

# Multiresistente Bakterien im Abwassersystem einer Stadt in der Ruhr Metropole

**Dennis Schmiege**

*Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Urban Public Health, Universitätsklinikum Essen  
Doktorand im NRW Forschungskolleg „One Health und urbane Transformation“, Universität Bonn*

One World – One Health  
Antibiotika-Resistenzen als globales Gesundheitsproblem

Konferenz zum 40jährigen Jubiläum  
der BUKO Pharma-Kampagne

30.4.2021 - 1.5.2021

# Übersicht

---

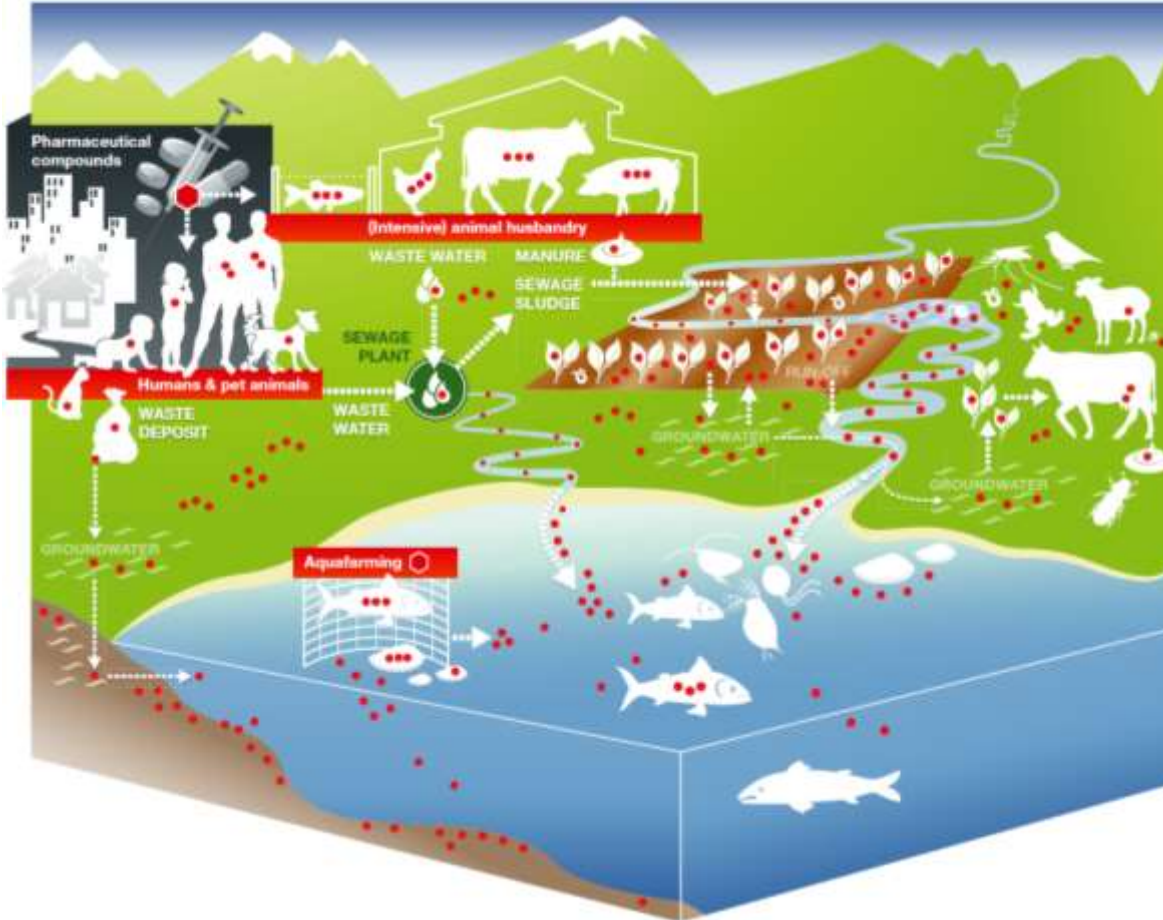


1. Antibiotikaresistenz und die Umwelt
2. Antibiotikanutzung variiert...
3. Fallstudie in der Metropole Ruhr
  1. Auswahl der Probenahmestellen
  2. Beprobung von Abwasser
  3. Ergebnisse
  4. Fazit

## Literatur



# Antibiotikaresistenz und die Umwelt



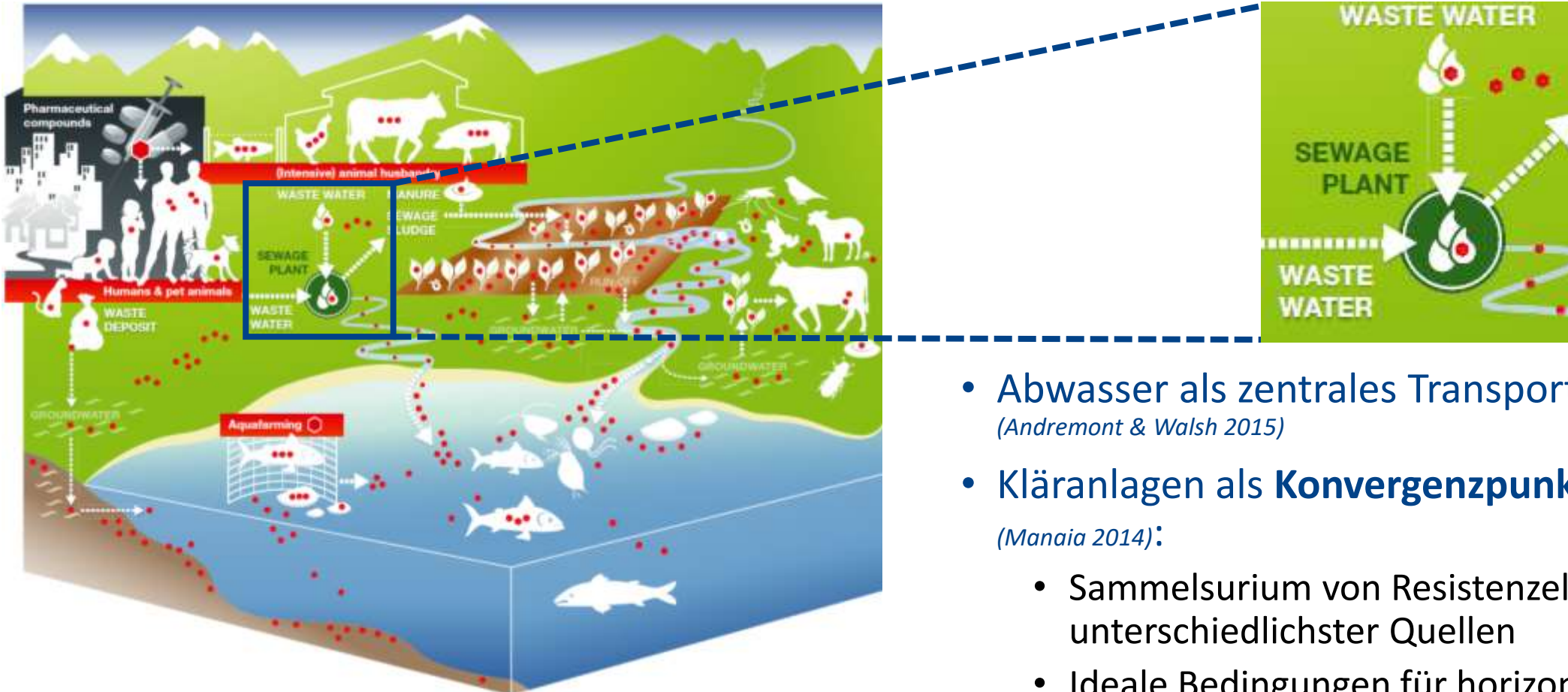
**Abbildung.** Eintragungspfade von Antibiotika für den menschlichen und tierärztlichen Gebrauch in die Umwelt

- Die Umwelt fungiert als **Empfänger, Reservoir und Quelle** von Antibiotikaresistenz (*Pruden et al. 2013*)
- Das „**versteckte**“ Resistom in Umweltbakterien (*Caucci & Berendonk 2014*)



ONE HEALTH  
& URBAN TRANSFORMATION

# Antibiotikaresistenz und die Umwelt



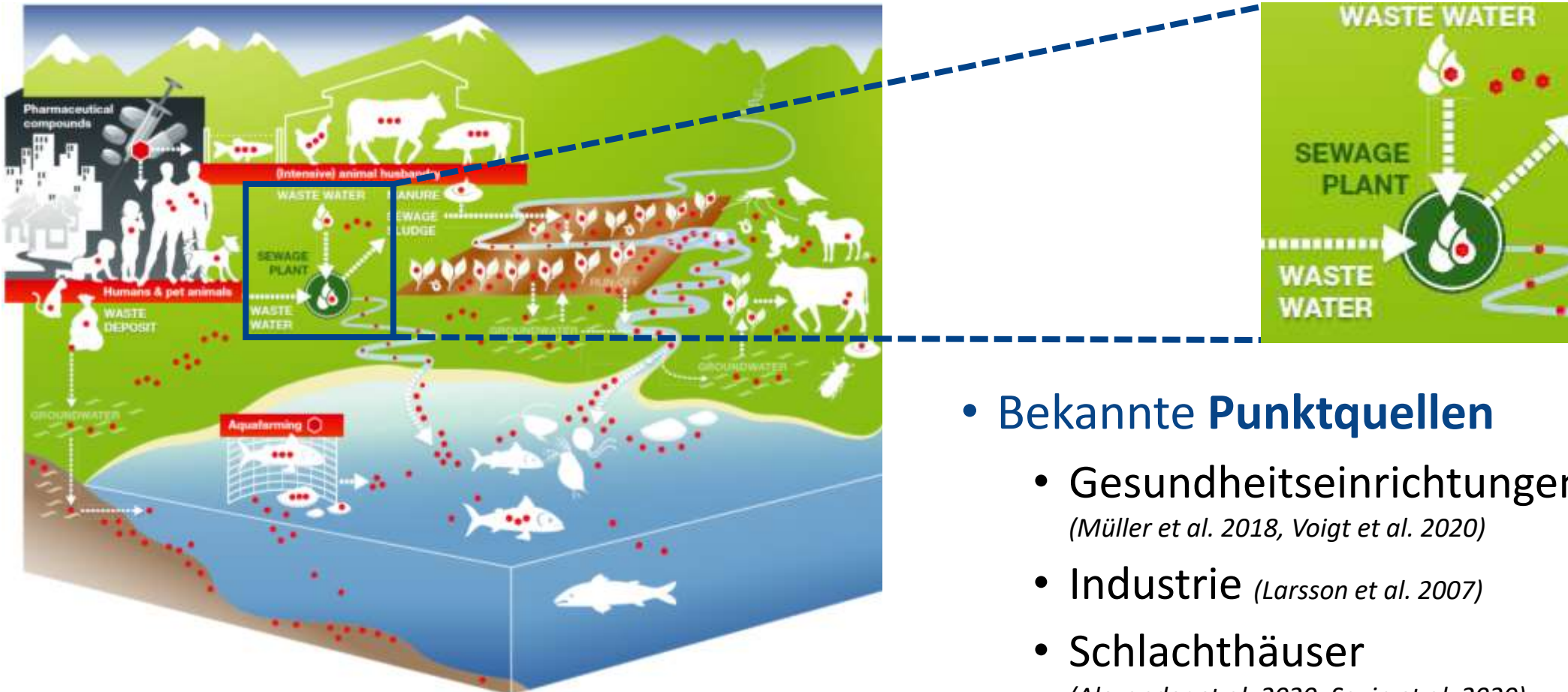
**Abbildung.** Eintragungspfade von Antibiotika für den menschlichen und tierärztlichen Gebrauch in die Umwelt

- Abwasser als zentrales Transportmittel  
(Andremont & Walsh 2015)
- Kläranlagen als **Konvergenzpunkte**  
(Manaia 2014):
  - Sammelsurium von Resistenzelementen unterschiedlichster Quellen
  - Ideale Bedingungen für horizontalen Gentransfer (Wellington et al. 2013)



ONE HEALTH  
& URBAN TRANSFORMATION

# Antibiotikaresistenz und die Umwelt



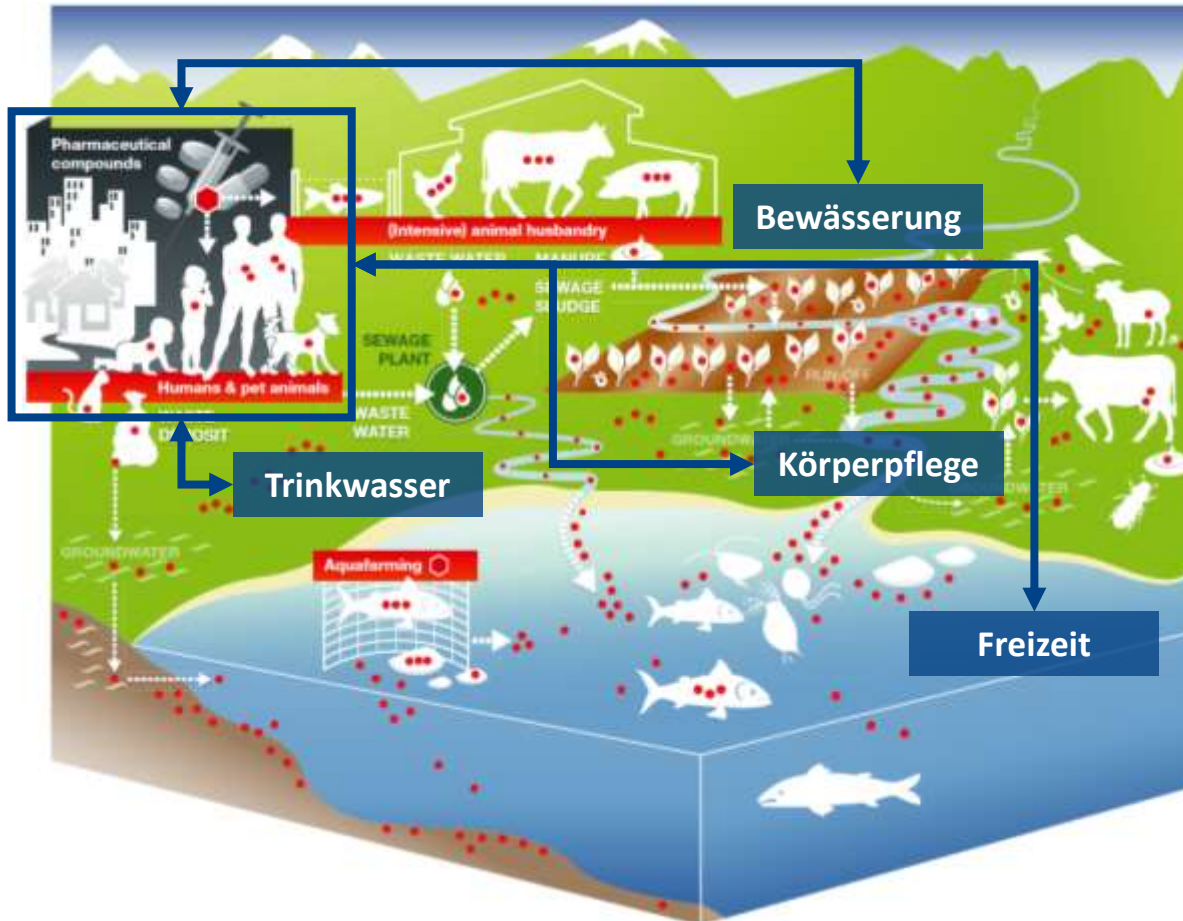
**Abbildung.** Eintragungspfade von Antibiotika für den menschlichen und tierärztlichen Gebrauch in die Umwelt

## • Bekannte **Punktquellen**

- **Gesundheitseinrichtungen**  
(Müller et al. 2018, Voigt et al. 2020)
- **Industrie** (Larsson et al. 2007)
- **Schlachthäuser**  
(Alexander et al. 2020, Savin et al. 2020)



# Antibiotikaresistenz und die Umwelt



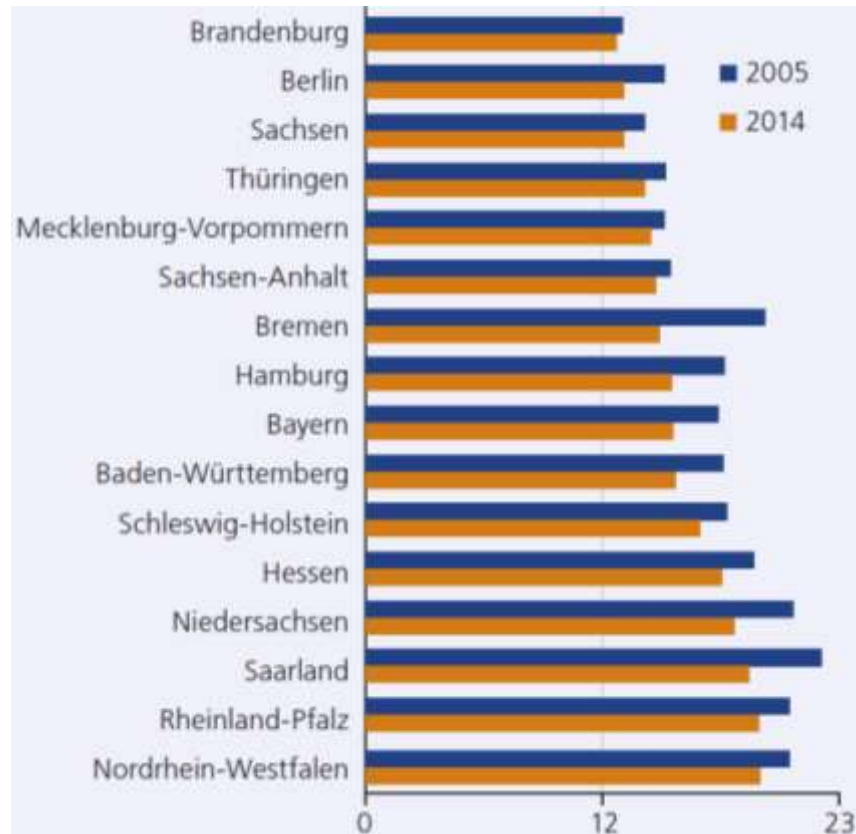
**Abbildung.** Eintragspfade von Antibiotika für den menschlichen und tierärztlichen Gebrauch in die Umwelt

- Das ist natürlich keine Einbahnstraße:
  - Exposition durch Interaktion mit oder Nutzung von Wasser durchaus plausibel, aber schwer nachvollziehbar.



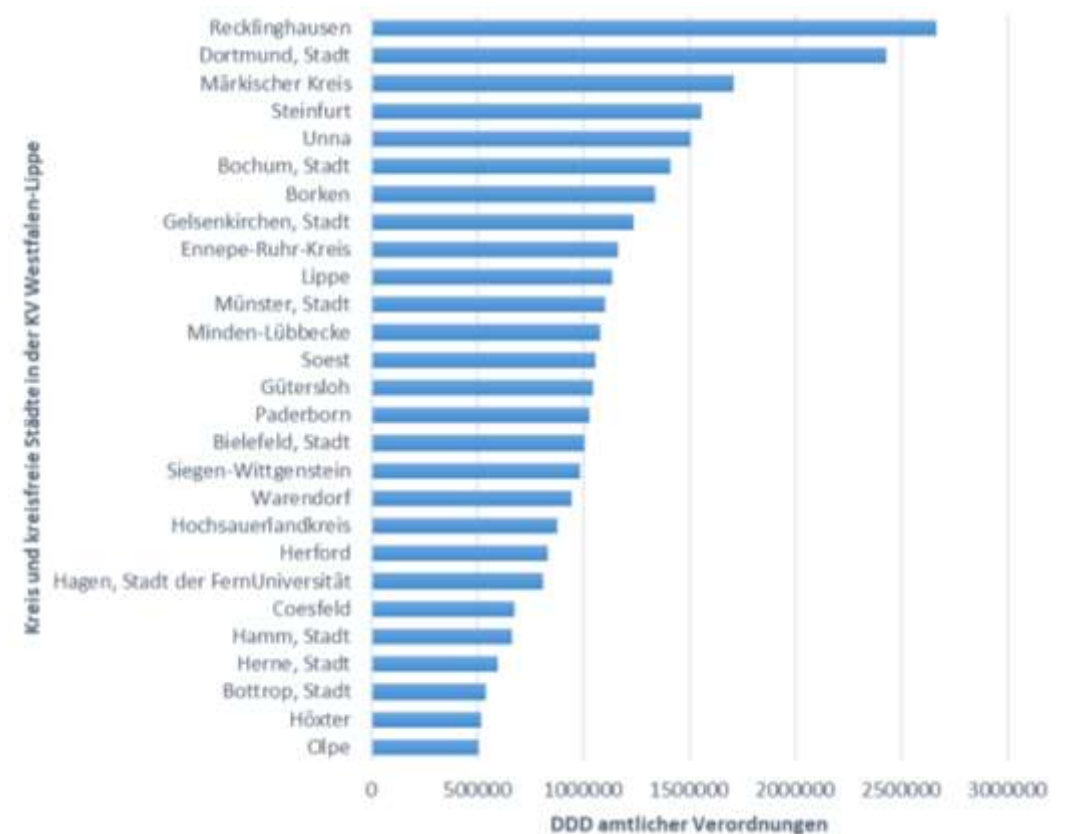
# Antibiotikanutzung variiert...

## ...zwischen den Bundesländern



**Abbildung.** Regionale Antibiotika-Verordnungsdichte  
(BVL & PEG 2016. GERMAP 2015, S. 11)

## ...zwischen Städten



**Abbildung.** Definierte Tagesdosen (DDD) amtlicher Verordnungen  
(Daten: KV Westfalen-Lippe 2020)





ONE HEALTH  
& URBAN TRANSFORMATION

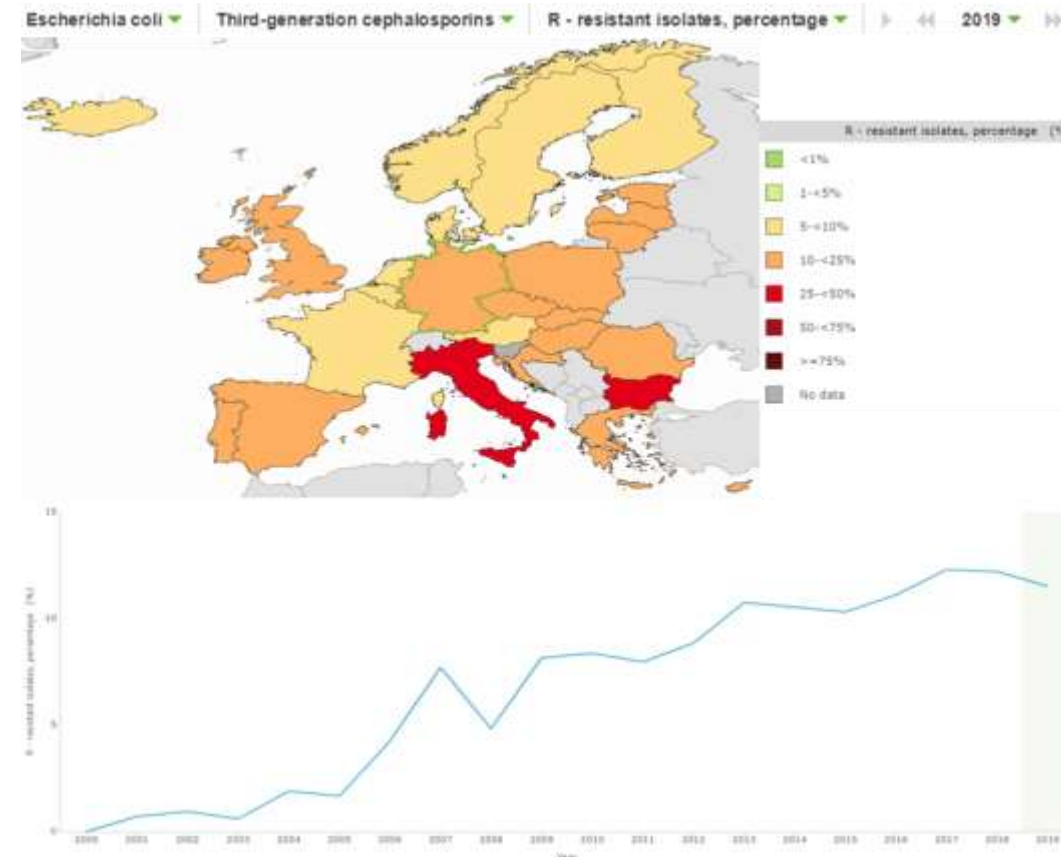
# Antibiotikanutzung variiert...

## ...in der Veterinärmedizin



**Abbildung.** Regionale Zuordnung der Antibiotika-Abgabemengen (BVL 2020)

## ...aber auch Resistenzlevel variieren.



**Abbildung.** Prozentualer Anteil *E. coli*-Isolate resistent gegen Cephalosporine der dritten Generation (ECDC 2020)

# Fallstudie in der Metropole Ruhr



ONE HEALTH  
& URBAN TRANSFORMATION



© Dennis Schmiege



© Dennis Schmiege



© Dennis Schmiege



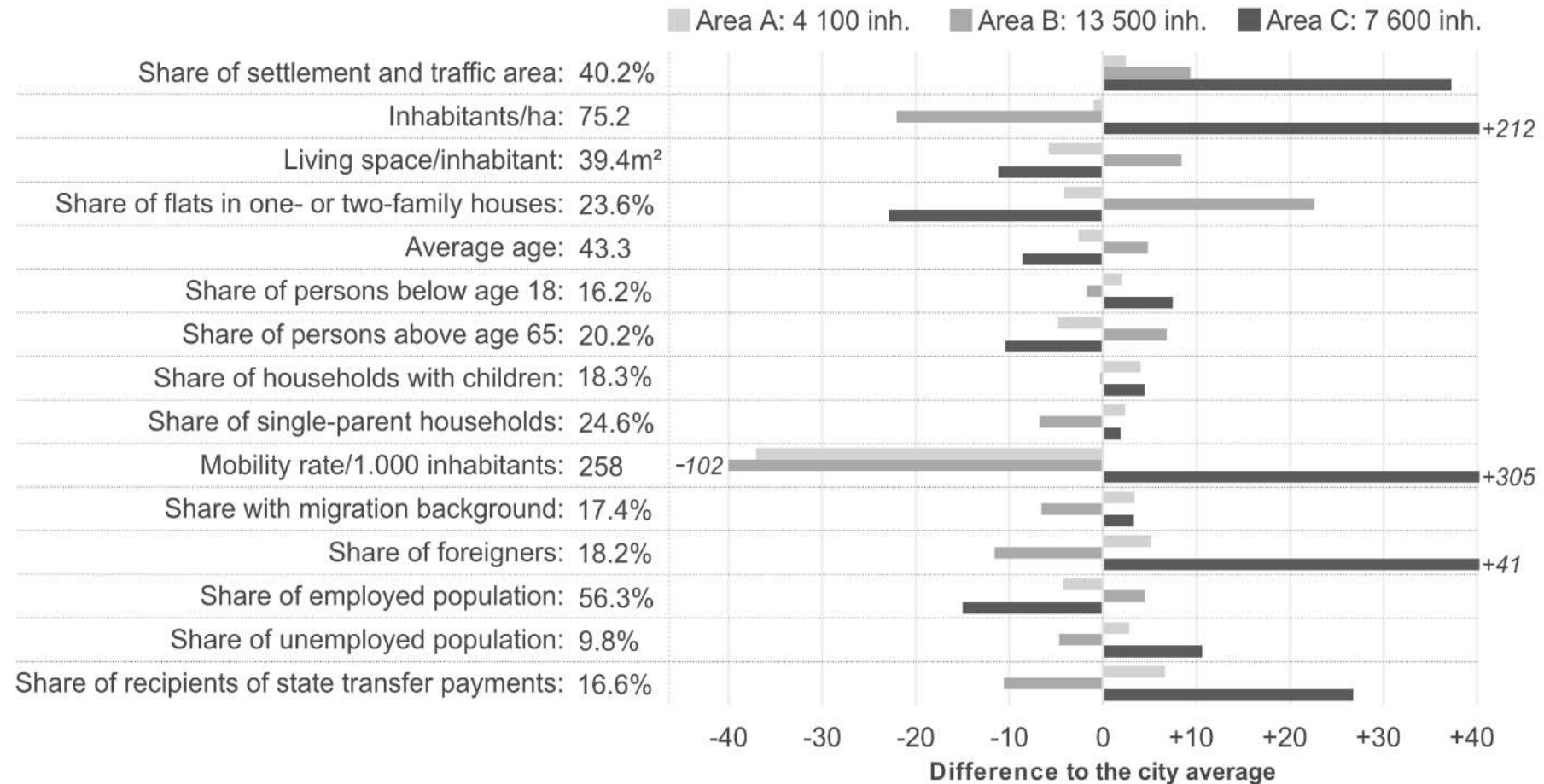
© Dennis Schmiege



© Dennis Schmiege

Nachlesbar: Schmiege *et al.* (2021). Prevalence of multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in urban community wastewater. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147269>

# Auswahl der Probenahmestellen

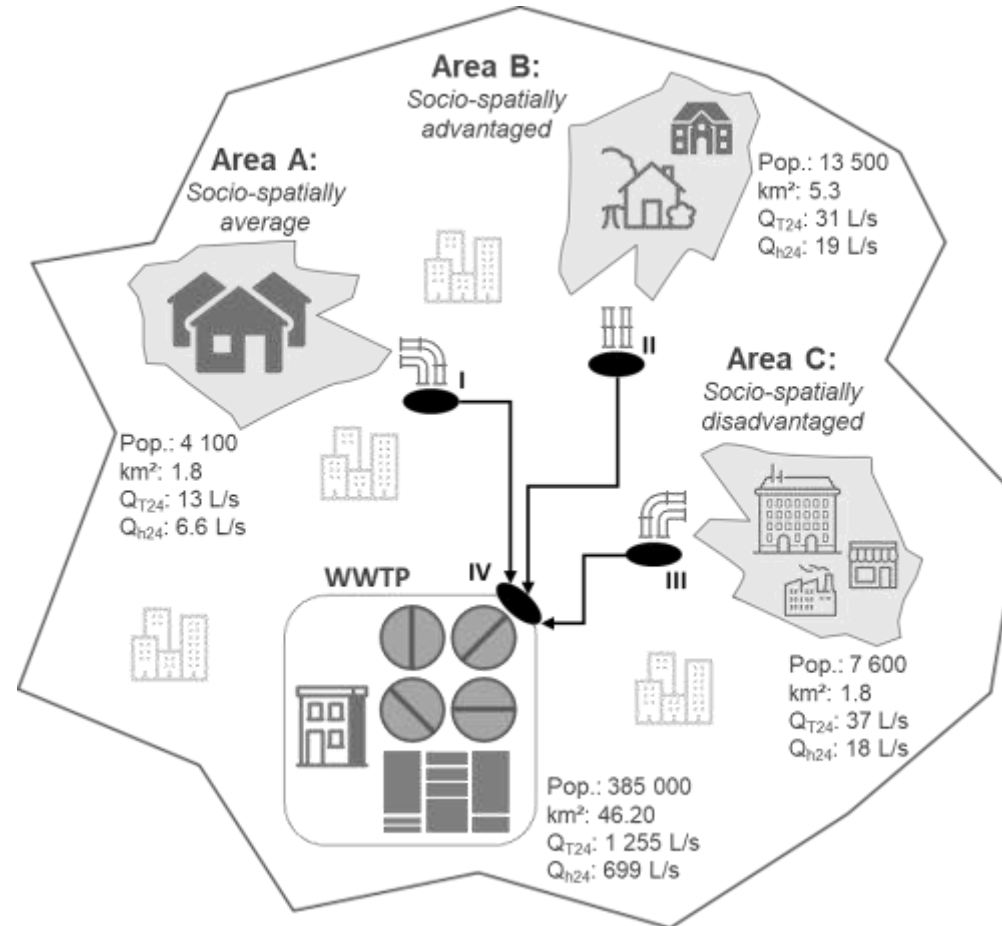


**Abbildung.** Auswahl einiger sozialräumlicher Indikatoren der drei Untersuchungsgebiete  
(Daten aus dem Statistikatlas der Stadt 2019)

# Auswahl der Probenahmestellen



ONE HEALTH  
& URBAN TRANSFORMATION



**Abbildung.** Schematische Darstellung des Probenahmeplans der drei Untersuchungsgebiete und der Kläranlage

Konferenz zum 40jährigen Jubiläum der BUKO Pharma-Kampagne

# Beprobung von Abwasser



Klinische Relevanz (*Exner et al. 2017*), Prioritätsgruppe 1 („Critical“) der WHO Priority Pathogen List (*Tacconelli et al. 2017*) und Indikatorbakterium

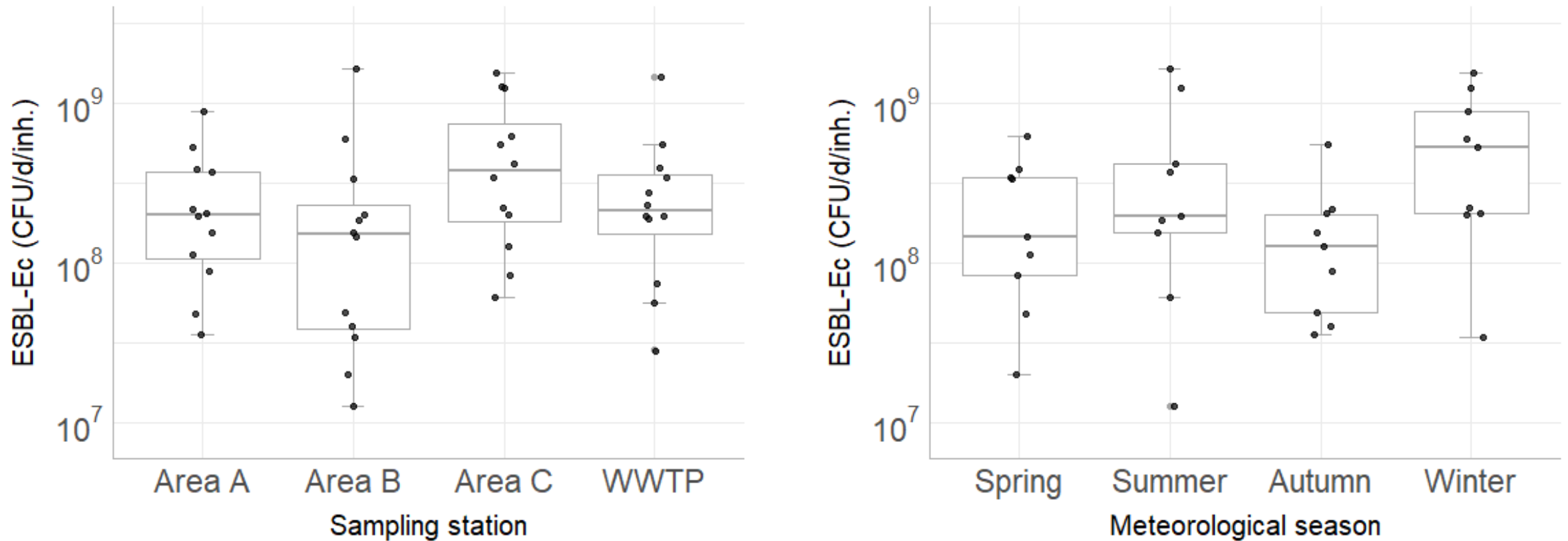


**Plate Reading**

- *E. coli* ESBL → dark pink to reddish
- *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ESBL → metallic blue (+/- red halo)
- *Proteus* ESBL → brown halo
- *Pseudomonas* ESBL → translucent cream to blue
- *Acinetobacter* ESBL → cream, opaque
- Other → inhibited

(Quelle: chromagar.com)

# ESBL-produzierende *E. coli*



**Abbildung.** Räumliche (links) und zeitliche (rechts) Verteilung von ESBL-produzierenden *Escherichia coli*



# Kurzer Exkurs: Multiresistenz

- International bisher keine einheitliche Definition von Multiresistenz
- Basierend auf der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) werden in Deutschland die Begriffe 3MRGN und 4MRGN benutzt

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotika- gruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

**Tab. 1:** Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften aus „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (Bundesgesundheitsblatt 10/2012)

(R = resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)

<sup>1</sup> 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

<sup>2</sup> 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)



# Multi-resistente *E. coli* (3MRGN)

- Resistent gegen Piperacillin, Cefotaxim und Ciprofloxacin (3 von 4 Antibiotikagruppen)

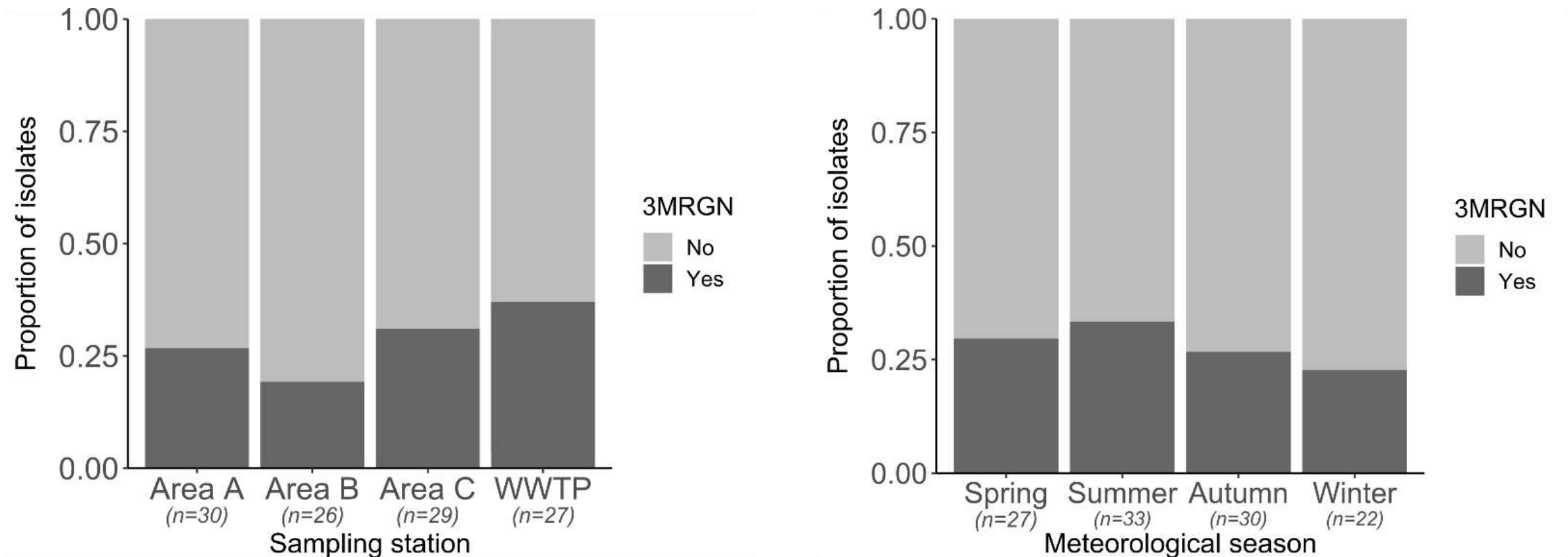


Abbildung. Räumliche (links) und zeitliche (rechts) Verteilung von multi-resistenten *Escherichia coli*



# Fazit



- Die allgemeine Bevölkerung ist eine relevante Quelle für multiresistente Bakterien im Abwasser...
  - ...mit räumlichen und saisonalen Einflüssen zwischen sozialräumlich unterschiedlichen Stadtgebieten.
- Kleinräumige Unterschiede: tendenziell eine höhere Antibiotikaresistenzbelastung in einem sozialräumlich benachteiligten Gebiet und niedrigere Resistenzwerte in einem sozialräumlich begünstigten Gebiet

# ...und nun?

- Konventionelle Kläranlagen sind in der Lage, die bakterielle Fracht um mehrere Log-Stufen zu verringern (*Kistemann et al. 2008*), **ABER** trotzdem erreichen resistente Bakterien die Vorfluter
  - Einbau einer „vierten“ Behandlungsstufe: Ozonung, UV-Licht Bestrahlung, Ultrafiltration → Kosten!
  - Anwendung des Multi-Barrieren-Prinzips: Blick Richtung Einzugsgebiet wenden?
- Einsatz von abwasserbasierten Public Health Surveillance Systemen  
(*Aarestrup & Woolhouse 2020, Hendriksen et al. 2019*)

- Alexander, J., Hembach, N., & Schwartz, T. (2020). Evaluation of antibiotic resistance dissemination by wastewater treatment plant effluents with different catchment areas in Germany. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65635-4>
- Andremont, Antoine; Walsh, Timothy R. (2015): The role of sanitation in the development and spread of antimicrobial resistance. In *AMR Control*, pp. 68–73.
- BVL, & PEG. (2016). *GERMAP 2015 – Report on the consumption of antimicrobials and the spread of antimicrobial resistance in human and veterinary medicine in Germany*.
- Caucci, Serena; Berendonk, Thomas U. (2014): Environmental and public health implications of antibiotic-resistance genes in municipal wastewaters. In *Präv Gesundheitsf* 9 (3), pp. 175–179. DOI: 10.1007/s11553-014-0445-2.
- ECDC (2020). Surveillance atlas of infectious diseases. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- Klein, E. Y., Van Boeckel, T. P., Martinez, E. M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S. A., Goossens, H., & Laxminarayan, R. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(15), E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- KRINKO. (2019). Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenz. *Epidemiologisches Bulletin*, 9, 82–83. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2015-011.3>
- Larsson, D. G. Joakim; Pedro, Cecilia de; Paxeus, Nicklas (2007): Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. In *Journal of hazardous materials* 148 (3), pp. 751–755. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2007.07.008.
- Manaia, C. M. (2014). Antibiotikaresistenz im Abwasser - Ursprung, Verhängnis und Risiken. *Prävention Und Gesundheitsförderung*, 9(3), 180–184. <https://doi.org/10.1007/s11553-014-0452-3>
- Müller, H., Sib, E., Gajdiss, M., Klanke, U., Lenz-Plet, F., Barabasch, V., Albert, C., Schallenberg, A., Timm, C., Zacharias, N., Schmithausen, R. M., Engelhart, S., Exner, M., Parcina, M., Schreiber, C., & Bierbaum, G. (2018). Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *FEMS Microbiology Ecology*, 94(5), 1–11. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy057>
- Pruden, Amy; Larsson, D. G. Joakim; Amézquita, Alejandro; Collignon, Peter; Brandt, Kristian K.; Graham, David W. et al. (2013): Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. In *Environmental health perspectives* 121 (8), pp. 878–885. DOI: 10.1289/ehp.1206446.
- Savin, M., Bierbaum, G., Hammerl, J. A., Heinemann, C., Parcina, M., Sib, E., Voigt, A., & Kreyenschmidt, J. (2020). Antibiotic-resistant bacteria and antimicrobial residues in wastewater and process water from German pig slaughterhouses and their receiving municipal wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, 727, 138788. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138788>
- Tacconelli, Evelina; Magrini, N. (2017): Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. World Health Organization.
- Voigt, A. M., Zacharias, N., Timm, C., Wasser, F., Sib, E., Skutlarek, D., Parcina, M., Schmithausen, R. M., Schwartz, T., Hembach, N., Tiehm, A., Stange, C., Engelhart, S., Bierbaum, G., Kistemann, T., Exner, M., Faerber, H. A., & Schreiber, C. (2020). Association between antibiotic residues, antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in anthropogenic wastewater – An evaluation of clinical influences. *Chemosphere*, 241, 125032. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125032>
- Wellington, Elizabeth M. H.; Boxall, Alistair B. A.; Cross, Paul; Feil, Edward J.; Gaze, William H.; Hawkey, Peter M. et al. (2013): The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. In *The Lancet Infectious Diseases* 13 (2), pp. 155–165. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70317-1.

# Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



“What did you take away from the meeting?”

<https://www.rd.com/list/daily-life-cartoons/>

Kontakt:  
[d.schmiege@uni-bonn.de](mailto:d.schmiege@uni-bonn.de) //  
[dennis.schmiege@uk-essen.de](mailto:dennis.schmiege@uk-essen.de)

Ministerium für  
Kultur und Wissenschaft  
des Landes Nordrhein-Westfalen

