Vor diesem Hintergrund wurden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention hinsichtlich der Anforderungen der Hygiene an die Abwasserentsorgung entwickelt, die derzeit in Abstimmung sind. In diesen Empfehlungen werden weitergehende Maßnahmen zur Optimierung der baulich-funktionellen und betriebstechnischen Strategien einschließlich einer Optimierung von Desinfektionsverfahren für Abwasser-führende Systeme thematisiert.

3.5 Weitergehende Strategien zur Reduktion der Abwasserbelastung durch Kläranlagen

Angesichts der Tatsache, dass in Krankenhausabwässern eine erhöhte Konzentration Antibiotika-resistenter Erreger gefunden wurde, muss abgeklärt werden, inwieweit Maßnahmen zur Verminderung der Emission Antibiotika-resistenter Erreger über das Abwasser von Krankenhäusern erforderlich sind, wie dies auch von Roca et al. gefordert wird, mit dem Ziel, die Belastung der Kläranlagen mit Antibiotika-resistenten Erregern zu verringern [34].

Die Notwendigkeit einer solchen Strategie muss für tierhaltende Betriebe (v.a. Mastbetriebe) hinsichtlich des Abwasser-führenden Systems mit Exposition zu Tieren und im Hinblick auf mögliche Emissionen abgeklärt werden [2].

Eine Reduktion der Emission von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen erscheint den Autoren dieser Mitteilung grundsätzlich möglich.

Dabei haben sich Ultrafiltrationsverfahren nach derzeitigem Kenntnisstand im Rahmen des HyReKA Verbundforschungsprojektes als die wirksamsten Maßnahmen zur Reduktion von Resistenzgenen bei der Abwasserbehandlung in Kläranlagen erwiesen, noch vor Maßnahmen mittels Ozon- und UV-Desinfektion [36].

Entsprechende Strategien müssen im Konsens aller Akteure verabschiedet werden. Dabei muss auch geklärt werden, inwieweit eine Hierarchisierung von Kläranlagen möglich und sinnvoll ist unter Berücksichtigung der nachfolgenden Verwendung und der Einflussmöglichkeiten von geklärtem Abwasser. Zum Beispiel muss abgeklärt werden, inwieweit Kläranlagen, die im Abstrom in eine Trinkwassersperrmündung münden, im Sinne des direkten präventiven Gesundheitsschutzes in jedem Fall mit einer Ultrafiltration auszustatten sind. Ggf. könnte, aus diesem Blickwinkel betrachtet, bei anderen Kläranlagen, die keine entsprechenden Trinkwasser-Aufbereitungssysteme im Abstrom haben, darauf verzichtet werden. Hinsichtlich eines Langzeiteffekts und im Sinne des Umweltschutzes erscheint dagegen jegliche Ertüchtigung der Abwasserklärung zielführend, da Mikroschadstoffe (einschließlich Pharmazeutika) reduzierend und die Verbreitung der Resistenzen in der Umwelt abmildernd.

Darüber hinaus sollen Emittenten von Carbapenem-resistenten Erregern besser identifiziert werden. Einzelne Hot Spots der Resistenz-Einleitung gilt es zu lokalisieren und zu reduzieren. Es soll zudem abgewogen werden, inwieweit unter Berücksichtigung der Emission (siehe oben) im Abstrombereich besonders schutzbedürftige Systeme wie z.B. Trinkwassersperrmündungen vorhanden sind.

Von herausragender Bedeutung wird sein abzuklären, inwieweit Emittenten mit hohen Frachten (Krankenhäuser, Mastbetriebe) von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen bzw. signifikanten Anteilen von Isolaten mit schwierigem Resistenzstatus im Abwasser eine dezentrale Aufbereitung ihres Abwassers vor Einleitung in die öffentliche Kanalisation benötigen.

Dies sind Ziele des HyReKA-Verbundprojektes, welches 2019 abgeschlossen werden wird.

4. Literatur:

1. Purohit MR, et al. Antibiotic Resistance in an Indian Rural Community: A 'One-Health' Observational Study on Commensal Coliform from Humans, Animals, and Water. *Int J Environ Res Public Health*, 2017. 14(4).
2. Westphal-Settele K, Konradi S, Balzer F, Schönfeld J, Schmithausen R. Die Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen – Ein wachsendes Problem für die öffentliche Gesundheit? . *Bundesgesundheitsbl*, 2018(<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2729-8>): p. 1–10
3. Administration., U.S.F.a.D., National Antimicrobial Resistance Monitoring System—Enteric Bacteria (NARMS): . Executive Report; USFDA: Rockville, MD, USA, , 2010.
4. Alexander J, Bollmann A, Seitz W, Schwartz T. Microbiological characterization of aquatic microbiomes targeting taxonomical marker genes and antibiotic resistance genes of opportunistic bacteria. *Science of the Total Environment*, 2015. 512–513: p. 316–325.
5. Amos GC, et al. Waste water effluent contributes to the dissemination of CTX-M-15 in the natural environment. *J Antimicrob Chemother*, 2014. 69(7): p. 1785–1791.
6. Carstens A, Keppler U, Exner M, Hauri A, Kaase M, Wendt C. Plasmid-vermittelter Multispezies-Ausbruch mit Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae*. *Epidemiologisches Bulletin*, 2014(47): p. 455–459.
7. Chagas TP, et al. Occurrence of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in hospital wastewater. *J Hosp Infect*, 2011. 77(3): p. 281.
8. Chen H, Zhang M. Effects of advanced treatment systems on the removal of antibiotic resistance genes in wastewater treatment plants from Hangzhou, China. *Environ Sci Technol*, 2013. 47(15): p. 8157–63.
9. Chen H, Zhang M. Occurrence and removal of antibiotic resistance genes in municipal wastewater and rural domestic sewage treatment systems in eastern China. *Environ Int*, 2013. 55: p. 9–14.
10. Clarivet B, et al. Persisting transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* due to an environmental reservoir in a university hospital, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill*, 2016. 21(17).
11. Engelhart S, Wolf D, Abels S, Exner M. Toiletten als Reservoir für 4-fach resistente *P. aeruginosa*. *Hyg & med*, 2014. 39, Suppl. : p. 13.
12. Feuerpfel I, López-Piña J, Schmidt R, Schneider E, Szewzyk R. Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt. *Bundesgesundheitsbl*, 1999. 32: p. 37–50
13. Girlich D, et al. Carbapenem-hydrolyzing GES-5-encoding gene on different plasmid types recovered from a bacterial community in a sewage treatment plant. *Appl Environ Microbiol*, 2011. 78(4): p. 1292–5.
14. Gundogdu A, et al. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in hospital wastewaters and sewage treatment plants in Queensland, Australia. *Can J Microbiol*, 2013. 59(11): p. 737–745.
15. Hembach N, et al. 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*, 2017. 8: p. 1282.
16. Henriques IS, et al. Prevalence and diversity of carbapenem-resistant bacteria in untreated drinking water in Portugal. *Microb Drug Resist*, 2012. 18(5): p. 531–537.

17. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker S, Peto TEA, et al. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital- Acquired Infections—A Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2017. 64(10): p. 1435–1444.
18. Mahon BM, et al. Indistinguishable NDM-producing *Escherichia coli* isolated from recreational waters, sewage, and a clinical specimen in Ireland, 2016 to 2017. *Euro Surveill*, 2017. 22(15).
19. Picao RC, et al. The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing *Aeromonas* spp. and *Enterobacteriaceae* in sewage. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013. 76(1): p. 80–85.
20. Piedra-Carrasco N, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae recovered from a Spanish river ecosystem. *PLoS One*, 2017. 12(4): p. e0175246.
21. Poirel L, et al. Environmental KPC-producing *Escherichia coli* isolates in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. 56(3): p. 1662–3.
22. Prado T, et al. Detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Lett Appl Microbiol*, 2008. 46(1): p. 136–141.
23. White L, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hospital wastewater: a reservoir that may be unrelated to clinical isolates. *J Hosp Infect*, 2016. 93(2): p. 145–151.
24. Zhang C. et al. Higher isolation of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* from the sewage of the hospitals in Beijing. *PLoS One*, 2013. 8(6): p. e64857.
25. Zhang X, Lu X, Zong Z. *Enterobacteriaceae* producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012. 73(2): p. 204–206.
26. Schwartz T, et al. Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS Microbiol Ecol*, 2003. 43(3): p. 325–335.
27. Obst U, Schwartz T, Volkmann H. Antibiotic resistant pathogenic bacteria and their resistance genes in bacterial biofilms. *Int J Artif Organs*, 2006. 29(4): p. 387–394.
28. Schwartz T, et al. Whole genome and transcriptome analyses of environmental antibiotic sensitive and multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates exposed to waste water and tap water. *Microb Biotechnol*, 2014. 8(1): p. 116–130.
29. Berendonk TU, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol*, 2015. 13(5): p. 310–317.
30. Alexander J, et al. Ozone treatment of conditioned wastewater selects antibiotic resistance genes, opportunistic bacteria, and induce strong population shifts. *Sci Total Environ*, 2016. 559: p. 103–112.
31. Exner M, Schwartz T. RiSKWa-Statuspapier Bewertungskonzepte der Mikrobiologie mit den Schwerpunkten neue Krankheitserreger und Antibiotikaresistenzen. Ergebnisse des Querschnittsthemas „Bewertungskonzepte der Mikrobiologie“, ed. D. e.V. 2015, Frankfurt am Main.
32. ECDC, Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 2016.
33. KRINKO. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 2012. 55: p. 1311–1154.
34. Roca I, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect*, 2015. 6: p. 22–29.
35. Schreiber C, Rechenburg A, Koch C, Christofels E, Claßen T, Willkomm M, Mertens FM, Brunsch AF, Herbst S, Rind E, Kistemann T. Two decades of system-based hygienic-microbiological research in Swist river catchment (Germany). *Environ Earth Sci*, 2016. 75: p. 1393.
36. Schwartz T, Pinnekamp J, Exner M. Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien durch Abwasser: Erste Erkenntnisse aus dem BMBF Verbundprojekt HyReKA, in Essener Tagung für Wasserwirtschaft „Wasserwirtschaft im Umbruch“, Pinnekamp J, Editor. 2018, Gesellschaft zur Förderung der Siedlungswasserwirtschaft an der TRWTH Aachen e.V.: Aachen. p. 15/0–15/11.
37. Müller H, Sib E, Gajdiss M, Klanke U, Lenz-Plet F, Barabasch V, Albert C, Schallenberg A, Timm C, Zacharias N, Schmithausen RM, Engelhart S, Exner M, Parcina M, Schreiber C, Bierbaum G. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *FEMS Microbiol Ecol*, 2018. in press.
38. Kistemann T, et al. A comparison of efficiencies of microbiological pollution removal in six sewage treatment plants with different treatment systems. *Int J Hyg Environ Health*, 2008. 211(5-6): p. 534–545.
39. Schreiber C, Kistemann T. Antibiotic resistance among autochthonous aquatic environmental bacteria. *Water Sci Technol*, 2013. 67(1): p. 117–123.
40. Schreiber C. The spread of bacterial antibiotic resistance in the aquatic environment. *Water & Risk*, 2011. 18: p. 8–10.
41. KRINKO. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 2010. 53: p. 357–388.
42. WHO. Quantitative microbial risk assessment: application for water safety management. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246195/9789241565370-eng.pdf;jsessionid=F7A2535F484FA1FE3419C5E97D2AA4B4?sequence=1>, 2016.
43. KRINKO. Infektionsprävention in Heimen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 2005. 48: p. 1061–1080.
44. Dörwaldt W, Kaiser U, Kästner R, Fuchs HU, Parwani Z, Höfling K. Erhebung von Risikofaktoren einer Besiedlung/Infektion mit MRE im außer(akut)klinischen Bereich. *Epid Bull*, 2018. 7: p. 75–79.
45. Benedict KM, et al. Surveillance for Waterborne Disease Outbreaks Associated with Drinking Water – United States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017. 66(44): p. 1216–1221.
46. Volker S, Schreiber C, Kistemann T. Drinking water quality in household supply infrastructure – A survey of the current situation in Germany. *Int J Hyg Environ Health*, 2010. 213(3): p. 204–209.
47. Kistemann T, Schreiber C, Völker S. Vorkommen mikrobieller Trinkwasserkontaminationen in Hausinstallationen. IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasserforschung gGmbH (Hrsg.): Vermeidung und Sanierung von Trinkwasser-Kontaminationen durch hygienisch relevante Mikroorganismen aus Biofilmen der Hausinstallation. Eigenverlag. Mülheim a. d. Ruhr (= Berichte aus dem IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasserforschung gemeinnützige GmbH, 2010. 54: p. 31–100.
48. Heudorf U, Kempf V, Reinheimer C, Chakraborty T, Mirzalioglu T, Schmithausen R, Exner M. *Klebsiella pneumoniae* KPC-3 Ausbruch am Universitätsklinikum Frankfurt am Main – Teil II: weitere umwelthygienische Erkenntnisse. *HygMed*, 2018. 43 (Suppl. DGKH-Kongress): p. 31–32.
49. Fernando DM, et al. Detection of Antibiotic Resistance Genes in Source and Drinking Water Samples from a First Nations Community in Canada. *Appl Environ Microbiol*, 2016. 82(15): p. 4767–475.
50. Henriques I, et al. Draft Genome Sequence of *Serratia fonticola* UTAD54, a Carbapenem-Resistant Strain Isolated from Drinking Water. *Genome Announc*, 2013. 1(6).
51. Walsh TR, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*, 2011. 11(5): p. 355–362.
52. Tanner WD, et al. Development and field evaluation of a method for detecting carbapenem-resistant bacteria in drinking water. *Syst Appl Microbiol*, 2015. 38(5): p. 351–357.
53. Feuerpfeil I, Rädcl U, Exner M. Coliforme Bakterien im Trinkwasser – Empfehlung zur Risikoabschätzung und Maßnahmen bei systemischer Kontamination – Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit beim Umweltbundesamt. *bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2009. 52: p. 474–482.
54. Fischnaller E, Schön A. Störfallmanagement bei coliformen Bakterien im Trinkwassersystem – Ursachenfindung und Schadensbegrenzung (Fallstudie) *HygMed*, 2017. 42(7): p. D92–D97.
55. UBA. Empfehlung des Umweltbundesamtes Empfehlung zu erforderlichen Untersuchungen auf *Pseudomonas aeruginosa*, zur Risikoabschätzung und zu Maßnahmen beim Nachweis im Trinkwasser. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/empfehlung_zur_risikoabschaetzung_pseudomonaden.pdf, 2017.
56. Exner M, Nissing W, Behringer K, Engelhart S, Pleischl S, Koch C, Trautmann M, Kramer A, Walger P, Martiny H, Jatzwauk L. Gesundheitliche Bedeutung, Prävention und Kontrolle Wasser-assoziiertes *Pseudomonas aeruginosa*- Infektionen *HygMed* 2016. 41, Suppl. 2: p. 1–32.
57. Leitner E, et al. Contaminated handwashing sinks as the source of a clonal outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella oxytoca* on a hematology ward. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014. 59(1): p. 714–716.
58. Wendel AF, et al. Detection and termination of an extended low-frequency hospital outbreak of GIM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST111 in Germany. *Am J Infect Control*, 2015. 43(6): p. 635–639.