

Universitätsklinikum Jena · Institut für Infektionsmedizin
und Krankenhaushygiene · Postfach · 07740 Jena

Referat PA 16
Ausschuss für Umwelt, Naturschutz
und nukleare Sicherheit

Deutscher Bundestag
Platz der Republik 1
11011 Berlin

Deutscher Bundestag
Ausschuss für Umwelt, Naturschutz
und nukleare Sicherheit
Ausschussdrucksache
19(16)64-E
zur Anhörung am 13.6.18
16.06.2018

Stellungnahme „Unser Wasser vor multi-resistenten Keimen schützen“

Die Berichterstattung zu und der Umgang mit **multi-resistenten Erregern (MRE)** schwankt häufig zwischen Ignoranz und Panik. In Presseberichten finden sich wiederholt biologische und medizinische Mißverständnisse. Ich möchte daher zunächst einige Grundthesen darstellen, die helfen sollen, den o.g. Sachverhalt einzuordnen:

MRE sind nicht zwangsläufig virulenter (aggressiver) als antibiotika-sensible Bakterien.

Resistenz-Gene bieten nur einen Vorteil in Anwesenheit von Antibiotika, ansonsten sind sie „genetischer Ballast“. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Letalität einer Blutstrominfektion durch MRSA nicht höher als bei Vorliegen eines Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* ist (1). Die bei MRE beschriebene Übersterblichkeit erklärt sich vielmehr dadurch, dass die empfohlene initiale Therapie MRE in der Regel nicht erfasst. Die Verzögerung einer adäquaten Therapie - die erst nach Vorlage der Kulturergebnisse nach ca. 2-3 Tagen eingeleitet werden kann - ist bei schweren (!) Infektionen, also Sepsis, mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Bei leichten Infektionen oder schweren Infektionen mit

Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene

Am Klinikum 1
07743 Jena

Telefon 03641 93 24 794
Telefax 03641 93 24 652



„Zentrum für Infektiologie“ zertifiziert durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI).

Das Universitätsklinikum Jena ist zertifiziert nach DIN EN ISO 9001.

Datum: 15.05.2018

Infektionsmedizin

Prof. Dr. med. M. W. Pletz
mathias.pletz@med.uni-jena.de
(Institutsdirektor)
Tel.: 03641 9-324650

Leiter Krankenhaushygiene

Prof. Dr. med. Dr. PH F. Kipp
Tel.: 03641 9-324700

Sekretariat

Direktor/Infektiologie 9-324794
Krankenhaushygiene 9-324701
Fax 9-324652
Privatsprechstunde nach Vereinbarung
iimk.sekretariat@med.uni-jena.de

Konsildienst

Telefon 0171-5695032

Infektiologische Ambulanz und Gelbfieberimpfstelle

Telefon 9-324275
Fax 9-326797

Studienambulanz

Telefon 9-324224
9-324655
Fax 9-324220

Krankenhaushygiene OÄ

Telefon 9-320063
01523-2183490
Fax 9-320062

Forschungslabor 9-324293



initial adäquater Therapie gibt es keinen Unterschied im Behandlungsergebnis (2). Die gegenüber sensiblen Bakterien verminderte „biologische Fitness“ der MRE zeigt sich auch daran, dass bei vielen MRE-kolonisierten Personen die körpereigene Flora den MRE wieder verdrängt, wenn über einen längeren Zeitraum keine Antibiotika eingenommen werden (3).

Resistenzgene sind vielfach älter als moderne Antibiotika

Resistenzentwicklung ist Teil bakterieller Evolution und damit nicht vermeidbar. Viele Resistenzgene sind lange vor Einsatz von Antibiotika entstanden. Schon seit Millionen Jahren haben sich langsam wachsende Bakterien und Pilze gegen schneller wachsende Konkurrenten mit Toxinen, von denen die meisten der heutigen Antibiotika abstammen, gewehrt. Daher gibt es auch entsprechende Resistenzgene in vielen Umweltbakterien. In über 30.000 Jahre alten Bakterien aus Permafrostboden-Bohrkernen konnten dieselben Vancomycin-Resistenzgene nachgewiesen werden, die wir heute in Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), einem Erreger von Blutstrominfektionen, finden (4). Unsere Gruppe hat zeigen können, dass die klinisch bekannten Beta-Laktamasen (bakterielle Enzyme, die Antibiotika spalten) nur ein kleiner Teil der im „Umweltresistom“ bereits vorhandenen Beta-Laktamasen sind (5).

Andererseits zeigte eine Schweizer Analyse von Wasserproben aus 58 Seen und Flüssen, dass MRE v.a. in Gewässern in Nähe von Siedlungen und intensiv landwirtschaftlich genutzten Flächen zu finden waren und nicht aus Bergseen in über 1000m Höhenlage nachgewiesen wurden. Dies lässt auf einen anthropogene Ursache des Eintrages schließen(6).

Horizontaler Gentransfer

Antibiotikaresistenzen werden meist durch Resistenzgene, seltener durch einzelne Punktmutationen vermittelt. Diese Resistenzgene sind Ergebnis einer komplexen bakteriellen Evolution über teilweise sehr lange Zeiträume (s.o.). Bakterien können Resistenzgene untereinander austauschen, dies kann durch direkten Kontakt oder durch die Aufnahme „freier“ DNA erfolgen. Das bedeutet, dass das alleinige „Abtöten“ eines MRE unter Umständen nicht verhindert, dass seine dabei freiwerdenden Resistenzgene von anderen Bakterien aufgenommen werden. Welchen Anteil der horizontale Gentransfer an der Ausbreitung von MRE hat, lässt sich schwer beziffern.

One Health Konzept

Das „One Health“ Konzept beschreibt einen integrativen Ansatz, der die vier Bereiche menschliche Gesundheit, tierische Gesundheit, Umwelt/Landwirtschaft, und Lebensmittelproduktion als Einheit begreift, da Erreger und Resistenzgene sich sektorenübergreifend ausbreiten. Während der Zusammenhang zwischen Verbrauch von Antibiotika in der Tier- und Humanmedizin unbestritten mit der Ausbreitung von MRE korreliert, fehlen zur Bedeutung der anderen Sektoren noch Daten.

Hierzu gibt es einen hochrangig publizierten Übersichtsartikel, der von Autoren des *National Institute of Health Research*, London, verfasst wurde (7). Die Autoren gruppierten die bekannten Parameter, die die globale Resistenzausbreitung vorantreiben nach a) Grad der wissenschaftlichen Evidenz und b) der aufgrund bisheriger Daten anzunehmenden Effektstärke. Die Kontamination der Umwelt mit MRE wurde hier in beiden Kategorien als „moderat“ bezeichnet, während für „Verbrauch von Antibiotika in Landwirtschaft und Medizin“ sowohl eine hohe Evidenz als auch Effektstärke konstatiert wird.

Beurteilung der Bedeutung des Nachweises von MRE in Oberflächengewässern

Meines Erachtens nach ist die Gefahr eine MRE-Kolonisation (Besiedelung ohne Krankheitszeichen) oder gar MRE-Infektion für gesunde Badende derzeit zu vernachlässigen.

Die meisten der in Deutschland bislang berichteten MRE-Ausbrüche in Krankenhäusern ließen sich bislang auf Indexpatienten zurückführen, die zuvor in den Tropen oder Subtropen hospitalisiert waren. Demgegenüber steht lediglich einen Ausbruch (KPC, Uniklinikum Frankfurt, 2017), der auf einen in einem regionalen Gewässer Ertrunkenen zurückgeführt werden konnte.

Des Weiteren haben viele - darunter auch eine eigene - Untersuchungen gezeigt, dass das Risiko einer MRE-Kolonisation nach Fernreisen substantiell erhöht ist: So berichtet eine Untersuchung von 2000 Reisenden aus Holland, dass 75% Menschen nach einem Aufenthalt in Südasien mit MRE kolonisiert waren, so dass der internationale Ferntourismus als gesicherter Risikofaktor für eine MRE-Kolonisation gelten kann (8). Entsprechende Studien zu Badegästen in Deutschland fehlen bislang. Mir ist lediglich eine Studie zu Wassersportlern in England bekannt (Wellenreiten im Atlantik), die eine erhöhte ESBL Kolonisationsrate zeigte (6,3 vs 1,5%), allerdings erfolgte keine Langzeitnachverfolgung und somit bleibt unklar, bei welchem Anteil der Sportler sich diese Kolonisation dauerhaft manifestierte (9).

Zusammenfassende Bewertung

Ich teile die o.g. Einschätzung von Holmes et al.: Meines Erachtens nach fehlen derzeit ausreichende und belastbare Daten, um den Stellenwert des Nachweises von MRE in Oberflächenwässern bezüglich der MRE-Ausbreitung abschließend richtig einschätzen bzw. entsprechend sinnvolle Schutzmaßnahmen (weitere Klärstufen etc.) vorschlagen zu können.

Bezüglich möglicher Schutzmaßnahmen ist bislang außerdem vollkommen unklar, welche Rolle freie Resistenzgene spielen. Hier fehlen viele Daten, denn aufgrund der Möglichkeit des horizontalen Gentransfers greift die alleinige Fokussierung auf „lebende“ MRE viel zu kurz. Müssen Resistenzgene ebenfalls so zerstört werden, dass sie für andere Bakterien nicht verwendbar sind? Dies ist in meinen Augen außerdem derzeit technisch außerhalb eines Labores kaum realisierbar.

In einem im Mai 2018 publizierten „Working Paper“ der Food and Agriculture Organizations of the United Nations (FAO) mit dem Titel „Task Force Antimicrobial Resistance 6 - Summary Report of an FAO Meeting of Experts: Antimicrobial Resistance in the Environment“, wird dieses Thema ebenfalls diskutiert (verfügbar unter <http://www.fao.org/3/BU656en/bu656en.pdf>). Aus Sicht der Expertengruppe sind 3 prinzipielle Schutzmaßnahmen denkbar: 1) Schutz des Wassers vor dem Eintrag von Antibiotikarückständen, 2) Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in der Landwirtschaft und 3) eine intensivere Klärung des Abwassers. Die Experten halten dabei den Erfolg einer intensiveren Klärung aus den von mir oben genannten Gründen ebenfalls für fragwürdig.

Aus meiner Sicht sollten zunächst im Rahmen von wissenschaftlichen Pilotprojekten die fehlenden aber unbedingt erforderlichen Daten erhoben werden (z.B. MRE Kolonisationsraten von Binnengewässer-Wassersportlern im Vergleich zu einer adäquaten Kontrollgruppe ohne diesen Risikofaktor; Identifikation von „hot spots“, die Antibiotika, MRE und Resistenzgene in das Ab- und Grundwasser eintragen und das Ausmaß dieser Einträge; Bedeutung „freier“ Resistenzgene für die Ausbreitung von MRE, Modellierung

dieser Daten). Erst dann ist eine fundierte Einschätzung von Effektgröße, Risiko für den Menschen und des potentiellen Erfolges ggf. zu ergreifender Gegenmaßnahmen möglich. Bis diese Daten vorliegen sollte v.a. auf die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in der Tierproduktion (und Humanmedizin) fokussiert werden, da hier die größte Effektstärke zu erwarten ist und die beste Evidenz vorliegt.

1. **Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, Tacconelli E, De Angelis G, Farina C, Pezzoli F, Bertrand X, Gbaguidi-Haore H, Edgeworth J, Tosas O, Martinez JA, Ayala-Blanco MP, Pan A, Zoncada A, Marwick CA, Nathwani D, Seifert H, Hos N, Hagel S, Pletz M, Harbarth S, Group TS.** 2016. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill* **21**.
2. **Cardoso T, Ribeiro O, Aragao IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE.** 2012. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis* **12**:375.
3. **Lubbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mossner J, Pletz MW, Rodloff AC.** 2015. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* **305**:148-156.
4. **D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD.** 2011. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* **477**:457-461.
5. **Brandt C, Braun SD, Stein C, Slickers P, Ehricht R, Pletz MW, Makarewicz O.** 2017. In silico serine beta-lactamases analysis reveals a huge potential resistome in environmental and pathogenic species. *Sci Rep* **7**:43232.
6. **Zurfluh K, Hachler H, Nuesch-Inderbinen M, Stephan R.** 2013. Characteristics of extended-spectrum beta-lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae Isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Appl Environ Microbiol* **79**:3021-3026.
7. **Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ.** 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* **387**:176-187.
8. **Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, Grobusch MP, Lashof AMO, Molhoek N, Schultz C, Stobberingh EE, Verbrugh HA, de Jong MD, Melles DC, Penders J.** 2017. Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* **17**:78-85.
9. **Leonard AFC, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Hawkey PM, Murray AK, Ukoumunne OC, Gaze WH.** 2018. Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant E. coli in UK coastal water users: Environmental surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey). *Environ Int* **114**:326-333.

Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz

Internist-Pneumologe-Infektiologe-Krankenhaushygieniker (curr.)