



ukb universitäts
klinikum bonn



Abschlussbericht

Niedersächsisches Sondermessprogramm

zum

**Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien und
von Antibiotikarückständen in niedersächsischen
Kläranlagen und Oberflächengewässern**

März 2019



Niedersachsen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Veranlassung / Hintergrund	1
1.2	Antibiotikarückstände und antibiotikaresistente Bakterien in der aquatischen Umwelt	3
1.2.1	Begrifflichkeiten	3
1.2.2	Einsatz von Antibiotikawirkstoffen und deren Verbreitung in der Umwelt	10
1.2.3	Antibiotikaresistente Bakterien und deren Verbreitung in der Umwelt	13
1.3	Messprogramme	14
1.3.1	Monitoringkonzept zum Umweltsondermessprogramm	14
1.3.2	Sonderuntersuchungsprogramm Badegewässer	17
2	Methodik	19
2.1	Kurzüberblick	19
2.2	Probenahme	19
2.3	Chemische Analytik	20
2.4	Mikrobiologische Verfahren	21
2.4.1	Fokus auf fakultativ-pathogenen Bakterien	21
2.4.2	Kulturverfahren	21
2.4.3	Molekularbiologische Verfahren	22
3	Ergebnisse des Umweltsondermessprogramms	25
3.1	Ergebnisüberblick nach Befundlage	30
3.1.1	Antibiotikarückstände in wässrigen Proben	30
3.1.2	VRE-Befunde	31
3.1.3	MRSA-Befunde	31
3.1.4	MRGN-Befunde	31
3.1.5	Colistin-Resistenzen	32
3.1.6	Antibiotikaresistenzgene	32
3.1.7	Keimzahlen	32
3.2	Ergebnisüberblick nach Messstellengruppen	33
3.2.1	Messstellen der TV-Berichterstattung	33
3.2.2	Gewässeruntersuchungen an Überblicksmessstellen	34
3.2.3	Kläranlagenuntersuchungen	34
3.2.4	Sondermessstellen	35

4 Zusammenfassung /Ausblick	37
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen.....	37
4.2 Ausblick.....	39
Referenzen.....	41
Anlagen	44
Anlage 1: Übersichtskarte mit allen Messstellen des Umweltsondermessprogramms.....	45
Anlage 2: Untersuchte chemische Verbindungen (Antibiotikarückstände).....	46
Anlage 3: Untersuchte Resistenzgene.....	48
A 3.1 Untersuchte Resistenzgene mittels qPCR	48
A 3.2 Untersuchte Resistenzgene mittels isothermer PCR	49
A 3.3 Untersuchte Resistenzgene mittels „in-house“-PCR.....	49
Anlage 4: Ergebnissteckbriefe	50
A 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse nach Probenahmestellen gemäß NLWKN-Monitoringkonzept	50
A 4.2 Messstellen der TV-Berichterstattung	53
A 4.3 Gewässeruntersuchungen an Überblicksmessstellen.....	74
A 4.4 Kläranlagenuntersuchungen	115
A 4.5 Sondermessstellen	157

Dieser Abschlussbericht ist eine Gemeinschaftsarbeit des Universitätsklinikums Bonn (Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit; Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie) und des Niedersächsischen Landesbetriebs für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz, in dem die jeweiligen Kompetenzen beider Einrichtungen eingeflossen sind. Zu Gunsten einer besseren Verständlichkeit wurden komplexe Zusammenhänge teilweise vereinfacht dargestellt. Dies dient dem Zweck dieses Dokument einem breiten Leserkreis zugänglich zu machen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BG	Bestimmungsgrenze
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DART 2020	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten)
ESBL	<i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>
G20	Gruppe der zwanzig wichtigsten Industrie- und Schwellenländer
GÜN	Gewässerüberwachungssystem Niedersachsen
HPLC-MS/MS	Hochleistungsflüssigchromatographie gekoppelt mit Tandemmassenspektrometrie
HPCIA	<i>Highest Priority Critically Important Antimicrobials</i>
HyReKA	Forschungsprojekt: „Biologische bzw. hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern“
KA	Kläranlage (Abwasserreinigungsanlage)
KbE	Koloniebildende Einheiten
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NG	Nachweisgrenze
NLGA	Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
NLWKN	Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
PNEC	<i>Predicted No Effect Concentration</i> (bezogen auf Resistenzselektion)
PTFE	Polytetrafluorethylen („Teflon“)
RISKWa	BMBF-Fördermaßnahme: „Risikomanagement von neuen Schadstoffen und Krankheitserregern im Wasserkreislauf“
RKI	Robert-Koch-Institut
spp.	<i>Species pluralis</i> (mehrere, nicht separat aufgeschlüsselte Arten innerhalb einer Gattung)
VBNS	<i>Viable-but-not-culturable</i> -Status (lebensfähig aber nicht kultivierbar)
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)
WRRL	Wasserrahmenrichtlinie

1 Einleitung

1.1 Veranlassung / Hintergrund

Weltweit verstärkt sich die Aufmerksamkeit für das Thema „Antimikrobielle Resistenzen“. Antibiotikaresistenzen sind nicht nur in Deutschland problematisch, vielmehr stellt Ihre Bekämpfung eine globale Aufgabe dar. Der weltweite Kampf gegen Antibiotikaresistenzen stand in der Agenda des G20-Gipfels 2017 und soll im Rahmen der G20-Präsidentschaft auch international fortgeführt werden [1].

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat 2017 die Liste von antibiotikaresistenten "prioritären Krankheitserregern" aktualisiert – ein Katalog von zwölf Bakterienfamilien, die die größte Bedrohung für die menschliche Gesundheit darstellen [2]. Bereits 2015 wurde ein globaler Aktionsplan zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz beschlossen.

Derzeit existieren zu wenig Untersuchungen und Risikoabschätzungen über die Wechselwirkungen und Auswirkungen von Antibiotika, antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotika-Resistenzgenen sowie deren Auftreten, Selektions- und Risikofaktoren in der Umwelt und den daraus möglicherweise bestehenden Infektionsrisiken.

Viele weitere Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass insbesondere in Abwässern von Kliniken, aber auch in Zu- und Abläufen von Kläranlagen, antibiotikaresistente Bakterien nachgewiesen werden konnten. Die entsprechenden wissenschaftlichen Untersuchungen zeigten, dass es mit den herkömmlichen Aufbereitungsverfahren in Kläranlagen oftmals nicht gelingt, einen Austrag dieser antibiotikaresistenten Bakterien in die Umwelt sicher zu vermeiden [3,4]. So belegen Untersuchungen der letzten Jahre das Vorkommen von Antibiotikaresistenzen, antibiotikaresistenten Bakterien sowie Antibiotikarückständen auch in aquatischen Umwelthabitaten [5-9]. Feuerpfeil et al. [10] haben bereits 1999 darauf hingewiesen, dass antibiotikaresistente Bakterien in zum Teil großen Mengen in die Umwelt eingetragen werden. Die dabei postulierten Haupteintragspfade beinhalteten hauptsächlich die Intensivtierhaltung, Gülle sowie klinisches und häusliches Abwasser.

Die EU-Kommission schreibt in ihrem aktuellen Aktionsplan zur Bekämpfung von Resistenzen, es werde „immer stärker anerkannt, dass die Umwelt zur Entwicklung und Verbreitung antimikrobieller Resistenzen bei Mensch und Tier beiträgt“ [11].

Die komplexen Zusammenhänge werden im sogenannten „*One-Health-Ansatz*“ berücksichtigt, der eine enge Zusammenarbeit aller betroffenen Bereiche, wie Human- und Veterinärmedizin, Landwirtschaft, Forschung und Umwelt, fordert.

Seit 2008 beschäftigt sich Deutschland mit einer nationalen Strategie der „sektorübergreifenden Zusammenarbeit“ mit der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin sowie in der Umwelt. In der Folge wurde das Konzept für die sogenannte Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) gemeinsam von den Ministerien für Gesundheit (BMG), für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) sowie für Bildung und Forschung (BMBF) entwickelt und 2015 vom Bundeskabinett beschlossen [12].

In Niedersachsen wird dieser *One-Health-Ansatz* im Rahmen der niedersächsischen Antibiotikastrategie (<http://www.antibiotikastrategie.niedersachsen.de>) ebenfalls verfolgt und regelmäßig in einer ressortübergreifenden Arbeitsgruppe mit Vertretern aus Ministerien

(Sozial-, Landwirtschafts-, Kultus- und Umweltministerium), nachgeordneten Fachbehörden (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz) und wissenschaftlichen Einrichtungen (z. B. Universitätsklinikum Göttingen, Tierärztliche Hochschule Hannover) bearbeitet. Es kann zudem auf zahlreiche erfolgreiche Einrichtungen und Projekte verwiesen werden.

Auch im Rahmen des BMBF-Förderprogrammes „Forschung für nachhaltige Entwicklungen“ (FONA) wurde dieser Thematik der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in die aquatische Umwelt in dem Forschungsvorhaben „Risikomanagement von neuen Schadstoffen und Krankheitserregern im Wasserkreislauf“ (RISKWa) zum Schutz der Wasserressourcen vor ungewollten Schadstoffeinträgen und der Ausbreitung von Krankheitserregern als zentrale Aufgabe einer nachhaltigen Wasserbewirtschaftung aufgegriffen.

Darauf basierend ist das übergeordnete Ziel des aktuell (2016-2019) vom BMBF geförderten und vom Universitätsklinikum Bonn koordinierten Verbundvorhabens „HyReKA“ („Biologische bzw. hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern“), Eintragspfade vom Menschen oder Tier in die Umwelt aufzuzeigen. Weiterhin sollte die Rückverfolgbarkeit von antibiotikaresistenten Bakterien und Resistenzgenen aus Abwässern auf deren Ursprungsorte im Sinne des „*Source Tracking*“ geprüft werden. Ziele des HyReKA-Forschungsprojektes sind, zu ermitteln, was die bedeutendsten Quellen für die heute relevanten multiresistenten Bakterien und Antibiotikarückstände sind, um die Präventions- und Kontrollmaßnahmen unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit hierauf besser fokussieren und Bewertungskonzepte ergänzen zu können [13].

Die o. g. Fördermaßnahmen sollen im Sinne einer vorsorgenden Gesundheits- und Umweltpolitik ermöglichen, die bis heute erlangten Erkenntnisse zu Krankheitserregern vor dem Hintergrund sich ändernder Rahmenbedingungen zu erläutern, um - dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend - angemessen und rechtzeitig Risikoregulierungsstrategien unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit kurz-, mittel- bzw. langfristig einzuleiten.

Das Niedersächsische Ministerium für Umwelt, Energie, Bauen und Klimaschutz hat vor diesem Hintergrund beschlossen, weitergehende Erkenntnisse über Vorkommen und Verbreitungswege antibiotikaresistenter Bakterien und Antibiotikarückständen in der aquatischen Umwelt zu erlangen und den Niedersächsischen Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz (NLWKN) beauftragt, das hier vorgelegte Sondermessprogramm zu konzipieren und durchzuführen. Angesichts der eingangs dargestellten Wissenslücken war primäres Ziel des Messprogramms einen ersten, orientierenden, landesweiten Überblick über die möglichen Belastungen niedersächsischer Gewässer mit antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikawirkstoffrückständen zu bekommen und ggf. weitere Erkenntnisse zu potentiellen Eintragspfaden zu gewinnen.

Die gewonnenen Daten und Erfahrungen verbreitern in der Gesamtschau mit den Ergebnissen aus dem HyReKA-Projekt sowie im Rahmen der Antibiotikaresistenzstrategie sowohl die bisher vorhandene Datenbasis als auch den Wissensstand und tragen gleichzeitig dazu bei Synergien optimal zu nutzen.

Der hier vorgestellte Abschlussbericht zum niedersächsischen Umweltsonderrmessprogramm 2018 wurde in Kooperation des NLWKN, als nachgeordnete Behörde des Niedersächsischen Umweltministeriums, mit dem Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit des Universitätsklinikums Bonn verfasst. Die Festlegung des konkreten Untersuchungsumfangs, z. B. bezüglich der im Messprogramm betrachteten Antibiotikawirkstoffe/-klassen, Bakterienspezies und Resistenzgene, ergibt sich aus dem aktuellen Stand der Forschung und orientierenden Relevanzeinschätzungen von Experten aus dem wissenschaftlichen und umwelt- bzw. krankenhaushygienischen Bereich.

1.2 Antibiotikarückstände und antibiotikaresistente Bakterien in der aquatischen Umwelt

1.2.1 Begrifflichkeiten

Antibiotika

Antibiotika sind Medikamente, die Bakterien abtöten oder deren Wachstum hemmen und so Infektionen bei Menschen und Tieren heilen können. Mit Antibiotika können bakterielle Infektionen behandelt werden, zum Beispiel Lungenentzündungen (bspw. durch Pneumokokken verursacht) oder eine Sepsis (Blutstrominfektionen, bspw. durch Staphylokokken verursacht). Nicht alle Antibiotika sind gegen alle Bakterien wirksam. Es gibt mehr als 15 verschiedene Klassen von Antibiotika, die sich in ihrer chemischen Struktur und damit in ihrer Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterien unterscheiden [14].

Antibiotikarückstände

Unter dem Begriff Antibiotikarückstandsanalytik versteht man den qualitativen Nachweis bzw. die quantitativ bestimmbaren Rückstandskonzentrationen der ursprünglich eingesetzten Ausgangssubstanzen (Antibiotikawirkstoffe), deren Stoffwechselprodukte (Metabolite und Konjugate) und deren sonstigen Transformationsprodukte, die unter anderem während der Abwasseraufarbeitung in Kläranlagen entstehen können. Es ist zu beachten, dass aufgrund substanzspezifischer Stoffwechsel- und Abbaumechanismen ein Nachweis des jeweiligen Antibiotikarückstands trotz Einsatzes des jeweiligen Antibiotikums nicht zwangsweise erfolgen muss bzw. kann. Weiterhin ist zu beachten, dass eine antibakterielle Wirksamkeit von Antibiotikarückständen nicht immer vorliegt. Antibiotikarückstände gelangen hauptsächlich über Ausscheidungen, als Ausgangssubstanz und/oder deren Metabolite von Mensch und Tier in die Umwelt [15].

Antibiotikaresistenz und Reserveantibiotika

Bakterien sind resistent gegen ein spezifisches Antibiotikum, wenn diese durch das Antibiotikum nicht mehr abgetötet oder in ihrem Wachstum gehemmt werden können. Einige Bakterien sind natürlicherweise resistent gegen bestimmte Antibiotika (intrinsische Resistenz). Resistenzen können jedoch auch erworben werden, z. B. durch genetische Veränderungen (Mutationen, etc.) der Bakterien oder u. U. durch Übertragung bzw. Austausch von Resistenzen (durch horizontalen Gentransfer über mobile genetische Elemente – sogenannte Plasmide) zwischen den Bakterien.

D. h. in diesen Fällen sind Antibiotika, die normalerweise zur Behandlung eingesetzt werden, nicht mehr wirksam, so dass andere Antibiotika, sogenannte „Reserveantibiotika“, für eine wirksame Therapie gewählt werden müssen. Grundsätzlich sind Reserveantibiotika also für einen Einsatz mit strenger Indikationsstellung vorgesehen [14].

Von der WHO wurden 2017 bestimmte Antibiotikaklassen als „*Highest Priority Critically Important Antimicrobials*“ (HPCIA), in die so genannte WHO-Liste der kritisch-wichtigen antimikrobiellen Mittel für die Humanmedizin eingestuft. Demnach sollte ihre Anwendung in jedem Fall begründet und überwacht werden, um ihre Wirksamkeit und ihren Nutzen für die Öffentliche Gesundheit so lange wie möglich zu erhalten [2].

Diese Antibiotika wurden von WHO-Experten in drei Kategorien eingeteilt: - *ACCESS*, *WATCH* und *RESERVE* - mit Empfehlungen, wann jede Kategorie verwendet werden sollte. Die neuen Kategorien gelten zunächst nur für Antibiotika zur Behandlung von einundzwanzig der häufigsten allgemeinen Infektionen [2].

Diese HPCIA-Liste der WHO richtet sich an die Behörden für Öffentliche Gesundheit und Tiergesundheit, praktizierende Ärzte und Tierärzte sowie weitere Interessensgruppen, die an der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen beteiligt sind, um sicherzustellen, dass Antibiotika, sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin umsichtig eingesetzt werden. Es ist als Empfehlung gedacht, um bei der Formulierung und Priorisierung von Risikobewertungs- und Risikomanagementstrategien zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen zu unterstützen. Die neueste Version der HPCIA-Liste (5. Revision, 2016) definiert die „kritisch wichtigen antimikrobiellen Substanzen mit höchster Priorität“/ „*RESERVE*“: Chinolone (Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin), Cephalosporine der dritten und höheren Generation (3. und höhere Generation) (3. Generation: Ceftriaxon (3a), Ceftazidim (3b), 4. Generation: Cefepim, 5. Generation: Ceftarolin), Makrolide (Erythromycin, Spiramycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin) und Ketolide, Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) und Polymyxine (z. B. Colistin) [2].

Resistenz-vermittelnde Enzyme

Einen wichtigen Resistenzmechanismus stellt die Fähigkeit eines Bakteriums zur Produktion von Enzymen dar, welche z. B. in der Lage sind bestimmte Antibiotikawirkstoffe zu spalten und somit zu neutralisieren. Bakterienarten, bei denen derartige Enzyme (z. B. ESBL oder Carbapenemasen, siehe unten) beobachtet werden (z. B. *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae*), sind jedoch nicht prinzipiell krankmachend. Ganz im Gegenteil besiedeln diese Bakterien den Darm fast aller Menschen, gehören somit zur sogenannten „Darmflora“ und nehmen dort wichtige Funktionen wahr. Nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen lösen diese Bakterien Infektionen aus, z. B. bei sehr schwerkranken Patienten oder nach schweren Unfällen. Nach dem heutigen Wissensstand sind Bakterien, die die Gene für ESBL oder Carbapenemasen tragen nicht virulenter (also aggressiver) als solche Bakterien ohne diese Gene [16].

Beta-Lactamasen

Beta-Lactamasen sind Enzyme, die von zahlreichen Bakterien gebildet werden. Sie hydrolysieren einen gemeinsamen strukturellen Bestandteil der Beta-Lactam-Antibiotika, den Beta-Lactam-Ring, und verhindern dadurch die Wirkung dieser Arzneistoffe. Je nach

Ansatzpunkt unterscheidet man zwischen Penicillinasen, Cephalosporinasen und Carbapenemasen [17].

Extended-spectrum Beta-Lactamasen (ESBL)

Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBLs) sind Enzyme, die von bestimmten Bakterien produziert werden. ESBL bezeichnet damit eine erworbene Eigenschaft und keinen Keim selbst. ESBL sind den Cephalosporinasen zugeordnet.

Bakterien, die die Eigenschaft haben, dieses Enzym zu erzeugen, sind in der Lage Antibiotika, deren chemischer Aufbau einen Beta-Lactam-Ring enthält, sogenannte „Beta-Lactam-Antibiotika“, wie z. B. Penicilline und deren Derivate Cephalosporine - also ein erweitertes Spektrum, zu hydrolysieren und somit zu inaktivieren. Zur Therapie von Bakterien mit ESBL gibt es noch sehr gut wirksame Alternativen, nämlich die sogenannten Carbapenem-Antibiotika [16].

Carbapenemasen

Carbapenemasen sind ebenfalls von Bakterien produzierte Enzyme, die genauso wie die ESBL-Enzyme Beta-Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und darüber hinaus Carbapeneme) spalten können und damit eine Resistenz verursachen. Genau wie bei ESBL kann die genetische Information zur Herstellung von Carbapenemasen zwischen Bakterien ausgetauscht werden [18]. Es gibt sehr viele unterschiedliche Carbapenemasen, wobei KPC, VIM, NDM und OXA-48, die unter anderem in *Enterobacterales* vorkommen (z. B. *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae*), klinisch am bedeutendsten sind [16].

Antibiotikaresistenzgene

Als Resistenzgene werden Gene bezeichnet, die unterschiedliche Resistenzmechanismen kodieren können und somit das jeweilige Bakterium widerstandsfähig gegen Antibiotika machen.

Im Rahmen der Untersuchungen wurde der Fokus auf Enzym-vermittelnde Resistenzen gelegt (s. a. Abschnitt „Resistenz-vermittelnde Enzyme“), da sich die entsprechenden Resistenzgene meist auf Plasmiden – also extrachromosomal in mobilen genetischen Elementen – befinden und unter gewissen Umständen zwischen den Bakterien ausgetauscht werden können [19].

Multiresistente Bakterien

Ein Bakterium wird dann als „multiresistent“ bezeichnet, wenn es gegen eine Vielzahl von Antibiotika widerstandsfähig ist. Das bedeutet, dass Infektionen mit diesen Erregern nur sehr schwer behandelt werden können.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2017 eine Liste von antibiotikaresistenten „prioritären Krankheitserregern“ veröffentlicht – ein Katalog von 12 Bakterienfamilien und Spezies, die die größte Bedrohung für die menschliche Gesundheit darstellen. Diese prioritären Krankheitserreger wurden in drei Gruppen eingeteilt: Erreger mit I. kritischer, II. hoher und III. mittlerer Priorität.

Multiresistente Bakterien sind für den Gesundheitssektor relevant, also in Krankenhäusern, Pflegeheimen sowie medizinischen Einrichtungen, d. h. dort wo sensible Personengruppen

(Patienten, immunsupprimierte Personen, Kranke, etc.) behandelt werden und deren Pflege Geräte wie Beatmungsgeräte und Blutkatheter sowie eine antibiotische Therapie erfordert. Dann können schwere und oft tödliche Infektionen wie z. B. Blutstrominfektionen und Lungenentzündungen verursacht werden. Im Rahmen einer Risikoabschätzung in Bezug auf o. g. und folgend genannte Bakterien ist daher geboten, zwischen einem Auftreten im Gesundheitssektor und der Umwelt zu differenzieren.

In der Gruppe mit kritischer Priorität finden sich Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und verschiedene Carbapenem-resistente, ESBL-produzierende Enterobakterien wie z. B. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Die zweite und dritte Stufe der Liste – die Kategorien mit hoher und mittlerer Priorität – enthalten andere, zunehmend antibiotikaresistente Bakterien. In der Gruppe mit hoher Priorität befinden sich z. B. Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* und Methicillin-resistente, Vancomycin intermediär bzw. resistente *Staphylococcus aureus* [20].

Bakteriencharakteristika

Pathogenität

Beschreibt die Fähigkeit eines infektiösen Organismus (z. B. eines Bakteriums) krankhafte Veränderungen in einem anderen Organismus (z. B. beim Menschen) hervorzurufen (pathogen = krankheitsauslösend) [21].

Nicht pathogene bzw. physiologische (kommensale) Mikroorganismen

Nicht pathogene (auch: apathogene) 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 auf der Haut, den Schleimhäuten und/oder im Gastrointestinaltrakt. Diese bieten einen wichtigen Schutz vor der Ansiedlung anderer Mikroorganismen, einschließlich Krankheitserregern. Sie prägen entscheidend das sogenannte mikrobielle Mikrobiom des Menschen (bzw. des Tieres), dem eine wichtige physiologische Funktion sowohl im Hinblick auf physiologische Aspekte u. a. Lebensmittelverwertung [21].

Obligat-pathogene Mikroorganismen

Hierbei handelt es sich um Erreger, die bei fehlender spezifischer Immunität bei gesunden Menschen (bzw. Tieren) Infektionskrankheiten auslösen und nach Infektion zu schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Infektionen führen können. Hierzu zählen u. a. die Bakterien *Vibrio cholerae* als Erreger der Cholera, *Salmonella typhi* und *paratyphi* als Erreger von Typhus und Paratyphus, Shigellen und enterohämorrhagische *E. coli*, aber auch Viren wie Influenza-Viren und Noroviren oder einzellige Parasiten wie Cryptosporidien und Giardia. Die obligat-pathogenen Erreger sind im Infektionsschutzgesetz aufgeführt und unterliegen der Meldepflicht [21].

Fakultativ-pathogene Mikroorganismen

Bei den fakultativ-pathogenen Mikroorganismen handelt es sich ausschließlich um Bakterien. Bei Gesunden gehören diese nicht selten zur physiologischen bakteriellen Flora und entwickeln ihre Pathogenität erst bei vorliegender Immunschwäche, Stress oder bei

Standortwechsel (bspw. *Enterobacteriales* wie *E. coli* und *Enterobacter* spp. aus der Darmflora als Auslöser einer Pneumonie).

Viele fakultativ-pathogene Bakterien haben, im Gegensatz zu Parasiten und Viren, die Eigenschaft, sich in der Umwelt, im Trinkwasser und im Abwasser in Abhängigkeit von den jeweiligen für sie günstigen ökologischen Rahmenbedingungen ggf. vermehren zu können.

Nachfolgende Eigenschaften sind für fakultativ-pathogene Bakterien charakteristisch:

- Manche Bakterien sind Bestandteil der aquatischen Mikroflora und nicht ausschließlich auf Besiedlung bei Mensch und Tier angewiesen.
- Sie sind in der Lage, Biofilme zu bilden bzw. sich in diesen anzusiedeln.
- Durch die Biofilmbildung erlangen sie eine erhöhte Desinfektionsmitteltoleranz und Persistenz an Oberflächen.
- Sie sind in der Lage zu resuszitieren (wieder aufzuleben) und sich zu hohen Konzentrationen zu vermehren.
- Seit einigen Jahren ist bekannt, dass sie in der Lage sind, einen sogenannten *Viable-but-not-culturable*-Status (VBNS) zu bilden, in welchem sie zwar lebensfähig, aber nicht kulturfähig sind und dadurch dem Nachweis entgehen.
- Einige der fakultativ-pathogenen Mikroorganismen sind darüber hinaus in der Lage, Ultramikrozellen zu bilden mit einer Größe von $<0,1 \mu\text{m}$ und damit ggf. auch Ultrafilter zu passieren.
- Insbesondere in Abwasser führenden Systemen kommt es zu einem Biotop, u. a. ausgeprägten Biofilmen an den abwasserführenden Wandungen, in welchen sich Bakterien in Massen ansiedeln, über Jahre persistieren, und Informationen austauschen können [21].

Zur Bedeutung der Pathogenität fakultativ-pathogener Bakterien

Solange fakultativ-pathogene Bakterien „natürliche Nischen“ besiedeln, sind sie nicht pathogen (apathogen) und werden als „Kommensale“ definiert.

Ein Infektionsrisiko wird allgemein durch folgende Faktoren bestimmt:

- Konzentration, Virulenz (Ansteckungsfähigkeit), Tenazität (Widerstandsfähigkeit) der krankheitserregenden (pathogenen) Mikroorganismen
- Individuelle Vulnerabilität bzw. Prädisposition (Anfälligkeit für Krankheiten) des Menschen sowie Antibiotikaeinnahme zum Zeitpunkt der Exposition
- Expositionshäufigkeit und -intensität.

Bei den fakultativ-pathogenen Bakterien kommt z. B. der Disposition der exponierten Personen eine überragende Rolle zu, die die Gefährdungsbeurteilung durch Wasser- und Abwasser übertragene Krankheitserreger auf eine vollkommen neue Beurteilungsgrundlage stellt. Denn fakultativ-pathogene Mikroorganismen 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 o. g. Unterbrechung der Haut- bzw. Schleimhautbarriere und der Beeinträchtigung des Immunsystems, vor allem die Antibiotikagabe einen entscheidenden, das Infektionsrisiko mit antibiotikaresistenten Bakterien erhöhenden Faktor. Antibiotika begünstigen hier die Vermehrung der resistenten

Mikroorganismen durch Reduktion bzw. Abtötung der konkurrierenden physiologischen Bakterien (Selektion). Zu den wichtigsten Infektionen, die durch fakultativ-pathogene Mikroorganismen ausgelöst werden können, zählen Wund-, Harnwegs-, Atemwegs- und Blutstrominfektionen [21].

Gramnegative Bakterien - Klassifizierung krankenhaushygienisch relevanter (multiresistenter) gramnegativer Stäbchen-Bakterien (MRGN)

In Deutschland erfolgt seit 2012 die Festlegung der besonderen Relevanz bestimmter klinisch-relevanter, fakultativ-pathogener Bakterien sowie der betrachteten Antibiotikawirkstoffgruppen durch Mediziner mit ausgewiesener Expertise im Bereich Hygiene und öffentliche Gesundheit auf Basis von Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut (RKI). Die daraus resultierende sogenannte MRGN-Klassifikation (Multiresistente gramnegative Bakterien) wurde 2012 für krankenhaushygienisch relevante, gramnegative Bakterien pragmatisch in Abhängigkeit ihrer Empfindlichkeit gegenüber vier Antibiotikagruppen definiert [22]. D. h. multiresistente gramnegative Stäbchen werden in der KRINKO ausschließlich auf der Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften gegenüber vier Antibiotikagruppen bzw. ihrer Leitsubstanzen klassifiziert (Tabelle 1):

1. Acylureidopenicilline (Piperacillin),
2. Cephalosporine der 3. Generation (Ceftazidim/Cefotaxim),
3. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) und
4. Fluorchinolone (Ciprofloxacin) [23].

Tabelle 1: Definition der multiresistenten gramnegativen Stäbchen-Bakterien (MRGN) gemäß der 2012 beim Robert Koch Institut (RKI) eingerichtete Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [23].

Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)							
Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen 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

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)
² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Eine Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchen-Bakterien liegt vor, wenn nur noch Stellvertretergruppen aus höchstens einer dieser Antibiotikagruppen sensibel getestet werden (Ausnahme: Neugeborenen-Intensiv-Station) (Tabelle 1):

- 3MRGN: Multiresistente Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen,
- 4MRGN: Multiresistente Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen

Der Vorteil dieser Einteilung ist, dass sie gestattet, die kritischen Mikroorganismen und Antibiotikaresistenzen mit dem höchsten Handlungsbedarf in der Klinik besser identifizieren zu können. Diese Identifizierung für vulnerable Personengruppen tatsächlich relevanter

Bakterien ist wichtig, um eine Abgrenzung zu „Umweltbakterien“, also nicht klinisch-relevanten Bakterien zu schaffen. „Umweltbakterien“ sind vielfach resistent gegen Antiinfektiva, wie auch Antibiotika. Denn nur dies sichert seit Jahrtausenden einen Selektions- und somit Überlebensvorteil in der Umwelt [24]. Jedoch dient die MRGN-Klassifikation dazu, zugrundeliegende Resistenzmerkmale bei medizinisch relevanten Bakterien gegen Antibiotika, die tatsächlich im klinischen Alltag Anwendung finden, zu beurteilen (Tabelle 1).

Insbesondere in den letzten Jahren haben nosokomiale Infektionen (Krankenhausinfektionen) durch klinisch-relevante, fakultativ-pathogene Darmbakterien wie z. B. *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten und der vierten Generation weltweit deutlich zugenommen. Neben der Cephalosporinresistenz gewinnen Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien (4MRGN) immer mehr an Bedeutung. Häufigste Ursache dieser Resistenz ist die Bildung von Carbapenem-spaltenden Enzymen (Carbapenemasen), welche zumeist auch alle Antibiotika der Klasse der Penicilline und Cephalosporine (Beta-Lactame) spalten können. [12,14].

Grampositive Bakterien

Für grampositive Bakterien existiert keine Klassifikation wie die MRGN-Klassifikation.

MRSA

Viele Krankenhausinfektionen werden durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) verursacht. Staphylokokken sind häufig vorkommende Bakterien, die insbesondere die Haut und Schleimhäute besiedeln. Die Besonderheit von MRSA-Stämmen ist jedoch, dass sie gegen die Antibiotika Methicillin und Oxacillin resistent sind. MRSA-Stämme wurden zunehmend zu einem Problem, da sie nicht nur gegen Methicillin und alle anderen Antibiotika in der Klasse der Beta-Lactam-Antibiotika, der wichtigsten Antibiotikaklasse für die Behandlung von Staphylokokken-Infektionen, resistent sind, sondern oft auch resistent gegen weitere Antibiotikaklassen geworden sind (Multiresistenz).

Nachdem der Anteil von MRSA an *Staphylococcus aureus* in Deutschland seit 2004 bei ca. 20% lag, nimmt dieser seit 2011 ab und lag 2017 bei 9,1%. Im europäischen Vergleich entspricht dies dem unteren Durchschnittswert [14]. Bei MRSA handelt es sich um Bakterien, welche in der Regel nicht wasser-assoziiert sind und daher in der aquatischen Umwelt eine untergeordnete Rolle spielen sollten.

VRE

Die ersten Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE) traten 1986 in Frankreich und Großbritannien auf. Inzwischen sind VRE weltweit verbreitet und stellen zunehmend ein therapeutisches und finanzielles Problem für die medizinischen Einrichtungen dar. Die Besonderheit der VRE liegt in der Resistenz gegenüber Glykopeptid-Antibiotika (Vancomycin). Die Resistenz kann nicht nur auf weitere Enterokokken übertragen werden, sondern auch sehr selten auf andere grampositive Erreger. Unter den Enterokokken sind klinisch am bedeutendsten *E. faecium* (85-90 %) und *E. faecalis* (5-10 %) [25].

1.2.2 Einsatz von Antibiotikawirkstoffen und deren Verbreitung in der Umwelt

Antibiotika und Antibiotikaresistenzgene sowie antibiotikaresistente Bakterien sind ein natürliches Phänomen und somit schon immer ein integraler Bestandteil der Umwelt, lange bevor der Mensch Antibiotika entdeckt und begonnen hat, diese zur Bekämpfung von Infektionen zu nutzen. So wurden etwa Gene, die Resistenzen gegenüber Beta-Lactamen (zu denen bspw. auch die Penicilline gehören), Tetracyclinen und Glykopeptiden vermitteln, in 30.000 Jahre altem Permafrostboden gefunden sowie multiresistente Bakterien in einer Höhle bei New Mexico, USA, entdeckt, die seit mehr als 4 Millionen Jahren isoliert war [24,26].

Neben dem Einsatz antibiotisch wirksamer Substanzen bei der humanmedizinischen Behandlung bakterieller Infektionen stellt der Einsatz in der Veterinärmedizin ebenfalls einen nicht zu vernachlässigenden Anteil der weltweiten sowie nationalen Gesamtverbrauchsmengen an Antibiotika dar. Eine strikte Trennung von Antibiotikawirkstoffen in ausschließlich am Menschen bzw. Tier angewendete Wirkstoffgruppen ist oftmals nicht möglich. Cephalosporine oder Penicilline werden beispielweise sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verordnet. Grundsätzlich können Abgabemengen der einzelnen Antibiotikagruppen in der Human- bzw. Veterinärmedizin jedoch nicht direkt miteinander verglichen werden, da sich Wirksamkeiten und damit Behandlungszeiträume sowie Dosierungen der Wirkstoffe z. T. stark unterscheiden [27]. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht mit den im Rahmen des Sondermessprogramms untersuchten Antibiotikahauptwirkstoffgruppen und einer Zuordnung ihres Einsatzgebietes (Human-/Veterinärmedizin).

Tabelle 2: Liste untersuchter Antibiotika. Einsatz in der Humanmedizin – O: oral verabreichbar, damit ambulant anwendbar, P: intravenös verabreichbar, damit im Krankenhaus anwendbar [28-30]; Einsatz in der Veterinärmedizin [28,31].

Nr.	Antibiotikum	Wirkstoffklasse	Humanmedizin	Veterinärmedizin
1	Amoxicillin	Penicilline	Ja (O,P)	Ja
2	Ampicillin	Penicilline	Ja (O,P)	Ja
3	Azithromycin	Makrolide	Ja (O,P)	Nein
4	Benzylpenicillin	Penicilline	Ja (P)	Ja
5	Cefaclor	Cephalosporine, 2. Gen	Ja (O)	nein
6	Cefotaxim	Cephalosporine, 3. Gen	Ja (P)	Nein
7	Ceftazidim	Cephalosporine, 3. Gen	Ja (P)	Nein
8	Cefuroxim	Cephalosporine, 2. Gen	Ja (O,P)	Nein
9	Chlortetracyclin	Tetracycline	Ja (O)	Ja
10	Ciprofloxacin	Fluorchinolone	Ja (O,P)	Nein
11	Clarithromycin	Makrolide	Ja (O,P)	nein
12	Clindamycin	Lincosamide	Ja (O,P)	Ja
13	Cloxacillin	Penicilline	Nein	Ja
14	Dicloxacillin	Penicilline	Nein	Nein
15	Doxycyclin	Tetracycline	Ja (O,P)	Ja
16	Enrofloxacin	Fluorchinolone	Nein	Ja
17	Erythromycin	Makrolide	Ja (O,P)	Ja
18	Erythromycin,-Dehydrato	Makrolide	Metabolit	

Nr.	Antibiotikum	Wirkstoffklasse	Humanmedizin	Veterinärmedizin
19	Flucloxacillin	Penicilline	Ja (O,P)	Nein
20	Linezolid	Oxazolidinone	Ja (O,P)	Nein
21	Meropenem	Carbapeneme	Ja (P)	Nein
22	Methicillin	Penicilline	nein	Nein
23	Metronidazol	Nitroimidazole	Ja (O,P)	Ja
24	Mezlocillin	Penicilline	Ja (P)	Nein
25	Moxifloxacin	Fluorchinolone	Ja (O,P)	Nein
26	Nafcillin	Penicilline	Nein	Ja
27	Ofloxacin	Fluorchinolone	Ja (O,P)	Nein
28	Oxacillin	Penicilline	Nein	Ja
29	Oxytetracyclin	Tetracycline	Ja (O,P)	Ja
30	Phenoxyethylpenicillin	Penicilline	Ja (O)	Ja
31	Piperacillin	Aminopenicilline	Ja (P)	Nein
32	Roxithromycin	Makrolide	Ja (O)	Nein
33	Spiramycin	Makrolide	Ja (O)	Ja
34	Sulfachlorpyridazin	Sulfonamide	Nein	Nein
35	Sulfadiazin	Sulfonamide	Ja (O)	Ja
36	Sulfadimethoxin	Sulfonamide	Nein	Ja
37	Sulfadimidin	Sulfonamide	Nein	Ja
38	Sulfadoxin	Sulfonamide	Nein	Ja
39	Sulfaethoxyridazin	Sulfonamide	Nein	Nein
40	Sulfamerazin	Sulfonamide	Nein	Ja
41	Sulfamethoxazol	Sulfonamide	Ja (O)	ja
42	Sulfamethoxazol-N4-Acetyl	Sulfonamide	Metabolit	
43	Sulfamethoxyridazin	Sulfonamide	Nein	Ja
44	Sulfathiazol	Sulfonamide	Nein	Nein
45	Tetracyclin	Tetracycline	Ja (O,P)	Ja
46	Trimethoprim	Folsäureantagonist	Ja (O,P)	Ja
47	Tylosin	Makrolide	Nein	Ja
48	Vancomycin	Glycopeptide	Ja (O,P)	Nein

In Deutschland lag der Gesamtverbrauch von Antibiotikawirkstoffen für das Jahr 2015 im Bereich der Humanmedizin bei etwa 700 bis 800 Tonnen. (Abschätzung GERMAP 2015 [29]). Auf Basis des Anteils an der gesamtdeutschen Bevölkerung ist anzunehmen, dass davon ca. 10% auf Niedersachsen entfallen. Insgesamt ist festzustellen, dass sich der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin innerhalb der letzten Jahre nicht wesentlich verändert hat. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland mit Blick auf den Antibiotikaverbrauch im unteren Drittel, zusammen mit den Niederlanden, Österreich und den skandinavischen Ländern. In der Spitzengruppe (Griechenland, Zypern, Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg) ist der Pro-Kopf-Verbrauch an Antibiotika zum Teil mehr als doppelt so hoch wie in Deutschland [12].

Im tiermedizinischen Bereich werden 2016 Abgabemengen in der gleichen Größenordnung erfasst, 2016 lagen diese bei 742 Tonnen [32]. Hier hat sich die Abgabemenge von Antibiotika zwischen den Jahren 2011 (1.706 Tonnen) und 2016 jedoch mehr als halbiert

(56.5%). Eine aktuelle Auswertung nach Postleitzahlengebieten zeigt, dass sich die in Niedersachsen abgegebene Menge an Antibiotika im Zeitraum von 2011 bis 2015 um insgesamt rund 55% reduziert hat. 2014 wurden noch 726 Tonnen Antibiotika an niedersächsische Tierärzte abgegeben, 2017 waren es noch 423 Tonnen (-42%) [32].

Verabreichte Wirkstoffe werden im menschlichen sowie tierischen Organismus meist unvollständig metabolisiert und zu nennenswerten Anteilen als unveränderter Ausgangswirkstoff ausgeschieden. Je nach Antibiotikum reicht diese Spanne von 10 bis über 90% Exkretion des Ausgangswirkstoffs [33]. Auch eine Bildung bzw. Remetabolisierung von pharmakologisch aktiven Metaboliten ist möglich. Folglich können Antibiotika, begründet in deren umfangreichen Einsatz in der Human- sowie Tiermedizin, über unterschiedliche Eintragspfade (z. B. Abwasser, Gülleausbringung) in die Umwelt gelangen (Abbildung 1) und wurden auch bereits vielfach in der aquatischen Umwelt nachgewiesen [27, 34-36].

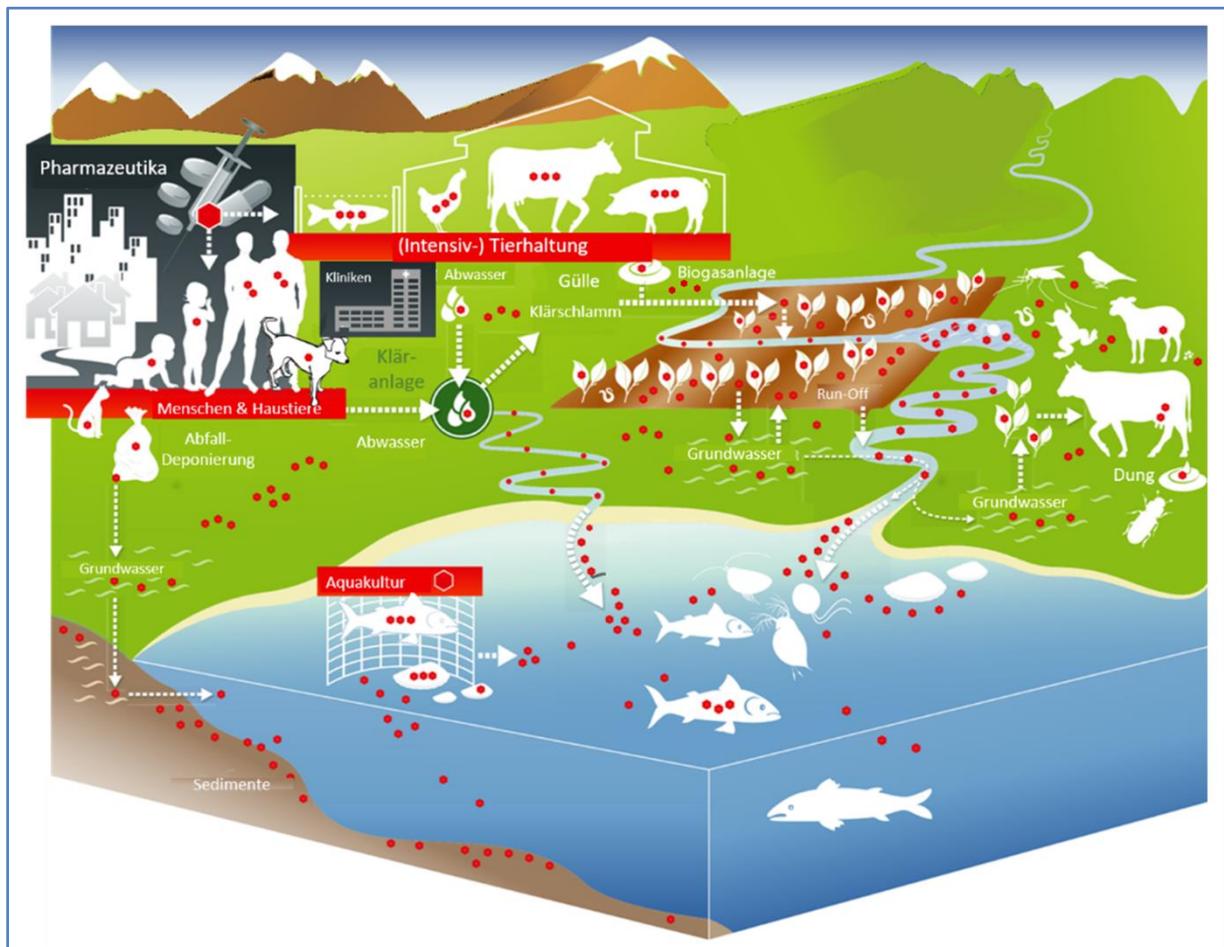


Abbildung 1. Eintragspfade von Antibiotika (schematisch als rote Punkte dargestellt) aus Human- und Tiermedizin in die Umwelt [27,33].

Ein bereits identifizierter „Hotspot“ ist Krankenhausabwasser, da in die Sanitärbereiche von Kliniken kontinuierlich Antibiotika und antibiotikaresistente Bakterien (über die Ausscheidungen von Patienten, etc.) eingetragen werden [9] (Sib et al., unveröffentlichte Daten). Dies ist umso interessanter, als dass nur etwa 15% des o.g. Gesamtverschreibungsvolumens in der stationären klinischen Phase verwendet werden und

dennoch Antibiotikarückstände deutlich häufiger und in höheren Konzentrationen in Krankenhausbeeinflusstem Abwasser nachgewiesen werden können als in kommunalen Abwasser [7,37,38]. Diese Ergebnisse zeigen die besondere Rolle des klinischen Abwassers im Rahmen der Überwachung der Antibiotikaresistenz.

Zum derzeitigen Stand der Forschung sind jedoch der direkte kausale Nachweis, dass aus dem Einsatz eines bestimmten Antibiotikums/Antibiotikawirkstoffs eine erhöhte mikrobielle Resistenz resultiert, sowie das Maß der damit verbundenen Risiken für die öffentliche Gesundheit, nur schwer zu führen. Dies ist vor allem darin begründet, dass der Zeitpunkt des Antibiotikaeinsatzes und die Entstehung der Resistenzen zeitlich entkoppelt sind [27]. Daher ist die Identifikation und Bewertung potentieller Eintragsquellen von Antibiotikarückständen sowie antibiotikaresistenter Bakterien und Resistenzgenen in die verschiedensten Umweltkompartimente eine elementare Voraussetzung bei der Erforschung möglicher Zusammenhänge zwischen Arzneimittelrückständen und der Entwicklung, Selektion und Verbreitung von resistenten Organismen und Resistenzgenen in der Umwelt.

1.2.3 Antibiotikaresistente Bakterien und deren Verbreitung in der Umwelt

Neben dem Eintrag antibiotisch wirksamer Substanzen (Antibiotikarückstände/-wirkstoffe) gelangen ebenfalls über die Ausscheidungen von Mensch und Tier (Abwasser bzw. Gülle/Dung) antibiotikaresistente Bakterien sowie Antibiotika-Resistenzgene in die Umwelt. Epidemiologie, Entstehungsmechanismen sowie die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzgenen und antibiotikaresistenten Bakterien sind vielfältig.

Es erscheint möglich, dass die Umwelt als Reservoir von Resistenzgenen für klinisch-relevante pathogene Bakterien dient. So wurde bereits in Einzelfällen gezeigt, dass Resistenzgene aus diesem Umweltreservoir prinzipiell auf tier- oder humanpathogene Bakterien übertragen werden können [39]. Die kausalen Ketten der Übertragungswege von antibiotikaresistenten Bakterien aus der Umwelt zu Mensch und Tier und umgekehrt sowie deren direkten und indirekten Auswirkungen sind jedoch insgesamt noch wenig verstanden [40]. Somit sind direkte Hinweise auf einen Transfer zwischen der Umwelt und dem klinischen Umfeld selten, da sich Resistenzgene in aller Regel auf dem Übertragungsweg kontinuierlich evolutiv verändern [41]. Ebenso sind häufig nicht alle Gene exprimiert (aktiv).

Der gegenwärtige Kenntnisstand legt nahe, dass eine komplexe Kombination von Einflussgrößen, die unter anderem verschiedene Umweltkompartimente (Böden, Gewässer, Sedimente), das Vorkommen ubiquitärer Bakterien in diesen Umweltkompartimenten (resistente „Umweltbakterien“) und die bestehenden Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Bakterium umfasst, die Risiken der Übertragung auf den Menschen bestimmen kann [42].

Abwasser an sich stellt eine wichtige Quelle für humanrelevante antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt dar. Im Bereich der Humanmedizin gelten insbesondere Kliniken und Pflegeeinrichtungen als „Hotspots“ für den Kontakt mit resistenten Bakterien. In diesen Bereichen werden einerseits Antibiotika bestimmungsgemäß zur Therapie von Infektionen bei Patienten eingesetzt und werden über die Ausscheidungen der Patienten in das abwasserführende System, beginnend ab Waschbecken, Toilette und Duschablauf, eingetragen [9] (Sib et al., unveröffentlichte Daten). Andererseits sind in Kliniken und

Pflegeheimen die vulnerabelsten Personengruppen konzentriert. Diese sind wiederum, insbesondere bei notwendiger Antibiotikatherapie, extrem aufnahmefähig für eine nachhaltige Besiedlung mit antibiotikaresistenten Bakterien, aus denen dann unter Umständen Infektionen resultieren können, die nicht oder nur noch schwer behandelt werden können. Kontaminationen der Abwasserinstallationen auf Klinikstationen stehen nicht selten in Zusammenhang mit dem Auftreten von resistenten Bakterien in Krankenhäusern. Für diese Gruppen stellen nach Einschätzung der WHO und ECDC insbesondere die Carbapenem-resistenten bzw. Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriales* und *Acinetobacter baumannii* Spezies sowie *Pseudomonas aeruginosa* neben MRSA und VRE die größte Gefahr dar [2]. Dieses Risiko wird auch seitens des Gesetzgebers als so relevant angesehen, dass er eine Meldepflicht für die Nachweise von Carbapenem-resistenten bzw. Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriales* sowie *Acinetobacter*-Spezies seit Mai 2016 eingeführt hat. Aus diesem Grund liegt der Fokus dieser Studie auf den o. g. Bakteriengruppen [43-45].

Weil in den Siphons und Abflüssen sanitärer Einrichtungen resistenten Bakterien ein ideales Biotop zur Vermehrung, Persistenz und für horizontalen Gentransfer geboten wird, beginnt das Abwassersystem in medizinischen Einrichtungen und im häuslichen Umfeld aus klinisch-hygienischer Sicht bereits hier [9] (Sib et al., unveröffentlichte Daten). Kläranlagen leiten schließlich behandeltes Abwasser – und somit potentiell auch resistente Bakterien – in die als Vorfluter genutzten Gewässer ein.

Der Einfluss diskontinuierlicher Eintragspfade auf die Resistenzverbreitung, wie Mischwasserentlastungen, Regenwassereinleitungen und Bodenabschwemmungen, die hinsichtlich der Jahresfrachten aber mengenmäßig u. U. dominieren, ist bisher ebenfalls nicht untersucht. Im Falle von Starkniederschlägen kann bei Mischwassersystemen eine Einleitung von unbehandeltem aber stark verdünntem (Roh-)Abwasser in die Gewässer erfolgen, um ein Überlaufen der Kläranlagen zu verhindern. Weiterhin kann bei Regenereignissen ein Eintrag durch Erosion von mit Wirtschaftsdünger behandelten Böden in die Gewässer erfolgen. Je nach System und Einzugsgebiet können diese bakteriellen Frachten ein Vielfaches der kontinuierlich über das Jahr eingeleiteten Bakterien aus Kläranlagen ausmachen. Daraus resultierend kann zurzeit nicht abgeschätzt werden, welche Frachten an antibiotikaresistenten Bakterien letztlich in die Oberflächengewässer gelangen und inwieweit Risiken für die menschliche Gesundheit bestehen. Hierfür muss auch der Eintrag ins Grund- und Rohwasser berücksichtigt werden [46].

1.3 Messprogramme

1.3.1 Monitoringkonzept zum Umweltsondermessprogramm

Im Rahmen der vom NLWKN in Kooperation mit dem Uniklinikum Bonn durchgeführten Sonderuntersuchungen zum Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien und von Antibiotikarückständen an niedersächsischen Kläranlagenstandorten und Oberflächengewässern war eine Beprobung an 80 Standorten und damit verbunden die Entnahme von insgesamt mehr als 200 Proben in Gewässern, Kläranlagen und Kläranlagenabläufen vorgesehen. Wie eingangs erwähnt lag das Hauptaugenmerk des Sondermessprogramms darin, einen ersten orientierenden, landesweiten Überblick über die Belastung der Gewässer mit antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikawirkstoffen zu generieren und weitere Erkenntnisse zum Eintrag und der Verbreitung von Resistenzen über den Umweltpfad zu

gewinnen. Eine Übersicht bzw. Auflistung aller beprobten Messstellen des Sondermessprogramms, eingeteilt in Messstellengruppen, befindet sich in Kapitel 3 und Tabelle 3. An allen im folgenden beschriebenen Messstellen wurden sowohl das Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien als auch die im Wasser befindlichen Konzentrationen an Antibiotikawirkstoffen bestimmt.

Zunächst wurden die elf in der TV-Berichterstattung vom 6. Februar 2018 genannten Messstellen für Vergleichsuntersuchungen ausgewählt. Aufgrund der abweichenden bzw. nicht vollständig offengelegten Methodik und Probenahmezeitpunkte war jedoch von vornherein nicht von einer direkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse auszugehen. Nichtsdestotrotz sollte versucht werden, mit der im Sondermessprogramm verwendeten Methodik, die Ergebnisse grundsätzlich zu überprüfen bzw. zu bestätigen. Bei den Messstellen handelt es sich um sechs Gewässer unterhalb von Kläranlagen (jeweils drei kommunale und drei industrielle Anlagen), zwei Badegewässer, zwei Bäche im Raum Oldenburg/Cloppenburg sowie eine Messstelle in der Kanalisation direkt unterhalb eines Krankenhauses. Die Ergebnisse dieser Messstellen sind in Kapitel 3.2.1 und Anlage A 4.2 dargestellt.

Die Gewässeruntersuchungen dienten in erster Linie der Erfassung der allgemeinen Belastungssituation und wurden auf die bereits bestehenden und im Rahmen von regulären Messprogrammen umfangreich untersuchten, niedersächsischen Überblicksmessstellen des Schadstoffmonitorings gemäß Wasserrahmenrichtlinie (WRRL) aufgesetzt, welche nach fachlichen bzw. gewässerkundlichen Aspekten (Gewässernetz, Gewässertyp, Einzugsgebietsgröße, Naturraum, etc.) festgelegt worden sind. Weiterführende Informationen zum Gewässerüberwachungssystem Niedersachsen (GÜN) sind im [Internet](#) abrufbar. Neben 38 Messstellen an Fließgewässern wurden zwei Überblicksmessstellen in der Nordsee sowie das Steinhuder Meer als Standgewässer mit in die Untersuchungen einbezogen (siehe Tabelle 3). Die Ergebnisse dieser Messstellen sind in Kapitel 3.2.2 und Anlage A 4.3 dargestellt.

Um darüber hinaus eine erste Abschätzung der Relevanz verschiedener potentieller Eintragsquellen zu erhalten, wurden zusätzliche Messstandorte ausgewählt, welche den Einfluss von (kommunalen/industriellen) Abwässern bzw. landwirtschaftlichen Nutzungen abbilden sollten. Die Ergebnisse dieser Messstellen sind in Kapitel 3.2.4 sowie Anlage A 4.5 dargestellt.

Die Emission von antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikawirkstoffen in die Umwelt über Punktquellen wurde landesweit an den Abläufen von 22 Kläranlagen untersucht, da diese eine maßgebliche Schnittstelle zur Umwelt repräsentieren. Die meisten Anlagen (17) waren im Jahr 2018 Bestandteil eines vom NLWKN parallel durchgeführten, dreijährigen Monitoring-Projektes zur Signifikanz von Kläranlageneinleitungen (zum Eintrag von Humanarzneimitteln) in Fließgewässern. Durch die zusätzlich erhobenen Daten ergeben sich Synergieeffekte und es wurde somit ein zusätzlicher Informationsgewinn erwartet. Die Kläranlagen in diesem Projekt wurden auf Basis der mittleren Abwasseranteile (>4%) der aufnehmenden Gewässer ausgewählt, da somit insbesondere an diesen Standorten mit einer hohen Beeinflussung durch Abwassereinträge zu rechnen ist. Die Ergebnisse dieser Messstellen sind in Kapitel 3.2.3 und Anlage A 4.4 dargestellt.

Um ein genaueres Bild über die Verbreitung resistenter Bakterien in den Kläranlagen und den Einfluss von Abwassereinleitungen auf die Gewässer zu erhalten, wurde an fünf

ausgewählten Kläranlagenstandorten neben dem Ablauf zusätzlich der Zulauf, der Klärschlamm sowie die Vorfluter (Gewässer) ober- und unterhalb der jeweiligen Einleitung beprobt. Bei drei dieser Abwasserreinigungsanlagen handelt es sich um kommunale Kläranlagen, an denen auch größere Gesundheitseinrichtungen (Indirekteinleiter) angeschlossen sind. Die Kläranlage Medingen zeichnet sich zum Beispiel durch Abwässer aus dem lokalen Kurbetrieb aus und bei der Kläranlage Wolfsburg wird ein Teil des Abwassers für die Verregnung verwendet. Bei zwei Anlagen handelt es sich um industrielle Direkteinleiter (fleischverarbeitende Betriebe für Klein- bzw. Großvieh). Die Ergebnisse dieser Detailuntersuchungen sind in Kapitel 3.2.3.1. und Anlage A 4.4.1 dargestellt.

Neben gewässerkundlichen Messstellen und Kläranlagen wurden zusätzlich acht Sondermessstellen festgelegt, welche dazu beitragen sollten, die potentiellen Eintragspfade ggf. weiter zu differenzieren und deren Auswirkungen auf die Umwelt zu beschreiben. Zur ersten Abschätzung potentieller Einträge aus der Landwirtschaft wurden drei operative GÜN-Messstellen in Regionen mit bekannten, hohen Ausbringungsmengen organischen Düngers (gekennzeichnet durch einen hohen Stickstoffanfall, v.a. durch Gülle und Gärreste) im Emsland, der Wesermarsch und im Raum Cuxhaven ausgewählt, welche zudem das Kriterium erfüllen sollten, möglichst nicht durch Kläranlagenabwässer beeinflusst zu sein, um eine erste Abgrenzung der potentiellen Eintragspfade zu ermöglichen. Die vorhandenen Daten des regulären NLWKN-Nährstoffmonitorings bestätigen die generelle Eignung der ausgewählten Sondermessstellen, da alle drei Messpunkte deutliche Einträge von Stickstoff und Phosphor aufweisen, welche zu Überschreitungen der Bewirtschaftungsziele für Stickstoff (2,8 mg/L) bzw. der für den guten ökologischen Gewässerzustand erforderlichen Orientierungswerte für Phosphor (0,1-0,3 mg/L) nach Oberflächengewässerverordnung 2016 führen. Die Ergebnisse dieser Messstellen sind in Kapitel 3.2.4.1 und Anlage A 4.5.1 dargestellt.

Zum Vergleich und relativen Einordnung der Befunde wurden außerdem drei weitere Sondermessstellen in vermeintlich unbelasteten Gebieten ausgewählt, welche den „natürlichen Hintergrund“ (Nullprobe), d. h. möglichst ohne Beeinflussung durch Kläranlagen und Landwirtschaft, repräsentieren sollten. Bei den ausgewählten Standorten handelt es sich um Messstellen an Flussoberläufen bzw. Quellregionen im Bergland, in deren Einzugsgebiet die forstliche Nutzung dominiert und folglich kein Einfluss durch Kläranlagen oder Landwirtschaft zu erwarten war (Ergebnisse in Kapitel 3.2.4.2 und Anlage A 4.5.2). An zwei dieser Gewässer wurde zudem unterhalb der ersten Kläranlage jeweils ein zusätzlicher Messpunkt eingerichtet, um die Auswirkungen von Kläranlagen, möglichst ohne Beeinflussung durch die Landwirtschaft, separat zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Messstellen sind in Kapitel 3.2.4.3 und Anlage A 4.5.3 dargestellt.

Die Überwachung und Risikobewertung von EU-Badegewässern obliegt den Gesundheitsbehörden (Kapitel 1.3.2). In diesem Messprogramm, welches einen orientierenden Überblick zum Vorkommen und der Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien in der aquatischen Umwelt Niedersachsens schaffen sollte, wurden nur diejenigen Seen (bzw. EU-Badegewässer) berücksichtigt, die entweder Bestandteil der Vergleichsuntersuchungen sind oder regelmäßig im Rahmen der regulären Schadstoffüberwachung untersucht werden.

Mit der Bestimmung antibiotikaresistenter Bakterien in der Umwelt wird Neuland beschritten, welches bisher Gegenstand der Grundlagenforschung war. Insbesondere stellt das Fehlen von einheitlichen Messverfahren und Bewertungsmaßstäben ein großes Problem dar, um die

gewonnenen Ergebnisse aus umweltmedizinischer und hygienischer Sicht zu vergleichen, zu interpretieren und anschließend in einer Risikoabschätzung/-bewertung zusammenzuführen.

1.3.2 Sonderuntersuchungsprogramm Badegewässer

Im Rahmen der Berichterstattung der Medien wurden auch immer wieder Badegewässer angesprochen. Um eine hinreichende Qualität von Badegewässern (in Abgrenzung von anderen Gewässern) sicherstellen zu können, werden diese von den zuständigen kommunalen Behörden sorgfältig geprüft, während der Badesaison regelmäßig auf mikrobiologische Verunreinigungsindikatoren untersucht und bei erfolgreicher Eignung als EU-Badegewässer gemäß der EU-Richtlinie 2006/7/EG ausgewiesen, gekennzeichnet und auch im Badegewässer-Atlas des Landes Niedersachsen im [Internet](#) ausführlicher dargestellt.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Liste der EU-Badegewässer ist zunächst eine umfassende Bewertung der hygienischen Sicherheit eines Badegewässers. Diese beruht auf einer umfangreichen Beschreibung des Gewässers im sogenannten Badegewässerprofil und wird durch regelmäßige Messungen auf Indikatorparameter während der Badesaison ergänzt.

Bei der Erstellung des Badegewässerprofils werden insbesondere die potentiellen Eintragswege für hygienisch relevante Belastungen betrachtet, während bei den Wasseranalysen die Bakterien *Escherichia coli* (*E. coli*) und intestinale Enterokokken als Anzeigeorganismen (Indikatoren) für fäkale Verunreinigungen untersucht werden. Diese Organismen sind selbst in der Regel keine Krankheitserreger (Kapitel 1.2.1), kommen jedoch naturgemäß massenhaft im Darm von Warmblütern vor. Sie lassen sich verhältnismäßig schnell und ökonomisch nachweisen. Der Nachweis dieser Bakterien ist ein Hinweis auf eine fäkale Verunreinigung, also auf die Möglichkeit, dass über den Darm ausgeschiedene Krankheitserreger vorhanden sein könnten.

Durch den Nachweis antibiotikaresistenter Bakterien in einzelnen niedersächsischen Gewässern und im Allgemeinen ist dieses europaweite eingeführte Überwachungssystem und die dadurch erreichte hygienische Sicherheit der Badenden in EU-Badegewässern daher nicht in Frage gestellt. Die durch die Medien, z. B. in Hessen, betrachteten Gewässer waren abwasserbeeinflusst und somit eben gerade keine ausgewiesenen und überwachten Badegewässer.

Zum Schutz der Badenden wird (auch in Übereinstimmung mit dem Bund-Länder-Arbeitskreis Badegewässer 2018) aufgrund der überwiegend ausgezeichneten oder guten hygienischen Qualität der niedersächsischen Badegewässer kein akuter Bedarf für eine systematische Untersuchung auf antibiotikaresistente Bakterien aller Badegewässer gesehen, da dort eine fäkale Belastung – unabhängig von der Resistenzlage – in der Regel nicht nachweisbar bzw. gering ist.

Bei der Betrachtung der Gesamtproblematik ist es jedoch sinnvoll auch die Umweltkomponente Badegewässer unabhängig der in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse einzubeziehen, um weitere generelle Erkenntnisse bezüglich des Vorkommens und der Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien zu gewinnen. Hierfür stimmt sich das Niedersächsische Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung mit Bund und

Ländern ab und das Niedersächsische Landesgesundheitsamt (NLGA) führt eigene orientierende Untersuchungen durch. Rechtzeitig vor Beginn der Badesaison 2019 wird über die Ergebnisse und das weitere Vorgehen informiert.

2 Methodik

2.1 Kurzüberblick

Die niedersächsischen Proben wurden modifiziert nach der HyReKA-Methode untersucht. In dem deutschlandweiten Verbundprojekt „HyReKA“, an dem das Universitätsklinikum Bonn federführend beteiligt ist, werden zurzeit unter anderem Standardmethoden zur Untersuchung der Verbreitung von antibiotikaresistenter Bakterien entwickelt und erprobt.

Bei der Analytik der Proben kamen drei Hauptmodule zur Anwendung:

- Mikrobiologische Bestimmung zum Vorkommen von resistenten Bakterien
- Molekularbiologische Detektion von Resistenzgenen in der Gesamtbiomasse
- Chemische Analytik zur Bestimmung von Antibiotikarückständen in wässrigen Proben

Eine Kombination aus Kulturverfahren und molekularbiologischen sowie chemisch-analytischen Untersuchungen wird derzeit als sinnvollstes Werkzeug zur Untersuchung von Gewässerproben angesehen. Die Kombination dieser drei Verfahren zeichnet dieses Projekt vor anderen Untersuchungsprojekten aus, die entweder nur molekulare Untersuchungsverfahren, kulturelle Untersuchungsverfahren oder chemisch-analytische Verfahren verwenden, diese jedoch nicht gemeinsam interpretieren.

Im mikrobiologisch-hygienischen Labor erfolgt zunächst der molekularbiologische Nachweis auf Resistenzgene aus dem nativen Material. Da eine reine molekularbiologische Analyse allerdings nur auf DNA-Ebene Aussagen treffen kann, ist eine Verknüpfung zwischen lebenden Bakterien und Resistenzgenen nicht herstellbar. Ebenso kann nicht festgestellt werden, ob die nachgewiesenen Resistenzgene exprimiert werden (aktiv sind). Daher dient aktuell der Nachweis von Resistenzgenen der Methodvalidierung auf wissenschaftlicher Basis und hat für die weitere Auswertung und hygienisch-medizinische Bewertung keine Relevanz.

Deshalb werden zusätzlich Kulturverfahren eingesetzt, welche insbesondere der Selektion und der Differenzierung von Umweltisolaten und klinisch-relevanten Isolaten dienen sollen.

In zusätzlichen, nachgeschalteten molekularbiologischen Untersuchungsschritten werden ausgewählte, aus den Kulturverfahren gewonnene Bakterienisolate genotypisch weiter aufgeschlüsselt (Typisierung), um deren klinische und epidemiologische Relevanz besser beurteilen zu können.

Die im Rahmen des Sondermessprogramms zur Anwendung kommenden mikrobiologischen (molekularbiologische und kulturelle) und chemischen Verfahren werden im Folgenden kurz beschrieben.

2.2 Probenahme

Es wurden Schöpfproben (Einzelstichproben) entnommen. Diese Proben werden seitens des Probenehmers unter sterilen bzw. kontaminationsfreien Umständen entnommen, in ein steriles Transportmedium überführt und kühl und dunkel transportiert. Die labortechnischen

Untersuchungen erfolgen spätestens 24 Stunden nach Entnahme. Um Querkontaminationen zu vermeiden, werden alle Probenahmegefäße vor der Probenahme desinfiziert.

Die Gewässerproben für die biologischen Untersuchungen werden im Labor geteilt. Das Untersuchungsmaterial für die wasserchemische Analyse wird direkt vor Ort für die Antibiotikarückstandsuntersuchungen abgefüllt.

2.3 Chemische Analytik

Sämtliche Proben wurden mittels HPLC-MS/MS (Hochleistungsflüssigchromatographie gekoppelt mit Tandemmassenspektrometrie) nach Filtration über hydrophile PTFE-Filter („*dilute-and-shoot*“) auf Rückstände von insgesamt 46 Antibiotika (plus 2 Metabolite) quantitativ untersucht (Tabelle 2 und Tabelle A1). Die Filtration der Proben mit den damit verbundenen potentiellen Verlusten an zu bestimmenden Analyten an der Filtermembran (Adsorption) wurde durch die Probenmatrix Oberflächenwasser/Abwasser zwingend notwendig zum Schutz der verwendeten chromatographischen Trennsäulen vor Verstopfung durch Probenpartikel. Zur Minimierung dieser potentiellen Adsorptionsverluste wurde ein nachfolgender lösemittelhaltiger Spülschritt in die Probenaufarbeitung implementiert. Die Auswahl der Antibiotika wurde einerseits durch die Relevanz (Verordnungsmenge bzw. therapeutische Bedeutung) im humanmedizinischen (ambulant und stationär) und veterinärmedizinischen Bereich bestimmt (Tabelle 2); andererseits sollten alle ausgewählten Antibiotikawirkstoffe mit einer Multikomponentenmethode gleichzeitig mit ausreichender Empfindlichkeit nachweisbar sein. Die zu untersuchenden Antibiotika lassen sich in folgende chemische Substanzklassen einordnen: Beta-Lactam-Antibiotika, Carbapeneme, Tetracycline, Fluorchinolone, Sulfonamide, Makrolid-Antibiotika, Glykopeptid-Antibiotika, zusätzlich Spiramycin und Tylosin. Eine Auflistung der untersuchten Substanzen inklusive quantitativer Bestimmungsgrenze (= BG) ist in Anlage 2 (Tabelle A1) aufgeführt [28]. Die qualitativen Nachweisgrenzen (= NG) der einzelnen Substanzen liegen nach Konventionenmethode bei einem Drittel der dort angegebenen Bestimmungsgrenze.

Zur Bewertung der Rückstandskonzentrationen (Werte $>BG$) wurden die substanzspezifischen PNEC (= Predicted no effect concentration) bezüglich einer Resistenzselektion herangezogen [47]. Diese Werte entsprechen vorgeschlagenen Konzentrationen, unterhalb derer ein Selektionsdruck zugunsten einer verstärkten Resistenzentwicklung nicht zu erwarten ist, oberhalb derer es aber nicht zwingend zur Resistenzentwicklung oder Selektion kommt. Lediglich bei Werten, welche deutlich über den PNEC (für Selektion) liegen [47], kann diskutiert werden, ob ein möglicher Einfluss auf die Resistenzentwicklung vorliegt. Es gilt zu beachten, dass die Werte von Bengtsson-Palme und Larsson [47] ein theoretisches Modell mit abgeleiteten bzw. geschätzten Zahlenwerten für die einzelnen Antibiotikawirkstoffe darstellen. Daher sind die in Anlage 2 angegebenen Zahlenwerte nicht als absolute „Grenzwerte“ zu verstehen.

Methodisch bedingt liegen die Bestimmungsgrenzen einzelner Antibiotikawirkstoffe knapp über den PNEC [47]; hier ist es schwierig, die gemessenen Konzentrationen mit den PNEC abzugleichen. Beispiel: Ciprofloxacin (PNEC = 64 ng/L, BG = 200 ng/L). Ein gegensätzliches Beispiel ist Sulfamethoxazol. Hier liegt der PNEC mit 16 µg/L (16.000 ng/L) [47] bei einer relativ hohen Konzentration, die methodische Bestimmungsgrenze aber bei 20 ng/L, dementsprechend sehr viel tiefer. Quantifizierte Konzentrationen von bspw. 30 ng/L in einer

Probe liegen im Vergleich mit dem PNEC um den Faktor 533 niedriger als dieser und wären damit im Hinblick auf die Selektion antibiotikaresistenter Bakterien absolut vernachlässigbar.

2.4 Mikrobiologische Verfahren

2.4.1 Fokus auf fakultativ-pathogenen Bakterien

Die Untersuchung konzentrierte sich auf die relevanten fakultativ-pathogenen Bakterien mit Resistenzen (Carbapenemasen), da diese einerseits die größte Gesundheitsgefährdung für vulnerable Personengruppen darstellen und andererseits hierfür eindeutige Empfehlungen u. a. der KRINKO existieren (siehe Kapitel 1.2.1). Diese Bakterien, auch die resistenten Varianten, sind seit Jahrzehnten in der aquatischen Umwelt bekannt [48,49].

Die Einbeziehung auch von nicht sicher für den Menschen hinsichtlich ihrer Pathogenität einzuordnenden Umweltbakterien in die Bewertung ist außerordentlich schwierig und führt ggf. dazu, Risiken nicht sicher hygienisch-medizinisch einordnen zu können. Dadurch wird die Fokussierung auf die relevanten Quellen und Maßnahmen deutlich erschwert.

Zu den fakultativ-pathogenen Bakterien zählen:

- die Gruppe der *Enterobacteriales* wie *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Bei der Beurteilung der Antibiotikaresistenz wurde die Definition der multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN) entsprechend der KRINKO-Empfehlung (Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien) zugrunde gelegt (siehe Kapitel 1.2.1).

Zu den VRE und zu MRSA gibt es darüber hinaus auch einschlägige KRINKO-Empfehlungen, die zur Beurteilung der Relevanz auch von Umweltreservoirs mit einbezogen werden können [50,51] (siehe Kapitel 1.2.1).

MRGN wurden bei phänotypischer Resistenz zusätzlich auf das Vorkommen von Carbapenemasen (Hinweis durch Resistenz gegenüber Carbapenemen wie Imipenem und Meropenem) und von *mcr*-Genen (Hinweis durch Resistenz gegenüber Colistin) mittels molekularbiologischer Methoden untersucht [7] (siehe Kapitel 1.2.1).

2.4.2 Kulturverfahren

Mit Hilfe von selektiven Kulturverfahren (chromogenen, antibiotikahaltigen Medien) können einzelne Bakterienpopulationen analysiert und ggf. die phänotypisch resistenten Bakterien (z. B. mit Resistenz gegen Cefpodoxim) identifiziert und für weitere Untersuchungsschritte isoliert werden. Je nach Probe (Anzahl der Bakterienspezies) können auf diese Weise keine bis mehrere Isolate pro Probe resultieren.

Die bewerteten bzw. anhand der Leitsubstanzen getesteten Antibiotikagruppen sind (siehe Kapitel 1.2.1):

1. Acylureidopenicilline (Piperacillin),
2. Cephalosporine der 3. Generation (Ceftazidim/Cefotaxim)
3. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) und
4. Fluorchinolone (Ciprofloxacin).

Für die Bewertung wurden nur diejenigen Isolate berücksichtigt, die sich in die MRGN-Klassifikation einordnen lassen und/oder Colistin-Resistenzen aufwiesen (siehe Kapitel 1.2.1 und 3.1.5).

Weitere möglicherweise identifizierte „Umweltbakterien“ wie z. B. Aeromonaden, *Pseudomonas putida*, *Ochrobactrum* spp., *Achromobacter* spp., etc. wurden nicht berücksichtigt.

Der Fokus der Untersuchungen lag auf dem qualitativen Nachweis antibiotikaresistenter Bakterien. Eine quantitative Bewertung ist derzeit mit zu vielen Unwägbarkeiten hinsichtlich einer eindeutigen quantitativen Aussage verbunden. Zudem gilt es zwischen gramnegativen Bakterien, resistenten, klinisch-relevanten (gramnegativen) Bakterien sowie (resistenten) Umweltbakterien zu unterscheiden. Aus diesem Grund wurde im Sinne der Eindeutigkeit der Ergebnisdarstellung auf die quantitative Darstellung verzichtet (Kapitel 3.1.7).

Grundsätzlich erfolgte die Identifizierung, Interpretation und Bewertung in folgenden Schritten:

Isolation antibiotikaresistenter Bakterien aus Originalprobe

- Verarbeitung der Wasserproben (Filtrierung, etc.) und Ausplattieren auf chromogene Selektiv-Agarplatten, die Antibiotika enthalten, so dass nur resistente Bakterien wachsen.
- Auswertung der Agarplatten nach Bebrütung und Selektion mutmaßlicher klinisch-relevanter Pathogene.
- Subkultivierung (auf weiteren Agarmedien)
- Spezies-Identifizierung unter Verwendung eines MALDI-TOF-MS und ggf. biochemischer Differenzierung.
- Bestimmung grampositiver Bakterien ist auch möglich (z. B. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, Vancomycin resistente Enterokokken)

Antibiogrammerstellung aus gewonnen Isolaten

- Mikrodilutionstest: Phänotypische Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber klinisch angewandter Antibiotika/-gruppen (s. o.).

2.4.3 Molekularbiologische Verfahren

Im Folgenden wird auf die Methodik des Nachweises von Resistenzgenen (Cephalosporinasen, Carbapenemasen, *mcr*-Colistinresistenzgen) eingegangen. Es ist jedoch zu Bedenken, dass die molekularbiologischen PCR-Methoden (Polymerase-Kettenreaktion) auf dem Nachweis kurzer DNA-Fragmente basieren, die nur Teilbereiche der Antibiotikaresistenzgene erfassen. Auch die Wasseraufbereitung – insbesondere die

reaktiven Verfahrensschritte – können u. a. zu einer Schädigung der DNA führen. Da diese Schäden mit den bislang genutzten Methoden kaum erfasst werden, ist eine Überbewertung der Belastungssituation wahrscheinlich. Solche falsch-positiven Befunde gilt es bei einer Interpretation zu vermeiden [52-54].

Im Rahmen des molekularbiologischen Analyseverfahrens werden folgende Schritte durchgeführt:

- Anreicherung von Nucleinsäuren (DNA) sowohl direkt aus dem Nativmaterial (Oberflächenwasser, Abwasser aus Kleinkläranlagen, Sediment) als auch aus den resistenten, kultivierten Bakterien
- Multiplex-PCR

Abweichungen zu anderen Untersuchungsvorgängen sind jederzeit möglich und multikausal: z. B. verschiedene Probennahmezeitpunkte, Probenentnahmemethodik, andere Volumina, Klimaparameter (Temperatur, etc.), differente Aufarbeitungsmethodik der Proben, generell unterschiedliche Verfahren (andere Kits, Reagenzien, selbst adaptierte Arbeitsprotokolle, etc.) u.v.m. Zudem definiert jedes Labor das eigene Verhältnis von Sensitivität und Spezifität.

Cephalosporinasen (qualitativer Nachweis)

- CTX-M, TEM (pan-CTX-M Primer) (nichtisotherme), „in-house-PCR“
Separat wurden noch CTX-M-1 und CTX-M-9 mittels eazyplex® SuperBug CRE (isotherm), AmplexDiagnostics GmbH, Gars Bahnhof, Deutschland

Carbapenemasen

Mit der „Carbapenemase-PCR“ werden Nucleinsäuren oder Nucleinsäurefragmente im Gesamtmedium (z. B. Wasser, Abwasser) nachgewiesen (siehe Anlage 3).

Dies gibt einen Hinweis darauf, dass sich in dieser Probe ggf. Plasmide oder Fragmente befinden. Es kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob und wie und wann diese fähig sind, in vermehrungsfähige Bakterien integriert zu werden. D. h. z. B. die Kopiezahl von DNA oder grundsätzlich der molekulare Nachweis von Resistenzgenen in nativem Wasser reflektieren in keinster Weise die Keimdichte in diesem Medium.

Der alleinige Nachweis von Resistenzgenen beweist also nur das Vorhandensein von genetischen Elementen. Der Nachweis ist rein qualitativ.

Zudem sind zu einem Zeitpunkt entnommene Untersuchungen (Stichproben) in diesem Zusammenhang nicht ohne weiteres im Hinblick auf eine längerfristige Entwicklung zu interpretieren. In Bezug auf den molekularbiologischen Nachweis von Resistenzgenen in Umweltmatrizes, z. B. Wasser, Abwasser, Gülle existieren noch keinerlei standardisierte Methoden.

Intrinsische bzw. nicht-Enzym-vermittelnde, chromosomal kodierte Resistenzen, wie z. B. Porinverluste, Effluxpumpen, und andere Resistenzwege können nur durch *Next-Generation-Sequencing* nachgewiesen werden. Viele dieser nicht-enzym kodierten Resistenzen sind auch „Expressions-abhängig“. Diese dynamischen Expressions-Prozesse können nur durch unterschiedliche Promoter-Untersuchungen dargestellt werden. Daher werden nur die Enzym-vermittelnden Resistenzgene (wie z. B. ESBL-Gene und Carbapenemase-Gene (aus

mobilen genetische Elemente) untersucht, da diese potentiell über (horizontalen) Gentransfer weitergegeben werden können.

Eine quantitative molekularbiologische Angabe bezogen auf die Keimdichte ist nicht möglich, da alle Zielsequenzen sogenannte Multi-Kopie-Gene sind und daher nicht einzeln aufgeschlüsselt werden können.

Eine Typisierung bzw. Stammzuordnung von klinisch-relevanten Bakterien erfolgt mittels:

- Multi-Locus-Sequenz-Typisierung (MLST)
- Doppel-Locus-Sequenz-typisierung (DLST)
- Staphylokokken Protein A (spa)

3 Ergebnisse des Umweltsonderrmessprogramms

Alle Untersuchungsergebnisse sind in Kapitel 3 zusammengefasst und in Anlage 4 ausführlich dargestellt. In Kapitel 3.1. werden die Ergebnisse überblicksweise nach Positivbefunden, d. h. Nachweisen, und in Kapitel 3.2 geordnet nach Messstellenkategorien diskutiert. In Anlage 4 befinden sich, neben einer Übersichtsdarstellung der grundlegenden Ergebnisse nach Probenahmepunkten, separate Steckbriefe mit den detaillierten Ergebnissen zu jeder Einzelprobe. Tabelle 3 enthält eine Aufstellung aller Probenahmepunkte inklusive Zurordnung der Probennummer, des Probentyps und der Lage im Landkreis.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind folgende Hinweise grundsätzlich zu beachten:

- Da in Untersuchungen des HyReKA-Verbundprojektes in nahezu 100% der Abwasserproben und abwasserbeeinflussten Oberflächengewässer phänotypische ESBL-Bakterien nachweisbar sind, wurde im Sinne der Übersichtlichkeit in der Ergebnisdarstellung auf eine explizierte Aufstellung des Vorkommens von ESBL-Bakterien verzichtet [7].
- Eine ursächliche Assoziation zwischen dem festgestellten Befund der Einzelstichprobe und einem möglichen Emittenten kann nicht zwangsläufig abgeleitet werden und bedarf weiterer Abklärung.
- Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Probenahme um einmalige Stichproben handelt (Momentaufnahme). Die allgemeine Aussagekraft der Messergebnisse anhand nur einer Probe ist daher begrenzt, nicht zwangsweise repräsentativ für eine Messstelle bzw. Gewässer und kann daher nur als erstes orientierendes Screening auf Landesebene angesehen werden.
- Es wurden insgesamt 80 Standorte beprobt. In der Regel wurde eine Probe entnommen. In Einzelfällen wurden zwei bzw. fünf Proben (z. B. ausgewählte Kläranlagenstandorte) entnommen. Dadurch ergibt sich eine Gesamtzahl von 112 Einzelmesspunkten (Tabelle 3). Nicht an allen Messpunkten wurden die Antibiotikarückstandskonzentrationen bestimmt, da nur wässrige Proben untersucht wurden (d. h. an 97 von 112 Messpunkten, nicht in Sedimenten und Klärschlämmen). Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden in allen 112 Proben durchgeführt.

Tabelle 3: Auflistung aller untersuchten Probenahmepunkte, mit Zurordnung der Probennummer, des Probentyps und deren Lage in den jeweiligen Landkreisen.

Nr.	Probenahmeort	Probentyp	Landkreis
Messstellen der TV-Berichterstattung			
1	Hunte/Oldenburg (unterhalb KA Oldenburg)	Fließgewässer	Stadt Oldenburg
2	Hunte/Oldenburg (unterhalb KA Oldenburg)	Sediment	Stadt Oldenburg
3	Zwischenahner Meer/Rostrup (Badestelle)	Standgewässer	Ammerland
4	Zwischenahner Meer/Rostrup (Badestelle)	Sediment	Ammerland

Nr.	Probenahmeort	Probentyp	Landkreis
5	Soeste/Friesoythe (unterhalb Industrie-KA)	Fließgewässer	Cloppenburg
6	Soeste/Friesoythe (unterhalb Industrie-KA)	Sediment	Cloppenburg
7	Markhauser Moorgraben/Markhausen	Fließgewässer	Cloppenburg
8	Markhauser Moorgraben/Markhausen	Sediment	Cloppenburg
9	Namenloser Bach/Bösel	Fließgewässer	Cloppenburg
10	Namenloser Bach/Bösel	Sediment	Cloppenburg
11	Thülsfelder Talsperre/Petersfeld (Badestelle)	Standgewässer	Cloppenburg
12	Thülsfelder Talsperre/Petersfeld (Badestelle)	Sediment	Cloppenburg
13	Soeste/Cloppenburg (unterhalb KA Cloppenburg)	Fließgewässer	Cloppenburg
14	Soeste/Cloppenburg (unterhalb KA Cloppenburg)	Sediment	Cloppenburg
15	Brookbäke/Wildeshausen (unterhalb Industrie-KA)	Fließgewässer	Oldenburg
16	Brookbäke/Wildeshausen (unterhalb Industrie-KA)	Sediment	Oldenburg
17	Aller/Wietze (unterhalb Wietzemündung)	Fließgewässer	Celle
18	Aller/Wietze (unterhalb Wietzemündung)	Sediment	Celle
19	Kanalisation Osnabrück (unterhalb eines Krankenhauses)	unbehandeltes Abwasser	Stadt Osnabrück
20	Hase/Osnabrück (unterhalb KA Osnabrück-Eversburg)	Fließgewässer	Stadt Osnabrück
21	Hase/Osnabrück (unterhalb KA Osnabrück-Eversburg)	Sediment	Stadt Osnabrück
Fließgewässer			
22	Elbe/Schnackenburg (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Lüchow-Dannenberg
23	Jeetzel/Seerau (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Lüchow-Dannenberg
24	Ilmenau/Bienenbüttel (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Uelzen
25	Elbe/Grauerort (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Stade
26	Oste/Oberndorf (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Cuxhaven
27	Lühe-Aue/Daudieck (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Stade
28	Medem/Otterndorf (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Cuxhaven
29	Hase/Bokeloh (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Emsland
30	Ems/Herbrum (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Emsland

Nr.	Probenahmeort	Probentyp	Landkreis
31	Barsseler Tief/Detern-Scharrel (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Leer/ Cloppenburg
32	Ems/Gandersum (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Leer
33	Knockster Tief/Buntelsweg (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Emden
34	Harle/Nenndorf (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Wittmund
35	Weser/Hemeln (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Göttingen
36	Weser/Hessisch Oldendorf (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Hameln-Pyrmont
37	Große Aue/Steierberg (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Nienburg/Weser
38	Weser/Drakenburg (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Nienburg/Weser
39	Aller/Grafhorst (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Helmstedt
40	Ise/Gifhorn (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Gifhorn
41	Oker/Groß Schwülper (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Gifhorn
42	Aller/Langlingen (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Celle
43	Fuhse/Wathlingen (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Celle
44	Neue Aue/Ehlershausen (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Hannover
45	Leine/Reckershausen (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Göttingen
46	Rhume/Northeim (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Northeim
47	Leine/Poppenburg (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Hildesheim
48	Innerste/Sarstedt (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Hildesheim
49	Leine/Neustadt am Rübenberge (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Hannover
50	Aller/Verden (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Verden
51	Delme/Holzcamp (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Oldenburg
52	Wümme-Nordarm/Ottersberg (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Verden
53	Weser/Farge (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Wesermarsch/Bremen
54	Hunte/Colnrade (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Oldenburg
55	Hunte/Reithörne (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Wesermarsch/Oldenburg
56	Weser/Brake (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Wesermarsch/Osterholz
57	Hamme/Tietjens Hütte (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Osterholz

Nr.	Probenahmeort	Probentyp	Landkreis
58	Lune/Stotel (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Cuxhaven
59	Vechte/Laar (Überblicksmessstelle)	Fließgewässer	Grafschaft Bentheim
Seen			
60	Steinhuder Meer/Seemitte (Überblicksmessstelle)	Standgewässer	Hannover
Küstengewässer			
61	Nordsee/Otzumer Balje (Überblicksmessstelle)	Küstengewässer	(Wittmund)
62	Jadebusen/Leuchtturm Arngast (Überblicksmessstelle)	Küstengewässer	(Friesland/Wesermarsch/ Wilhelmshaven)
Kläranlagendetailuntersuchungen			
63	Ilmenau/Bad Bevensen (oberhalb KA Medingen)	Fließgewässer	Uelzen
64	Kläranlage Medingen (Zulauf)	unbehandeltes Abwasser	Uelzen
65	Kläranlage Medingen (Klärschlamm)	Belebtschlamm	Uelzen
66	Kläranlage Medingen (Ablauf in Ilmenau)	behandeltes Abwasser	Uelzen
67	Ilmenau/Bad Bevensen (unterhalb KA Medingen)	Fließgewässer	Uelzen
68	Aller/Wolfsburg (oberhalb KA Wolfsburg)	Fließgewässer	Wolfsburg
69	Kläranlage Wolfsburg (Zulauf)	unbehandeltes Abwasser	Wolfsburg
70	Kläranlage Wolfsburg (Klärschlamm)	Belebtschlamm	Wolfsburg
71	Kläranlage Wolfsburg (Ablauf in Aller)	behandeltes Abwasser	Wolfsburg
72	Aller/Wolfsburg (unterhalb KA Wolfsburg)	Fließgewässer	Wolfsburg
73	Mühlengraben/Helmstedt (oberhalb KA Helmstedt)	Fließgewässer	Helmstedt
74	Kläranlage Helmstedt (Zulauf)	unbehandeltes Abwasser	Helmstedt
75	Kläranlage Helmstedt (Klärschlamm)	Belebtschlamm	Helmstedt
76	Kläranlage Helmstedt (Ablauf in Mühlengraben)	behandeltes Abwasser	Helmstedt
77	Mühlengraben/Helmstedt (unterhalb KA Helmstedt)	Fließgewässer	Helmstedt
78	Ems/Haren (oberhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh)	Fließgewässer	Emsland
79	Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh (Zulauf)	unbehandeltes Abwasser	Emsland
80	Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh (Klärschlamm)	Belebtschlamm	Emsland
81	Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh (Ablauf in Ems)	behandeltes Abwasser	Emsland

Nr.	Probenahmeort	Probentyp	Landkreis
82	Ems/Haren (unterhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh)	Fließgewässer	Emsland
83	Grother Kanal/Badbergen (oberhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh)	Fließgewässer	Osnabrück
84	Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh (Zulauf)	unbehandeltes Abwasser	Osnabrück
85	Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh (Klärschlamm)	Belebtschlamm	Osnabrück
86	Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh (Ablauf in Grother Kanal)	behandeltes Abwasser	Osnabrück
87	Grother Kanal/Badbergen (unterhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh)	Fließgewässer	Osnabrück
Kläranlagenabläufe			
88	Kläranlage Algermissen (Ablauf in Alpebach)	behandeltes Abwasser	Hildesheim
89	Kläranlage Bad Münder (Ablauf in Hamel)	behandeltes Abwasser	Hameln-Pyrmont
90	Kläranlage Bennigsen (Ablauf in Hüpeder Bach)	behandeltes Abwasser	Hannover
91	Kläranlage Bückeburg (Ablauf in Schlossbach/Bückeburger Aue)	behandeltes Abwasser	Schaumburg
92	Kläranlage Burgdorf (Ablauf in Burgdorfer Aue)	behandeltes Abwasser	Hannover
93	Kläranlage Coppenbrügge (Ablauf in Coppenbrügger Bach/Gelbbach)	behandeltes Abwasser	Hameln-Pyrmont
94	Kläranlage Langenhagen (Ablauf in Flussgraben)	behandeltes Abwasser	Hannover
95	Kläranlage Stadtoldendorf (Ablauf in Forstbach)	behandeltes Abwasser	Holzminen
96	Kläranlage Volksdorf (Ablauf in Gehle)	behandeltes Abwasser	Schaumburg
97	Kläranlage Peine (Ablauf in Fuhse)	behandeltes Abwasser	Peine
98	Kläranlage Bovenden (Ablauf in Weende)	behandeltes Abwasser	Göttingen
99	Kläranlage Bassum (Ablauf in Klosterbach)	behandeltes Abwasser	Diepholz
100	Kläranlage Sulingen (Ablauf in Sule)	behandeltes Abwasser	Diepholz
101	Kläranlage Twistringen (Ablauf in Delme)	behandeltes Abwasser	Diepholz
102	Kläranlage Hude (Ablauf in Berne)	behandeltes Abwasser	Oldenburg
103	Kläranlage Rastede (Ablauf in Hankhauser Bäke/Geestrandtief)	behandeltes Abwasser	Ammerland
104	Kläranlage Wiefelstede-Bäke (Ablauf in Rehorner Bäke)	behandeltes Abwasser	Ammerland
Messstellen zum möglichen Einfluss der Landwirtschaft			
105	Aue/Bahnhof Neuhaus (GÜN-Messstelle 1. Ordnung)	Fließgewässer	Cuxhaven
106	Braker Sieltief/Brake (GÜN-Messstelle 1. Ordnung)	Fließgewässer	Wesermarsch

Nr.	Probenahmeort	Probentyp	Landkreis
107	Melstruper Beeke/Melstrup (GÜN-Messstelle 1. Ordnung)	Fließgewässer	Emsland
Hintergrundmessstellen			
108	Weende (Weendespring)/Göttingen (oberhalb KA Bovenden)	Fließgewässer	Göttingen
109	Wieda/Wieda (oberhalb KA Walkenried)	Fließgewässer	Göttingen
110	Große Bramke/Schulenberg im Oberharz (Mündung in Okerstausee)	Fließgewässer	Goslar
Zusatzmessstellen zum möglichen Einfluss von Kläranlagen			
111	Weende/Bovenden (unterhalb KA Bovenden)	Fließgewässer	Northeim
112	Wieda/Walkenried (unterhalb KA Walkenried)	Fließgewässer	Göttingen

3.1 Ergebnisüberblick nach Befundlage

Im Folgenden werden die Ergebnisse nach Positivbefunden (Nachweisen) und den grundlegenden Untersuchungsverfahren (chemische Analytik, Kultur- und molekularbiologische Verfahren) zusammengefasst dargestellt und diskutiert.

Chemische Analytik

3.1.1 Antibiotikarückstände in wässrigen Proben

Insgesamt konnten in 66 der 97 untersuchten wässrigen Proben (68%) Antibiotikarückstände oberhalb der Bestimmungsgrenze festgestellt werden. Mit Ausnahme des Zulaufs einer Industrie-Kläranlage, wurden in allen Kläranlagenproben Antibiotikarückstände gefunden. In den Zu- bzw. Abläufen kommunaler Kläranlagen waren jeweils mindestens vier (bis max. 13) Stoffe gleichzeitig bestimmbar (Tabelle A2).

Die höchsten Gehalte an antibiotisch wirksamen Substanzen wurden jeweils in den Kläranlagenzu- und -abläufen bestimmt. Die am häufigsten quantifizierten Stoffe bzw. Gruppen – ebenfalls in Kläranlagenzu- und -abläufen – waren: Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin), sowie Sulfonamide (Sulfamethoxazol in Kombination mit Trimethoprim), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin), sowie die Stoffe Piperacillin (Beta-Lactam) und Clindamycin (Lincosamid). Linezolid war nur zweimal bestimmbar (KA Medingen), Vancomycin war viermal bestimmbar. Bezüglich des von der WHO als CIA klassifizierten Carbapenems Meropenem konnten in keiner Probe Rückstände nachgewiesen werden.

In den untersuchten Oberflächengewässern konnten Antibiotikarückstände vor der Kläranlageneinleitung meist weniger häufig und in geringeren Konzentrationen nachgewiesen werden als nach den jeweiligen Kläranlageneinleitungen. Zudem ist zu beachten, dass sich Verdünnungseffekte, Substanzabbau sowie Adsorption der Antibiotika

an Schwebstoffe und Sedimente je nach Substanzklasse deutlich auswirken können. Vor allem Beta-Lactame unterliegen einem schnellen Abbau. Andere Klassen wie Fluorchinolone adsorbieren gut an Feststoffe oder werden wie Tetracycline durch Komplexbildung mit Metallionen „maskiert“ und entziehen sich somit dem analytischen Nachweis.

Der Vergleich der Werte, vor allen in Abwässern, mit den PNEC nach Bengtson-Palme und Larsson ergibt für gewisse Wirkstoffe ein mögliches Selektionspotential [47]. Jedoch ist dieses äußerst vorsichtig zu interpretieren. Es gilt hierbei, dass bei gemessenen Werten, die unterhalb des PNEC liegen, nicht von einer Selektion auszugehen ist. Der Umkehrschluss ist allerdings nicht zulässig: gemessene Werte oberhalb des PNEC sind keinesfalls automatisch für eine Selektion zwangsläufig verantwortlich.

Kultur- und molekularbiologische Verfahren

3.1.2 VRE-Befunde

In den 112 mikrobiologisch untersuchten Proben konnten in 26 (23%) VRE-Stämme nachgewiesen werden.

Von insgesamt 34 Isolaten mit VRE-Befund wurden 18 Isolate in Abwässern, 14 in Oberflächengewässern und zwei in Klärschlamm detektiert (siehe Tabelle A2). Es ließ sich ausschließlich *Enterococcus faecium* nachweisen.

3.1.3 MRSA-Befunde

MRSA konnte in keiner der Proben nachgewiesen werden. MRSA zählt nicht zu denjenigen Mikroorganismen die in aquatischen Biotopen üblicherweise vorkommen.

3.1.4 MRGN-Befunde

3MRGN-Bakterien

Insgesamt wurden in 50 von 112 untersuchten Proben (45%) Bakterien als 3MRGN eingestuft.

Von insgesamt 83 Isolaten wurden 48 Isolate aus Abwasser, 31 aus Oberflächengewässern (einschließlich Sedimenten) und vier aus Klärschlammen kultiviert (siehe Tabelle A2). Es zeigt sich, dass Positivbefunde vor allem in Abwasserproben und abwasserbeeinflussten Oberflächengewässern auftraten.

4MRGN-Bakterien

Insgesamt konnten in 2 der 112 Proben (<2%) 4MRGN-Bakterien detektiert werden.

Diese beiden Isolate (Proben 47 und 48) wurden in (abwasserbeeinflussten) Oberflächengewässern gefunden und es konnte ihnen jeweils ein Carbapenemase-Gen zugeordnet werden (siehe Tabelle A2).

3.1.5 Colistin-Resistenzen

Bei der Testung auf Colistin-Resistenz ist zu differenzieren zwischen dem Nachweis von:

1. Resistenzgenen, davon wieder zu unterscheiden, ob aus nativem Material (Wasser) oder von
2. Phänotypisch Colistin-resistenten kulturell gewachsenen Bakterien

Zu 1: Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Colistin-Resistenz vermittelnden Gene *mcr-1* und *mcr-2* qualitativ in nativem Probenmaterial analysiert. Ein positiver Nachweis konnte meist nur in Abwasser (Kläranlagenzuläufen, Klärschlamm) aber auch in einem Oberflächengewässer (Wasser und Sediment, Probe 15 und 16) geführt werden. Nur in einem Fall (Probe 79) konnte bei einem kulturell isolierten Bakterium ein entsprechendes Resistenzgen direkt im Bakterium nachgewiesen werden.

Zu 2: Insgesamt konnten sechs Colistin-resistente Bakterienstämme aus fünf Proben isoliert werden (siehe Tabelle A2). Davon wurden fünf Isolate in Abwässern (Proben 19, 79, 89 und 99), eins in Oberflächengewässern (Probe 47) gefunden. Isolate mit intrinsischer (natürlicher) Colistin-Resistenz wurden nicht berücksichtigt.

3.1.6 Antibiotikaresistenzgene

In 50 der 112 untersuchten Proben (45%) konnten Resistenzgene (direkt) im nativen Probenmaterial nachgewiesen werden (siehe Tabelle A2).

Die mit Abstand meisten (bis zu 13 verschiedene Resistenzgene pro Probe) der insgesamt 133 Resistenzgennachweise wurden im unbehandelten Abwasser gefunden. In behandelten Abwässern konnten maximal drei unterschiedliche Resistenzgene pro Probe nachgewiesen werden. 48 Nachweise (max. vier pro Probe) sind Oberflächengewässern bzw. Sedimenten zuzuordnen. Die Diversität der in die Umwelt eingetragenen unterschiedlichen Resistenzgene scheint durch die Abwasserbehandlung reduziert zu werden.

3.1.7 Keimzahlen

Zunächst muss in Bezug auf den Begriff „Quantität“ differenziert werden, ob sich die Gesamtkeimzahlen auf alle kulturell-nachweisbaren gramnegativen Bakterien oder allein auf resistente Bakterien beziehen.

Mit Blick auf die Probentypen „Abwasser“ bzw. „Gewässer“ können lediglich orientierende Größenordnungen angegeben werden. Diese Zahlen sind jedoch extrem unsicher und wurden hochgerechnet. Die bestimmten Keimzahlen sind hoch variabel, z. B. Kläranlagenzu- und Kläranlagenablauf (nicht in Bezug zu setzen aufgrund von Verweilzeiten, etc.), häufig

auch von Kläranlage zu Kläranlage unterschiedlich und abhängig davon, wann die Proben entnommen wurden.

Der Probentyp „Abwasser“ wies eine Spanne der Gesamtkeimzahlen (d. h. alle Gramnegativen) von zweitausend bis hin zu mehreren Millionen auf (hochgerechnete Zahlen!). Es muss jedoch zwischen z. B. Zu- (generell höhere Gesamtkeimzahlen) und Abläufen (generell geringere Gesamtkeimzahlen) von Kläranlagen differenziert werden. Eine Differenzbildung zwischen Zu- und Ablauf einer Kläranlage ist grundsätzlich nicht möglich. Die Gesamtkeimzahlen der nachgewiesenen, resistenten Bakterien lagen für die Abwässer im Bereich von zwei koloniebildenden Einheiten (KbE) bis hin zu wenigen Millionen KbE.

Für den Probentyp „Gewässer“ (Oberflächengewässer, Badewässer, etc.) konnte eine Spanne der Gesamtkeimzahlen (alle Gramnegativen) von wenigen Hundert bis hin zu wenigen Millionen (hochgerechnete Zahlen!) nachgewiesen werden. Die Gesamtkeimzahlen der nachgewiesenen, resistenten Bakterien lagen für Gewässer im Bereich von einer KbE bis hin zu wenigen Tausend KbE.

3.2 Ergebnisüberblick nach Messstellengruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Kontext der einzelnen Messstellenkategorien, welche im Monitoringkonzept (Kapitel 1.3.1) erläutert sind, zusammengefasst dargestellt und diskutiert.

3.2.1 Messstellen der TV-Berichterstattung

Es muss bei allen Proben berücksichtigt werden, dass es sich sowohl bei den Messungen der TV-Berichterstattung als auch im Rahmen der Übersichtsuntersuchungen um einmalige Einzelstichproben handelt, die nicht reproduzierbar sind. Das Universitätsklinikum Bonn hat sich auf die fakultativ-pathogenen klinisch-relevanten Bakterien fokussiert. In der TV-Reportage wurden hingegen auch klinisch nicht-relevante Umweltbakterien berücksichtigt, deren Bewertungen hygienisch-medizinisch fraglich ist (siehe Kapitel 1.2.1 und 2.4.1). Eine Einschätzung der hygienisch-medizinischen Relevanz der Ergebnisse der TV-Untersuchungen durch die hierfür verantwortlichen Institutionen liegt den Verfassern des Abschlussberichtes nicht vor.

Der Fokus der TV-Berichterstattung lag zudem sehr stark auf der molekularen Resistenzanalytik. Die Untersuchungen der Universitätsklinik Bonn basieren auf einem Bündel an Untersuchungsmethoden (siehe Kapitel 2).

Im Rahmen der Sondermessungen in Niedersachsen wurden analog der TV-Berichterstattung insgesamt elf Messstellen mit unterschiedlichen Charakteristika sowohl als Wasser- als auch als Sedimentuntersuchungen (außer in der Kanalisation) durchgeführt. Die Einzelergebnisse sind in den Probennummern 1 bis 21 aufgeführt.

In Sedimenten wurden ebenso wie in wässriger Phase Nukleinsäuren oder Nukleinsäurefragmente nachgewiesen. In vier von zehn Sedimenten wurden insgesamt sechs 3MRGN-Isolate identifiziert (Proben 2, 14, 16 und 21). Dies ist nicht in einen quantitativen Vergleich zu Untersuchungen aus wässriger Phase zu setzen. In der

Gesamtschau hat die Untersuchung auf Sedimente keine erhöhte Aussagekraft im Vergleich zu den Untersuchungen aus der wässrigen Phase ergeben. Insbesondere in der Probe aus der Kanalisation unterhalb eines Krankenhauses (Probe 19) konnten gehäuft Resistenzen und Antibiotikarückstände nachgewiesen werden.

In der Tendenz stimmen die Untersuchungsergebnisse dieser Vergleichsuntersuchung zum Vorkommen für Indikatoren für antibiotikaresistenten Bakterien und Resistenzgene mit denen der TV-Berichterstattung überein, wobei die oben angegebenen methodischen Unterschiede zu berücksichtigen sind. Erst wenn die Grundlagen für eine hygienisch-medizinische Bewertung im Konsens national und international vorliegen, können weitergehende Schlussfolgerungen gezogen werden.

3.2.2 Gewässeruntersuchungen an Überblicksmessstellen

3.2.2.1 Fließgewässer

Insgesamt wurden 38 gewässerkundliche Überblicksmessstellen an meist größeren Fließgewässern untersucht (Proben 22 bis 59).

Aufgrund der Lage der Messstellen, v.a. an größeren Fließgewässern, ist generell von einer Abwasserbeeinflussung und/oder Stoffeinträgen aus landwirtschaftlichen Nutzflächen auszugehen, deren Ausmaß sich je nach Anzahl der einleitenden Kläranlagen und Entfernung zu den Einleitstellen bzw. Eintragsflächen unterschiedlich ausprägt. An insgesamt 13 der 38 Messstellen konnten antibiotikaresistente Bakterien und an 24 Messstellen konnten Antibiotikarückstände bestimmt werden. Als auffällig stellt sich dabei das sehr stabile, sowohl in Human- und Veterinärmedizin eingesetzte Sulfonamid Sulfamethoxazol dar, welches in allen 24 Proben – oftmals als einziger Rückstand – erfasst wurde. Dieses Ergebnis ist nicht unerwartet, da dieser Stoff auch im Rahmen des Umweltmonitorings regelmäßig nachgewiesen wird [56].

3.2.2.2 Seen

Aus der Messstellenkategorie der Seen wurde eine Probe (Nr. 60) aus der Seemitte des Steinhuder Meers entnommen. Diese Überblicksstelle war ohne Befund.

3.2.2.3 Küstengewässer

Im Bereich der Küstengewässer wurden zwei Überblicksmessstellen untersucht (Proben 61 und 62). An beiden Probenahmestellen gab es keine Nachweise.

3.2.3 Kläranlagenuntersuchungen

3.2.3.1 Kläranlagendetailuntersuchungen

Insgesamt wurden bei den fünf Kläranlagen sowohl die Gewässer oberhalb, die Zuläufe, Klärschlamm, die Abläufe und die Gewässer unterhalb untersucht (Proben 63 bis 87).

Eine Korrelation mit den jeweiligen Zuläufen oder dem Kläranlagentyp kann nicht festgestellt werden. Im Vergleich zum Zulauf nimmt die Relevanz der Nachweise im Ablauf der Kläranlagen tendenziell ab.

Der Vergleich mit den Abläufen und den Gewässern oberhalb der Kläranlagen zeigt, dass anhand der Daten keine generelle Aussagen zum Einfluss von Kläranlagen auf das Gewässer getroffen werden können und weitere Faktoren wie Vorbelastung und Größe des Gewässers (Verdünnung) ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

In den meisten Fällen waren sowohl geringere Antibiotikarückstandskonzentrationen als auch eine geringere Diversität der nachgewiesenen antibiotikaresistenten Bakterien und der Resistenzgene zwischen Zu- und Ablauf der Kläranlagen vorzufinden. Die Klärschlämme waren ebenfalls (unterschiedlich stark) belastet. Unterschiede zwischen kommunalen und industriellen Kläranlagen zeigten sich lediglich in der etwas unterschiedlichen Belastung der beprobten Abläufe. Die beiden industriellen Kläranlagenabläufe wiesen etwas weniger Befunde als die Abläufe der kommunalen Kläranlagen auf. Der Nachweis von Antibiotikarückständen mit ausschließlich humanmedizinischem Anwendungsspektrum (z. B. Azithromycin) im Zulauf und Ablauf einer Industrie-KA (Proben 84 und 86) zeigt, dass diese vermutlich mit Mischabwasser beaufschlagt wird und nicht nur mit den Abwässern aus der Fleischverarbeitung, wodurch eine Abgrenzung zusätzlich erschwert wird.

3.2.3.2 Kläranlagenabläufe

Es wurden insgesamt 17 Kläranlagenabläufe untersucht (Proben 88 bis 104).

Die Ergebnisse zeigen zum einen, dass Kläranlagen eine Eintragsquelle für resistente Bakterien und Antibiotikawirkstoffrückstände (in allen Proben bestimmbar) darstellen können und zum anderen die sehr große Schwankungsbreite der Messergebnisse zwischen den Proben aus verschiedenen Anlagen. In fast allen Abläufen (außer in Probe 97) konnte mindestens eine antibiotikaresistente Bakterienspezies detektiert werden. Aufgrund der Limitierungen bei der Probenahme (einmalige Stichproben) sind generelle Aussagen bzw. Ableitungen schwierig, da zu anderen Probenahmezeitpunkten in der gleichen Anlage möglicherweise deutlich abweichende Messergebnisse wahrscheinlich wären.

3.2.4 Sondermessstellen

3.2.4.1 Messstellen zum möglichen Einfluss der Landwirtschaft

Ein Eintrag resistenter Bakterien bzw. von Antibiotikarückständen, z. B. aus organischem Dünger (Wirtschaftsdünger), war im Rahmen des durchgeführten Messprogramms an den drei ausgewählten, landwirtschaftlich geprägten Messstellen (ohne Kläranlageneinfluss) nicht nachweisbar (Proben 105 bis 107).

3.2.4.2 Hintergrundmessstellen

Es gab keine Nachweise von resistenten Bakterien oder Antibiotikarückständen an den im Rahmen dieses Messprogramms untersuchten Hintergrundmessstellen (Proben 108 bis 110).

3.2.4.3 Zusatzmessstellen zum möglichen Einfluss von Kläranlagen

In zwei Gewässern, an deren Oberläufen sich die unbelasteten Hintergrundmessstellen befinden, wurde jeweils eine zusätzliche Probe unterhalb der ersten Kläranlage entnommen (Proben 111 und 112).

Ein Einfluss der Kläranlagen auf die (relativ kleinen) Gewässer ist wahrscheinlich. Die Ergebnisse des in einem Fall zusätzlich beprobten Kläranlagenablaufes (Probe 98) im Vergleich mit der ober- bzw. unterhalb gelegenen Messstelle scheinen diese Vermutung vor allem für den Eintrag von VRE und Antibiotikawirkstoffen zu stützen.

4 Zusammenfassung /Ausblick

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Ziel der Untersuchungen war die Erfassung eines ersten orientierenden Überblicks über das Vorkommen multiresistenter Bakterien in Gewässern und Kläranlagen im Land. Da es zurzeit noch keine einheitlichen Untersuchungsstandards und Bewertungsverfahren gibt, können bisher keine belastbaren Aussagen zu Übertragungswegen und Gefahrenschwellen getroffen werden. Durch die Kooperation mit dem Universitätsklinikum Bonn (Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit sowie dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie) und somit der Verzahnung mit dem HyReKA-Projekt wurde jedoch sichergestellt, dass auf das zurzeit umfassendste Analysenmethodenspektrum zurückgegriffen werden konnte und die aus dem hier vorgestellten Messprogramm gewonnenen Ergebnisse und Erkenntnisse auch außerhalb Niedersachsens genutzt werden können.

Es wurden insgesamt 80 Standorte beprobt, dort wurde in der Regel eine Probe entnommen. An einigen Standorten wurden zwei bzw. fünf Proben an unterschiedlichen Messpunkten, z. B. ober- und unterhalb einer Kläranlageneinleitung, entnommen. Dadurch ergibt sich eine Gesamtzahl von 112 Probenahmestellen. Nicht an allen Probenahmestellen (97) wurde die chemische Untersuchung auf Antibiotikarückstände durchgeführt (nicht an Sedimenten und Klärschlämmen). Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden an 112 Proben durchgeführt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Probennahme um einmalige Stichproben handelt (Momentaufnahme).

Grundsätzlich gilt, dass in Abwässern häufiger resistente Isolate nachgewiesen worden sind, als in Oberflächengewässern. Ein Rückschluss auf eine quantitative Korrelation auf Basis dieser stichprobenartigen Datenlage ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht zulässig.

Im Sinne der Übersichtlichkeit und der klinischen Relevanz wurde in der Ergebnisdarstellung auf eine explizierte Aufstellung des Vorkommens von ESBL-Bakterien verzichtet. Im Rahmen des HyReKA-Projekts wurden phänotypische ESBL-Bakterien weit verbreitet, in nahezu 100% der untersuchten Abwasserproben und abwasserbeeinflussten Oberflächengewässer nachgewiesen [7].

In den hier vorgestellten Untersuchungen konnte in keiner Probe MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) nachgewiesen werden.

Bakterien mit Resistenzen gegen drei Antibiotikaklassen (3MRGN) wurden in 50 von 112 Proben nachgewiesen.

Bakterien, die gegen vier Antibiotikaklassen (4MRGN) resistent sind, wurden in 2 der 112 Proben nachgewiesen.

Positivbefunde zeigten sich bei Enterokokken mit Resistenzen gegen die Antibiotika Vancomycin (VRE in 26 von 112 Proben) und bei gramnegativen Bakterien gegenüber Colistin (5 von 112 Proben).

Die häufigsten Fundorte von 3MRGN und Antibiotikarückständen waren in der Abwasserkanalisation sowie in Zu- bzw. Abläufen von Kläranlagen. Unterschiede zwischen kommunalen und industriellen Kläranlagen können auf Grundlage der erhobenen Daten nicht

festgestellt werden. Die Messstelle in der Kanalisation unterhalb eines Krankenhauses ergab die meisten Nachweise von antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikarückständen.

Im Ablauf der Kläranlagen war die Konzentration der Antibiotikarückstände und die Diversität der nachgewiesenen antibiotikaresistenten Bakterien im Allgemeinen geringer als im Kläranlagenzulauf, es findet aber keine vollständige Entfernung statt, was auf eine Bedeutung von Kläranlagen als Distributor (Punktquelle an der Schnittstelle zur Umwelt bzw. zum Gewässer) hinweist.

Grundsätzlich kann konstatiert werden, dass in Abwässern bzw. abwasserbeeinflussten Gewässern häufiger resistente Bakterien (Isolate) nachgewiesen worden sind, als in unbeeinflussten Oberflächengewässern. Gleiches gilt für das Konzentrationsniveau der Antibiotikawirkstoffe.

Die Untersuchungsergebnisse in Niedersachsen stellen eine wertvolle Ergänzung des bisherigen Forschungsstandes dar und werden für die Erstellung von konsentierten Empfehlungen zur Untersuchung von antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikarückständen und für deren Bewertung einbezogen werden.

Hinweise auf eine akute Gesundheitsgefahr für die Allgemeinbevölkerung durch antibiotikaresistente Bakterien im Gewässer werden, ähnlich wie bei anderen im Abwasser vorkommenden Keimen, derzeit nicht gesehen, sofern die üblichen Hygieneregeln eingehalten werden. Inwieweit durch das Vorkommen bzw. die weitere Ausbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien, Resistenzgenen und Antibiotikarückständen in Gewässern mittel- bis langfristig Risiken für die Umwelt und Gesundheit bestehen, bedarf jedoch der weiteren Abklärung und muss einer konsentierten Gefährdungsabschätzung überlassen werden, die derzeit allerdings noch nicht gegeben ist. Die Ergebnisse des niedersächsischen Sonderuntersuchungsprogrammes bestätigen die Notwendigkeit einer weiteren intensiven Beschäftigung mit dieser Thematik, um letztlich zu verbindlichen Empfehlungen für eine Risikoregulierung zu kommen.

Eine direkte Korrelation zwischen dem Nachweis von Antibiotikarückstandskonzentration und dem Auftreten antibiotikaresistenter Bakterien kann derzeit nicht eindeutig festgestellt werden. Die Messung von Antibiotikarückständen dient somit in erster Linie der Erkennung, welche Antibiotika in Abhängigkeit von ihrem Abbauverhalten in welchen Konzentrationen in der Umwelt vorkommen. Zusätzlich können sich, wie bei anderen abwasserbürtigen Stoffen, Hinweise auf einen möglichen Abwassereinfluss des Gewässers ergeben. Die aktuell vorliegenden Ergebnisse zu Antibiotikarückständen in Gewässern bestätigen auch bereits 2016 veröffentlichte Untersuchungen in Niedersachsen zu Arzneimittelrückständen in Gewässern [55,56]. Dabei wurde festgestellt, dass etwa 30% der Flussabschnitte in Niedersachsen mit Abwässern in unterschiedlichem Ausmaß belastet sind. Die Höhe der Belastung ist davon abhängig, in welchem Maß die Gewässer durch Abwasser beeinflusst werden. Je höher der Abwasseranteil in bestimmten Gewässerabschnitten ist, desto höher wird auch die zu erwartende Belastung mit Arzneimitteln sein. Erhöhte und hohe Abwasseranteile in den Gewässern wurden bereits hier erwartungsgemäß in den Ballungsgebieten und an kleineren Gewässern mit verhältnismäßig großen Kläranlagen identifiziert. Derzeit laufen noch weitere Untersuchungen des NLWKN, um weitere Erkenntnisse zur Wirkung von Arzneimittelrückständen auf den chemischen und biologischen Fließgewässerzustand zu gewinnen.

Die Studie im Auftrag des Landes Niedersachsen hat eine Fülle derzeit noch offener Fragen aufgezeigt und somit den weiteren Forschungsbedarf bestätigt, welcher in zukünftigen Forschungsprojekten bearbeitet werden sollte, um somit die notwendigen Voraussetzungen für eine valide und risikoregulatorisch belastbare Bewertung zu schaffen.

Insofern ist diese Studie von großem Wert auf dem Weg zu einer Risikoregulierung des Vorkommens von Antibiotikaresistenzen (Antibiotikarückstände, antibiotikaresistente Erreger, Antibiotika-Resistenzgene) in der Umwelt.

4.2 Ausblick

Umweltmonitoring hat generell eine beobachtende Funktion und sollte im Idealfall neben der Grundlagenermittlung (Datenerhebung, Trendbetrachtungen) dazu dienen, Risiken für die Umwelt im Sinne der Prävention frühzeitig zu erkennen bzw. deren Folgen abzuschätzen. So zeigt sich, dass ein orientierendes Untersuchungsprogramm sinnvoll ist, um erste Erkenntnisse zu Vorkommen und Eintragspfaden von antibiotikaresistenten Bakterien in der aquatischen Umwelt zu erlangen. Niedersachsen hat damit eine gute Grundlage für die Konzeption weiterführender Untersuchungsprogramme geschaffen. Für zukünftige Untersuchungen bedarf es jedoch zunächst der Schaffung bundeseinheitlicher Standards bzgl. der Untersuchungsmethodik und der Risikobewertung, sowohl aus Sicht des Umwelt- als auch aus Sicht des Gesundheitsschutzes.

Ohne das Vorliegen derartiger Bewertungsmaßstäbe zur Gefährdungsabschätzung können nur schwerlich nutzbringende Maßnahmen (z. B. an den Quellen) ergriffen werden und deren Wirkung – auch im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit – kaum überprüft werden. Einen wichtigen Beitrag dazu soll das noch bis dieses Jahr laufende BMBF-Verbundprojekt HyReKA liefern. Die Projektergebnisse sind daher zunächst abzuwarten. Durch die Kooperation des NLWKN mit dem Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit des Universitätsklinikums Bonn, welches das HyReKA-Projekt federführend koordiniert, wird sichergestellt, dass die in Niedersachsen erhobenen Daten direkt in die aktuellen Diskussionen zur Relevanz antibiotikaresistenter Krankheitserreger, zu Untersuchungsverfahren und den sich hieraus ableitenden risikoregulatorischen Maßnahmen zum Schutz der Umwelt einfließen und somit in den Gesamtprozess eingespeist werden.

Auch im Rahmen des HyReKA-Projektes wird derzeit von einer Bewertung und Risikobeurteilung abgesehen, da dies erst auf der Grundlage eines wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Konsenses erfolgen kann. Folglich wurden auch die hier erhobenen Daten keiner Bewertung unterzogen, um Unter- bzw. Überschätzungen von Risiken durch antibiotikaresistente Bakterien, Antibiotikarückstände und Resistenzgene zu vermeiden. Eine derartige Bewertung wird erst vorgenommen, wenn im Hinblick auf Methoden und Bewertungskriterien Maßstäbe geschaffen wurden, die wiederum Basis für Präventions- und Kontrollmaßnahmen sein können.

In diesem Zusammenhang wurde am 8. Juni 2018 – auf gemeinsame Initiative Niedersachsens und Nordrhein-Westfalens hin – auf der 90. Umweltministerkonferenz ein Beschluss zur Bewertung antibiotikaresistenter Bakterien in der Umwelt gefasst. Dieser sieht neben einer Zusammenführung der bereits in den Ländern vorliegenden Daten und Erkenntnisse vor, bei zukünftigen Untersuchungen die im Rahmen des HyReKA-Projektes

verwendeten Methoden zu verwenden, um eine gewisse Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Zusätzlich wurde es für erforderlich gehalten die Gesundheitsministerkonferenz miteinzubeziehen. Antibiotikarückstände in Gewässern sind aktuell auch Teil der Diskussion im Spurenstoff-Dialog des Bundes, an dem Niedersachsen aktiv beteiligt ist. Ergebnisse dieses gesellschaftlich breit angelegten Dialogs werden 2019 erwartet.

Der Prozess auf Bund-Länder-Ebene sollte weiter verfolgt werden. Niedersachsen unterstützt alle Anstrengungen, den leitliniengerechten Einsatz von Antibiotika sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin auf das notwendige Maß zu reduzieren (wie *Antibiotic Stewardship Programme*) werden nachdrücklich unterstützt. Auf Basis dieser Untersuchungen ist weiterhin zu belegen, in wieweit das Vorkommen von antibiotikaresistenten Bakterien und der Nachweis von Antibiotikarückständen vom Ausmaß des Antibiotikaeinsatzes abhängt und die (aquatische) Umwelt gewissermaßen ein Spiegelbild dessen darstellt. Unabhängig von der o. g. Gefährdungsabschätzung lohnt es sich, auch jetzt schon zu prüfen, an welchen Stellen der Antibiotikaeinsatz minimiert werden kann. Genau aus diesem Grund wird die gesamte Thematik und der *One-Health*-Ansatz im Rahmen der niedersächsischen Antibiotikastrategie auf interministerieller Ebene fortgeführt (Kapitel 1.1).

Abschließend ist zu erwähnen und mehrfach im Bericht hervorgehoben, dass noch eine Vielzahl an offenen, wissenschaftlichen Fragestellungen existiert und sich somit nach wie vor ein dringlicher Forschungsbedarf zu einigen – auch grundlegenden – Themen ergibt. Dies betrifft vor allem die Wechselwirkungen von Genen und Genbestandteilen multiresistenter (auch abgestorbener) Bakterien in der aquatischen Umwelt, welche noch weiter erforscht werden müssen, um Rückschlüsse auf die Wirkung beim Menschen bei fehlender direkter Exposition ziehen zu können. Des Weiteren ist derzeit noch keine konkrete Gefährdungsabschätzung möglich. Erst auf dieser Grundlage kann entschieden werden, ob und an welchen Stellen Maßnahmen ergriffen werden müssen. In diesem Zusammenhang wäre es zunächst erforderlich, Kriterien zu definieren, anhand derer beurteilt werden kann, welche Indikatoren vernünftigerweise tolerierbar sind und welche nicht. Es muss z. B. weiter untersucht werden, welche Parameter repräsentativ sind und sicher bestimmt werden können, damit diese für quantitative Aussagen/Vergleiche bzw. eine umfassende Bewertung herangezogen werden können (wie z. B. Konzentrationen oder Keimzahlen). Es ist heute z. B. noch nicht möglich zu beurteilen, welche Anzahl (fakultativ-pathogener) antibiotikaresistenter Bakterien in Gewässern als kritisch für die menschliche Gesundheit angesehen werden muss, da hierbei neben den Bakteriencharakteristika vor allem die Vulnerabilität der unterschiedlichen Personen und die Art der Exposition zu berücksichtigen sind.

Referenzen

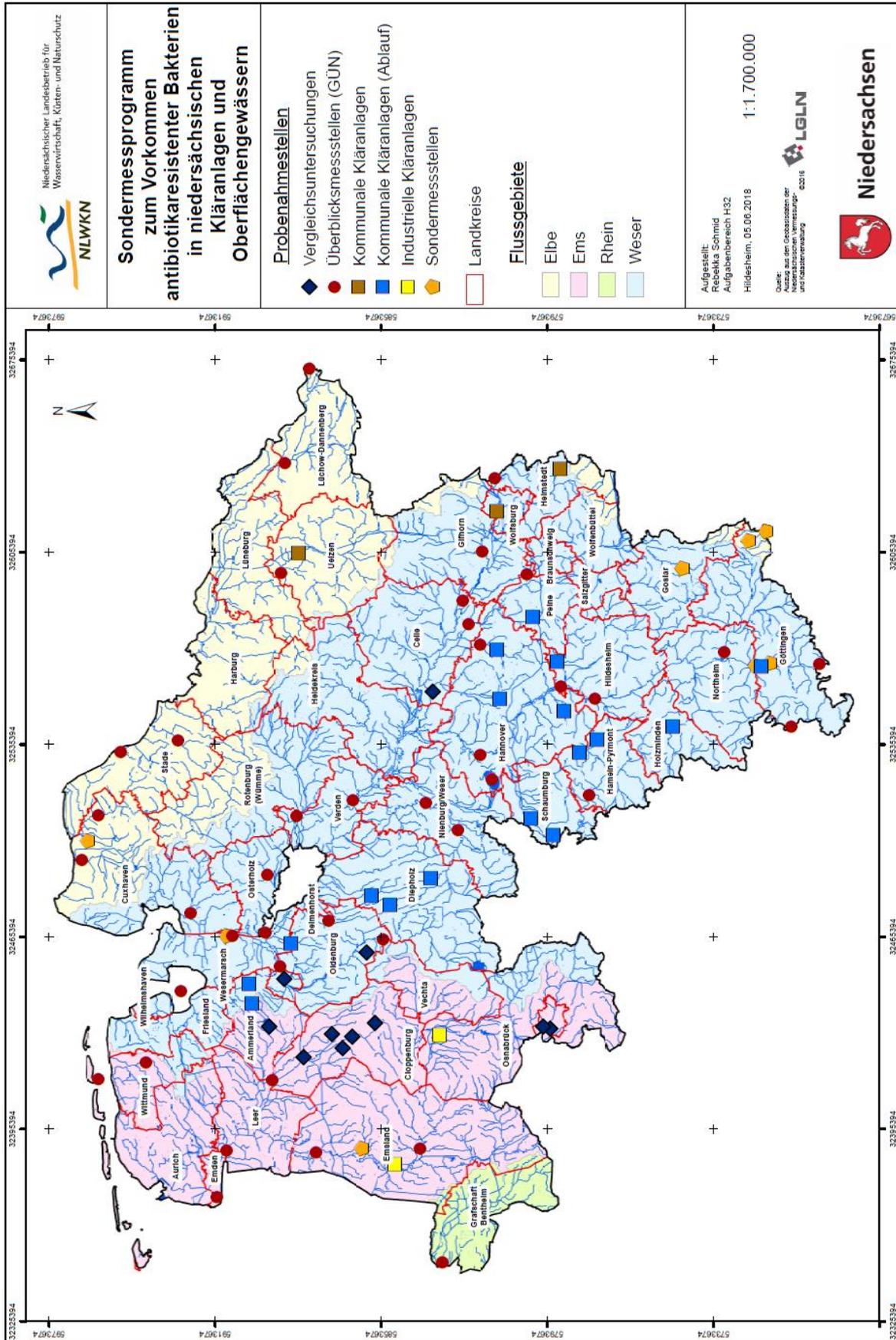
1. BMG. Gemeinsame Verantwortung der G20-Partnerländer für die globale Gesundheit. Available online: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/internationale-gesundheitspolitik/g20-gesundheit/gesundheitsministertreffen-g20.html> (accessed on 28.12.2018).
2. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available online: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed on 28.12.2018).
3. Schwartz, T.; Kohnen, W.; Jansen, B.; Obst, U. Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS Microbiol Ecol* **2003**, *43*, 325-335, doi:10.1111/j.1574-6941.2003.tb01073.x.
4. Hembach, N.; Schmid, F.; Alexander, J.; Hiller, C.; Rogall, E.T.; Schwartz, T. 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*, 1282, doi:10.3389/fmicb.2017.01282.
5. Alexander, J.; Bollmann, A.; Seitz, W.; Schwartz, T. Microbiological characterization of aquatic microbiomes targeting taxonomical marker genes and antibiotic resistance genes of opportunistic bacteria. *Sci Total Environ* **2015**, *512-513*, 316-325, doi:10.1016/j.scitotenv.2015.01.046.
6. Rizzo, L.; Manaia, C.; Merlin, C.; Schwartz, T.; Dagot, C.; Ploy, M.C.; Michael, I.; Fatta-Kassinos, D. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Sci Total Environ* **2013**, *447*, 345-360, doi:10.1016/j.scitotenv.2013.01.032.
7. Müller, H.; Sib, E.; Gajdiss, M.; Klanke, U.; Lenz-Plet, F.; Barabasch, V.; Albert, C.; Schallenberg, A.; Timm, C.; Zacharias, N., et al. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *FEMS Microbiol Ecol* **2018**, doi:10.1093/femsec/fiy057.
8. Schreiber, C.; Kistemann, T. Antibiotic resistance among autochthonous aquatic environmental bacteria. *Water Science and Technology* **2013**, *67*, 117-123.
9. Voigt, A.M.; Faerber, H.A.; Wilbring, G.; Skutlarek, D.; Felder, C.; Mahn, R.; Wolf, D.; Brossart, P.; Hornung, T.; Engelhart, S.; Exner, M.; Schmithausen, R.M. The occurrence of antimicrobial substances in toilet, sink and shower drainpipes of clinical units - a neglected source of antibiotic residues. *Journal of International Hygiene and Environmental Health* **2018**, doi:https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.013.
10. Feuerpfeil, I. Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 1999; Vol. 42, pp 37-50.
11. EU. EU Action on Antimicrobial Resistance. Available online: https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en (accessed on 28.12.2018).
12. BMG. DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Available online: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html> (accessed on 28.12.2018).
13. Exner, M.; Schwartz, T.; Schmithausen, R.; Berger, S. HyReKA-Biologische bzw. hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern. Available online: <http://www.hyreka.net/index.php?page=konzept> (accessed on 28.12.2018).
14. BMG. Die wichtigsten Begriffe zum Thema Antibiotika-Resistenzen. Available online: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/die-wichtigsten-begriffe.html> (accessed on 28.12.2018).
15. BVL. Rückstandshöchstgehalte: Listen und Rechtsgrundlagen. Available online: https://www.bvl.bund.de/DE/04_Pflanzenschutzmittel/01_Aufgaben/07_RueckstaendeHoechstgehalte/03_ListenRechtsgrundlagen/psm_Regelungen_zu_Hoehstmengen_node.html (accessed on 25.01.2019).
16. NRZ. Frequently asked questions (FAQ) - Gramnegative Krankenhausreger. Available online: http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/nrz_FAQs.html (accessed on 25.01.2019).
17. Bush, K.; Jacoby, G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**, *54*, 969-976, doi:10.1128/AAC.01009-09.
18. Nordmann, P.; Naas, T.; Poirel, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* **2011**, *17*, 1791-1798, doi:10.3201/eid1710.110655.
19. Martínez, J.L.; Coque, T.M.; Baquero, F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat Rev Microbiol* **2015**, *13*, 116-123, doi:10.1038/nrmicro3399.

20. WHO; Bennett, S.; Jasarevic, T. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. Available online: <https://www.who.int/en/news-room/detail/06-06-2017-who-updates-essential-medicines-list-with-new-advice-on-use-of-antibiotics-and-adds-medicines-for-hepatitis-c-hiv-tuberculosis-and-cancer> (accessed on 28.12.2018).
21. Exner, M.; Schmithausen, R.; Schreiber, C.; Bierbaum, G.; Parcina, M.; Engelhart, S.; Kistemann, T.; Sib, E.; Walger, P.; Schwartz, T. 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. *Hyg Med* **2018**, *43*, D46-D54.
22. [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **2012**, *55*, 1311-1354, doi:10.1007/s00103-012-1549-5.
23. RKI. [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **2012**, *55*, 1311-1354, doi:10.1007/s00103-012-1549-5.
24. D'Costa, V.M.; King, C.E.; Kalan, L.; Morar, M.; Sung, W.W.; Schwarz, C.; Froese, D.; Zazula, G.; Calmels, F.; Debryne, R., et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* **2011**, *477*, 457-461, doi:10.1038/nature10388.
25. meduplus. Neue RKI-Empfehlungen zum Umgang mit VRE Available online: <https://www.meduplus.de/blog/vancomycin-resistenten-enterokokken-vre/> (accessed on 28.12.2018).
26. Bhullar, K.; Waglechner, N.; Pawlowski, A.; Koteva, K.; Banks, E.D.; Johnston, M.D.; Barton, H.A.; Wright, G.D. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* **2012**, *7*, e34953, doi:10.1371/journal.pone.0034953.
27. Westphal-Settele, K.; Konradi, S.; Balzer, F.; Schönfeld, J.; Schmithausen, R. [The environment as a reservoir for antimicrobial resistance : A growing problem for public health?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **2018**, *61*, 533-542, doi:10.1007/s00103-018-2729-8.
28. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. PharmNet. Das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder. Available online: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html> (accessed on 28.12.2018).
29. BVL; PEG. GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)* **2016**, 196, doi:ISBN 978-3-9818383-0-5.
30. DIMDI. ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD 2018. Available online: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arsneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2018.pdf> (accessed on 28.12.2018).
31. Löscher, W.; Richter, A.; Potschka, H. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, 9 ed.; Thieme Verlag GmbH: 2014.
32. BVL. Erneut weniger Antibiotika an Tierärzte abgegeben, Erscheinungsdatum 13.09.2017. *Pressemitteilung Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* **2017**.
33. Berkner, S.; Konradi, S.; Schonfeld, J. Antibiotic resistance and the environment--there and back again: Science & Society series on Science and Drugs. *EMBO Rep* **2014**, *15*, 740-744, doi:10.15252/embr.201438978.
34. Kümmerer, K. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I. *Chemosphere* **2009**, *75*, 417-434, doi:10.1016/j.chemosphere.2008.11.086.
35. Kümmerer, K. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part II. *Chemosphere* **2009**, *75*, 435-441, doi:10.1016/j.chemosphere.2008.12.006.
36. Hirsch, R.; Ternes, T.; Haberer, K.; Kratz, K.L. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci Total Environ* **1999**, *225*, 109-118.
37. Watkinson, A.J.; Murby, E.J.; Kolpin, D.W.; Costanzo, S.D. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. *Sci Total Environ* **2009**, *407*, 2711-2723, doi:10.1016/j.scitotenv.2008.11.059.
38. GERMAP. *Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*; 2017, 2015.

39. Allen, H.K.; Donato, J.; Wang, H.H.; Cloud-Hansen, K.A.; Davies, J.; Handelsman, J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* **2010**, *8*, 251-259, doi:10.1038/nrmicro2312.
40. Manaia, C.M. Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. *Trends Microbiol* **2017**, *25*, 173-181, doi:10.1016/j.tim.2016.11.014.
41. Aminov, R.I. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol* **2009**, *11*, 2970-2988, doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x.
42. Woolhouse, M.; Ward, M.; van Bunnik, B.; Farrar, J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2015**, *370*, 20140083, doi:10.1098/rstb.2014.0083.
43. Hauri, A.M.; Kaase, M.; Hunfeld, K.-P.; Heinmüller, P.; Imirzalioglu, C.; Wichelhaus, T.A.; Heudorf, U.; Bremer, J.; Wirtz, A. Meldepflicht für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger: eine Public Health-Priorität? *Hygiene und Medizin* **2015**, *40*.
44. Heudorf, U.; Büttner, B.; Hauri, A.M.; Heinmüller, P.; Hunfeld, K.P.; Kaase, M.; Kleinkauf, N.; Albert-Braun, S.; Tessmann, R.; Kempf, V.A. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria - analysis of the data obtained through a mandatory reporting system in the Rhine-Main region, Germany, 2012-2015. *GMS Hyg Infect Control* **2016**, *11*, Doc10, doi:10.3205/dgkh000270.
45. RKI. IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung: Zur Umsetzung der neuen Meldepflichten. Available online: <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2016-026> (accessed on
46. Tiehms, A.; Stieber, M.; Stoll, C.; Rohms, H.-P.; Schumacher, V.; Binder, T. Bedeutung von Antibiotikaresistenzen für die Rohwasserqualität. *energie/wasser-praxis* **2006**, *12*, 12-13.
47. Bengtsson-Palme, J.; Larsson, D.G. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int* **2016**, *86*, 140-149, doi:10.1016/j.envint.2015.10.015.
48. Katz, S.E. Antimicrobial residues and resistant organisms: Their occurrence, significance, and stability. *National Academic Press, National Research Council* **1980**.
49. Grabow, W.O.K.; Prozesky, O.W. Drug resistance of coliform bacteria in hospital and city sewage. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1973**, *3*, 175-180.
50. RKI. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* **2014**, *57*, 696-732, doi:DOI 10.1007/s00103-014-1980-x.
51. RKI. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt* **2018**, *61*, 1310-1361, doi:<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2811-2>.
52. Ho, J.; Seidel, M.; Niessner, R.; Eggers, J.; Tiehms, A. Long amplicon (LA)-qPCR for the discrimination of infectious and noninfectious phix174 bacteriophages after UV inactivation. *Water Res* **2016**, *103*, 141-148, doi:10.1016/j.watres.2016.07.032.
53. Stange, C.; Tiehms, A. Neueste Erkenntnisse zu Antibiotikaresistenzen im Wasser. In Proceedings of Impuls zu aktuellen Wasserthemen - 23. TZW-Kolloquium; pp. 137-151.
54. Stange, C.; Tiehms, A. Antibiotika-resistente Bakterien und Antibiotika-Resistenzgene in Rohwässern. In Proceedings of 27. Trinkwasserkolloquium, Dresden.
55. Tetzlaff, B. Belastung der Fließgewässer Niedersachsens mit Human-Pharmaka. In: Forschungsvorhaben im Auftrag des NLWKN, T/Z1015.03.15, Laufzeit 01.07.2015 - 30.06.2016, NLWKN Forschungszentrum Jülich, Institut für Bio- und Geowissenschaften: 2016.
56. Steffen, D. Untersuchung niedersächsischer Oberflächengewässer auf bestimmte Humanarzneimittel (Carbamazepin, Diclofenac und Sulfamethoxazol). 2013.

Anlagen

Anlage 1: Übersichtskarte mit allen Messstellen des Umweltsondermessprogramms



Anlage 2: Untersuchte chemische Verbindungen (Antibiotikarückstände)

Tabelle A1: Auflistung der untersuchten chemischen Verbindungen (BG = Bestimmungsgrenze, PNEC = Predicted no effect concentration [47]) in ng/L)

Nr.	Antibiotikum	BG in ng/L	PNEC in ng/L
1	Amoxicillin	50	250
2	Ampicillin	200	250
3	Azithromycin	50	250
4	Benzylpenicillin	50	250
5	Cefaclor	50	500
6	Cefotaxim	50	125
7	Ceftazidim	100	500
8	Cefuroxim	200	500
9	Chlortetracyclin	200	-
10	Ciprofloxacin	200	64
11	Clarithromycin	50	250
12	Clindamycin	20	1.000
13	Cloxacillin	20	125
14	Dicloxacillin	20	-
15	Doxycyclin	200	2.000
16	Enrofloxacin	200	64
17	Erythromycin	20	1.000
18	Erythromycin,-Dehydrato	20	-
19	Flucloxacillin	20	-
20	Linezolid	100	8.000
21	Meropenem	200	64
22	Methicillin	10	-
23	Metronidazol	100	125
24	Mezlocillin	20	-
25	Moxifloxacin	200	125
26	Nafcillin	20	-
27	Ofloxacin	200	500
28	Oxacillin	10	1.000
29	Oxytetracyclin	200	500
30	Phenoxymethylpenicillin	20	64
31	Piperacillin	100	500
32	Roxithromycin	50	1.000
33	Spiramycin	100	500
34	Sulfachlorpyridazin	50	-
35	Sulfadiazin	100	-
36	Sulfadimethoxin	50	-
37	Sulfadimidin	20	-
38	Sulfadoxin	50	-
39	Sulfaethoxypyridazin	50	-
40	Sulfamerazin	50	-

Nr.	Antibiotikum	BG in ng/L	PNEC in ng/L
41	Sulfamethoxazol	20	16.000
42	Sulfamethoxazol-N4-Acetyl	100	-
43	Sulfamethoxypyridazin	10	-
44	Sulfathiazol	100	-
45	Tetracyclin	200	1.000
46	Trimethoprim	20	500
47	Tylosin	50	4.000
48	Vancomycin	100	8.000

Anlage 3: Untersuchte Resistenzgene

A 3.1 Untersuchte Resistenzgene mittels qPCR

Serin beta-Lactamasen:

KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
IMI	Imipenemase
SME	<i>Serratia marcescens</i> Enzym
OXA 23, 24, 48 like, 48, 51, 58	Oxacillinasen

Metallo beta-Lactamasen:

VIM	Verona Integron Metallo beta-Lactamase
NDM	Neu-Dehli Metallo beta-Lactamase
IMP	Imipenemase
SPM	Sao Paulo Metallo beta-Lactamase
GIM	German Imipenemase
SIM	Seoul Imipenemase

Colistin Resistenz:

<i>mcr-1</i> und 2	Mobile Colistin Resistenzgene
--------------------	-------------------------------

Anlage 4: Ergebnissteckbriefe

Auf den folgenden Seiten sind die detaillierten Ergebnisse messstellenbezogen und gemäß der Kategorien des Monitoringkonzeptes (Kapitel 1.3.1) geordnet in Form von einseitigen Ergebnissteckbriefen dargestellt.

A 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse nach Probenahmestellen gemäß NLWKN-Monitoringkonzept

Tabelle A2: Zusammenfassung der Ergebnisse nach Probennummern. Antibiotika = Anzahl der in der Probe bestimmbarer Antibiotikarückstände (n.b. = nicht bestimmt); MRSA = Anzahl der MRSA-Isolate; VRE = Anzahl der VRE-Isolate, 3MRGN = Anzahl der 3MRGN-Isolate, 4MRGN = Anzahl der 4MRGN-Isolate, Colistin = Anzahl der Isolate phänotypisch Colistin-resistenter, kulturell gewachsener Bakterien (s.a. Kapitel 3.1.5), Resistenzgene = Anzahl unterschiedlicher, in der nativen Probe bestimmten Resistenzgene.

Nr.	Chemie	Kulturverfahren (Anzahl Isolate)					Molekularbiologie
	Antibiotika	MRSA	VRE	3MRGN	4MRGN	Colistin	Anzahl Resistenzgene
Messstellen der TV-Berichterstattung							
1	2	-	-	4	-	-	-
2	n.b.	-	-	2	-	-	1
3	-	-	-	-	-	-	-
4	n.b.	-	-	-	-	-	1
5	2	-	-	-	-	-	1
6	n.b.	-	-	-	-	-	1
7	-	-	-	-	-	-	-
8	n.b.	-	-	-	-	-	1
9	-	-	-	-	-	-	-
10	n.b.	-	-	-	-	-	1
11	2	-	-	-	-	-	-
12	n.b.	-	-	-	-	-	2
13	3	-	1	2	-	-	3
14	n.b.	-	-	2	-	-	2
15	-	-	-	1	-	-	1
16	n.b.	-	-	1	-	-	1
17	2	-	-	-	-	-	-
18	n.b.	-	-	-	-	-	-
19	9	-	-	5	-	2	11
20	1	-	-	1	-	-	-
21	n.b.	-	-	1	-	-	4
Fließgewässer							
22	1	-	-	-	-	-	-
23	-	-	1	1	-	-	-
24	-	-	1	1	-	-	4
25	1	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	1	-	-	2
29	2	-	-	-	-	-	1

Nr.	Chemie	Kulturverfahren (Anzahl Isolate)					Molekularbiologie
	Antibiotika	MRSA	VRE	3MRGN	4MRGN	Colistin	Anzahl Resistenzgene
30	1	-	-	-	-	-	-
31	2	-	-	-	-	-	1
32	1	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-
34	1	-	-	1	-	-	1
35	1	-	-	-	-	-	-
36	1	-	-	1	-	-	-
37	1	-	-	-	-	-	-
38	1	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	1	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-
41	1	-	-	-	-	-	-
42	1	-	-	-	-	-	-
43	2	-	-	-	-	-	-
44	2	-	1	1	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-
46	1	-	-	1	-	-	-
47	1	-	-	-	1	1	-
48	1	-	1	1	1	-	-
49	1	-	1	-	-	-	-
50	1	-	-	1	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	2	2	-	-	3
53	1	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	1
55	2	-	-	-	-	-	-
56	1	-	-	-	-	-	1
57	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	2
59	1	-	-	-	-	-	-
Seen							
60	-	-	-	-	-	-	-
Küstengewässer							
61	-	-	-	-	-	-	-
62	-	-	-	-	-	-	-
Kläranlagendetailuntersuchungen							
63	-	-	2	2	-	-	-
64	11	-	1	2	-	-	13
65	n.b.	-	-	-	-	-	4
66	13	-	2	-	-	-	2
67	4	-	2	-	-	-	1
68	1	-	-	-	-	-	-
69	12	-	1	2	-	-	7
70	n.b.	-	2	2	-	-	5
71	10	-	2	3	-	-	-
72	1	-	-	1	-	-	-

Nr.	Chemie	Kulturverfahren (Anzahl Isolate)					Molekularbiologie
	Antibiotika	MRSA	VRE	3MRGN	4MRGN	Colistin	Anzahl Resistenzgene
73	-	-	-	-	-	-	-
74	12	-	1	2	-	-	6
75	n.b.	-	-	1	-	-	3
76	12	-	-	2	-	-	2
77	9	-	-	-	-	-	-
78	3	-	-	-	-	-	-
79	-	-	-	1	-	1	2
80	n.b.	-	-	-	-	-	1
81	1	-	-	1	-	-	-
82	3	-	-	-	-	-	-
83	-	-	-	1	-	-	2
84	9	-	-	3	-	-	10
85	n.b.	-	-	1	-	-	4
86	3	-	-	-	-	-	3
87	2	-	-	1	-	-	3
Kläranlagenabläufe							
88	7	-	-	1	-	-	1
89	9	-	1	2	-	1	-
90	9	-	1	1	-	-	1
91	4	-	-	1	-	-	-
92	6	-	1	2	-	-	-
93	11	-	1	1	-	-	-
94	11	-	2	3	-	-	-
95	9	-	1	-	-	-	-
96	7	-	-	1	-	-	-
97	9	-	-	-	-	-	-
98	7	-	1	1	-	-	1
99	8	-	-	2	-	1	2
100	7	-	-	1	-	-	3
101	5	-	1	4	-	-	2
102	7	-	2	2	-	-	-
103	8	-	-	3	-	-	3
104	8	-	-	2	-	-	1
Messstellen zum möglichen Einfluss der Landwirtschaft							
105	-	-	-	-	-	-	2
106	1	-	-	-	-	-	1
107	-	-	-	-	-	-	-
Hintergrundmessstellen							
108	-	-	-	-	-	-	-
109	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	-	-	-	-	1
Zusatzmessstellen zum möglichen Einfluss von Kläranlagen							
111	1	-	1	-	-	-	-
112	-	-	1	-	-	-	1

A 4.2 Messstellen der TV-Berichterstattung

1 - Hunte/Oldenburg (unterhalb KA Oldenburg) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l) und Clindamycin (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)
zwei verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

2 - Hunte/Oldenburg (unterhalb KA Oldenburg) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: OXA 48 like

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

3 - Zwischenahner Meer/Rostrup (Badestelle) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

4 - Zwischenahner Meer/Rostrup (Badestelle) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

5 - Soeste/Friesoythe (unterhalb Industrie-KA) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfadiazin (2.30 µg/l) und Trimethoprim (0.78 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

6 - Soeste/Friesoythe (unterhalb Industrie-KA) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

Sonstige Befunde:

Escherichia coli ST10

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex ST744

7 - Markhauser Moorgraben/Markhausen - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

8 - Markhauser Moorgraben/Markhausen - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: VIM

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

9 - Namenloser Bach/Bösel - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

10 - Namenloser Bach/Bösel - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesens Resistenzgene: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

11 - Thülsfelder Talsperre/Petersfeld (Badestelle) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.06 µg/l) und Clindamycin (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

Sonstige Befunde:

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex ST70

12 - Thülsfelder Talsperre/Petersfeld (Badestelle) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: VIM und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

13 - Soeste/Cloppenburg (unterhalb KA Cloppenburg) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.11 µg/l), Clindamycin (0.03 µg/l) und Trimethoprim (0.07 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

- MRSA:** nicht nachweisbar
- VRE:** *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
- MRGN-Isolate:** *Escherichia coli* (3MRGN, ST1303)
Citrobacter werkmanii (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: OXA 48, OXA48 like und OXA 58.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

14 - Soeste/Cloppenburg (unterhalb KA Cloppenburg) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Klebsiella oxytoca* (3MRGN, nächste ST Typen: ST43 und ST144)

Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: OXA 48 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

15 - Brookbäke/Wildeshausen (unterhalb Industrie-KA) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: *mcr*

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

16 - Brookbäke/Wildeshausen (unterhalb Industrie-KA) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene: *mcr*

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

17 - Aller/Wietze (unterhalb Wietzemündung) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.07 µg/l) und Clindamycin (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

18 - Aller/Wietze (unterhalb Wietzemündung) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

19 - Kanalisation Osnabrück (unterhalb eines Krankenhauses)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Ciprofloxacin (29.00 µg/l), Clarithromycin (8.40 µg/l), Clindamycin (0.15 µg/l), Metronidazol (17.00 µg/l), Ofloxacin (1.20 µg/l), Sulfamethoxazol (0.51 µg/l), Trimethoprim (0.40 µg/l), Vancomycin (2.60 µg/l) und N-Acetylsulfamethoxazol (0.70 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Enterobacter cloacae* complex (3MRGN und Colistin Resistenz nachgewiesen)

Enterobacter cloacae complex (3MRGN)

Citrobacter braakii (3MRGN)

Citrobacter freundii (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: KPC, OXA 48, OXA 48 like, VIM, OXA 24, GIM und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: OXA 58, OXA 40, VIM, OXA 48 und *mcr-1*

Nachgewiesene Resistenzgene mittels in-house PCR: CTX-M und TEM

20 - Hase/Osnabrück (unterhalb KA Osnabrück-Eversburg) - Wasser

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

21 - Hase/Osnabrück (unterhalb KA Osnabrück-Eversburg) - Sediment

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48, OXA 48 like, OXA 58 und VIM

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

A 4.3 Gewässeruntersuchungen an Überblicksmessstellen

A 4.3.1 Fließgewässer

22 - Elbe/Schnackenburg (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.07 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

23 - Jeetzel/Seerau (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

24 - Ilmenau/Bienenbüttel (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Klebsiella oxytoca* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: NDM, OXA 48 like, OXA 48 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

25 - Elbe/Grauerort (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.05 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

26 - Oste/Oberndorf (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

27 - Lühe-Aue/Daudieck (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

28 - Medem/Otterndorf (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like, OXA 48

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

29 - Hase/Bokeloh (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l) und Sulfadimidin (0.13 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

30 - Ems/Herbrum (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.05 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

31 - Barsseler Tief/Detern-Scharrel (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.02µg/l) und Amoxicillin (0.11 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

32 - Ems/Gandersum (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.06 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

33 - Knockster Tief/Buntelsweg (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

34 - Harle/Nenndorf (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefund (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

35 - Weser/HemelIn (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

36 - Weser/Hessisch Oldendorf (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

37 - Große Aue/Steierberg (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

38 - Weser/Drakenburg (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

39 - Aller/Grafhorst (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

40 - Ise/Gifhorn (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

41 - Oker/Groß Schwülper (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

42 - Aller/Langlingen (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

43 - Fuhse/Wathlingen (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.07 µg/l) und Clindamycin (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

44 - Neue Aue/Ehlershausen (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.06 µg/l) und Amoxicillin (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

45 - Leine/Reckershausen (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

46 - Rhume/Northeim (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.03.µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Enterobacter cloacae* complex (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

47 - Leine/Poppenburg (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (Colistin Resistenz nachgewiesen)

Escherichia coli (4MRGN, KPC Carbapenemase nachgewiesen; ST2967)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

48 - Innerste/Sarstedt (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Enterobacter cloacae complex (4MRGN; VIM Carbapenemase nachgewiesen, nächster ST-Typ: ST1050)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

49 - Leine/Neustadt am Rübberge (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

50 - Aller/Verden (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

51 - Delme/Holzkamp (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

52 - Wümme-Nordarm/Ottersberg (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)

Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgenen mittels isothermer PCR: IMP

53 - Weser/Farge (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

54 - Hunte/Colnrade (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

55 - Hunte/Reithörne (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l) und Clindamycin (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

56 - Weser/Brake (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04.µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

57 - Hamme/Tietjens Hütte (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

58 - Lune/Stotel (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: VIM und OXA 48

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

59 - Vechte/Laar (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

60 - Steinhuder Meer/Seemitte (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

61 - Nordsee/Otzumer Balje (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

62 - Jadebusen/Leuchtturm Arngast (Überblicksmessstelle)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

A 4.4 Kläranlagenuntersuchungen

A 4.4.1 Kläranlagendetailuntersuchungen

63 - Ilmenau/Bad Bevensen (oberhalb KA Medingen)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

64 - Kläranlage Medingen (Zulauf)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.60 µg/l), Ciprofloxacin (0.52 µg/l), Clarithromycin (0.10 µg/l), Clindamycin (0.15 µg/l), Erythromycin (0.06 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.09 µg/l), Linezolid (0.25 µg/l), Piperacillin (0.76 µg/l), Sulfamethoxazol (0.45 µg/l), Trimethoprim (0.09 µg/l) und Vancomycin (0.48 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

- MRSA:** nicht nachgewiesen
- VRE:** *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
- MRGN-Isolate:** *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)
Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: KPC, VIM, NDM, SPM, GIM, OXA 24, OXA 48 like, OXA 48, OXA 58 und *mcr*

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: NDM, OXA 40 und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels in-house PCR: CTX-M und TEM

65 - Kläranlage Medingen (Klärschlamm)

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen.

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: GIM, OXA 24, OXA 48 like und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: OXA 58

66 - Kläranlage Medingen (Ablauf in Ilmenau)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.49 µg/l), Ciprofloxacin (8.80 µg/l), Clarithromycin (0.12 µg/l), Clindamycin (0.04 µg/l), Linezolid (0.28 µg/l), Metronidazol (0.20 µg/l), Moxifloxacin (0.34 µg/l), Ofloxacin (0.45 µg/l), Piperacillin (0.39 µg/l), Sulfamethoxazol (0.70 µg/l), N-Acetylsulfamethoxazol (1.30 µg/l), Trimethoprim (0.10 µg/l) und Vancomycin (0.86 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen
VRE: zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

67 - Ilmenau/Bad Bevensen (unterhalb KA Medingen)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen Azithromycin (0.07 µg/l), Clindamycin (0.02 µg/l), Piperacillin (0.13 µg/l) und Sulfamethoxazol (0.08 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

68 - Aller/Wolfsburg (oberhalb KA Wolfsburg)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamthoxazol (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

69 - Kläranlage Wolfsburg (Zulauf)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.26 µg/l), Ciprofloxacin (1.61 µg/l), Clarithromycin (0.13 µg/l), Erythromycin (0.06 µg/l), Metronidazol (0.13 µg/l), Ofloxacin (2.20 µg/l), Roxithromycin (0.11 µg/l), Sulfamethoxazol (0.59 µg/l), N-Acetylsulfamethoxazol (1.10 µg/l), Sulfathiazol (0.34 µg/l), Tetracyclin (0.27 µg/l) und Trimethoprim (0.22 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)
Klebsiella pneumoniae (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: VIM, GIM, OXA 24, OXA 48 like, OXA 48, OXA 58 und mcr

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: OXA 58

70 - Kläranlage Wolfsburg (Klärschlamm)

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen.

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Klebsiella oxytoca (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: SPM, OXA 24, OXA 48 like und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: IMP

71 - Kläranlage Wolfsburg (Ablauf in Aller)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.41 µg/l), Ciprofloxacin (0.25 µg/l), Clarithromycin (0.09 µg/l), Clindamycin (0.18 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.05 µg/l), Ofloxacin (0.63 µg/l), Roxithromycin (0.11 µg/l), Sulfamethoxazol (0.22 µg/l) und Trimethoprim (0.15 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

- MRSA:** nicht nachgewiesen
- VRE:** zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
- MRGN-Isolate:** *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)
Escherichia coli (3MRGN)
Klebsiella oxytoca (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

72 - Aller/Wolfsburg (unterhalb KA Wolfsburg)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen Sulfamethoxazol (0.02 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

73 - Mühlengraben/Helmstedt (oberhalb KA Helmstedt)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

74 - Kläranlage Helmstedt (Zulauf)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.22 µg/l), Ceftazidim (0.38 µg/l), Cefuroxim (1.00 µg/l), Ciprofloxacin (3.90 µg/l), Clarithromycin (0.42 µg/l), Erythromycin (0.09 µg/l), Metronidazol (0.42 µg/l), Ofloxacin (3.60 µg/l), Piperacillin (0.53 µg/l), Sulfamethoxazol (0.94 µg/l), N-Acetylsulfamethoxazol (1.81 µg/l) und Trimethoprim (0.54 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)
Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: VIM, GIM, OXA 24, OXA 48 like, OXA 48 und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: OXA 58

75 - Kläranlage Helmstedt (Klärschlamm)

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen.

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: VIM, OXA 48 like und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

76 - Kläranlage Helmstedt (Ablauf in Mühlengraben)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.47 µg/l), Ciprofloxacin (0.43 µg/l), Clarithromycin (0.39 µg/l), Clindamycin (0.09 µg/l), Erythromycin (0.11 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.05 µg/l), Metronidazol (0.33 µg/l), Ofloxacin (0.76 µg/l), Piperacillin (1.40 µg/l), Sulfamethoxazol (0.38 µg/l), N-Acetylsulfamethoxazol (0.68 µg/l) und Trimethoprim (0.54 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen
VRE: nicht nachgewiesen
MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: VIM und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

77 - Mühlengraben/Helmstedt (unterhalb KA Helmstedt)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.28 µg/l), Clarithromycin (0.33 µg/l), Clindamycin (0.09 µg/l), Erythromycin (0.07 µg/l), Metronidazol (0.16 µg/l), Piperacillin (0.62 µg/l), Sulfamethoxazol (0.29 µg/l), N-Acetylsulfamethoxazol (0.47 µg/l) und Trimethoprim (0.26 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

78 - Ems/Haren (oberhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefund (>BG) für die Verbindungen: Clindamycin (0.02 µg/l), Sulfamethoxazol (0.05 µg/l) und Sulfadimidin (0.08 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

79 - Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh (Zulauf)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN und Colistin-Resistenz, Colistin-Resistenzgen *mcr-1* nachgewiesen, ST280)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: *mcr*.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

Nachgewiesene Resistenzgene mittels in-house PCR: CTX-M

80 - Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh (Klärschlamm)

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: *mcr*.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

81 - Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh (Ablauf in Ems)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Tylosin (0.20 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

82 - Ems/Haren (unterhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Kleinvieh)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Clindamycin (0.02 µg/l), Sulfamethoxazol (0.05 µg/l) und Sulfadimidin (0.08 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

83 - Grother Kanal/Badbergen (oberhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

84 - Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh (Zulauf)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Amoxicillin (0.44 µg/l), Azithromycin (0.06 µg/l), Ciprofloxacin (0.74 µg/l), Clarithromycin (0.53 µg/l), Clindamycin (0.24 µg/l), Ofloxacin (0.65 µg/l), Sulfamethoxazol (1.60 µg/l), N-Acetylsulfamethoxazol (2.10 µg/l) und Trimethoprim (0.50 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)

zwei verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: VIM, GIM, OXA23, OXA 24, OXA 48 like, OXA 48, OXA 51, OXA 58 und *mcr*

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels in-house PCR: CTX-M

85 - Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh (Klärschlamm)

Wasserchemische Analysen:

Keine Analysen.

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like, OXA 48 und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: IMP

86 - Kläranlage Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh (Ablauf in Grother Kanal)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.05 µg/l), Clindamycin (0.09 µg/l) und Sulfamethoxazol (0.11 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like, OXA 48 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

87 - Grother Kanal/Badbergen (unterhalb KA Fleischverarbeitende Industrie - Großvieh)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.05 µg/l) und Clindamycin (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48, OXA 48 like und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

88 - Kläranlage Algermissen (Ablauf in Alpebach)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.40 µg/l), Clindamycin (0.04 µg/l), Erythromycin (0.17 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.17 µg/l), Roxithromycin (0.06 µg/l), Sulfamethoxazol (0.15 µg/l) und Trimethoprim (0.14 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen
VRE: nicht nachgewiesen
MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: KPC

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

89 - Kläranlage Bad Münde (Ablauf in Hamel)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.34 µg/l), Ciprofloxacin (0.28 µg/l), Clindamycin (0.07 µg/l), Clarithromycin (0.07 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.15 µg/l), Ofloxacin (0.31 µg/l), Sulfamethoxazol (0.49 µg/l) und Trimethoprim (0.18 µg/l).

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Enterobacter kobei* (3MRGN und Colistin Resistenz nachgewiesen)

Pseudomonas aeruginosa (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

90 - Kläranlage Bennigsen (Ablauf in Hüpeder Bach)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.08 µg/l), Clindamycin (0.09 µg/l), Clarithromycin (0.06 µg/l), Erythromycin (0.28 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.09 µg/l), Metronidazol (0.17 µg/l), Roxithromycin (0.06 µg/l), Sulfamethoxazol (0.48 µg/l) und Trimethoprim (0.24 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

91 - Kläranlage Bückeberg (Ablauf in Schlossbach/Bückeberger Aue)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefund (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.15 µg/l), Clindamycin (0.05 µg/l)
Ofloxacin (0.22 µg/l) und Sulfamethoxazol (0.06 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

92 - Kläranlage Burgdorf (Ablauf in Burgdorfer Aue)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.12 µg/l), Ciprofloxacin (0.26 µg/l), Clindamycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.07 µg/l), Sulfamethoxazol (0.09 µg/l) und Trimethoprim (0.10 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)
Citrobacter freundii (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

93 - Kläranlage Copenbrügge (Ablauf in Copenbrügger Bach/Gelbbach)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.41 µg/l), Ciprofloxacin (0.69 µg/l), Clindamycin (0.11 µg/l), Clarithromycin (0.13 µg/l), Erythromycin (0.16 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.29 µg/l), Metronidazol (0.10 µg/l), Ofloxacin (0.67 µg/l), Sulfamethoxazol (0.63 µg/l), Trimethoprim (0.13 µg/l) und Vancomycin (0.35 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachweisbar
VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

94 - Kläranlage Langenhagen (Ablauf in Flussgraben)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.76 µg/l), Ciprofloxacin (0.27 µg/l), Clindamycin (0.12 µg/l), Clarithromycin (0.18 µg/l), Erythromycin (0.07 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.05 µg/l), Ofloxacin (0.39 µg/l), Piperacillin (0.17 µg/l), Roxithromycin (0.06 µg/l), Sulfamethoxazol (0.37 µg/l) und Trimethoprim (0.22 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

- MRSA:** nicht nachgewiesen
- VRE:** zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
- MRGN-Isolate:** *Klebsiella pneumoniae* (3MRGN)
Citrobacter freundii (3MRGN)
Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

95 - Kläranlage Stadtoldendorf (Ablauf in Forstbach)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.45 µg/l), Ciprofloxacin (0.21 µg/l), Clindamycin (0.12 µg/l), Clarithromycin (0.09 µg/l), Erythromycin (0.06 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.17 µg/l), Roxithromycin (0.09 µg/l), Sulfamethoxazol (0.41 µg/l) und Trimethoprim (0.18 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

96 - Kläranlage Volksdorf (Ablauf in Gehle)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.28 µg/l), Clindamycin (0.08 µg/l), Clarithromycin (0.07 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.06 µg/l), Ofloxacin (0.34 µg/l), Sulfamethoxazol (0.25 µg/l) und Trimethoprim (0.07 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

97 - Kläranlage Peine (Ablauf in Fuhse)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.36 µg/l), Clindamycin (0.14 µg/l), Clarithromycin (0.30 µg/l), Erythromycin (0.08 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.09 µg/l), Ofloxacin (0.23 µg/l), Roxithromycin (0.14 µg/l), Sulfamethoxazol (0.44 µg/l) und Trimethoprim (0.16 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

98 - Kläranlage Bovenden (Ablauf in Weende)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.51 µg/l), Ciprofloxacin (0.59 µg/l), Clindamycin (0.03 µg/l), Clarithromycin (0.09 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Sulfamethoxazol (0.42 µg/l) und Trimethoprim (0.13 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

99 - Kläranlage Bassum (Ablauf in Klosterbach)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.28 µg/l), Clindamycin (0.11 µg/l), Clarithromycin (0.11 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.10 µg/l), Roxithromycin (0.07 µg/l), Sulfamethoxazol (0.54 µg/l) und Trimethoprim (0.24 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Citrobacter freundii* (3MRGN)

Escherichia coli (3MRGN)

Enterobacter cloacae complex (Colistin Resistenz nachgewiesen)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 24 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

100 - Kläranlage Sulingen (Ablauf in Sule)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.31 µg/l), Clindamycin (0.16 µg/l), Clarithromycin (0.06 µg/l), Erythromycin (0.08 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.10 µg/l), Sulfamethoxazol (0.31 µg/l) und Trimethoprim (0.12 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like, OXA 48 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

101 - Kläranlage Twistring (Ablauf in Delme)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.81 µg/l), Clindamycin (0.25 µg/l), Erythromycin (0.06 µg/l), Sulfamethoxazol (0.19 µg/l) und Trimethoprim (0.07 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: vier verschiedene *Escherichia coli* (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 24 und OXA 58

Nachgewiesene Resistenzgene mittels isothermer PCR: OXA 58

102 - Kläranlage Hude (Ablauf in Berne)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.11 µg/l), Clindamycin (0.17 µg/l), Clarithromycin (0.29 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.15 µg/l), Sulfamethoxazol (0.07 µg/l) und Trimethoprim (0.26 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

- MRSA:** nicht nachgewiesen
- VRE:** zwei verschiedene *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)
- MRGN-Isolate:** *Escherichia coli* (3MRGN)
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

103 - Kläranlage Rastede (Ablauf in Hankhauser Bäche/Geestrandtief)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.48 µg/l), Clindamycin (0.07 µg/l), Clarithromycin (0.30 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.05 µg/l), Sulfadimidin (0.93 µg/l), Sulfamethoxazol (0.13 µg/l) und Trimethoprim (0.20 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: zwei verschiedene *Raoultella ornithinolytica* (3MRGN)
Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like, OXA 48 und OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

104 - Kläranlage Wiefelstede-Bäke (Ablauf in Rehorner Bäke)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Azithromycin (0.48 µg/l), Clindamycin (0.16 µg/l), Clarithromycin (0.24 µg/l), Erythromycin (0.05 µg/l), Dehydratoerythromycin (0.05 µg/l), Roxithromycin (0.07 µg/l), Sulfamethoxazol (0.16 µg/l) und Trimethoprim (0.35 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: *Citrobacter freundii* (3MRGN)

Escherichia coli (3MRGN)

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

A 4.5 Sondermessstellen

A 4.5.1 Messstellen zum möglichen Einfluss der Landwirtschaft

105 - Aue/Bahnhof Neuhaus (Messstelle 1. Ordnung)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like und OXA 48

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

106 - Braker Sieltief/Brake (Messstelle 1. Ordnung)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindung: Sulfamethoxazol (0.04 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

107 - Melstruper Beeke/Melstrup (Messstelle 1. Ordnung)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

108 - Weende (Weendespring)/Göttingen (oberhalb KA Bovenden)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

109 - Wieda/Wieda (oberhalb KA Walkenried)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

110 - Große Bramke/Schulenberg im Oberharz (Mündung in Okerstausee)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: nicht nachgewiesen

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 48 like

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

111 - Weende/Bovenden (unterhalb KA Bovenden)

Wasserchemische Analysen:

Positivbefunde (>BG) für die Verbindungen: Sulfamethoxazol (0.03 µg/l)

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels qPCR.

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.

112 - Wieda/Walkenried (unterhalb KA Walkenried)

Wasserchemische Analysen:

Keine Befunde, alle Konzentration <BG

Mikrobiologische Untersuchungen:

Kulturverfahren:

MRSA: nicht nachgewiesen

VRE: *Enterococcus faecium* (VRE nachgewiesen)

MRGN-Isolate: nicht nachgewiesen

Molekularbiologische Verfahren:

Nachgewiesene Resistenzgene mittels qPCR: OXA 58

Kein Nachweis von Resistenzgenen mittels isothermer PCR.