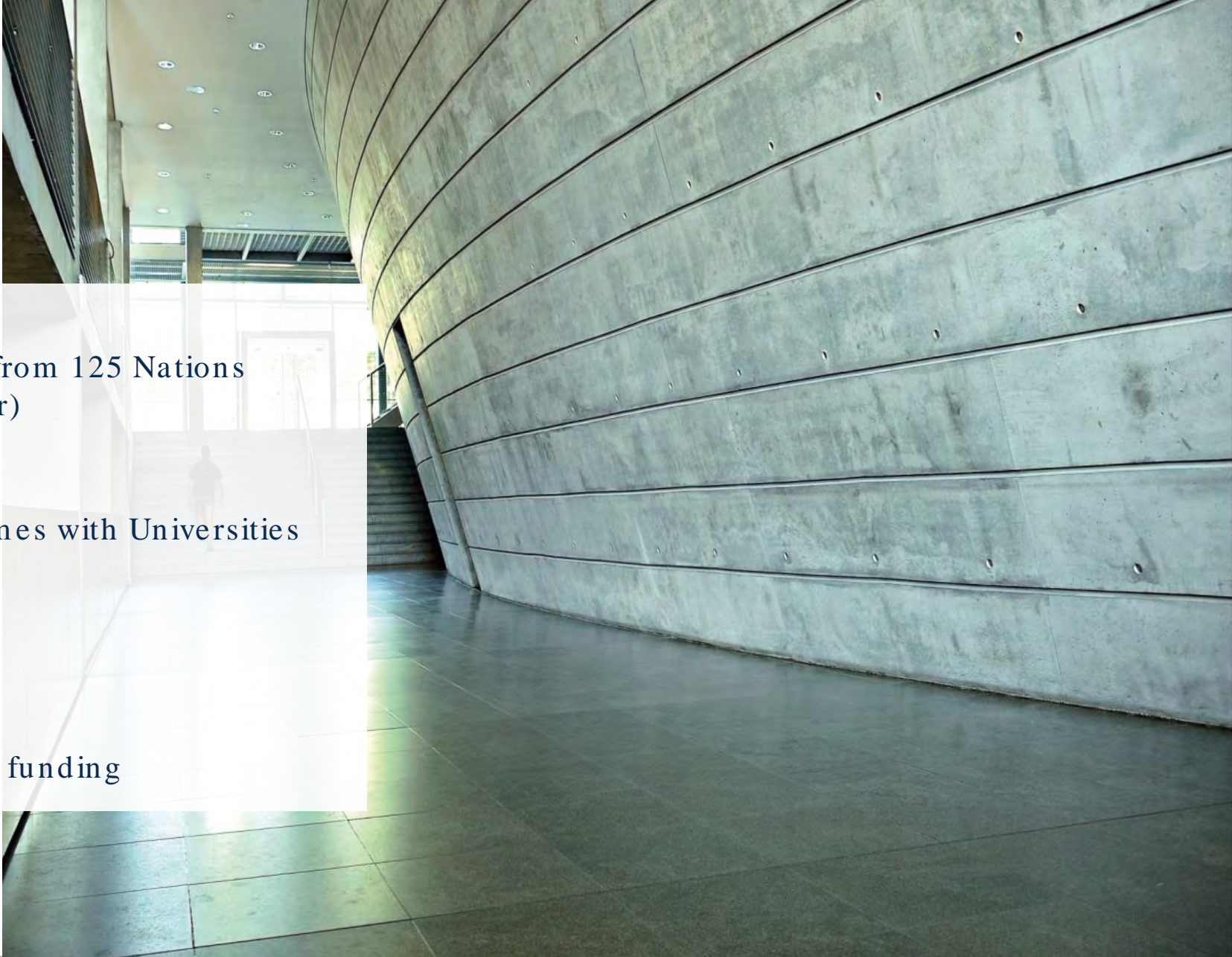


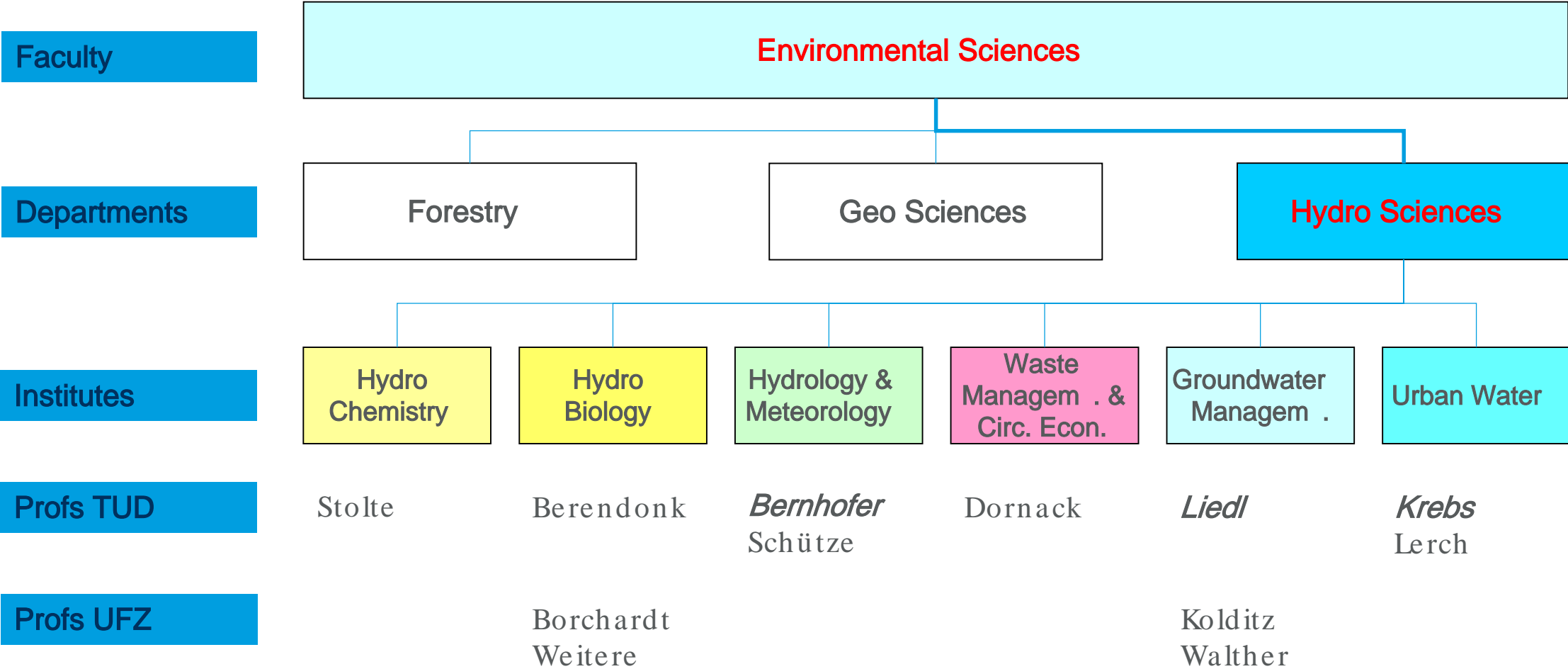
# TU Dresden and Center for Advanced Water Research – CAWR

# TU Dresden: Numbers and facts

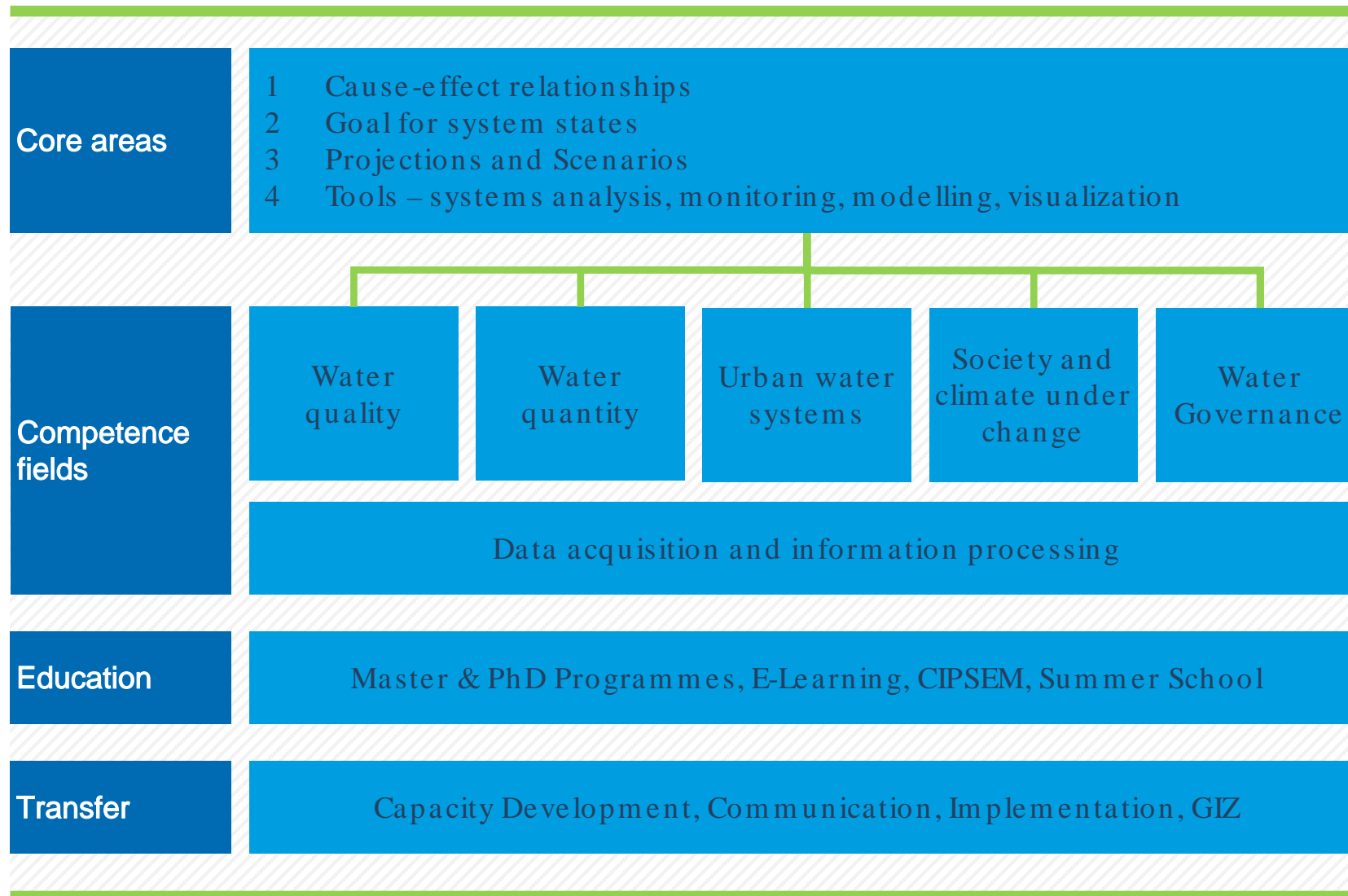
- 32 389 Students (Winter 2017/18)
  - 4 800 international Students from 125 Nations
  - 7 530 Beginners (1st semester)
- 122 Study courses
- Numerous cooperation programmes with Universities world wide
- 8 200 employees (2017)
  - of which 3 680 third party funded
- 528 Mio Euro total budget 2017
  - of which 258 Mio Euro third party funding



# Faculty and Department



# Center for Advanced Water Research – CAWR



## CAWR

a joint initiative of the water sectors of **TU Dresden** and **UFZ** (Helmholtz Center for Environment Research)

App. 300 scientists active in water research

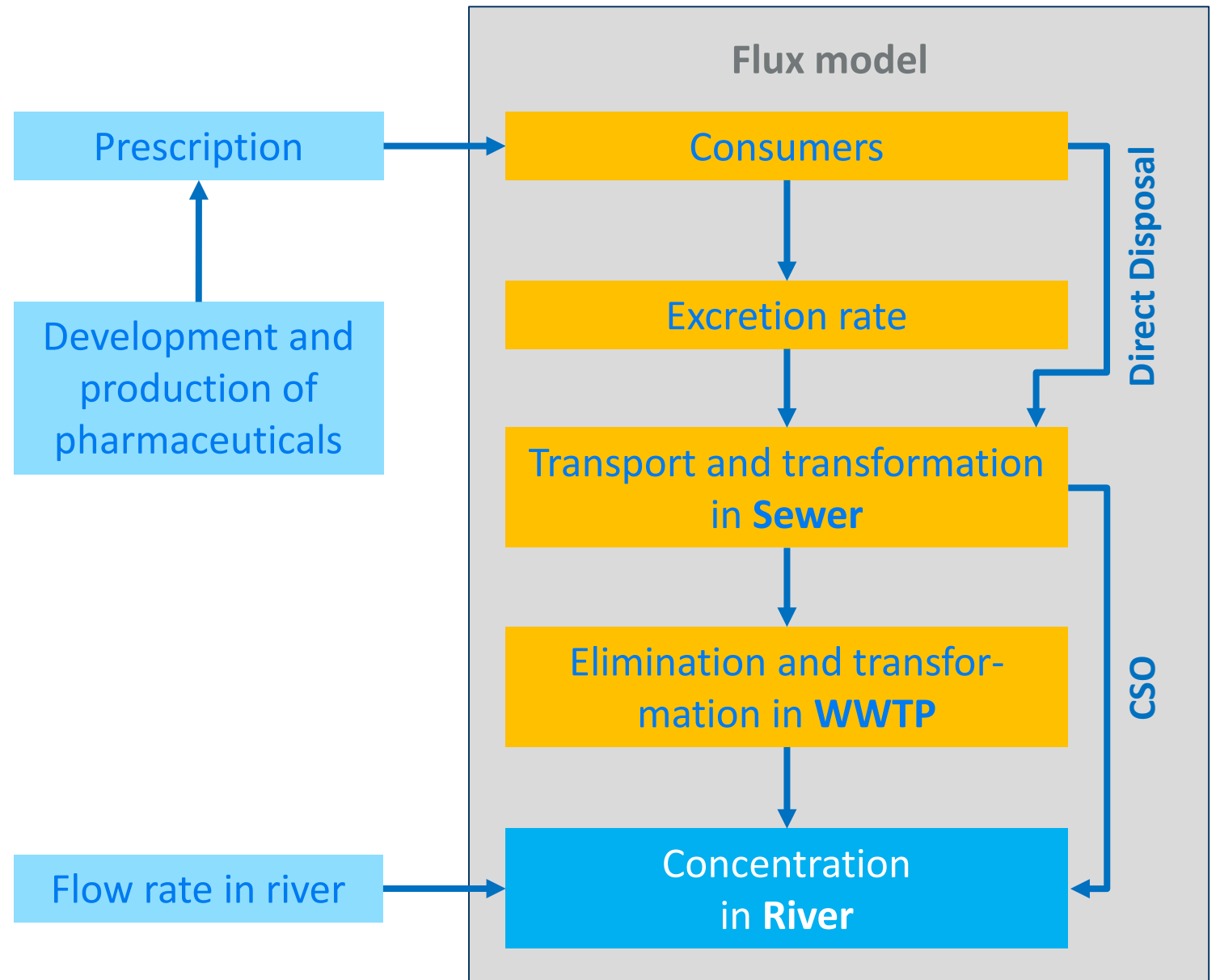
# Pharmaceuticals in the water system

Peter Krebs

# The pathway of pharmaceuticals from production to the river

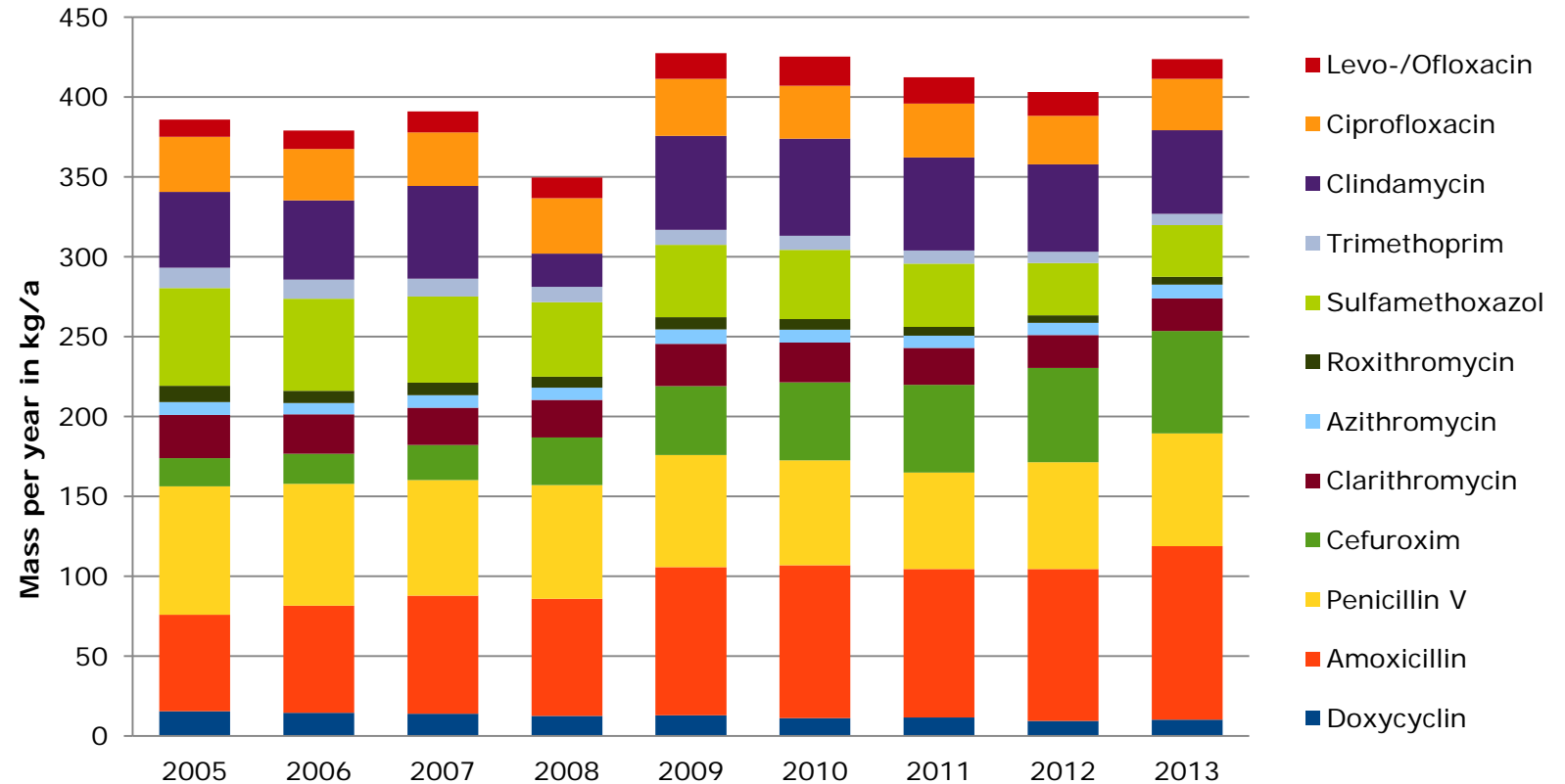
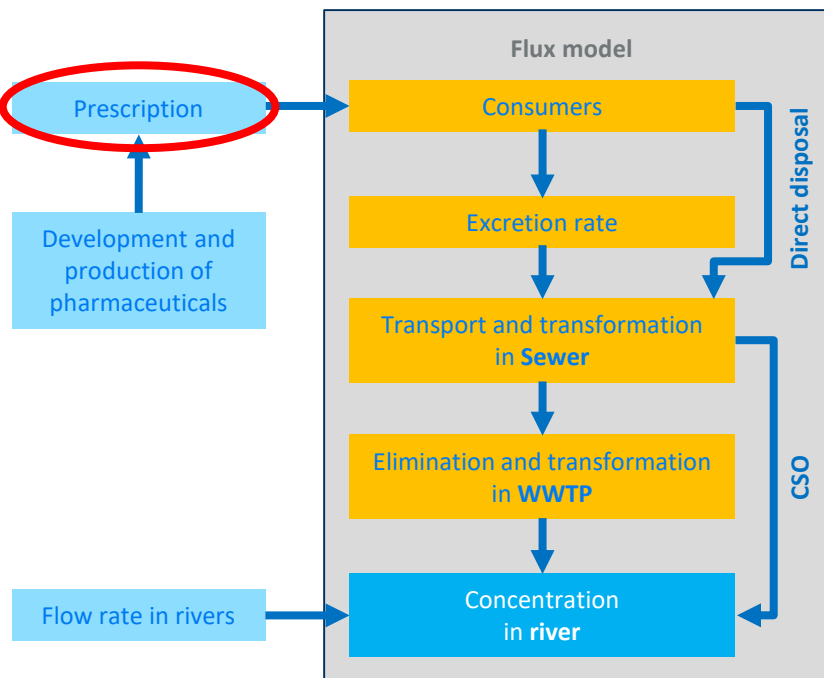


# Compounds flux of pharmaceuticals



# Prescription as a proxy for consumption of antibiotics

Prescription data of AOK PLUS → 41% of insured people in Dresden

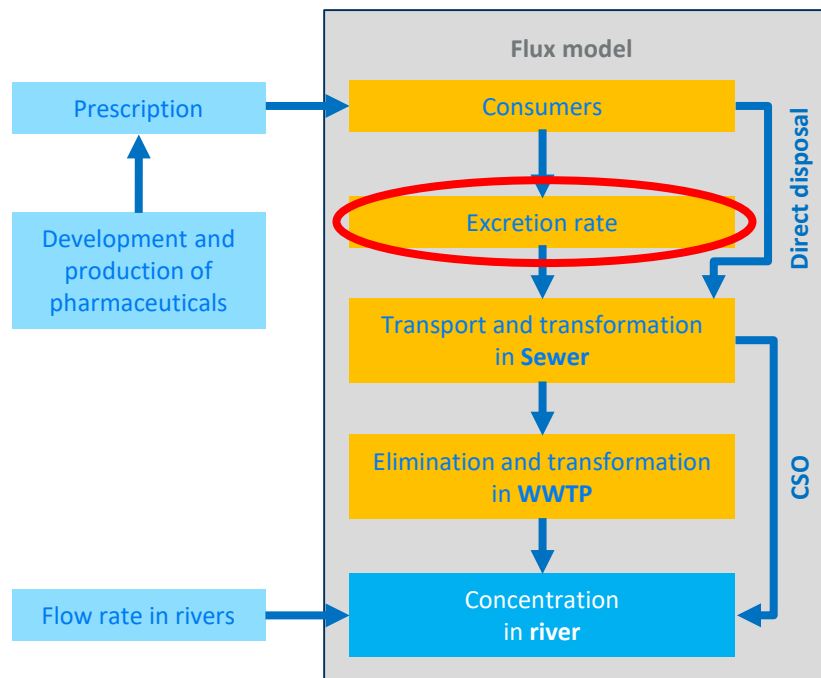


Oertl *et al.* (2015)



# Human metabolism

- Antibiotic specific
- Depending on application (intravenous, oral, ...)
- Only partial uptake through body passage (gall bladder, liver, ...)
- Excretion through urine or faeces
- Specific excretion rate
- Excretion = f(effect, excretion pathway, test person, analytics etc.)

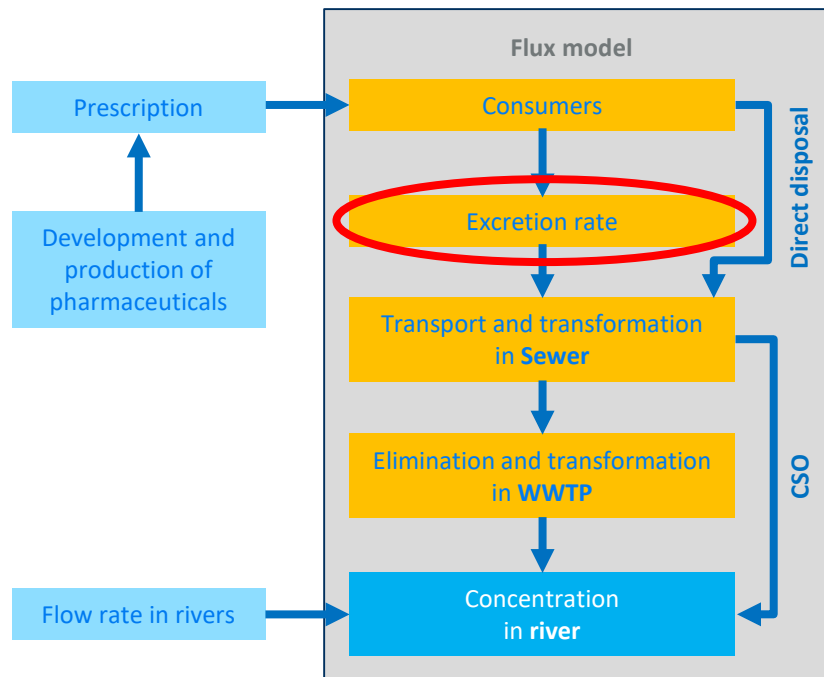


## → Metabolites??

## Excretion rates of some pharmaceuticals

	Excretion without metabolism
<b>Antibiotics</b>	
Erythromycin	2,5 – 4% in urine    12 – 25% in faeces
Ciprofloxacin	40 – 50% in urine
Sulfamethoxazol	2 – 15% in urine
<b>Antidiabetics</b>	
Metformin	80 – 90% in urine    and in faeces
<b>Lipid reducers</b>	
Bezafibrat	50% in urine
<b>Antiepileptics</b>	
Carbamazepin	2% in urine    app. 25% in faeces
Gabapentin	55 – 60% in urine

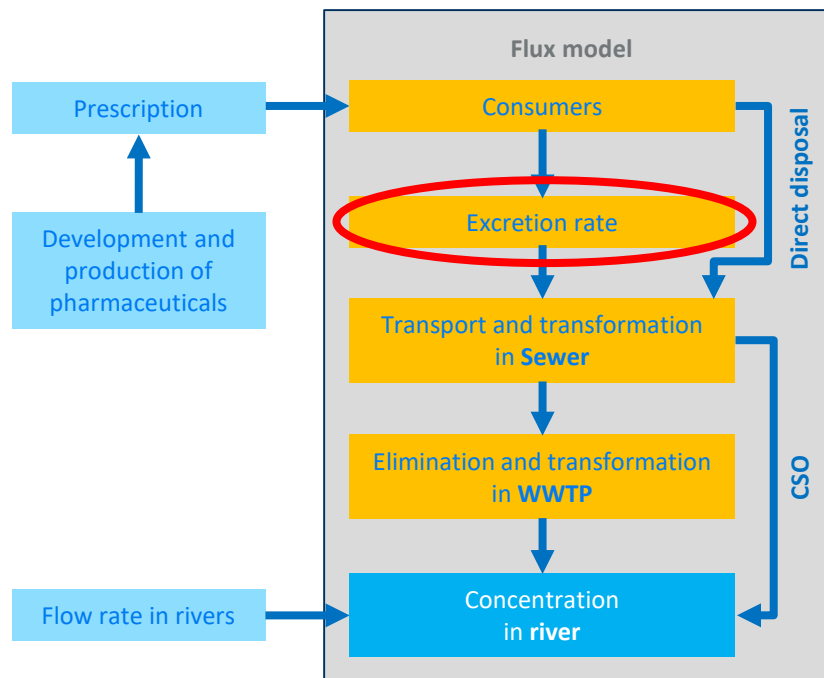
Fauler (2017), MikroModell Colloquium



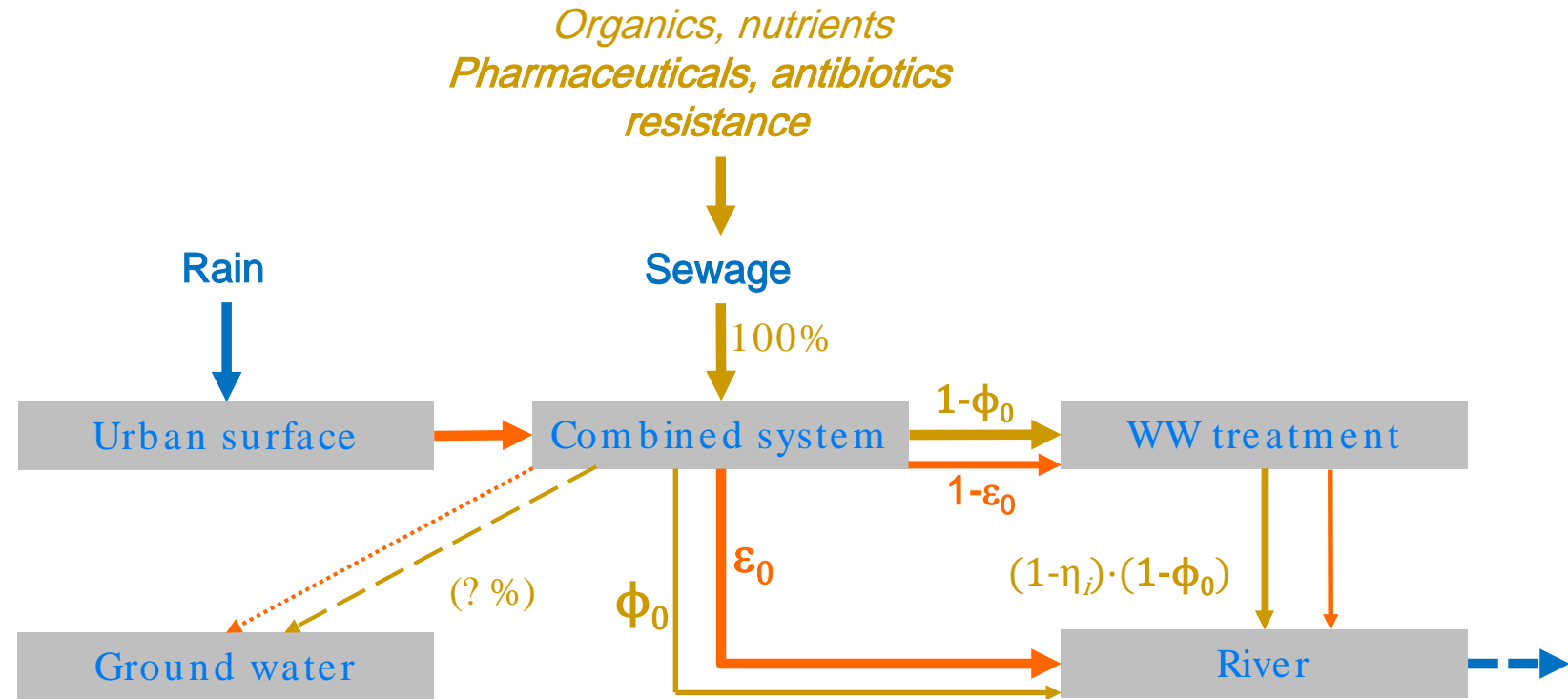
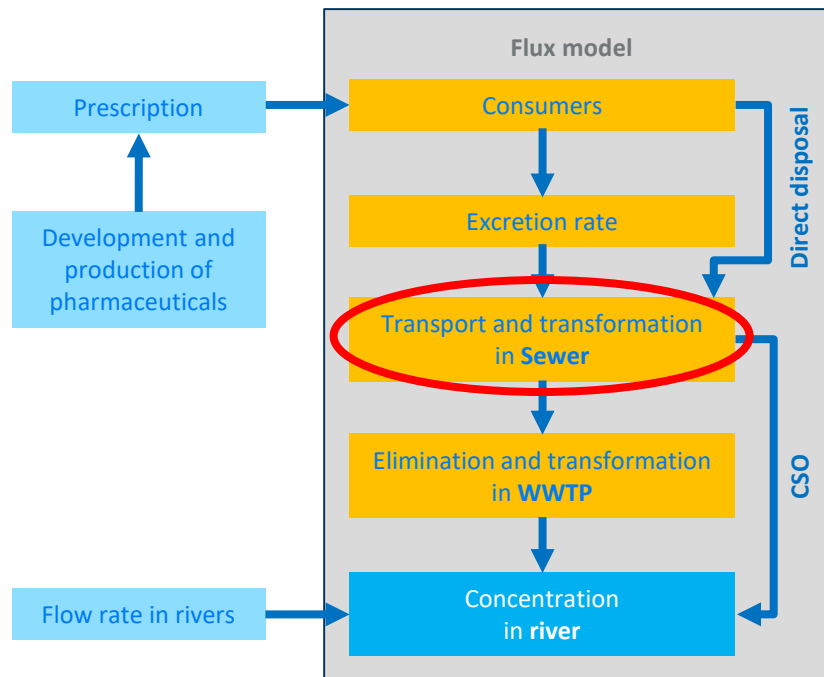
## → Metabolites??

## Excretion rates for antibiotics

Antibiotic	Excretion rate	
Amoxicillin	60 – 85 %	(Aktories <i>et al.</i> 2009, Martindale 1993)
Azithromycin	67,4 %	(Sandoz 2009)
Cefotaxim	40 – 60 %	(Fresenius 2012a)
Cefuroxim	42,8 – 57,0 %	(ODDB 2014)
Ciprofloxacin	40,0 – 69,7 %	(Kümmerer <i>et al.</i> 2000, Pharma 2012a)
Clarithromycin	60,0 – 78,1 %	(Abbott 2006, Hirsch <i>et al.</i> 1999)
Clindamycin	10 – 35 %	(Pharma 2012b, Still <i>et al.</i> 2006)
Doxycyclin	22 – 70 %	(Hirsch <i>et al.</i> 1999, Pharma 2008)
Levofloxacin	74.9 – 85.9 %	(Wagenlehner <i>et al.</i> 2006)
Penicillin V	29 – 43 %	(Pharma 2012c)
Piperacillin	60 – 95 %	(Aktories <i>et al.</i> 2009, Fresenius 2012b)
Roxithromycin	47,8 – 60,0 %	(Hirsch <i>et al.</i> 1999, Sanofi-Aventis 2009)
Sulfamethoxazol	15 – 25 %	(Hirsch <i>et al.</i> 1999, Martindale 1993)
Trimethoprim	40 – 60 %	(HSDB 2014, Martindale 1993)

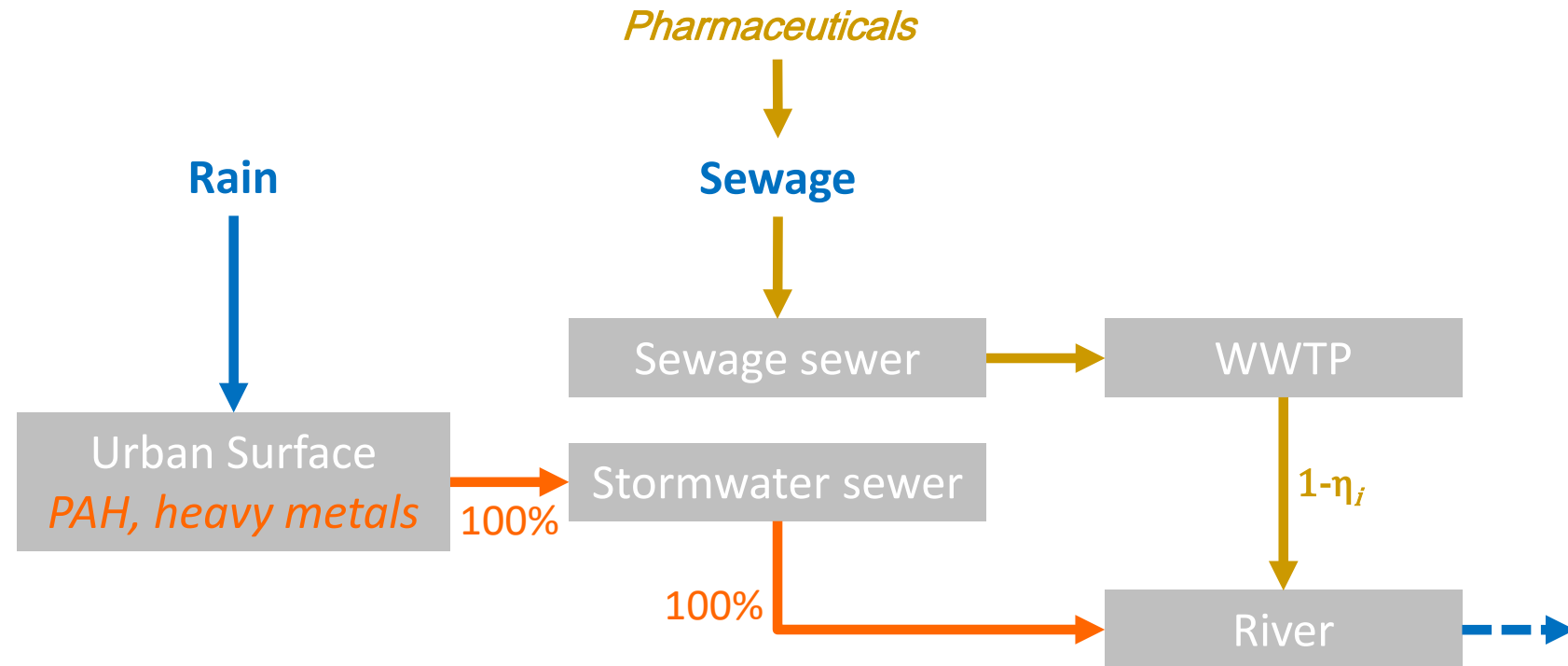
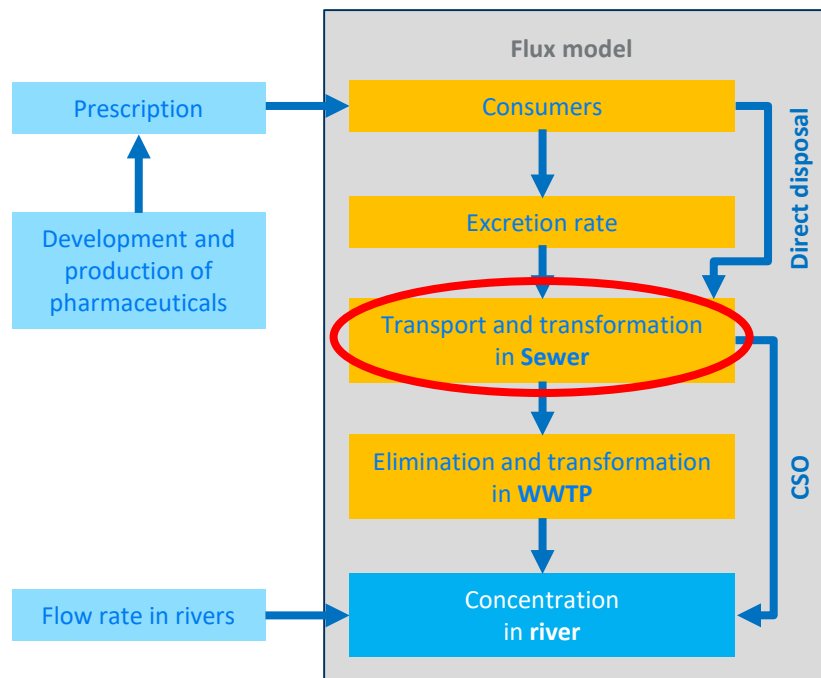


# Sewage born compounds in combined sewer



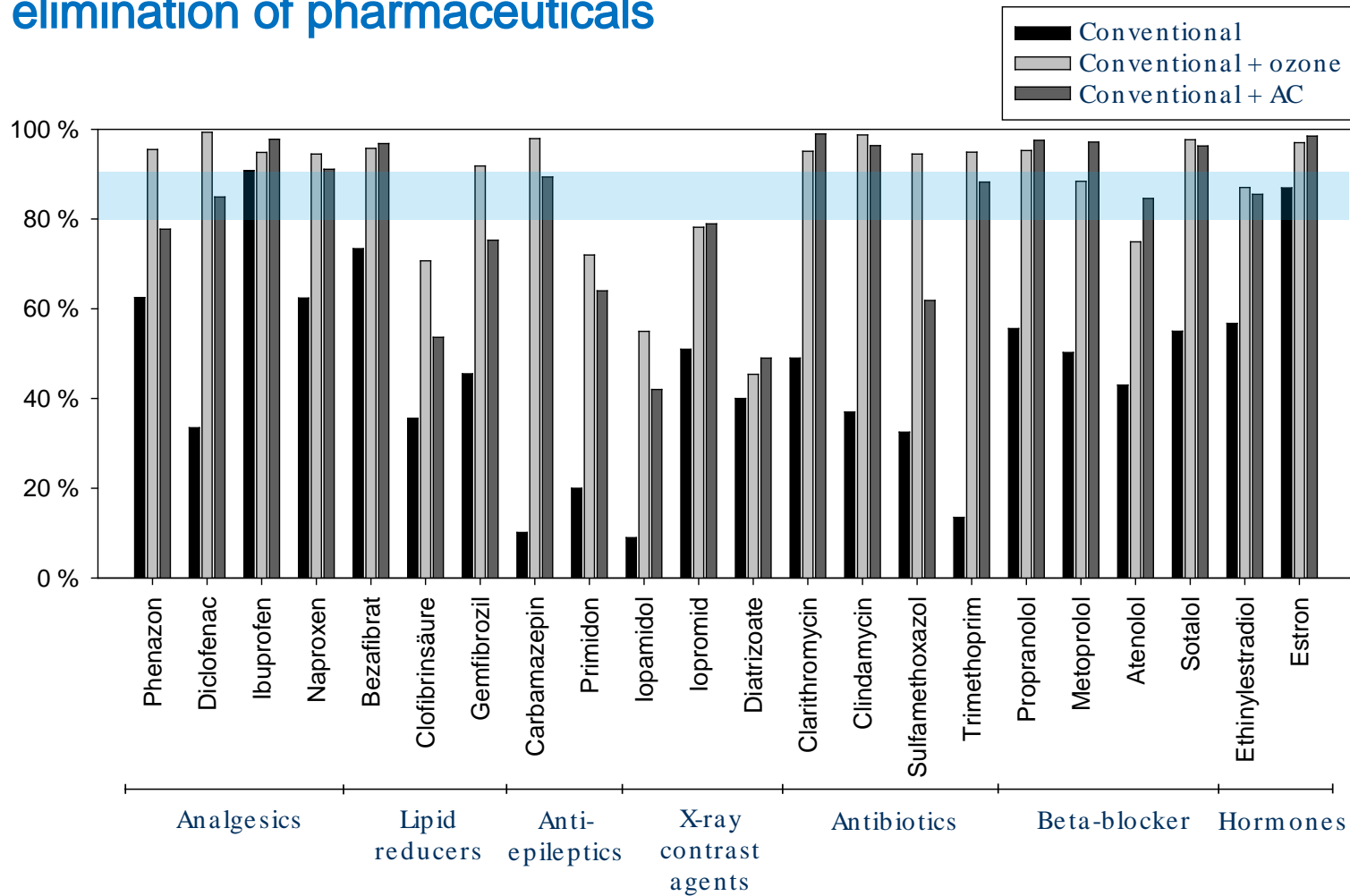
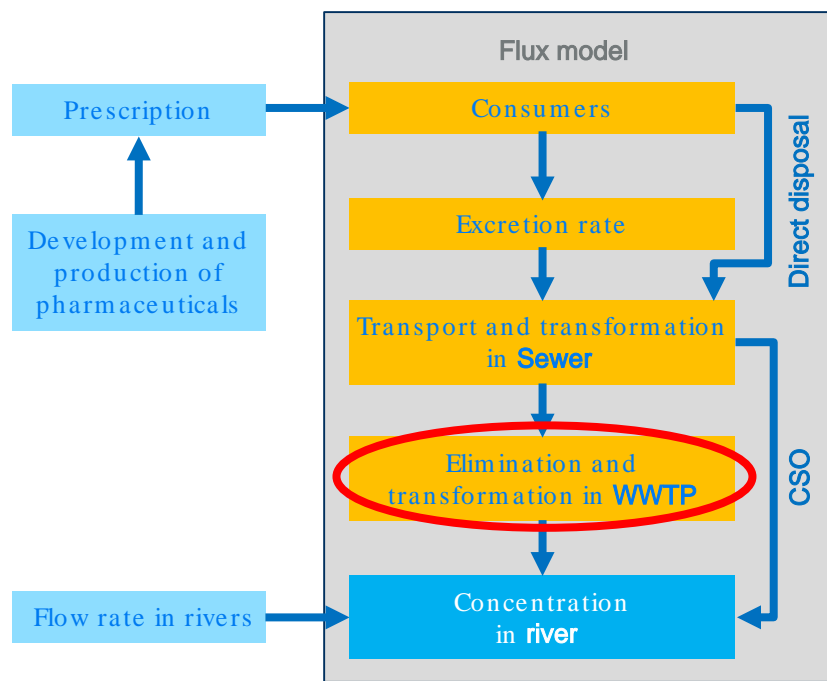
- $\phi_0$  = Annual overflow rate for sewage
- $\eta_i$  = Efficiency of WWTP re. compound  $i$
- $\varepsilon_0$  = Annual overflow rate for storm water

# Sewage born compounds in separate sewers



# → BUT: Transformation products?

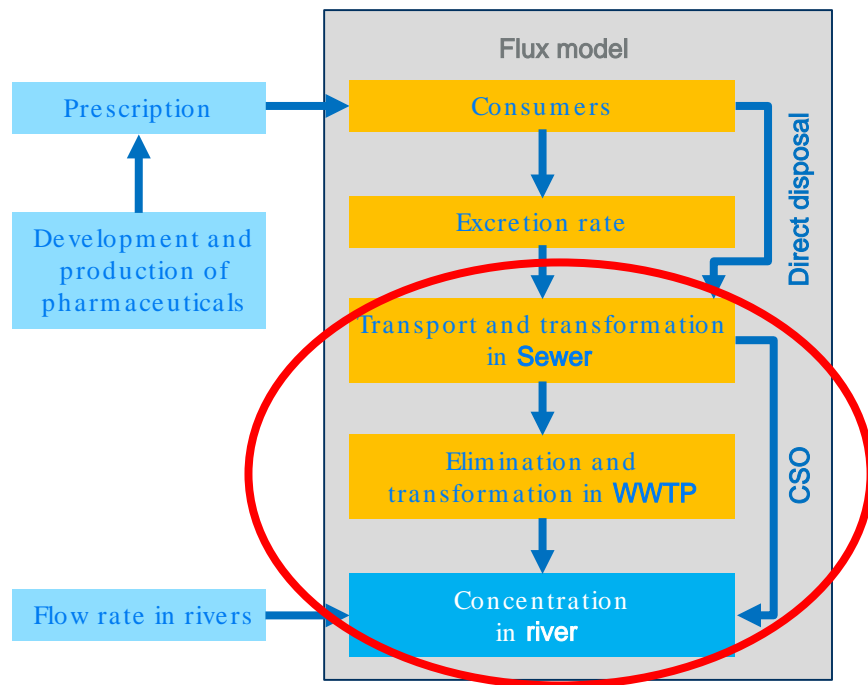
# Efficiency $\eta$ of WWTP for elimination of pharmaceuticals



Literature -review of 11 studies and pilot experiments

Marx *et al.* (2014)

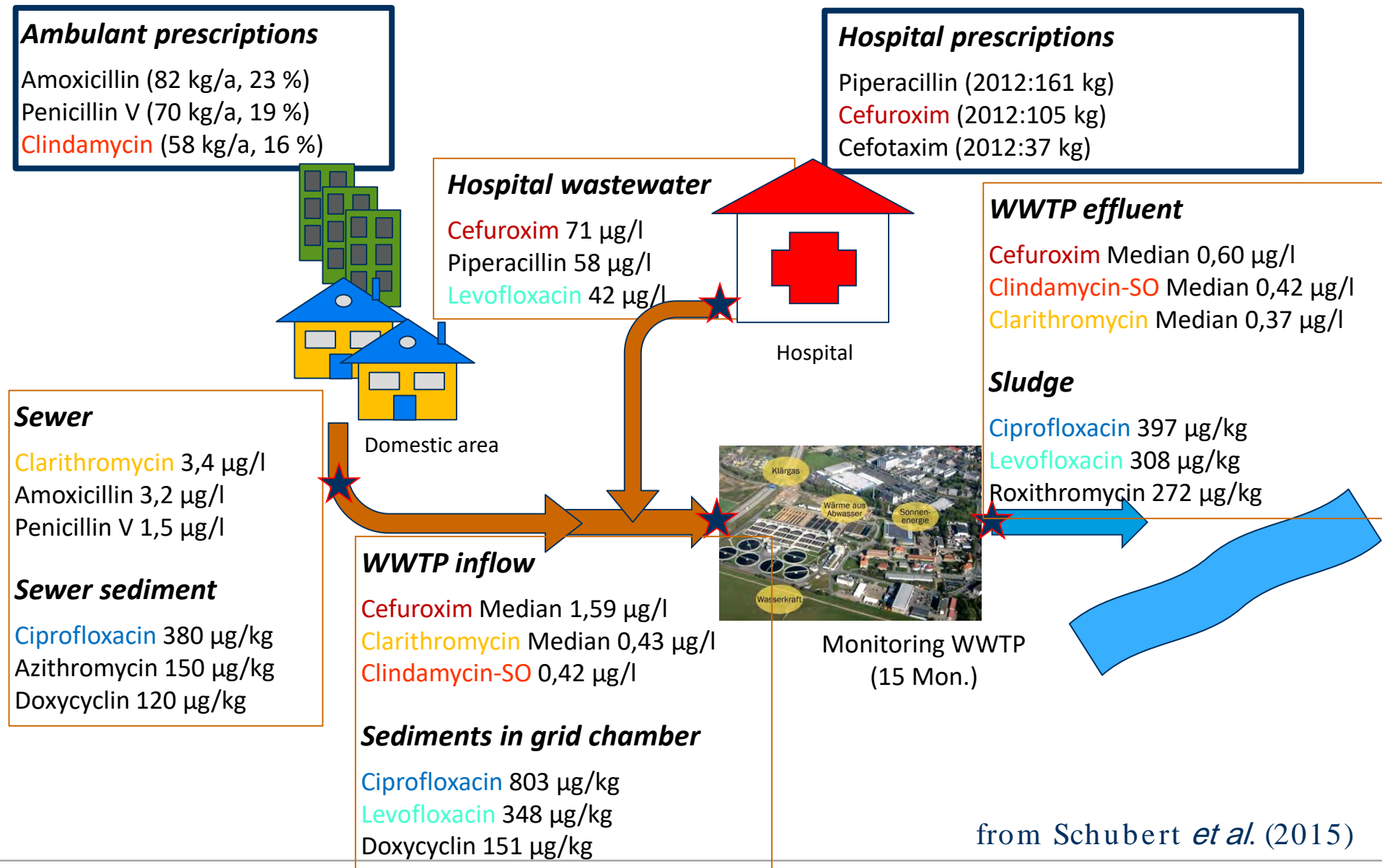
# Fate of compounds depending on simple descriptors



	Degradable	Non-degradable
Dissolved	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degradation partly in sewer</li> <li>• Hardly present in WWTP effluent</li> <li>• Ev. in CSO</li> <li>• <b>Transformation products?</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remain dissolved</li> <li>• <b>Highest concentrations in WWTP effluent</b></li> <li>• <b>With <math>\varphi_0</math> and <math>\varepsilon_0</math>, respectively, directly to river</b></li> </ul>
Bound to particles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In sewer sediments</li> <li>• Partially degraded, partly in sludge</li> <li>• Partially degradation in sludge treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In sewer sediments</li> <li>• <b>With particles in overflows: <math>\rightarrow</math> with <math>&gt; \varphi_0</math> and <math>&gt; \varepsilon_0</math>, respectively, to receiving water</b></li> <li>• WWTP: in sludge – not in effluent</li> </ul>



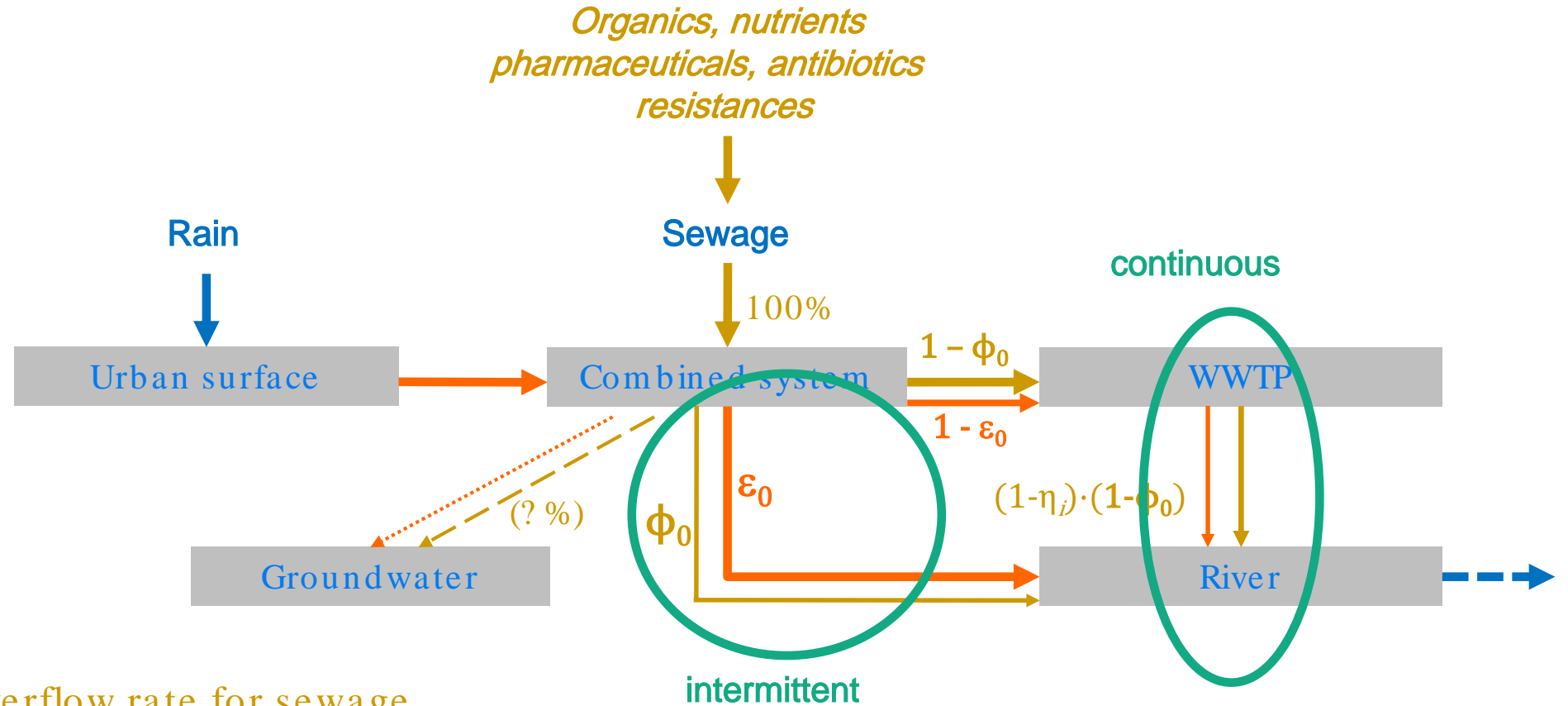
# Antibiotics concentration in wastewater



from Schubert *et al.* (2015)

# Dynamics, overflows

# Sewage-born compounds in combined system

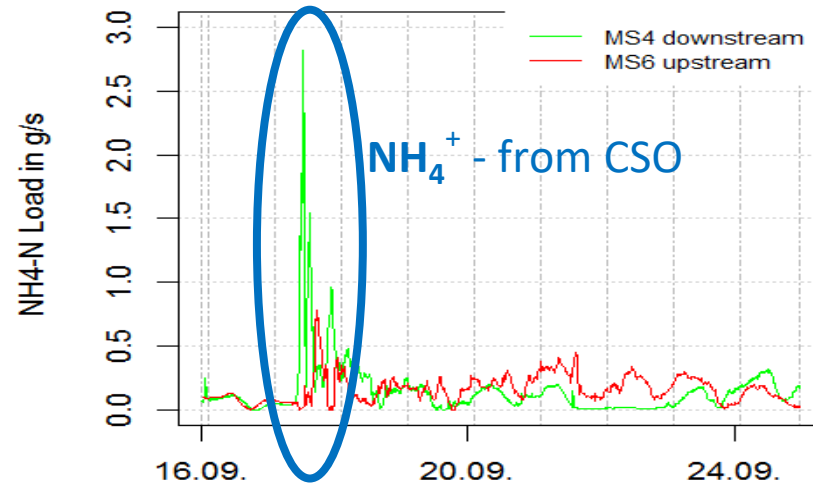


- $\phi_0$  = Annual overflow rate for sewage
- $\eta_i$  = Efficiency of WWTP re. compound  $i$
- $\epsilon_0$  = Annual overflow rate for storm water

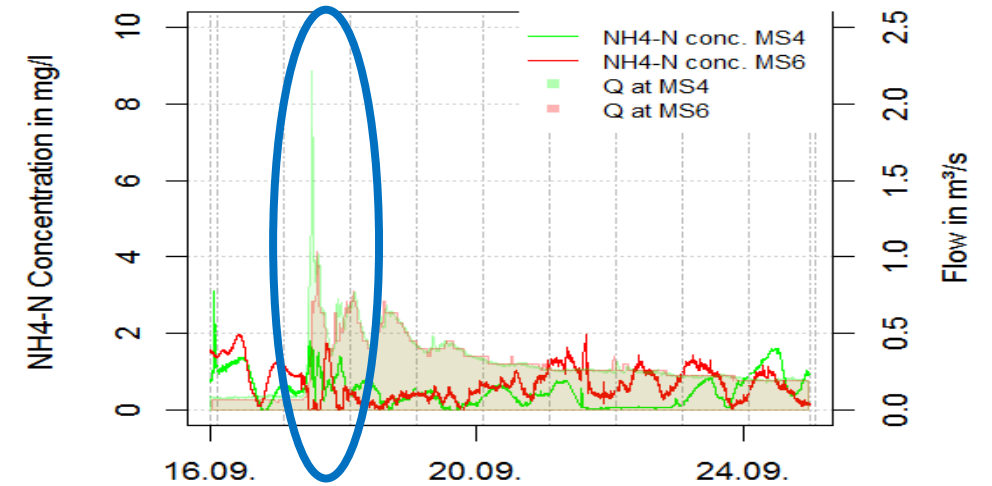
# NH<sub>4</sub><sup>+</sup> - Measurements in Lockwitzbach



## Ammonium-load



## Ammonium-concentration

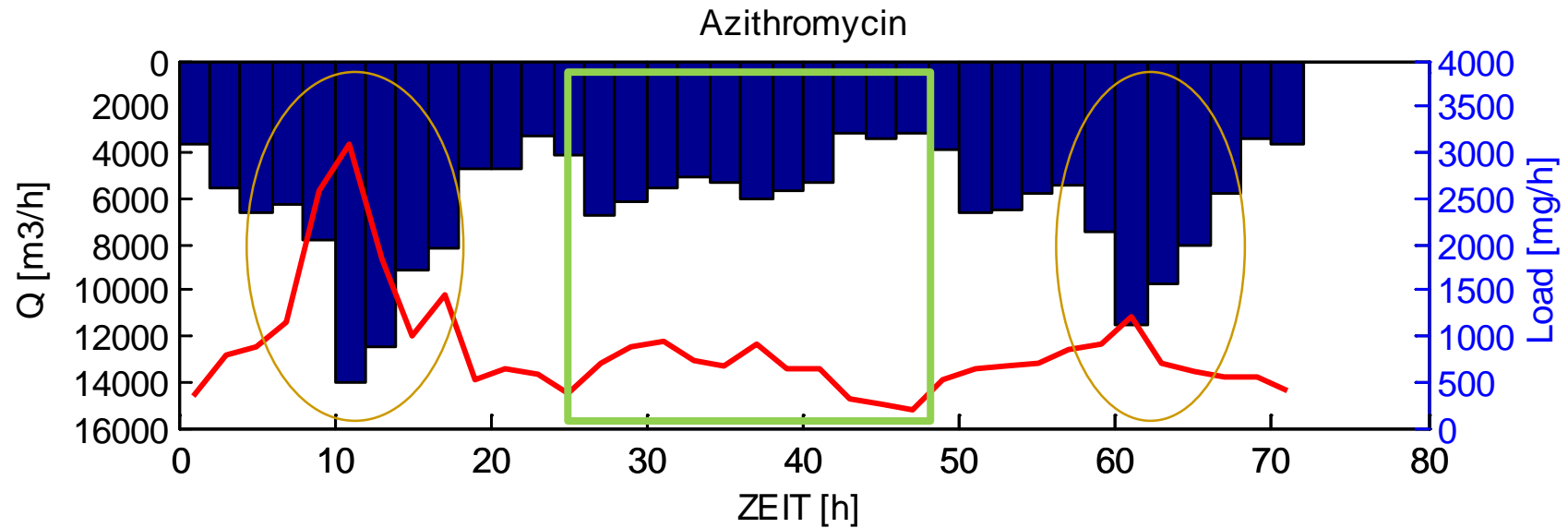


→ The load peak induces an acute receiving water impact

# Why Ammonium??

- The majority of pharmaceuticals is mostly excreted with the urine like Ammonium
- Ammonium is a tracer for urine
- **Dynamics of pharmaceuticals fluxes similar to those of Ammonium!!**

# Load peaks of pharmaceuticals



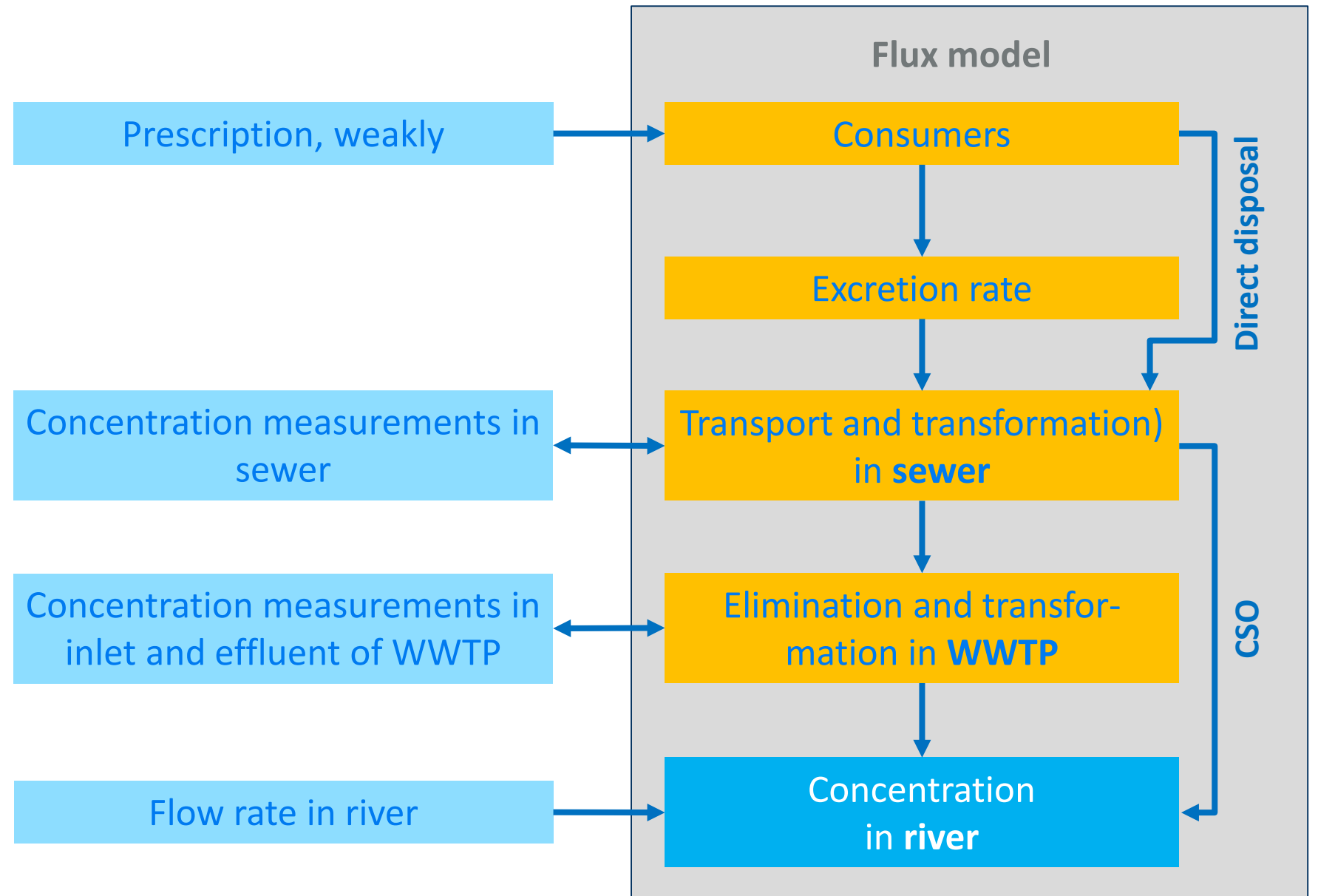
- Diurnal variation during dry weather
- Load peaks during rain events, discharged to river
- Eco-toxicological relevance??

→ What is the significance of dynamic peak impacts?



# Compounds flux modelling

# Flux model – „high resolution“ in space and time



# Significance of bypass fluxes

Assumption for a pharmaceutical compound

95% consumption, 5% disposal to toilet

2% excretion rate

Transport in sewer is conservative

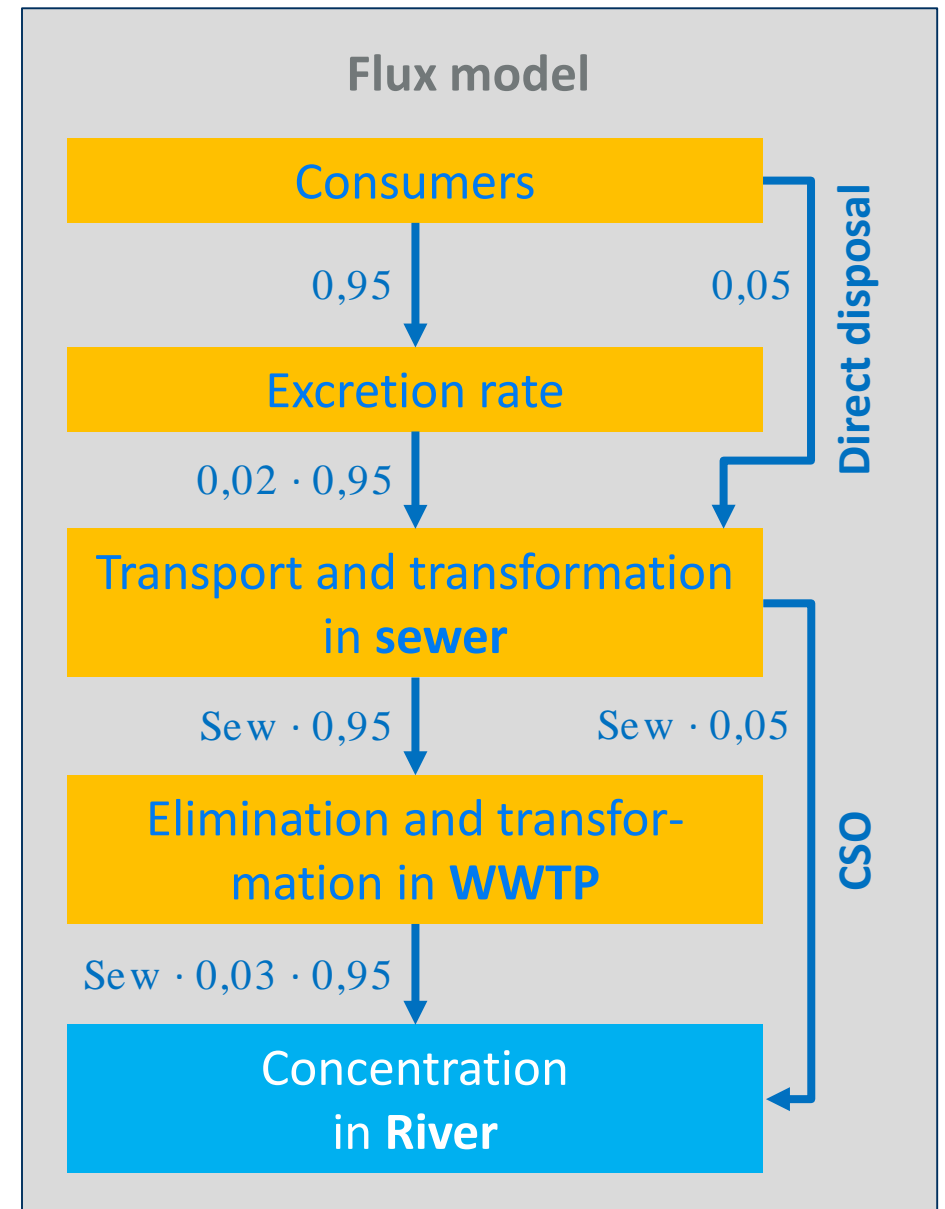
Annual overflow rate of combined water 5%

Efficiency of WWTP incl. Tertiary treatment 97% → 3% in effluent

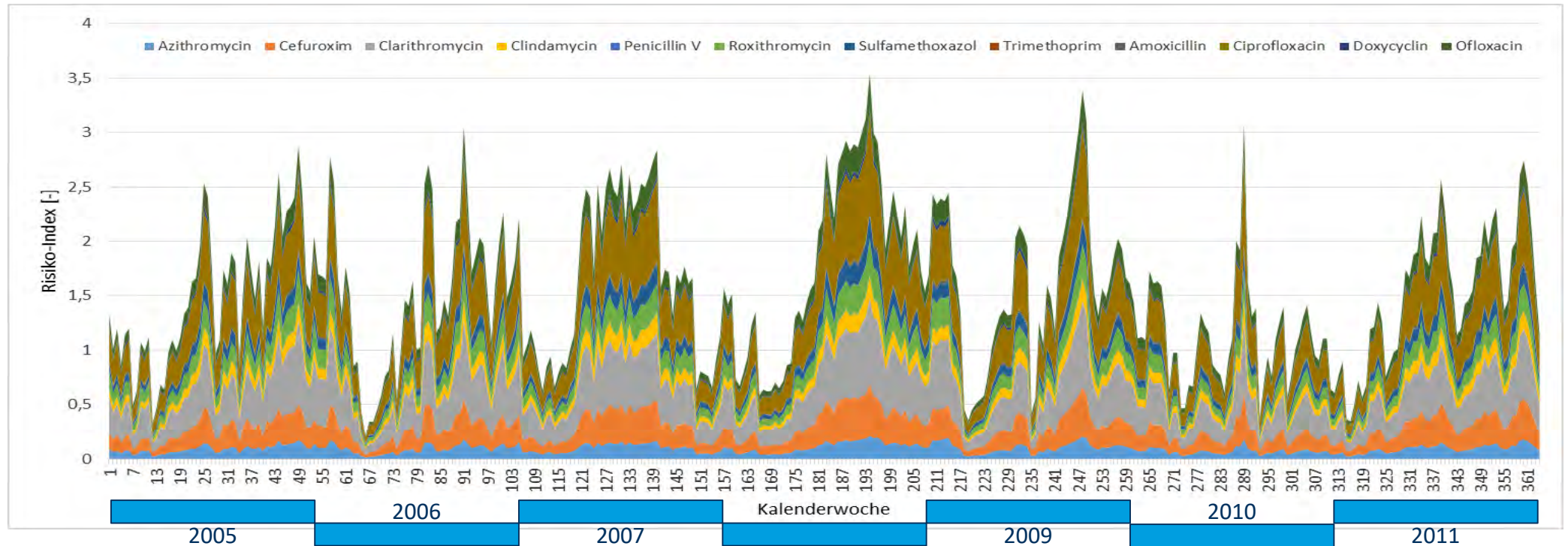
→ At low excretion rate and high efficiency of WWTP:

- direct Disposal to the toilet and
- CSO

become significant or even dominant!



# Dynamic cumulative risk index for the river Elbe in Dresden



Marx *et al.* (2015)

- Background concentration upstream is considered
- „Cumulative risk“
- Summer often critical due to low flow rate in the river

$$RI = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\text{Environmental conc. } PEC_i}{\text{predicted now effect conc. } PNEC_i} \right) = \sum_{i=1}^n RQ_i$$

# Saxony -wide pharmaceuticals flux model – input data

## Input

- inhabitants (Micro-census)
- hospital beds
- prescriptions pharmaceuticals
- insurance data
- WWTPs + connected PE
- river network
- → linkage through ZIP code or municipalities

## Input data for river balance

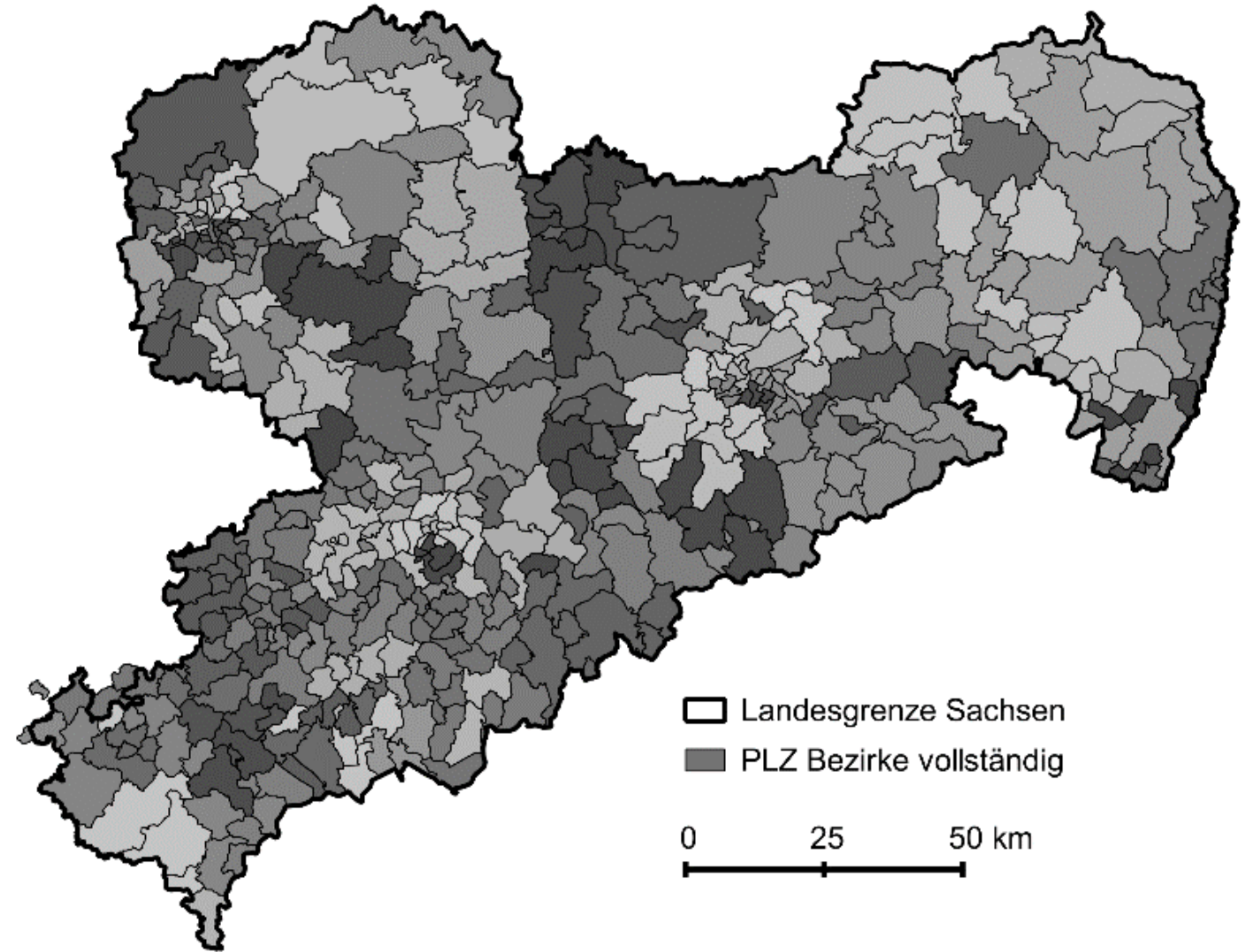
- Concentration data:
  - 1003 measurement points
  - Bi-weekly to quarter-annually
- Flow rate data:
  - 216 measurement points
  - Daily

- Pegel
  - Basismessnetz
  - Kontroll- und Steuermessnetz
  - Bundeswasserstraßenpegel
  - Sondermessnetz
- Oberflächenwasserbeschaffenheit
  - Oberflächenwasserbeschaffenheit
    - sonstige Messstellen
    - eingestellte Messstellen
    - WRRL-Messstellen Chemie/Biologie





# Spatial resolution of weekly prescription information



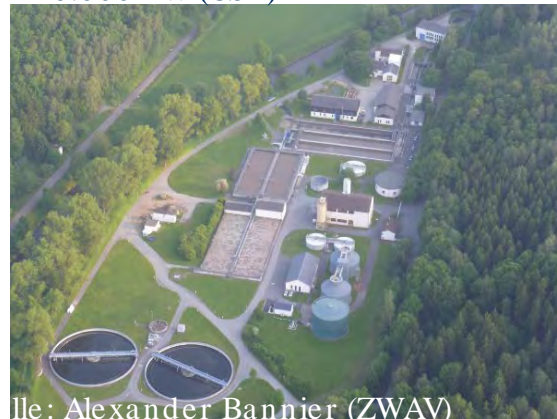
# 3 testsites in MikroModell

KA Chemnitz-Heinersdorf  
280.000 EW (CSB)



Quelle: Fa. Luftbild-  
FG: Chemnitz, MNQ = 0,67 m<sup>3</sup>/s

KA Plauen  
110.000 EW (CSB)

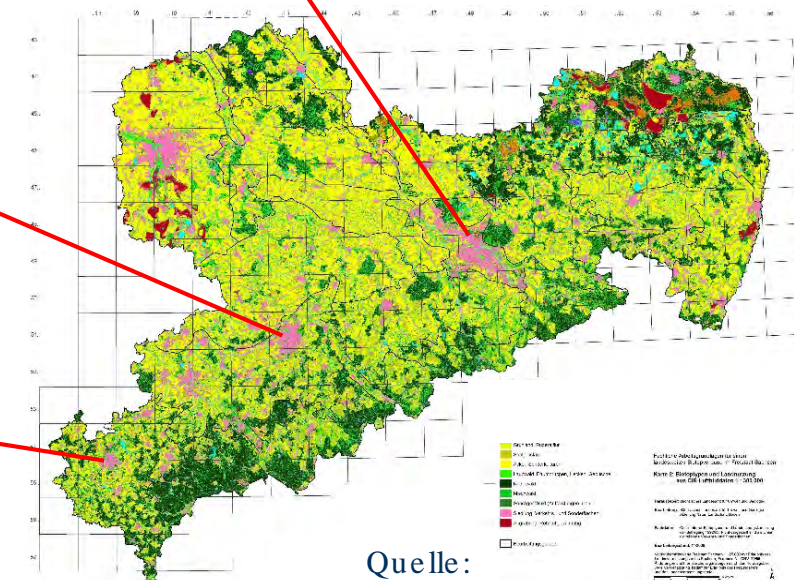


Quelle: Alexander Bannier (ZWAV)  
FG: Weiße Elster, MNQ = 1,8 m<sup>3</sup>/s

KA Dresden-Kaditz  
770.000 EW (CSB)



Quelle: PR  
FG: Elbe, MNQ = 106 m<sup>3</sup>/s



Quelle:  
[www.umwelt.sachsen.de](http://www.umwelt.sachsen.de)



# Investigated measures in three catchments

Options	
Present condition	
AusGK4b	WWTP > 50 000 PE are improved
AusQT24MNQ100	Improvement of all WWTPs contributing more than 50% to the river flow downstream at mean low flow
AusGrenzw200	Improvement of all WWTPs inducing concentration > 2 * EQS at mean low flow
SubsCBZ50	Prescription of carbamazepine is reduced by 50% (substitution with gabapentin?)
Without hospitals	Hospital-WW is treated separately
Criteria	
Accumulated river -km	With low, critical and high impact (< 0.5, 0.5 – 2, > 2 EQS at mean low flow)
Load reduction	at catchment outlet in kg/a and in %

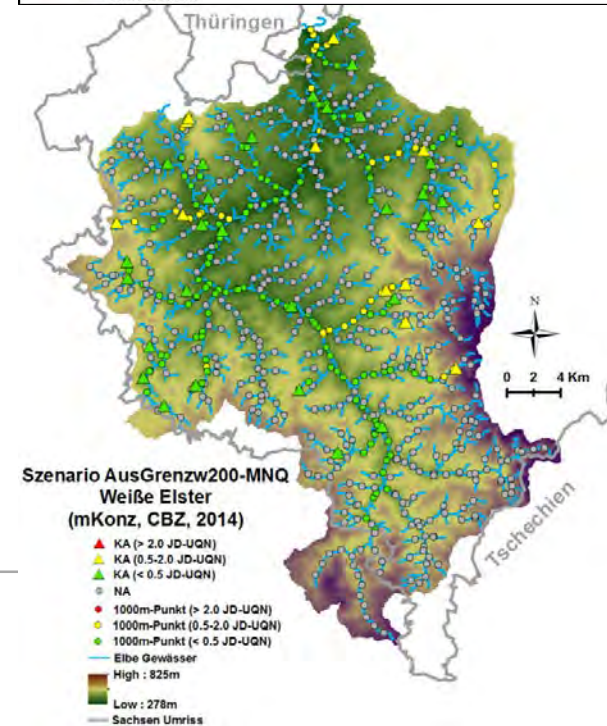
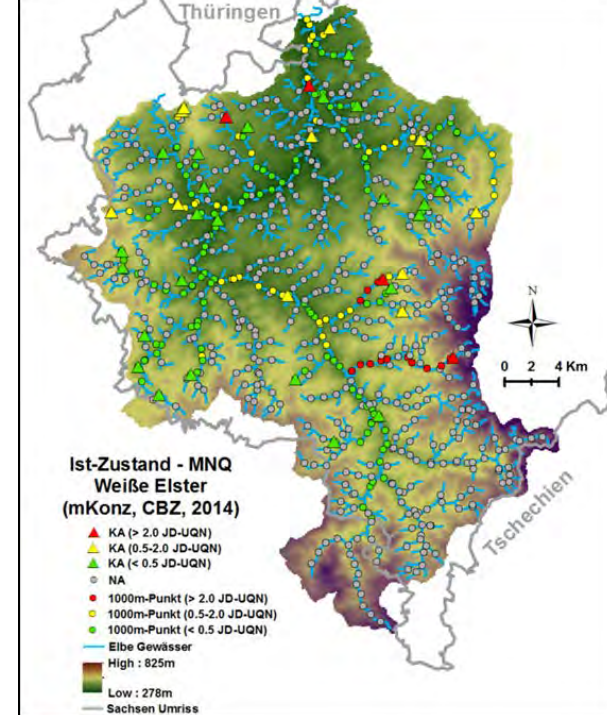
# Weißer-Elster catchment

	Belastung			Ausgebaute KA	Frachtverringerng am Gebietsauslass	Frachtverringerng am Gebietsauslass
	gering < 0,5 JD-UQN	kritisch 0,5 - 2 JD-UQN	stark > 2 JD-UQN			
	Flusskilometer			Anzahl (EW)	kg /a	%
<b>IST-Zustand</b>	88	33	11	-	-	-
<b>AusGK4b</b>	91	30	11	1 (57,492)	9.38	56.13
<b>AusQT24MNQ100</b>	88	33	11	0 (0)	0.00	0.00
<b>AusGrenzw200</b>	102	30	0	4 (5,952)	0.85	5.09
<b>SubsCBZ50</b>	110	19	3	-	7.44	44.51
<b>ohne KH</b>	92	34	6	-	1.00	5.96

Diverse results für different criteria

Substitution most effective regarding river-km

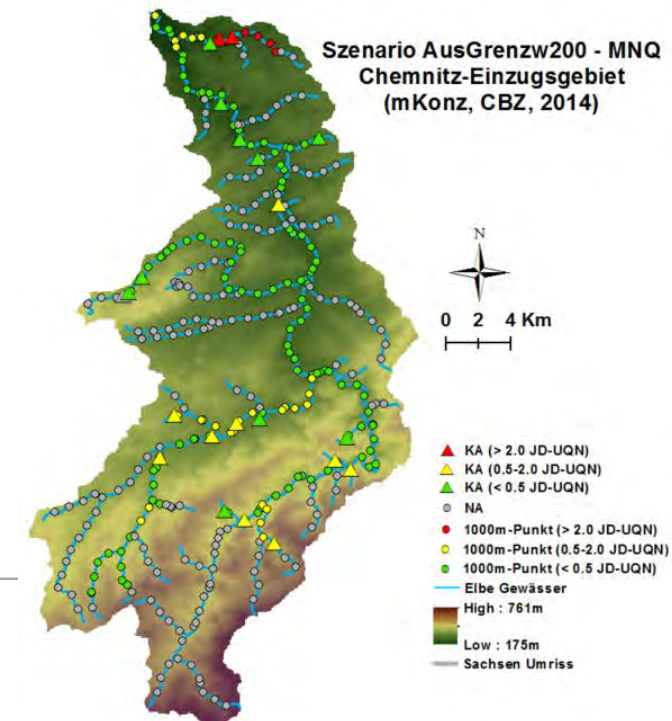
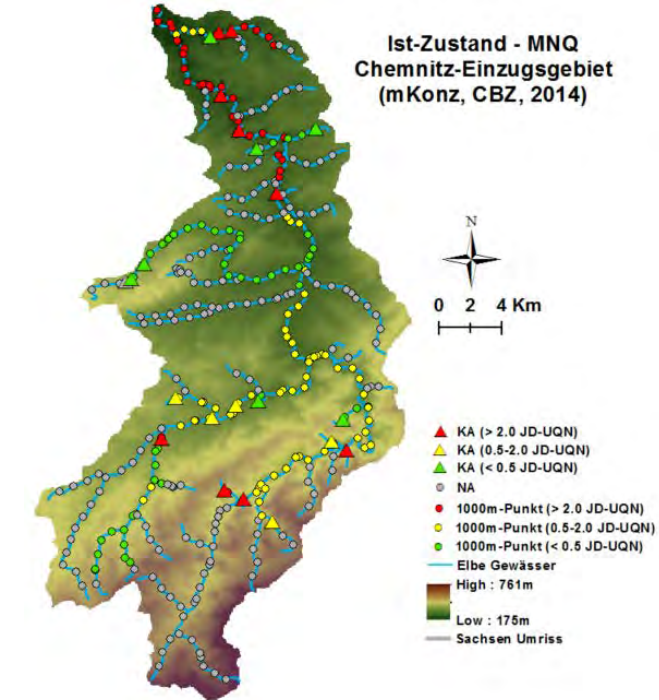
Improvement of WWTP Plauen reduces the total load most significantly



# Chemnitz catchment

	Belastung			Ausgebaute KA Anzahl (EW)	Frachtverringerng am Gebietsauslass kg /a	Frachtverringerng am Gebietsauslass %
	gering < 0,5 JD-UQN	kritisch 0,5 - 2 JD-UQN	stark > 2 JD-UQN			
	Flusskilometer					
<b>IST-Zustand</b>	39	50	26	-	-	-
<b>AusGK4b</b>	39	69	7	1 (245,927)	40,95	72,73
<b>AusQT24MNQ100</b>	41	67	7	2 (250,395)	41,74	74,15
<b>AusGrenzw200</b>	88	22	5	9 (282,576)	47,83	84,95
<b>SubsCBZ50</b>	68	41	6	-	26,13	46,41
<b>ohne KH</b>	39	51	25	-	2,65	4,70

In a catchment with low dilution ratio, WWTP improvement is most efficient, but not good enough



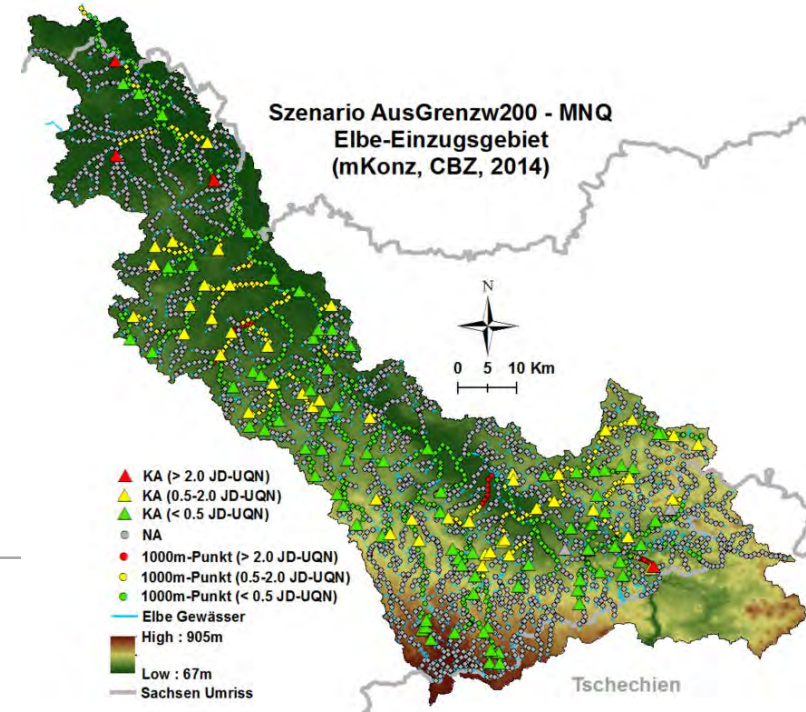
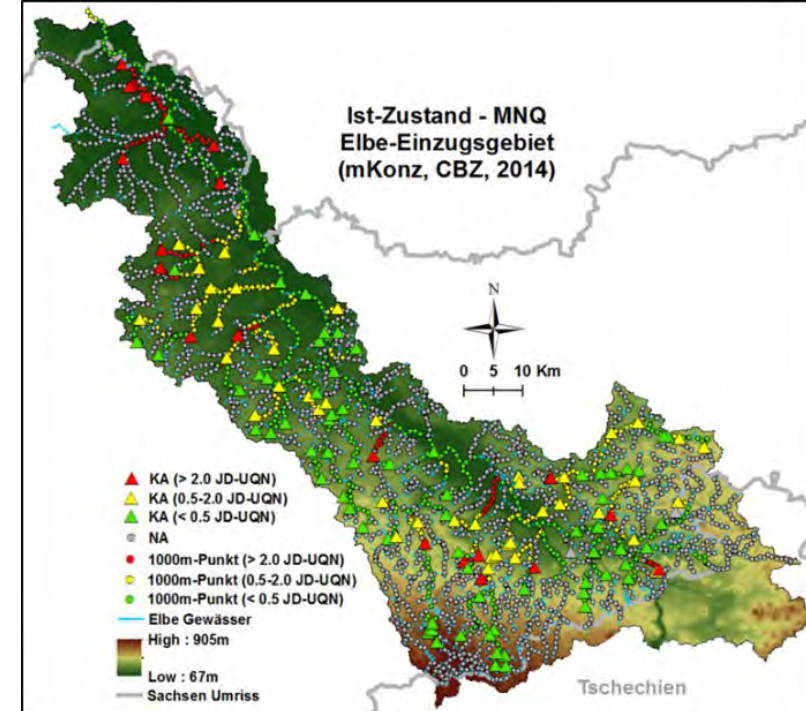


# Saxon Elbe catchment

	Belastung			Ausgebaute KA	Frachtverringerng am Gebietsauslass	Frachtverringerng am Gebietsauslass
	gering < 0,5 JD-UQN	kritisch 0,5 - 2 JD-UQN	stark > 2 JD-UQN			
	Flusskilometer			Anzahl (EW)	kg /a	%
<b>IST-Zustand</b>	441	220	81	-	-	-
<b>AusGK4b</b>	444	217	81	3 (765 947)	123,15	35,11
<b>AusQT24MNQ100</b>	462	226	54	3 (23 271)	5,99	1,71
<b>AusGrenzw200</b>	520	206	16	19 (58 010)	15,21	4,34
<b>SubsCBZ50</b>	548	144	50	-	93,55	26,67
<b>ohne KH</b>	452	209	81	-	9,09	2,59

Improvement of the three large WWTP is reducing the load significantly, but does not improve the critical river reaches at all!

Substitution most effective when considering both criteria



# Challenges

# Significance of hospitals?

Balance (Literature)

→ contribution of hospitals 10 % – 20 %

→ conclusion: no separate treatment (?)

Better: compound -specific analysis

e.g. secondary antibiotics → concentrated collection via separate toilets?

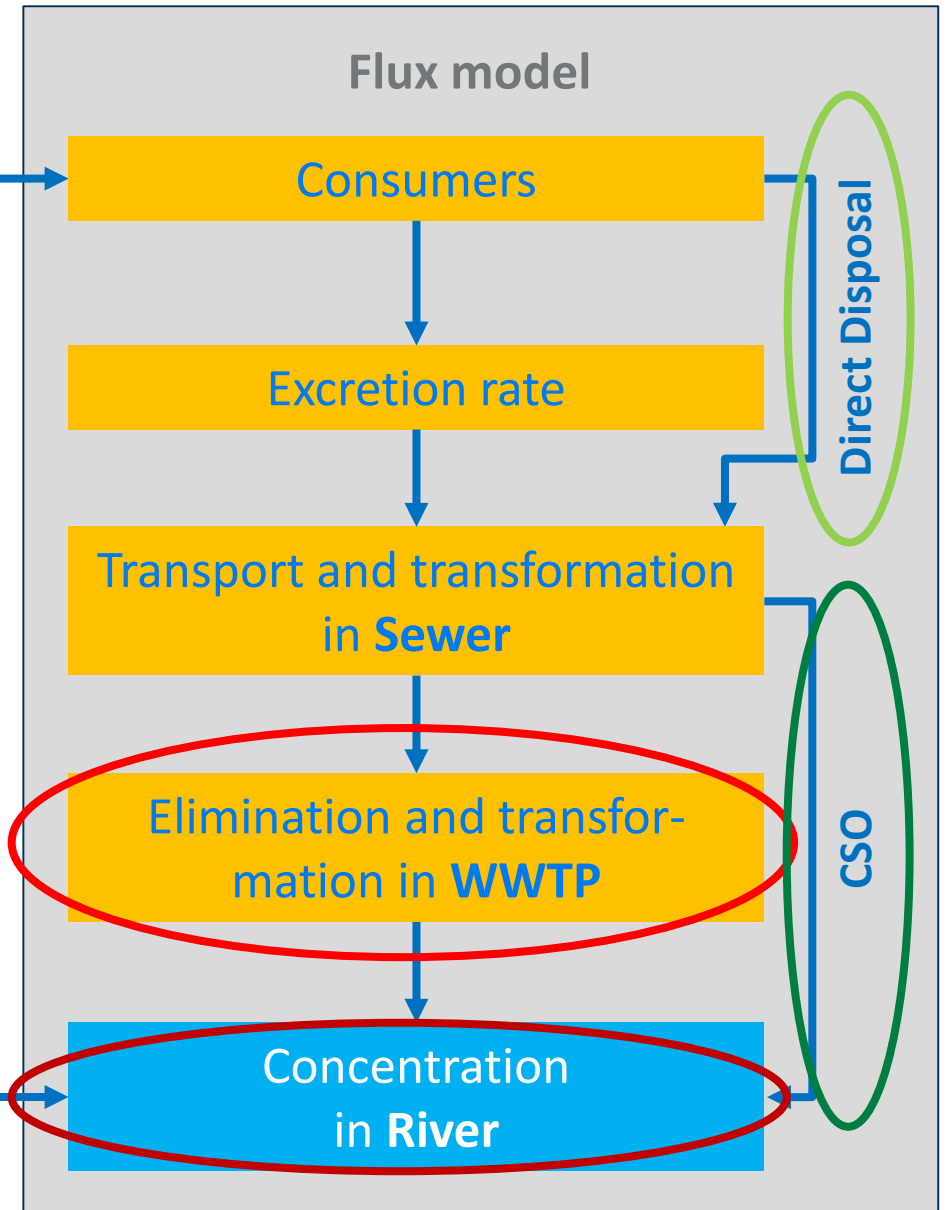
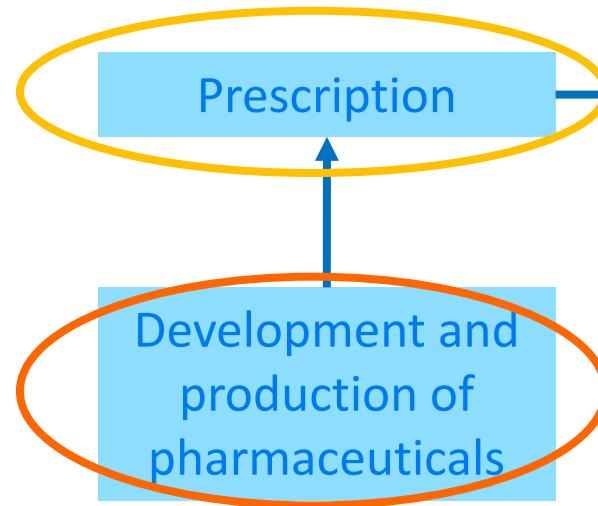
Other risky compounds?

Medication

Pharmaceuticals design

Process engineering in wastewater treatment

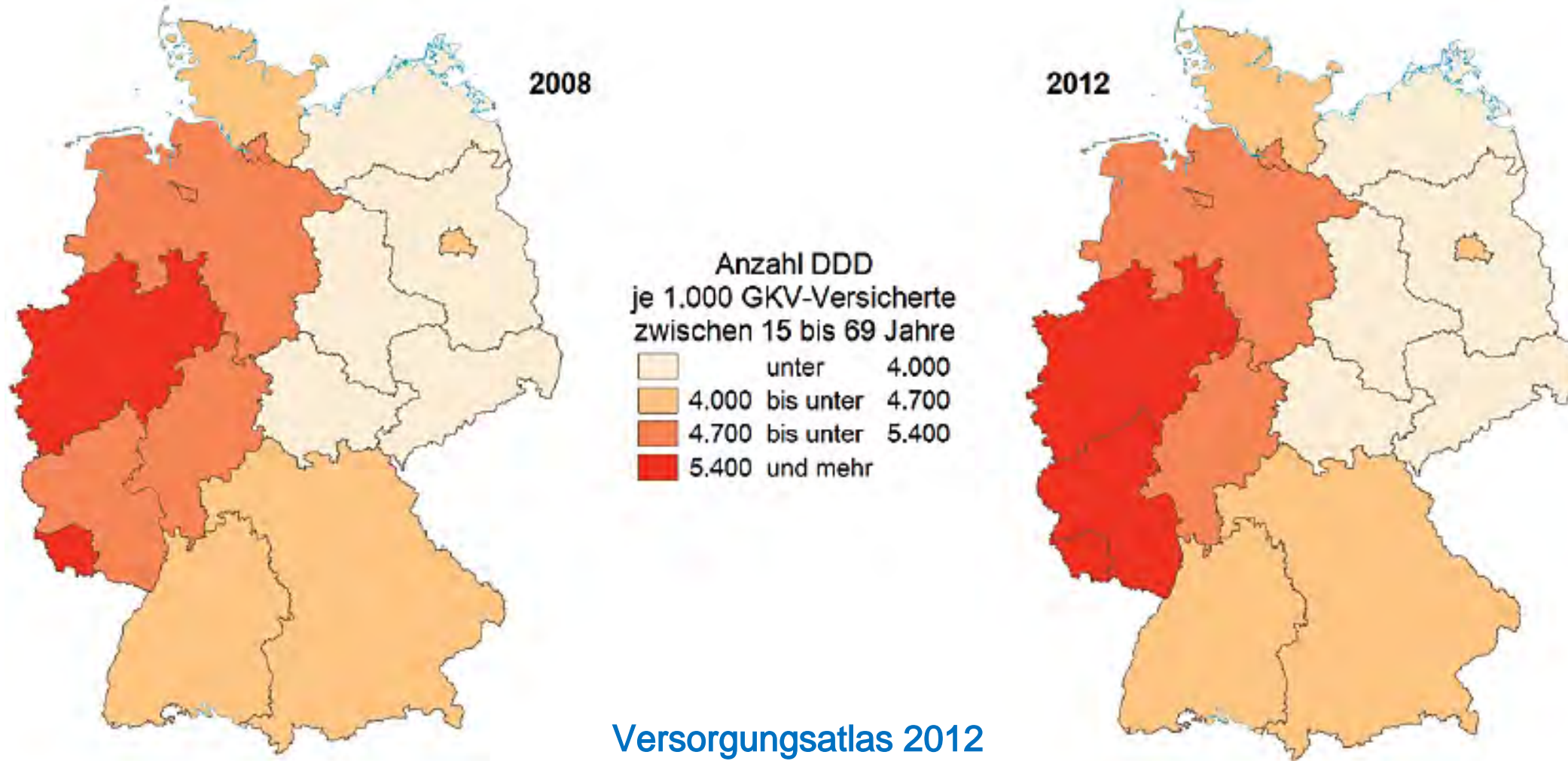
Improvement of resilience



Information, education

Treatment

# Ambulant antibiotics prescription in GER for 15 to 69 years old people





# Im urbanen Dschungel

Das Kanalnetz im Untergrund der Großstädte bietet mikroskopisch kleinen Raubtieren einen idealen Lebensraum: antibiotika-resistenten Bakterien.

Many thanks to

The funders

BMBF, DBU, SMUL, Gelsenwasser AG,

SE-DD, eins energie, ZWAV

of the projects

ANTI-resist, MikroModell

Scientists and PhD students

Jakob Berisch, Gerold Fritzsche

Björn Helm, Dirk Jungmann

Thomas Käseberg, Conrad Marx

Sara Schübert, Michael Silva Carvalho

Jim Zhang

VON BENJAMIN BERGHE

MIT BLOSSEM AUGE sind sie nicht zu erkennen. Nur unter dem Mikroskop zeigen sie ihre runden oder zylindrischen Formen, oft hängen sie in Ketten zusammen. Sie tragen für den Laien unaussprechliche Namen wie *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* oder *Escherichia coli*. Es sind Bakterien, mit denen man sich gerade im Krankenhaus eigentlich nicht infizieren sollte. Klinikärzte versuchen sie zu bekämpfen, indem sie – häufiger und deutlich schneller als früher – Antibiotika gegen diese Erreger verschreiben. Die werden allerdings zunehmend resistenter dagegen und breiten sich in den Krankenhäusern trotz scharfer Hygienevorschriften munter aus.

Lungenentzündung, Blutvergiftung, Durchfall – unter derartigen Folgen von Infektionen durch antibiotika-resistente Bakterien leiden nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene jährlich bis zu 800.000

Menschen allein in Deutschland. Für 16,1 Prozent von ihnen erfolgt die Schätzung der Größe – die Krankenhaus-infektionen sogar tödlich. Und: Wenn sie keine Zusätze zum mit den menschlichen Ausscheidungen in die Kanalisation gelangen, können sie von anderen über das Trinkwasser aufgenommen werden.

Die Wasserwirtschaftler Peter Helm weiß beste Unterscheid über die gefährlichsten Erreger in der Kanalisation. „Mit der zu hohen Nährstoffkonzentration im Gewässer und der Sauerstoffmangel sind sie unfüg – neben den Mikroorganismen – das zentrale Problem des deutschen Abwassersystems“, sagt er. „In dem die Bildung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen“, sagt der 52-Jährige, der an der Technischen Universität (TU) Dresden die Professur für Abwassertechnik innehat. Peter Krebs und Kollege Thomas Berendnok vom benachbarten Institut für Hydrobiologie haben deshalb antibiotika-resistente Bakterien ganz oben auf ihrer Forschungsagenda platziert.

Krebs und Berendnok gehören zu den internationalen Wasserforschern an der TU Dresden und vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung - UFZ. Das Treiben der Mikroorganismen wollen die beiden Forscher sowohl in der Ultraschall-BMBF-Projekt IWA5) als auch in der Wahlheimat Dresden genauer untersuchen. Im Projekt „ANTI-Resist“ gehen die beiden jetzt gemeinsam mit Geoinformatikern und Medizinern der Frage nach: Wie breiten sich Antibiotika und deren Resistenzen im Kanalnetz der sächsischen Landeshauptstadt aus?

## FLÄCHENDECKENDE FAHNDUNG

Als widerlegt gilt die ursprüngliche Annahme, dass sich die Bakterien vor allem von Krankenhäusern aus verbreiten: „Nur maximal 15 Prozent der Antibiotika gelangen über die Kliniken ins Abwasser“, weiß Krebs. Weil Patienten ihre Arzneien mittlerweile verstärkt in den eigenen vier Wänden einnehmen, setzen die beiden Dresdner Wissen-

Um diesen Job bereitet sie keiner: Peter Krebs (links) und Thomas Berendnok von der TU Dresden bei Probenahmen in der Kanalisation der sächsischen Metropole – auf der Suche nach Bakterien, die Resistenzen tragen.

schaffler mittlerweile auf einen flächendeckenden Ansatz. Und der ist bundesweit bislang einzigartig.

Für das Dresdner Stadtgebiet fahnden sie nach Zusammenhängen zwischen den Medikamenten-Daten einer örtlichen Krankenkasse mit Antibiotika-Messdaten im Kanalnetz. So wollen sie feststellen, in welchen Stadtbezirken wie viele Antibiotika verschrieben werden, wie sich die Stoffe im Abfluss und im Kanalsediment verteilen und welcher Anteil davon in der Kläranlage ankommt. Das Ziel ist ein Frühwarnsystem für die Bildung neuer Resistenzen.

Der Forschungsbedarf ist groß. „Es ist sehr schwierig, den Bakterienfluss im Abwassernetz zu modellieren“, nennt der 44-jährige Berendnok ein Beispiel. Zwar wisse man sehr viel darüber, wie man verfahrenstechnisch in der Kläranlage die Konzentrationen schädlicher Keime reduzieren könne. Was aber auf der Reise der Bakterien dorthin durch die urbane Kanalisation geschieht, sei weitestgehend unerforscht.

1732 Kilometer öffentliche Abwasserrohre ziehen sich durch den Dresdner Untergrund, rund 55 Millionen Kubikmeter Wasser rauschen Jahr für Jahr hindurch. In den Röhren ist es dunkel und eng – kein angenehmer Platz für Forscher, die vor Ort agieren wollen. „Die Kanalisation wurde in der Wissenschaft lange Zeit stiefmütterlich behandelt“, bestätigt Krebs. Folglich seien viele Fragen offen: Wie vermehren sich die Bakterien? Wie verändern sich die Gene, die die Resistenzen tragen?

Unklar ist auch, wie sich neue Antibiotika-Resistenzen in der Umwelt ausbreiten. Die gängigste Vermutung: Die Resistenzen in bakteriellen Genomen wandern leichter zwischen unterschiedlichen Artgenossen hin und her als bei anderen Organismengruppen. Sie können von einem krankheitserregenden Organismus im Menschen auf ein in der Umwelt verbreitetes Bakterium und von dort wieder auf den Menschen oder ein anderes in der Umwelt häufiges Bakterium übertragen werden. Die Folge: „Bakterien können Resistenzen gegen viele Antibiotika entwickeln“, sagt Berendnok. Wissenschaftler sprechen von „multiresistenten“ Keimen.