



# ANTI-Resist

Untersuchung zu Einträgen von Antibiotika und der Bildung von Antibiotikaresistenz im urbanen Abwasser sowie Entwicklung geeigneter Strategien, Monitoring- und Frühwarnsysteme am Beispiel Dresden

Joachim Fauler

Thomas U. Berendonk

Lars Bernard

Peter Krebs

Norbert Lucke

Klinische Pharmakologie

Hydrobiologie

Geoinformationssysteme

Siedlungswasserwirtschaft

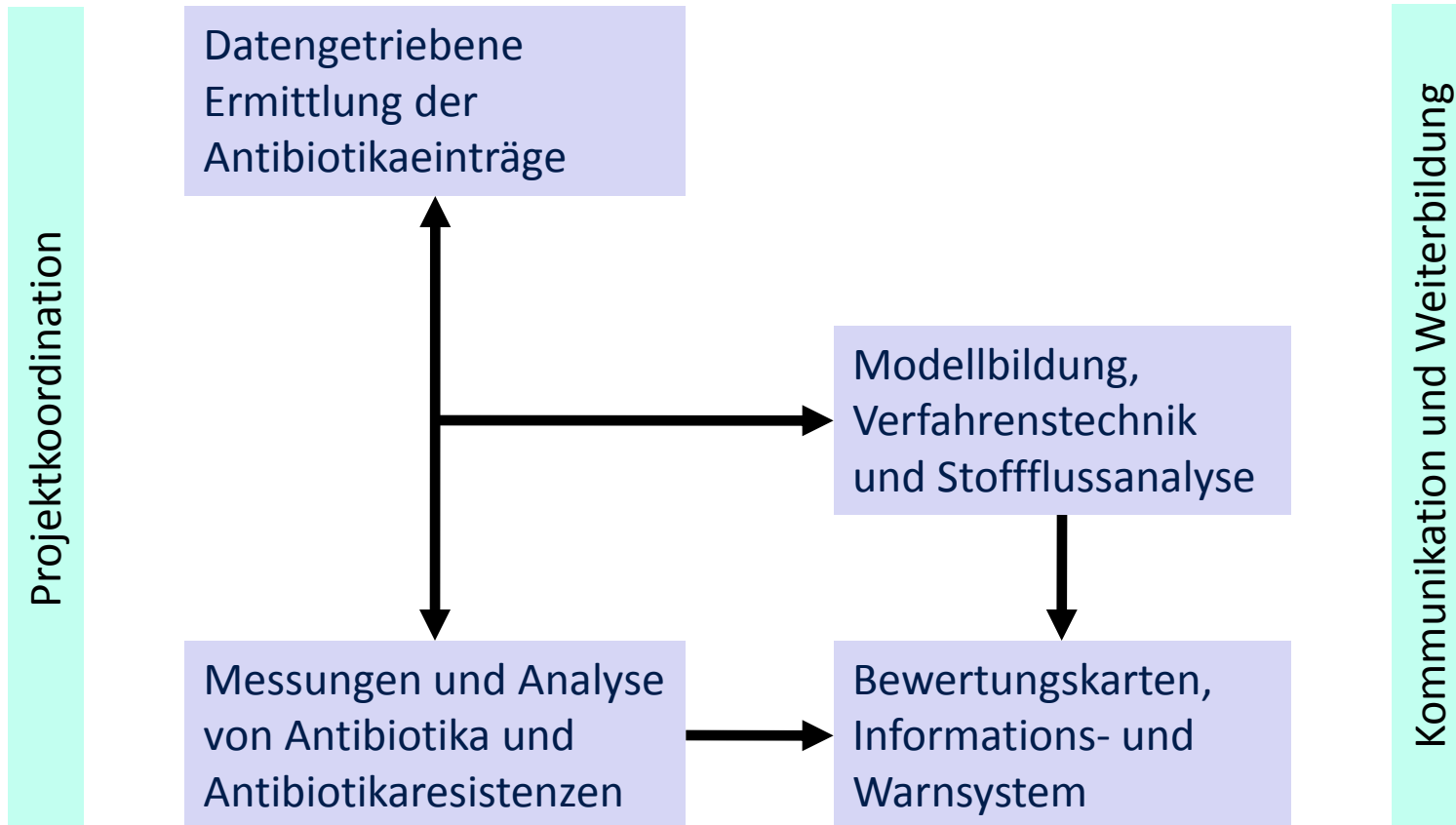
Stadtentwässerung Dresden

**RiSKWa Abschlussveranstaltung**

10. Februar 2015, Berlin



## Projektstruktur



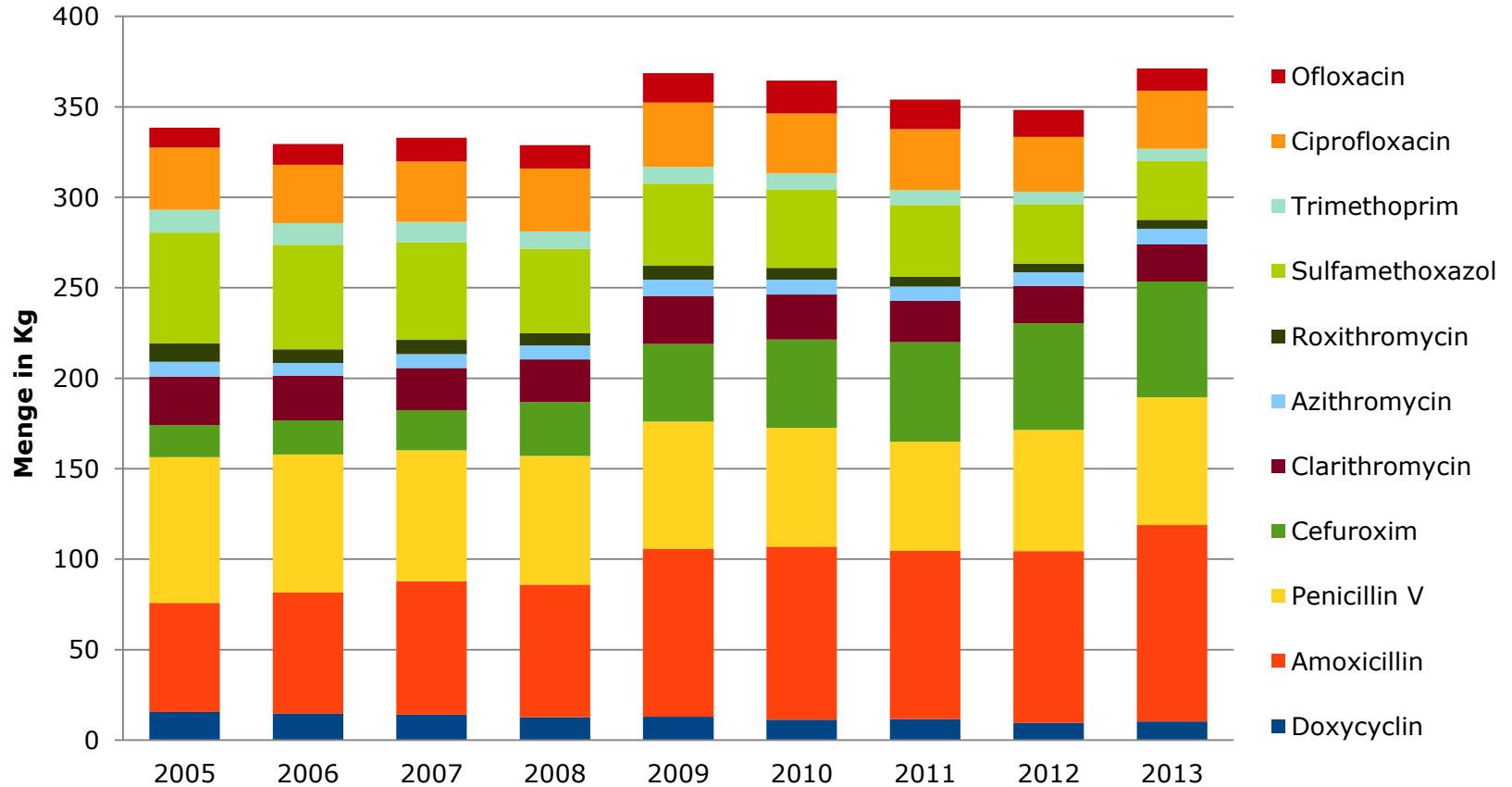
## Input

Stoffflüsse

Resistenz

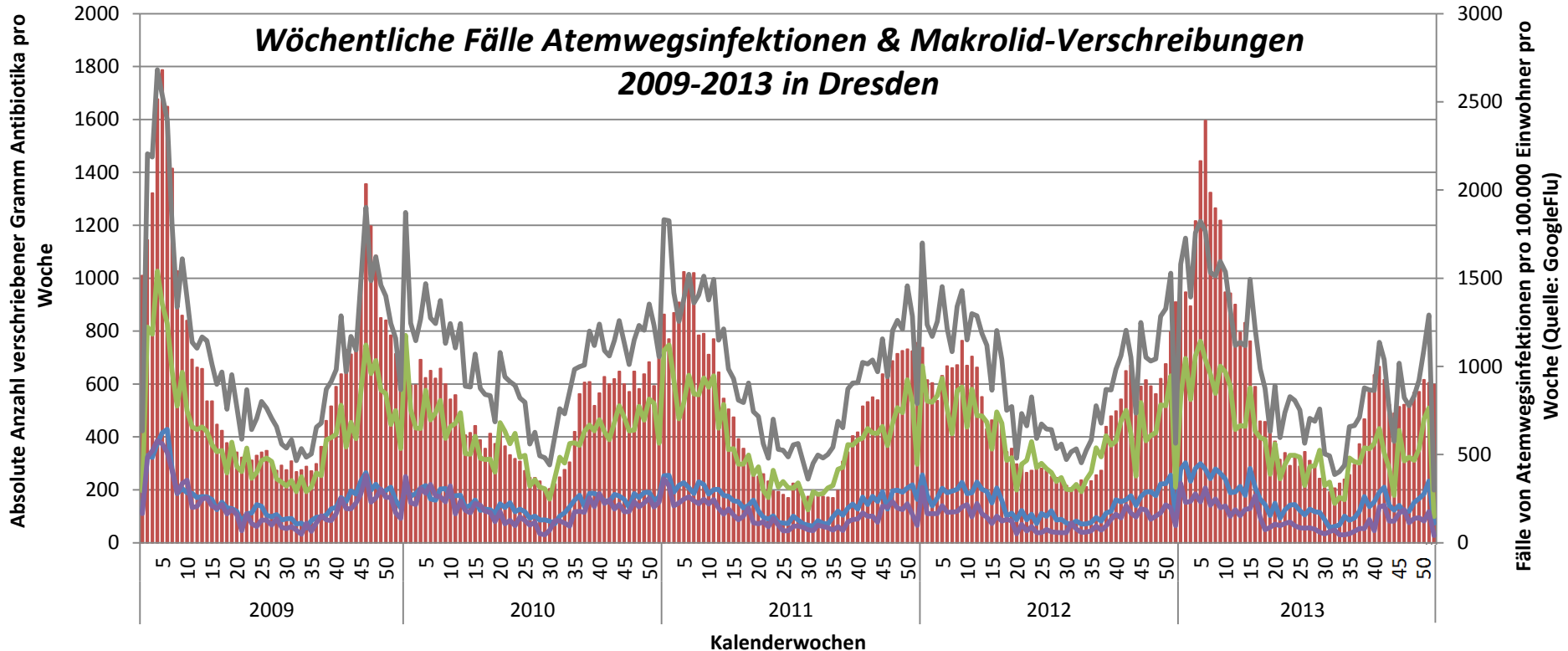
Kommunikation

# Ambulante Verordnungsmengen (AOK Plus) für Dresden 2005 – 2013



# Zeitliche Muster

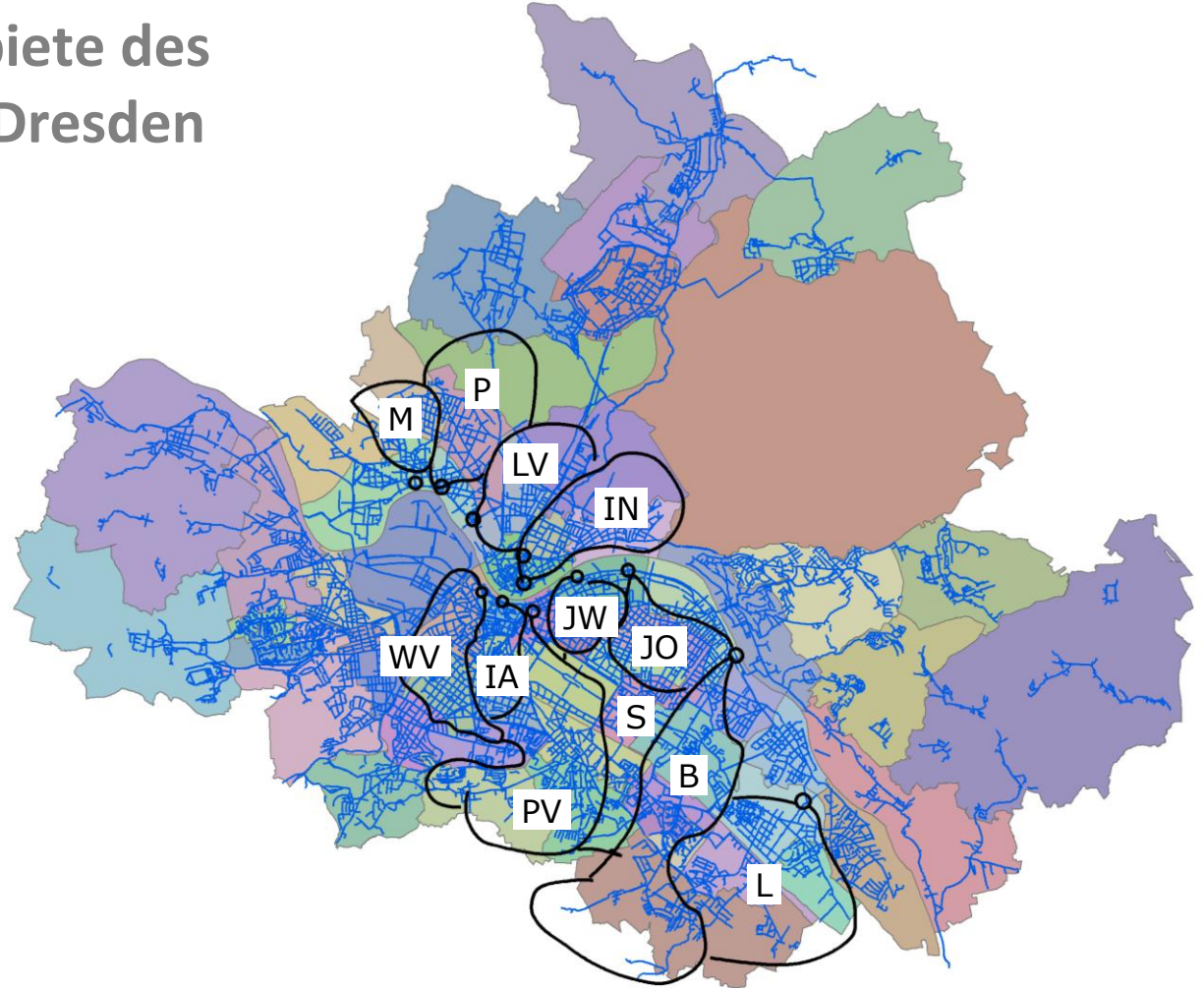
Hutka, L., Bernard, L.: *Analysing spatiotemporal patterns of antibiotics prescriptions. Presented at the 17th AGILE International Conference on Geographic Information Science (2014).*



■ Fälle Atemwegsinfektionen   
 — Azithromycin   
 — Clarithromycin   
 — Roxithromycin   
 — Makrolide (Gesamt)

## Steuerbare Gebiete des Kanalnetzes in Dresden

- M Mickten
- P Pieschen
- LV Leipziger Vorstadt
- IN Innere Neustadt
- WV Wilsdruffer Vorstadt
- IA Innere Altstadt
- PV Pirnaische Vorstadt
- JW Johannstadt West
- JO Johannstadt Ost
- S Striesen
- B Blasewitz
- L Leuben



## Steuerbare Gebiete des Kanalnetzes in Dresden

**Anteile an den Gesamtmengen (ambulant, nur AOK)  
der jeweiligen Substanz in Dresden (%)**

Steuerungsgebiet	KW 9 2011 (28.02.)			KW 23 2011 (06.06.)			KW 50 2011 (12.12.)		
	AZI	CLA	ROX	AZI	CLA	ROX	AZI	CLA	ROX
Blasewitz	5,8	5,5	5,3	5,5	5,0	<b>11,5</b>	5,7	<b>6,9</b>	7,4
Innere Altstadt	2,8	1,2	1,1	0,0	0,0	3,4	1,5	1,0	0,7
Innere Neustadt	5,5	8,0	2,1	6,7	0,0	0,9	5,7	2,4	5,2
Johannstadt Ost	<b>11,3</b>	<b>9,2</b>	<b>12,8</b>	<b>6,9</b>	7,8	2,2	<b>7,9</b>	5,7	4,3
Johannstadt West	2,4	1,8	4,7	4,0	2,6	6,2	3,2	0,9	2,8
Leipziger Vorstadt	2,9	2,9	1,3	3,1	2,2	0,0	2,7	2,4	0,0
Leuben	7,0	6,5	5,4	4,2	<b>10,6</b>	3,2	6,3	6,5	<b>9,8</b>
Mickten	3,0	2,3	4,4	4,3	8,5	3,1	3,2	4,2	2,2
Pieschen	1,6	4,2	0,0	2,5	3,5	2,0	1,9	3,8	1,8
Pirnaische Vorstadt	5,1	4,3	9,9	4,3	1,1	9,6	3,3	2,2	7,3
Striesen	5,8	3,2	8,3	6,5	4,6	8,0	3,9	4,5	8,3
Wilsdruffer Vorstadt	5,2	5,8	1,9	3,6	4,6	2,0	4,2	5,2	6,3
<b>Alle Steuerungsgebiete</b>	<b>58,5</b>	<b>54,9</b>	<b>57,4</b>	<b>51,7</b>	<b>50,4</b>	<b>52,1</b>	<b>49,6</b>	<b>45,4</b>	<b>56,1</b>

# ANTI-Resist Geoportal

- Testen Sie es selbst unter <http://antiresist.dyndns.org>:

**ANTI-Resist Geoportal**

**Einstellungen**

- Kartenebenen
- Kläranlage
- Krankenhäuser
- Entwässerungsgebiete Kaditz
- Teileinzugsgebiete
- Hotspot Analyse
- Antibiotika in Gramm
- Arbeitslose
- Beschäftigte
- Bevölkerungsdichte
- Gesamtbevölkerung
- TOPO Sachsen

**Informationen**

Trend Antibiotikaverschreibungen

Trend der Antibiotikaverschreibungen am 11.11.2014 für die folgenden Tage. Die Berechnung erfolgt auf Basis der Arbeit von Antibiotika

Südvorstadt-West

Antibiotika	Gramm
Amoxicillin	63
Azithromycin	8
Cefuroxim	17
Ciprofloxacin	30
Clarithromycin	35
Clindamycin	15*
Doxycyclin	12

weitere

Attribut	Wert
Beschäftigte	42.2%
Anteil Gesamtbevölkerung	21.6%
Arbeitslose	9.2%
Bevölkerungsdichte	=5154 EW/km <sup>2</sup>

Altersgruppen

gewählter Monat: 3/2005

designed @ TUD || Über ANTI-Resist || Impressum



Input

Stoffflüsse

Resistenz

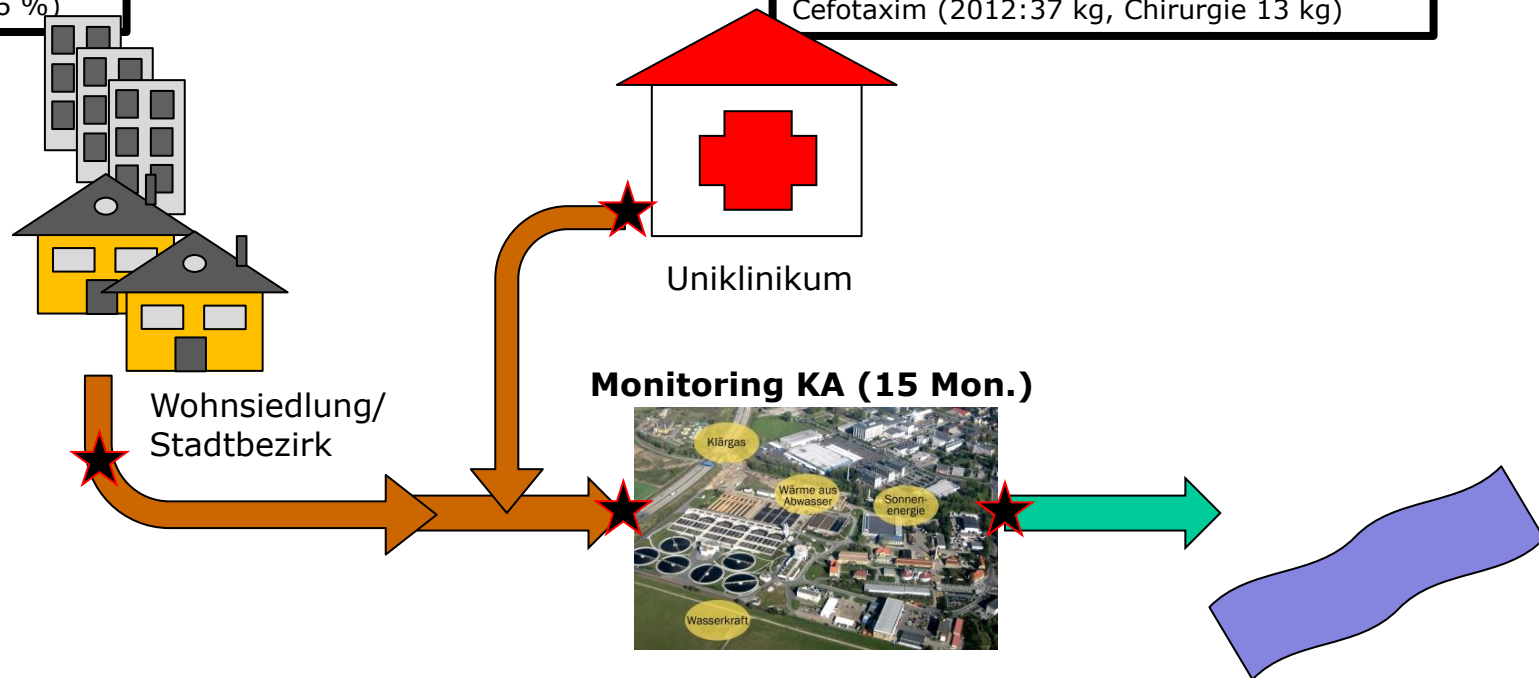
Kommunikation

**ambulante Verordnungen (AOK)**

Amoxicillin (82 kg/a, 23 %)  
Penicillin V (70 kg/a, 19 %)  
Clindamycin (58 kg/a, 16 %)

**stationäre Verordnungen (UKD)**

Piperacillin (2012:161 kg, Chirurgie 44 kg)  
Cefuroxim (2012:105 kg, Chirurgie 26 kg)  
Cefotaxim (2012:37 kg, Chirurgie 13 kg)



**ambulante Verordnungen (AOK)**

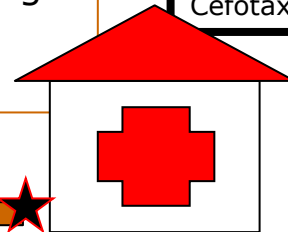
Amoxicillin (82 kg/a, 23 %)  
Penicillin V (70 kg/a, 19 %)  
**Clindamycin** (58 kg/a, 16 %)

**stationäre Verordnungen (UKD)**

Piperacillin (2012:161 kg, Chirurgie 44 kg)  
**Cefuroxim** (2012:105 kg, Chirurgie 26 kg)  
Cefotaxim (2012:37 kg, Chirurgie 13 kg)

**Abwasser UKD Chirurgie**

Cefuroxim 71 µg/l  
Piperacillin 58 µg/l  
**Levofloxacin** 42 µg/l



Uniklinikum

**Abwasser KA Ablauf**

**Cefuroxim** Median 0,60 µg/l  
**Clindamycin-SO** Median 0,42 µg/l  
**Clarithromycin** Median 0,37 µg/l

**Faulschlamm**

**Ciprofloxacin** 397 µg/kg  
**Levofloxacin** 308 µg/kg  
Roxithromycin 272 µg/kg

**Abwasser Kanalnetz**

**Clarithromycin** 3,4 µg/l  
Amoxicillin 3,2 µg/l  
Penicillin V 1,5 µg/l

**Sediment Kanalnetz**

**Ciprofloxacin** 380 µg/kg  
Azithromycin 150 µg/kg  
Doxycyclin 120 µg/kg

Wohnsiedlung/  
Stadtbezirk

**Monitoring KA (15 Mon.)**



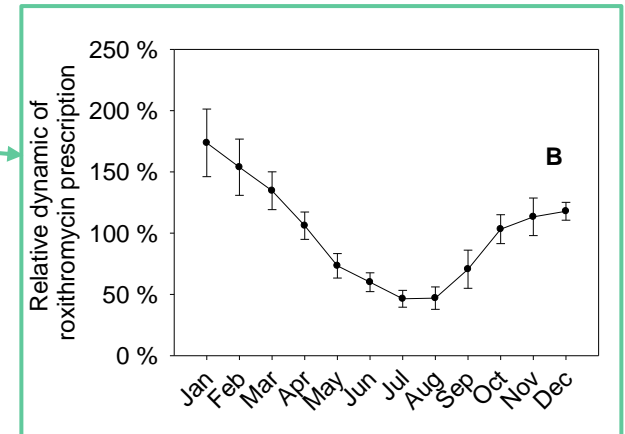
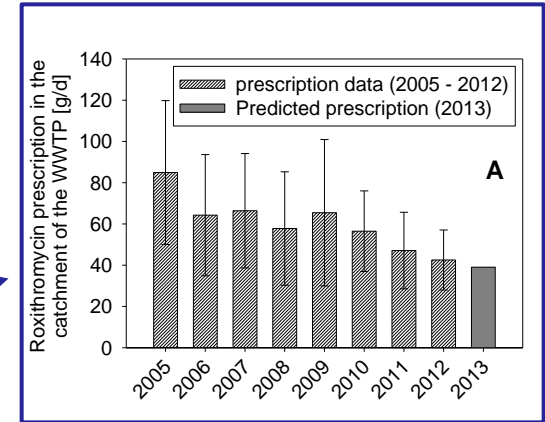
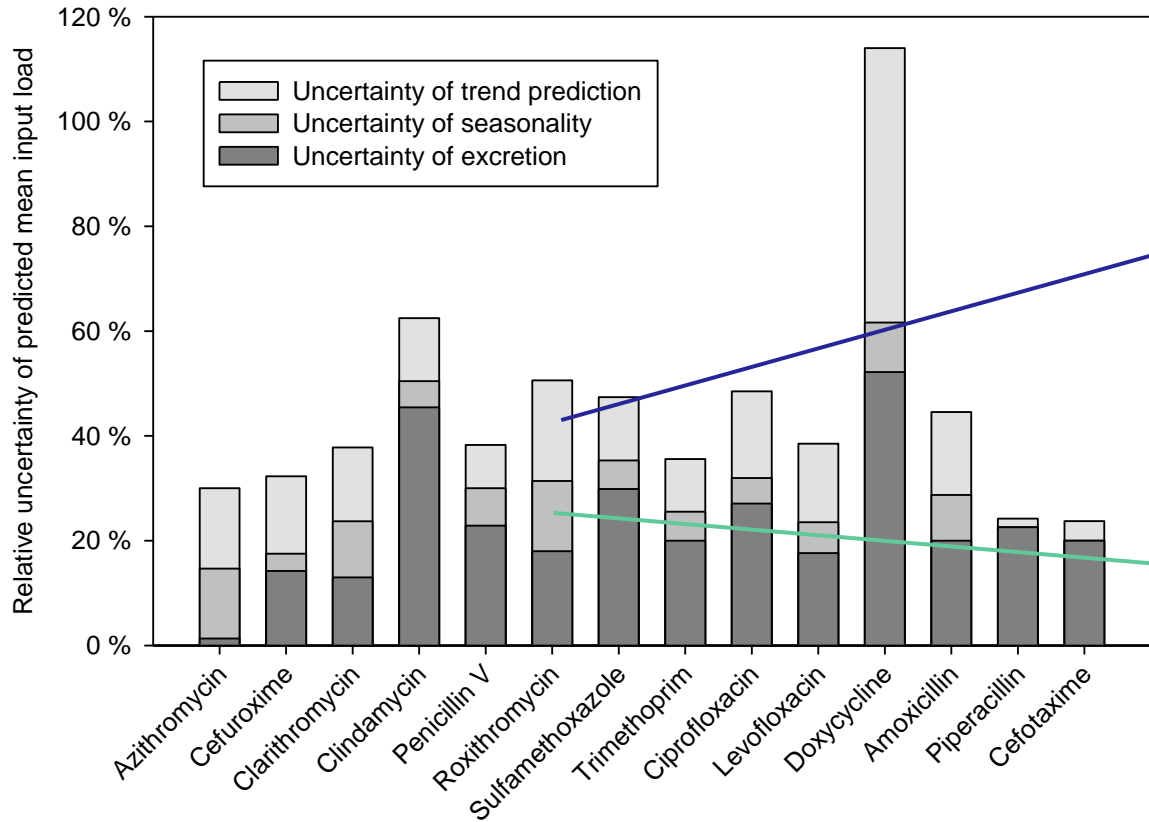
**Abwasser KA Zulauf**

Cefuroxim Median 1,59 µg/l  
Sulfamethoxazol Median 0,52 µg/l  
Clarithromycin Median 0,43 µg/l

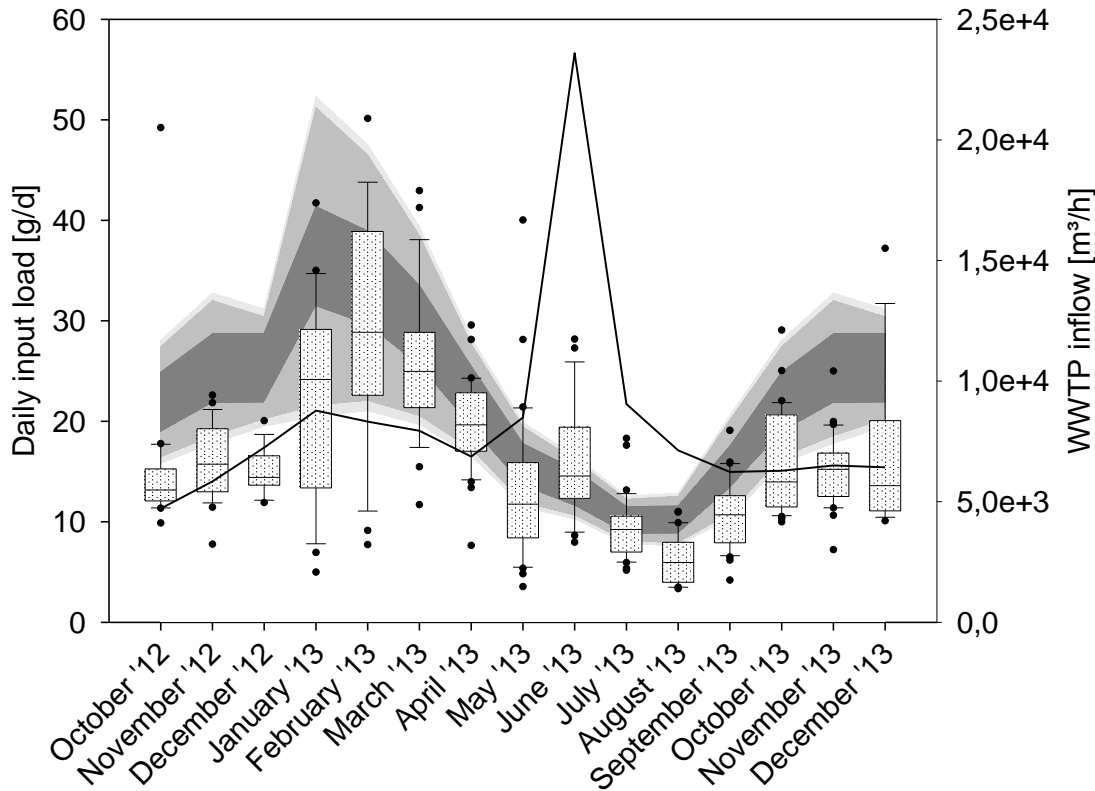
**Sediment KA Sandfang**

**Ciprofloxacin** 803 µg/kg  
**Levofloxacin** 348 µg/kg  
Doxycyclin 151 µg/kg

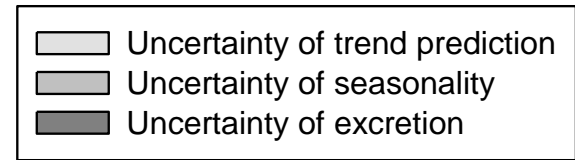
# Unsicherheiten bei der Voraussage von Zulauffrachten



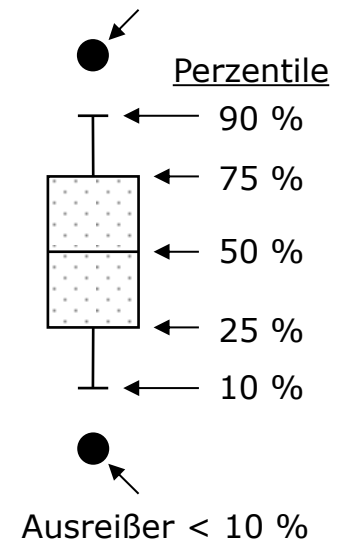
# Unsicherheiten bei der Voraussage von Zulauffrachten



## Beispiel Roxithromycin

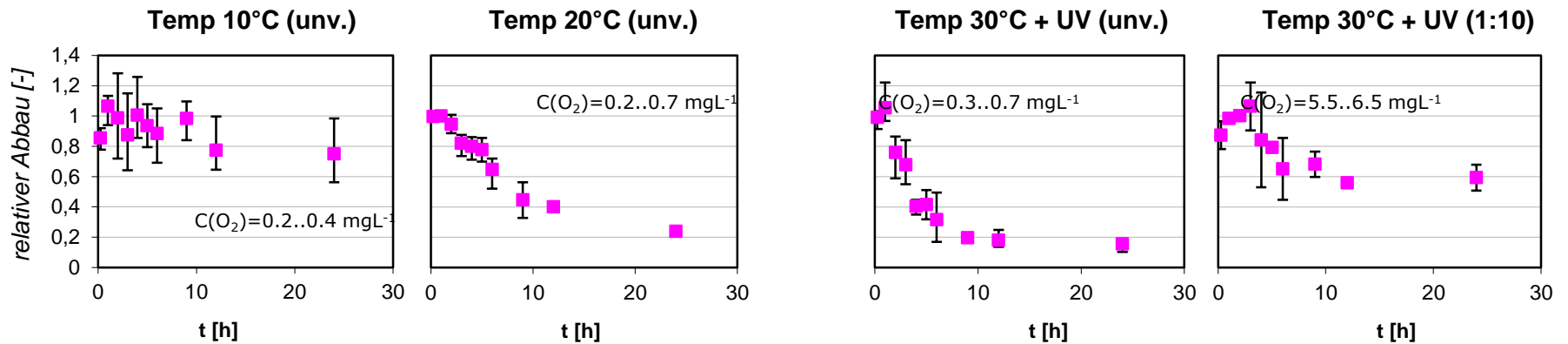


Ausreißer > 90 %



## Stoffflussmodell

- Abbauverhalten am Beispiel Clindamycin
- Temperatur- & Sonnenlichteinfluss (Vollspektrum-Lichtquelle, inkl. UVA und UVB) unter verschiedenen Abwasserverdünnungen
- Startkonz.  $1 \mu\text{gL}^{-1}$  | pH= 8.4..8.8 |  $c(\text{O}_2)$  entsprechend Gasaustausch Wasseroberfläche



- Weitere Untersuchungen an Organik und Tonsedimenten:
- Adsorptions- sowie
- Desorptionsverhalten (pH-Wert-Abhängigkeit)

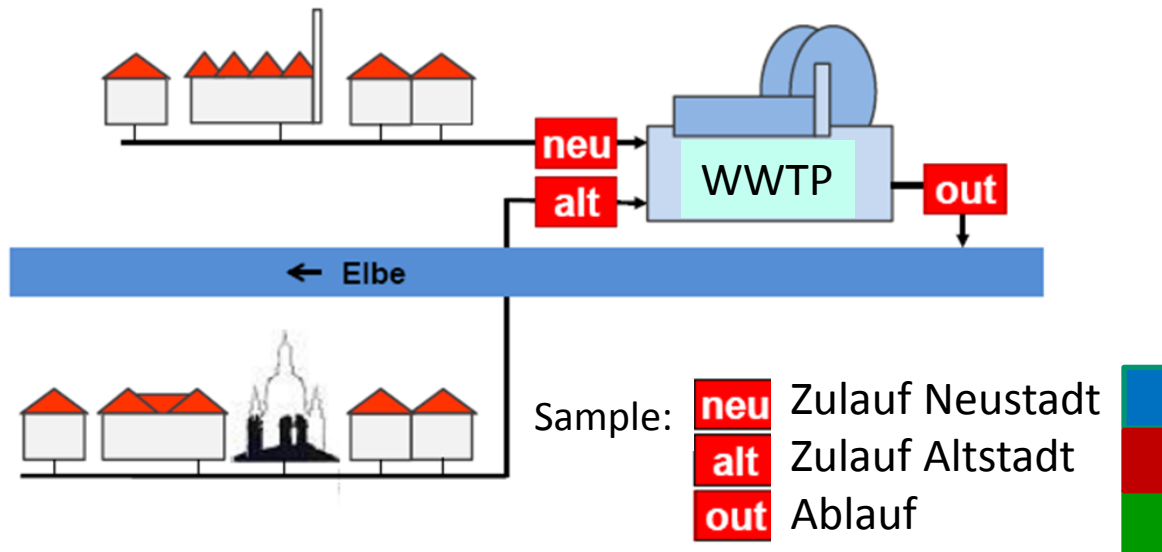
Input

Stoffflüsse

**Resistenz**

Kommunikation

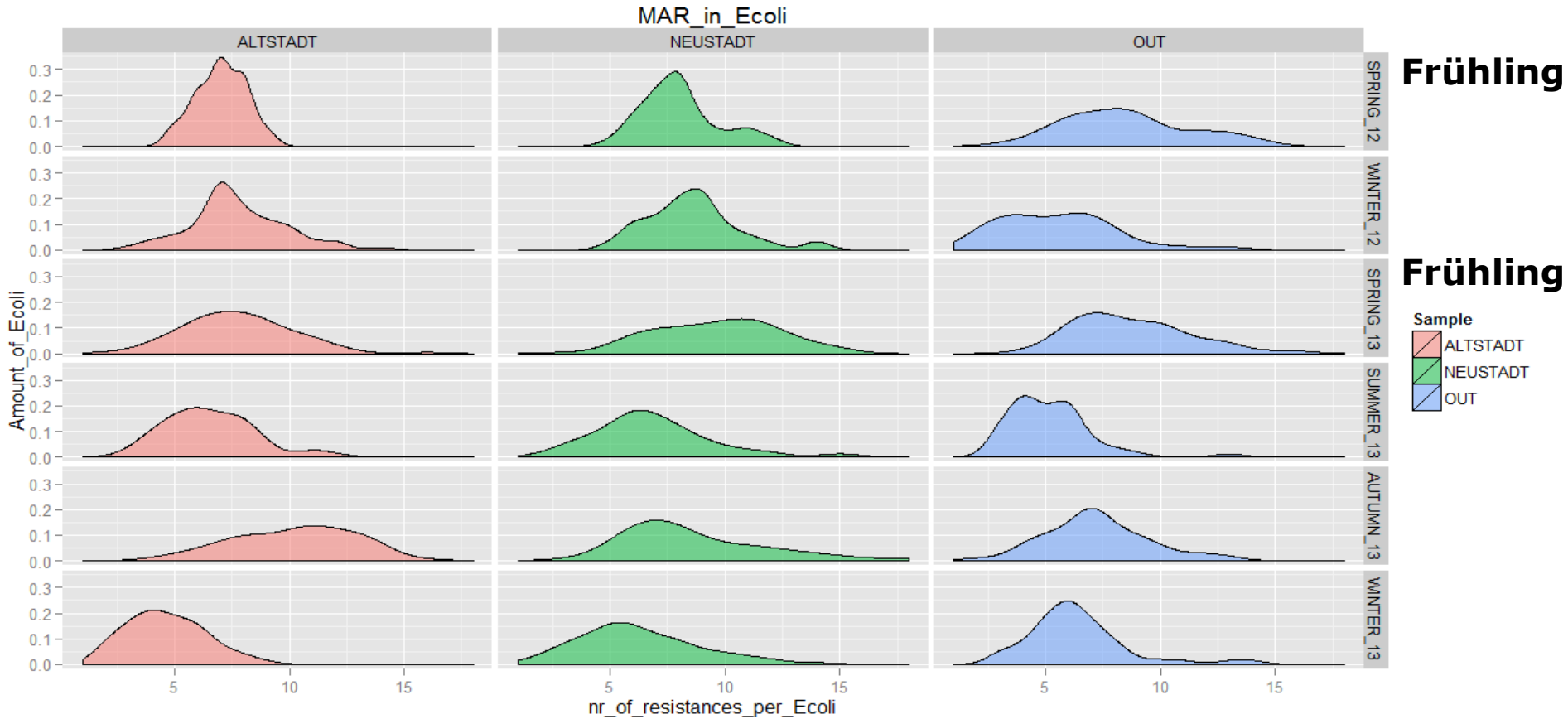
# Untersuchung von Antibiotikaresistenzen



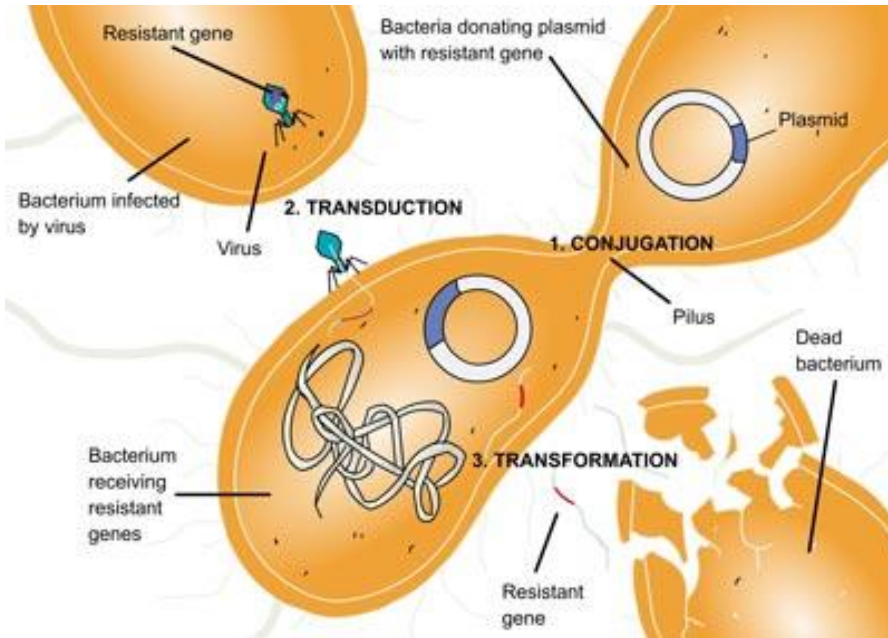
Probenjahr **2012-2013**  
 Isolation ***Escherichia coli*** (n: 1300)  
 Resistenzgene **acht Gene und 16S**



## Saisonalität der multiplen Antibiotikaresistenz



## Antibiotikaresistenz – Gene (neue Generation der biologischen Schadstoffe)



Genes	Antibiotic class
CTX-M-32, shv-34, oxa 58	Beta-Lactam
Van A	Vancomycin
dnrfA	Trimethoprim
tetM	Tetracyclin
Sul1, Sul2	Sulfonamide

Gene abundance	16 S
----------------	------

(Berendonk et al. Nature Rev. Mic. accepted)

Input

Stoffflüsse

Resistenz

**Kommunikation**



# Schwerpunktheft „Antibiotika und Antibiotikaresistenzen im urbanen Abwasser“

## Aufbau

- Grundlagen
- Antibiotikaanalytik im Abwasser und anderen Matrices
- Detektion und Umgang mit Antibiotikaresistenzen
- Modellbildung und Datenmanagement
- Risikokommunikation zur Schaffung von Transparenz im Wasserkreislauf

## Autoren

- Arbeitsgruppe aus ANTI-Resist
- RiSKWa: Frau Prof. Renner, Frau Gamp (Konstanz), Frau Dr. Dreyer et al. (Stuttgart, Aachen)
- International: Frau Dr. Manaia (Portugal), Herr Dr. Bürgmann (Schweiz)

## Kommunikations- und Bildungsmaßnahmen - Rückblick -

- Publikation eines Schwerpunkthefts der Zeitschrift *Prävention und Gesundheitsförderung* des Springer-Verlags (mit Beiträgen aus RiSKWa und international) im August 2014
- Workshop „Antibiotikaresistenzen und Risikokommunikation“ Juli 2014
- 16. Dresdner Abwassertagung am 10./11.03.2014, u.a. „Risikobewertung von Antibiotikaeinträgen über Kläranlagenabläufe - Chancen der 4. Reinigungsstufe“
- Vorträge auf internationalen Tagungen (SWW, GIS, TUD HB, TUD MED)
- Tag der offenen Tür der SE-DD, 25.05.2014
- ABS-Netzwerktreffen am 17./18.11.2014
- ANTI-Resist Abschlussstagung am 14./15.01.2015

## Kommunikations- und Bildungsmaßnahmen - Ausblick -

- Sensibilisierung der Bevölkerung (Tag der offenen Tür, Lange Nacht der Wissenschaft)
- Einfließen der im Projekt gewonnenen Erkenntnisse in die Arbeit der Fachverbände (DWA, DVGW u.a.)
- Sensibilisierung und Fortbildung des medizinischen Personals → Einfluss auf Verschreibungsverhalten, u.a. durch Schwerpunktheft und ABS-Fortbildungsprogramm/-Netzwerktreffen
- Bildung: Einfließen der Projektergebnisse in (weitere) Lehrveranstaltungen der TUD (Hydrobiologisches Seminar, Erziehungswissenschaften, Masterstudiengang Public Health etc.)



RESISTENZEN

# Im urbanen Dschungel

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

VON BENJAMIN HAEROLE

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 müher aus.

Lungenentzündung, Blutvergiftung, Durchfall – unter derartigen Folgen von Infektionen durch antibiotika-resistente Bakterien leiden nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene jährlich bis zu 800000

Menschen allein in Deutschland. Für 15000 von ihnen endet – Schätzungen zufolge – die Krankenhaus-Infektion sogar tödlich. Und: Wenn die Keime zusammen mit den menschlichen Ausscheidungen in die Kanalisation gelangen, können sie von anderen über das Trinkwasser aufgenommen werden.

Der Wasserwissenschaftler Peter Krebs weiß bestens Bescheid über den gefährlichen Bakterienmix in der Kanalisation. „Nicht der zu hohe Nährstoffeintrag ins Gewässer oder der Sauerstoffmangel stellen künftig – neben den Mikro Schadstoffen – das zentrale Problem im deutschen Abwassersystem dar, sondern die Bildung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen“, sagt der 52-Jährige, der an der Technischen Universität (TU) Dresden die Professur für Siedlungswasserwirtschaft innehat. Peter Krebs und Kollege Thomas Berendonk vom benachbarten Institut für Hydrobiologie haben deshalb antibiotika-resistente Bakterien ganz oben auf ihrer Forschungsagenda platziert.

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

schaffler mittlerer wale auf einen flächen-deckenden ansatz. Und der ist bundesweit bislang einzigartig.

Für das Dresdner Stadtgebiet fahden sie nach Zusammenhängen zwischen den Medikamenten-Daten einer örtlichen Krankenkasse mit Antibiotika-Messdaten im Kanalinetz. 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 Berendonk 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 würde in der Wissenschaft lange Zeit staufmützlich behandelt“, bestätigt Krebs. Folglich seien viele Fragen offen: Wie vermehren sich die Bakterien? Wie verändern sich die Gene, die die Resistenzen tragen?

Und klar 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 krankheitsentgegenen 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 Berendonk. Wissenschaftler sprechen von „multiresistenten“ Keimen.

Krebs und Berendonk gehören zur Internationalen Wasserforschungsallianz Sachsen (IWAS), koordiniert von der TU Dresden und vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ. Das Treiben der Mikroorganismen wollen die beiden Forscher sowohl in der Ukraine (EMBF-Projekt RWAS) als auch in ihrer 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 Kanalinetz 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 Arzneln mittlerweile verstärkt in den eigenen vier Wänden einnehmen, setzen die beiden Dresdner Wissen-



## Ausblick

Verfeinerung der Korrelation Verschreibung – Wiederfindung

Dynamische Modellierung des Stofftransports → Steuerungskriterien

Identifikation von Verfahrensführungen zur Reduzierung von Resistenzbildung

Vorhersage kritischer Zustände und Belastungen („Frühwarnsystem“) basierend auf Metatrends (z.B. Google Flu trends)

Geoportal (automatische Analyse und Integration neuer Daten / Proxy)

Entwicklung eines Risiko-Index‘

Risiko ? Ein (gewagtes) Zahlenbeispiel:

Was bedeuten  $10^{-3}$  Resistenzgene /16S/ml (16SKopien = 1 Zelle)  
Jedes 1000 te Bakterium besitzt ein Resistenzgen (ARG)/ml

Ablauf Kläranlage:  $\sim 10^6$  Zellen/ml  
->  $10^3$  Zellen mit ARG/ml ( $10^6$ /L)

Ablaufvolumen:  $\sim 10^8$  L/d ( $10^5$  m<sup>3</sup>)  
->  $10^{14}$  Zellen mit ARG/d (10 Billionen/Tag)

Elbe:  $\sim$ MQ 200m<sup>3</sup>/s  
->  $\sim 10^9$  L/d  
Bakterien:  $\sim 10^9$ /L ( $10^6$ /ml)  
->  $\sim 10^{18}$ /d

Bakterium mit ARG : Umweltbakterium

1 : 1000

→ Variation von 1:1000 bis  $1:10^7$  / Tag