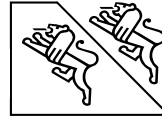


EAWAG

AMT FÜR UMWELT



KANTON THURGAU

Antibiotika in Spital- und Kläranlagenabwässern

Untersuchung von Abwasserproben
der Kantonsspitäler Frauenfeld und
Münsterlingen
sowie der Kläranlagen Frauenfeld und
Rietwiesen (Münsterlingen)

EAWAG

Leitung des Projekts: Dr. Alfredo Alder

Mitarbeit von: Eva Molnar

Amt für Umwelt, Thurgau

Dr. Beat Baumgartner (Verfasser)

Probenahmen: Otmar Fäh

Dezember 2004

1 Ziel der Untersuchung

Die Untersuchung sollte die Grundlagen liefern, um folgende Fragen zu klären:

1. Wie hoch sind die Konzentrationen von ausgewählten Antibiotika im Abwasser der Spitäler Frauenfeld und Münsterlingen sowie in den Zuläufen- und Abläufen der Kläranlagen Frauenfeld und Rietwiesen.
2. Wie gross ist der Frachtanteil der Spitäler an den Antibiotika-Zulauffrachten der Kläranlagen?
3. Wie gross ist die Antibiotika-Elimination in den Kläranlagen?
4. Wie hoch sind die Antibiotika-Konzentrationen in der Murg nach der Einleitung der gereinigten Abwassers der Kläranlage Frauenfeld?

2 Messparameter und Antibiotika-Analytik

Der Auftrag für die Analytik wurde an die EAWAG Dübendorf vergeben

2.1 Untersuchte Antibiotika

Die Antibiotika wurden in Absprache mit Dr. Alfredo Alder von der EAWAG und Dr. Rainer Andenmatten, Kantonsapotheker des Kantons Thurgau, festgelegt. Die Auswahl der Antibiotika erfolgte einerseits nach der Möglichkeit des analytischen Nachweises, den Anwendungsmengen in den Spitälern und dem Verhalten der Antibiotika in der Kläranlage. Antibiotika, die sich sehr stark an den Klärschlamm binden, wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen der untersuchte Antibiotika:

Sulfonamide	SMX	Sulfamethoxazol
	N ₄ AcSMX	N-Acetyl-Sulfamethoxazol (<i>Humanmetabolit von SMX</i>)
	SDZ	Sulfadiazin
	STZ	Sulfathiazol
	SPY	Sulfapyridin
	SMZ	Sulfamethazin
	TRI	Trimethoprim
Makrolide	ERY-H ₂ O	Erythromycin-H ₂ O
	CLA	Clarithromycin
	AZI	Azithromycin
	ROX	Roxithromycin

2.2 Analytische Methode

Die quantitative Bestimmung der Makrolid- und Sulfonamid-Antibiotika erfolgte gemäss der EAWAG-Standardarbeitsanweisung von Anke Göbel (Göbel et al., 2004a). Die Messungen und die Auswertungen wurden von Eva Molnar (EAWAG) durchgeführt. Es wurden Durchschnittswerte aus Doppelbestimmungen ermittelt und eine wiederholte Messung mit einem verdünnten Extrakt durchgeführt. Die Konzentrationswerte sind nicht mit der Wiederfindung korrigiert.

2.2.1 Bestimmungsgrenze

Die quantitative Bestimmungsgrenze liegt bei 0.01 µg Analyt/L. Eine Konzentrationsangabe von < 0.01 µg/l bedeutet, dass Spurenkonzentrationen nachgewiesen werden konnten.

2.2.2 Schwierigkeiten bei der Analytik

- Bei der ersten Messkampagne (3.–7.2.2004) konnte Azithromycin wegen analytischen Schwierigkeiten (Komplexbildung mit der Matrix der Probe) nur in einer Probe vom Spital Münsterlingen sicher nachgewiesen werden.
- Bei der zweiten Messkampagne ergab die Messung von Azithromycin im 1:5 verdünnten Extrakt einen zehnfach höheren Wert als beim unverdünnten Extrakt. Der viel symmetrischere Peak im LC-MS/MS der verdünnten Probe erlaubte eine genauere Quantifizierung. Deshalb wurde für Azithromycin nur das Resultat des verdünnten Extrakts angegeben. Dieser Effekt wurde bei allen anderen Substanzen nicht beobachtet.
- Die relative Standardabweichung betrug 3 – 60%.

3 Probenahme

Vom 3. bis 7. Februar 2004 und vom 28. bis 30. Juni 2004 wurden durch Herrn Otmar Fäh vom Amt für Umwelt Spitalabwasserproben und abflussproportionale 24h-Sammelproben bei den Kläranlagen erhoben. Die Proben wurden filtriert (0.45 µm) und eingefroren.

4 Messresultate und Diskussion

In den Tabellen 1 und 2 sind die Messergebnisse beider Messkampagnen zusammengefasst.

4.1 Spitalabwasser

Die Antibiotikakonzentrationen in den Spitalabwasserproben waren im Allgemeinen um eine bis zwei Grössenordnungen höher als in den Kläranlagenausläufen.

Die Konzentrationen von Clarithromycin in den Spitalabwasserproben variierten im Februar zwischen ca. 1 und 30 µg/L (Tabelle 1 und 2). Im Juni waren die Konzentrationen im Auslauf des Spitals Münsterlingen ebenfalls in dieser Grössenordnung. Im Gegensatz dazu, waren die Konzentrationen im Auslauf des Spitals Frauenfeld im Juni um zwei Grössenordnungen tiefer als im Februar. Die Konzentrationen von Erythromycin-H₂O in den Abwasserproben des Spitals Münsterlingen waren im Juni um eine Grössenordnung tiefer als im Februar. Im Abwasser des Spitals Frauenfeld unterschieden sich die Erythromycin-H₂O-Konzentrationen in den beiden Messkampagnen nicht stark.

Die Unterschiede bei den Antibiotika-Konzentrationen weisen auf einen unterschiedlichen Einsatz dieser Antibiotika in den beiden Spitälern hin. Auffallend sind auch die grossen täglichen Schwankungen bei den Clarithromycin- und Erythromycin-Konzentrationen im Abwasser des Spitals Münsterlingen.

Für die Beurteilung von Sulfamethoxazol muss die Summe von Sulfamethoxazol und dessen Humanmetaboliten, N₄-Acetylsulfamethoxazol, betrachtet werden. Sulfamethoxa-

zol wird im Körper metabolisiert (ca. 50 % der verabreichten Menge wird als inaktiver Metabolit ausgeschieden und nur 10 % als unveränderte Verbindung). Die Konzentrationen von Sulfamethoxazol und seines Metaboliten waren in beiden Spitalabwässern bei beiden Messkampagnen in der gleichen Grössenordnung.

Im Gegensatz zu der Messkampagne im Februar wiesen die Spitalabwässer im Juni das Veterinärantibiotikum Sulfamethazin nicht mehr auf. Der Grund für das Auftreten im Februar ist nicht erklärbar.

Sulfapyridin, der Hauptmetabolit von Sulfasalazin, ein Mittel gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen, konnte nur im Abwasser des Spitals Frauenfeld, nicht aber beim Spital Münsterlingen gemessen werden.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen einen Vergleich zwischen den Antibiotikamengen, die in den Spitälern Frauenfeld und Münsterlingen im Jahre 2003 verabreicht wurden und den aufgrund der Untersuchungen hochgerechneten Mengen, welche ins Abwasser gelangten. Die Verhältnisse sind bei beiden Spitälern vergleichbar, so betrug der hochgerechnete Verlust für Clarithromycin beim Spital Frauenfeld rund 58 % und beim Spital Münsterlingen rund 55 %.

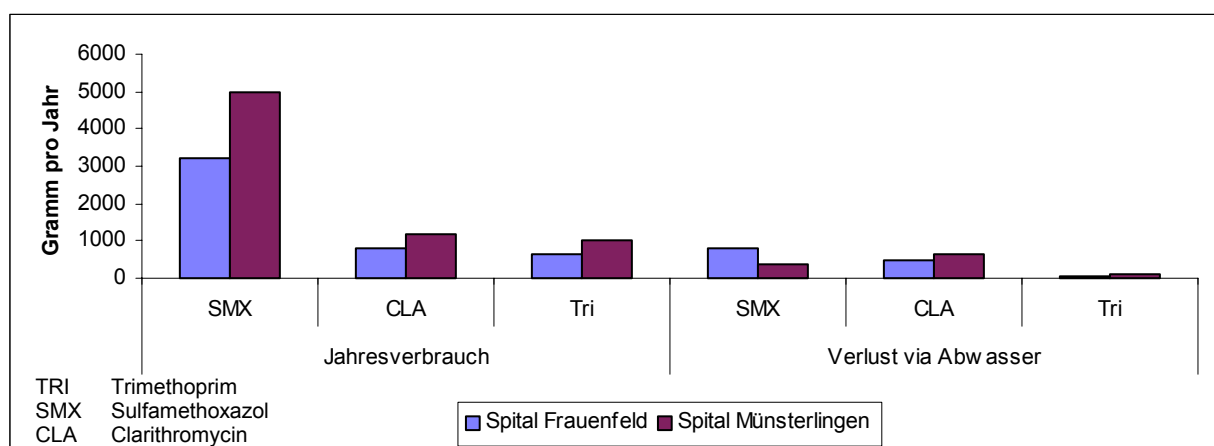


Abb. 1: Antibiotikaverbrauch 2003 im Vergleich zum Verlust mit dem Abwasser

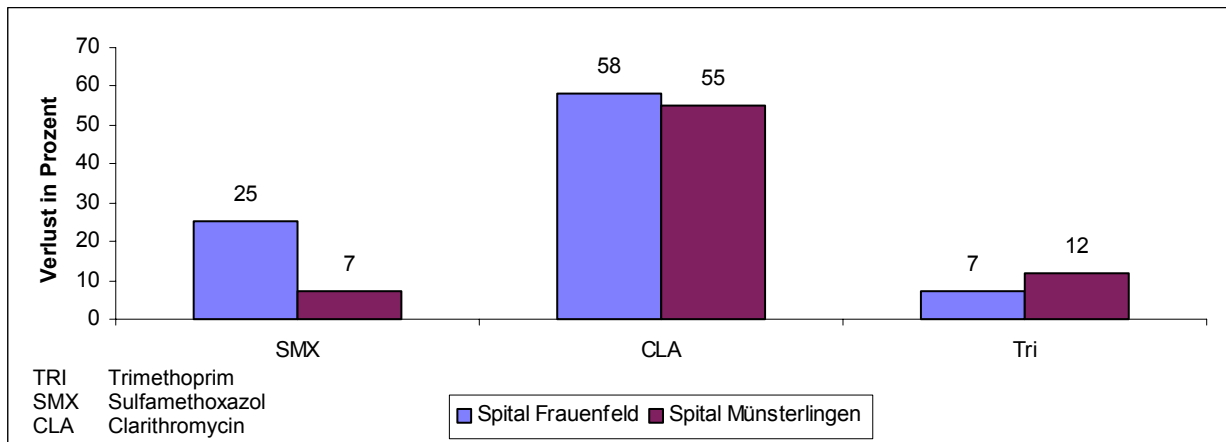


Abb. 2: Antibiotikaverbrauch 2003 im Vergleich zum Verlust mit dem Abwasser in Prozent

4.2 Kläranlageabwasser

Wie aus der Abbildung 3 ersichtlich ist, stammt nur ein kleiner Teil der ermittelten Antibiotikafrachten aus den Spitälern. Der grösste Teil muss somit aus den privaten Haushalten stammen. Bei Trimethoprim, das bei Harnwegsinfekten angewendet wird, betrug der Anteil des Spitals Frauenfeld rund 13 % und der Anteil des Spitals Münsterlingen rund 5 %.

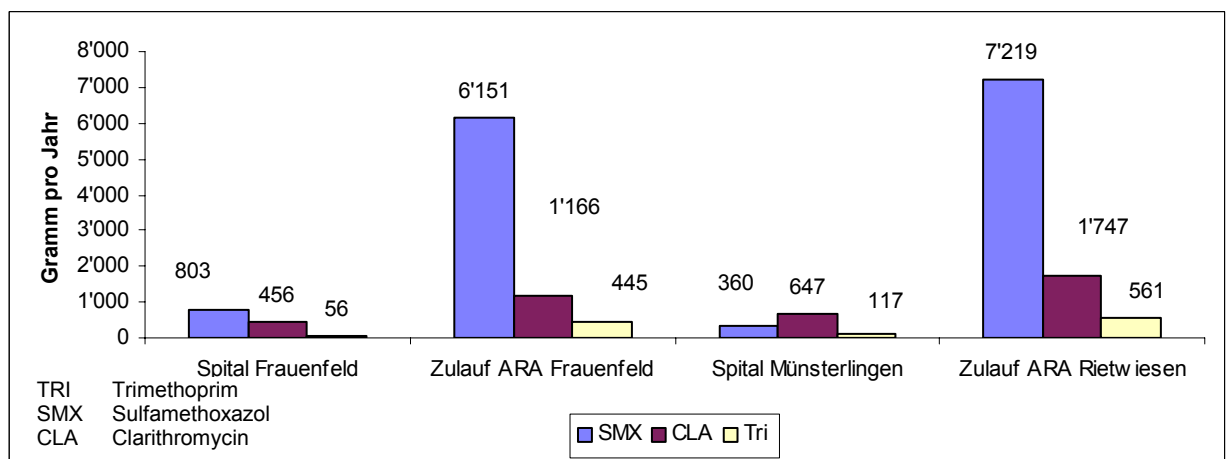


Abb.3: Vergleich der Antibiotikafrachten im Spitalabwasser mit den Kläranlagen-Zulauffrachten

Die Abwasserkonzentrationen der Antibiotika bei den Kläranlagen Frauenfeld und Rietwiesen sind bei beiden Messkampagnen in einem ähnlichen Bereich und sind auch vergleichbar mit EAWAG-Messungen in verschiedenen kommunalen Kläranlagen im Kanton Zürich (Göbel et al., 2004a, 2004b, McArdell et al., 2003, Giger et al., 2003). Auffallend sind dagegen die vergleichsweise höheren Konzentrationen von Azithromycin (0.97 bzw. 0.48 µg/l) in Frauenfeld. Bei anderen Untersuchungen der EAWAG betragen die Azithromycinkonzentrationen im Zu- und im Abfluss ca. 0.17 µg/l.

Aussagen zur Antibiotika-Elimination sind aufgrund der zum Teil grossen Streuung bei der Analytik mit Unsicherheiten behaftet (s. Abb. 4). Bei der Elimination von Sulfametho-

xazol (SMX) in der Kläranlage muss die Rückwandlung des Humanmetaboliten N_4 AcSMX zu SMX berücksichtigt werden, welches zu einer Erhöhung der Sulfamethoxazol - Fracht führt. Somit muss für die Bilanzierung die Summe von SMX und N_4 AcSMX betrachtet werden.

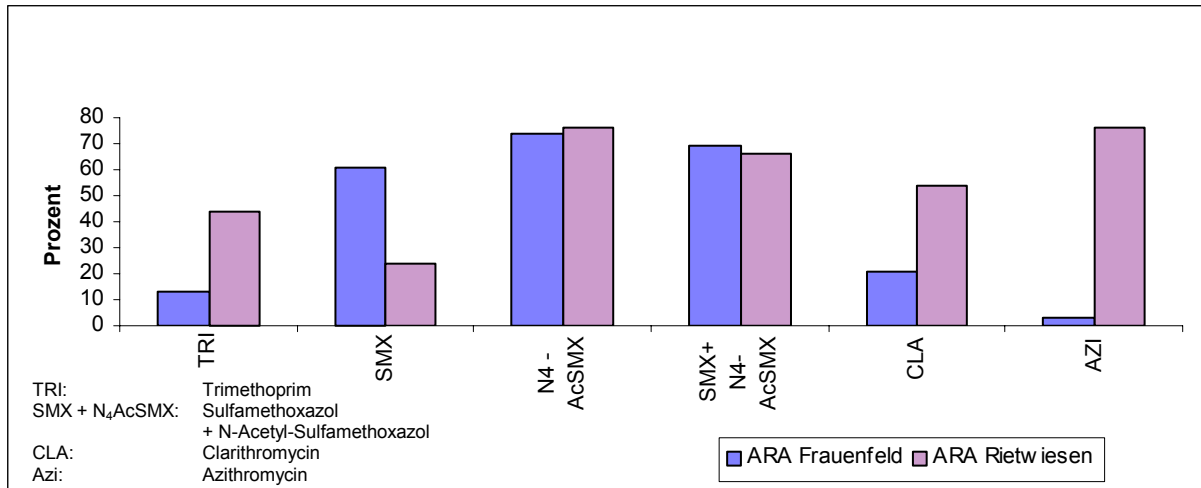


Abb. 4: Antibiotika-Elimination in den Kläranlagen Frauenfeld und Rietwiesen (Die Unterschiede zwischen den Kläranlagen sind vermutlich auf Unsicherheiten bei der Analytik zurückzuführen.)

4.3 Antibiotikakonzentrationen in der Murg

Mit Hilfe der Antibiotika-Ablusskonzentrationen bei der Kläranlage Frauenfeld und den Abwassermengen wurden die Antibiotikagesfrachten berechnet. Mit diesen Tagesfrachten und den Abflussmengen der Murg beim Pegel Frauenfeld wurden für die Antibiotika Clarithromycin, Azithromycin und Sulfamethoxazol (inkl. dem Metaboliten N-Acetyl-Sulfamethoxazol) deren Konzentrationen in der Murg berechnet (s. Abb. 5).

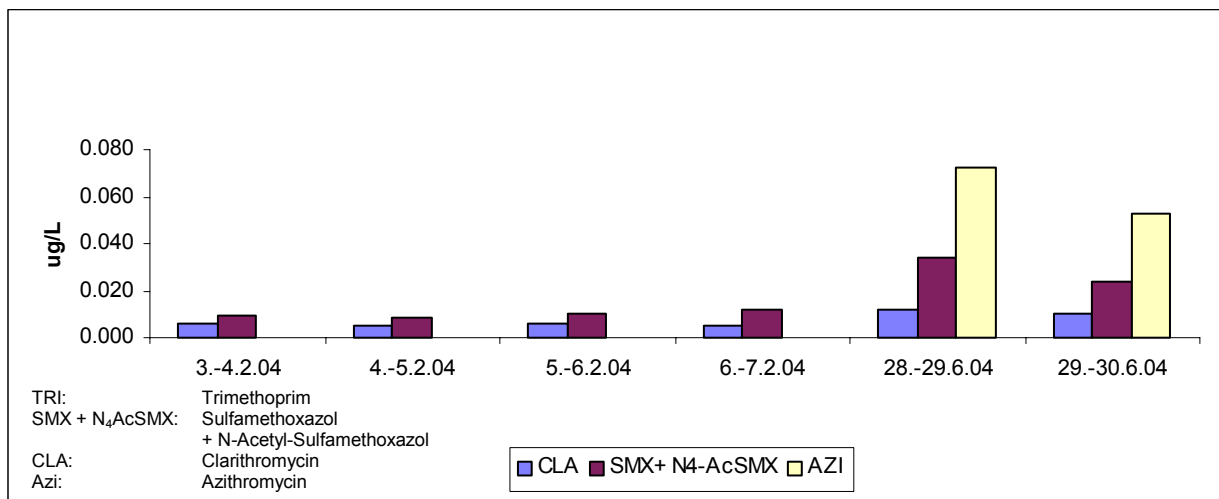


Abb. 5: Berechnete Antibiotikakonzentrationen in der Murg nach der Einleitung der Kläranlage Frauenfeld. Die höheren Konzentrationen im Juni sind auf die geringere Wasserführung der Murg zurückzuführen.

Welche Bedeutung die ermittelten Antibiotikakonzentrationen für die Fische in der Murg haben, lässt sich nicht beantworten. Der Wissensstand über die Wirkung von tiefen Antibiotikakonzentrationen auf Fische ist zu Zeit noch unzureichend.

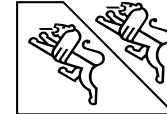
5 Zusammenfassung

- Die bei den Untersuchungen ermittelten Antibiotikakonzentrationen im Zu- und Ablauf der Kläranlagen Frauenfeld und Rietwiesen liegen in der gleichen Grössenordnung wie diejenigen bei Untersuchungen der EAWAG im Kanton Zürich.
- Der Antibiotikaverlust über das Abwasser schwankt bei den Spitälern von Antibiotika zu Antibiotika (Vergleich zwischen den 2003 in den Spitälern verabreichten Antibiotikamengen und den errechneten Jahresverlusten über das Abwasser). Der Verlust ist vor allem bei Clarithromycin gross (Spital Frauenfeld ca. 58 % und Spital Münsterlingen ca. 55 % bezogen auf die verabreichten Jahresmengen).
- Der grösste Teil der Antibiotikafrachten, welche den Kläranlagen zugeführt wurde, stammte nicht von den Spitälern, sondern aus dem restlichen Einzugsgebiet. Bei Trimethoprim macht der Anteil beim Spital Frauenfeld ca. 13 % und beim Spital Münsterlingen ca. 5 % aus. Dies ist plausibel, da Trimethoprim bei Harnwegsinfekten vor allem zuhause eingenommen wird. Bei Clarithromycin liegt der Spitalanteil zwischen 37 und 39 % und bei Sulfamethoxazol zwischen 13 und 21%.

- Aussagen zur Antibiotika-Elimination in den Kläranlagen Frauenfeld und Rietwiesen sind mit viel Unsicherheit behaftet. Dies vor allem wegen der grossen Streuung bei den Analysenwerten im tiefen Konzentrationsbereich (Die relative Standardabweichung betrug 3 – 60%). Die Eliminationsleistung liegt bei Trimethoprim bei rund 30 %, bei Sulfamethoxazol inkl. dem Metaboliten N-Acetyl-Sulfamethoxazol bei rund 70 % und bei Clarithromycin bei rund 37 %.
- Für die Murg wurden nach der Einleitung der Kläranlage Frauenfeld Antibiotikakonzentrationen zwischen 0.006 und 0.07 µg/Liter ermittelt. Welche Bedeutung die ermittelten Antibiotikakonzentrationen für die Fische in der Murg haben, lässt sich nicht beantworten. Der Wissensstand über die Wirkung von tiefen Antibiotikakonzentrationen auf Fische ist zu Zeit noch unzureichend.

6 Literatur

- Göbel A, McArdell CS, Suter MJ-F, Giger W. (2004a) Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid Chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry, *Anal. Chem.* 76, 4756-4764
- Göbel A, Thomsen A, McArdell CS, Joss A, Giger W. Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, sacrolides and trimethoprim in activated sludge treatment. Submitted (2004b).
- McArdell CS, Molnar E, Suter MJ-F & Giger W. (2003). Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 37, 5479-5486.
- Giger W, Alder AC, Golet EM, Kohler H-P, McArdell CS, Molnar E, Siegrist H, Suter MJ-F (2003). Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters. *Chimia* 57: 485-491.
- Giger W, Alder AC, Golet EM, Kohler HP, McArdell CS, Molnar E, Pham Thi NA, and Siegrist H. "Antibiotikaspuren auf dem Weg von Spital- und Gemeindeabwasser in die Fliessgewässer: Umweltanalytische Untersuchungen über Einträge und Verhalten," in *Spurenstoffe in Gewässern*, edited by T. Track et al.: Wiley-VCH, 2003, 21-33.


Tabelle 1: Probenahmen Februar und Juni 2004, Antibiotika Konzentrationen in µg/l

	Kantonsspital Frauenfeld						ARA Frauenfeld - Zufluss						ARA Frauenfeld - Abfluss					
	3/4 Feb	4/5 Feb	5/6 Feb	6/7 Feb	28/29 Juni	29/30 Juni	3/4 Feb	4/5 Feb	5/6 Feb	6/7 Feb	28/29 Juni	29/30 Juni	3/4 Feb	4/5 Feb	5/6 Feb	6/7 Feb	28/29 Juni	29/30 Juni
SDZ	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
STZ	nn	nn	nn	nn	0.03	0.05	nn	nn	nn	nn	0.03	0.03	nn	nn	nn	nn	nn	nn
SPY	nn	nn	nn	nn	0.28	0.96	0.06	0.05	0.09	0.08	0.18	0.15	0.01	0.01	0.02	0.02	0.09	0.08
TRI	1.02	0.63	0.77	1.12	1.45	1.36	0.04	0.03	0.03	0.09	0.16	0.12	0.05	0.04	0.04	0.06	0.10	0.11
SMZ	0.11	0.03	0.11	0.03	nn	nn	nn	0.01	0.02	<0.01	0.02	0.01	nn	<0.01	nn	nn	nn	nn
SMX	5.1	4.4	7.5	9.6	4.4	2.9	0.26	0.30	0.35	0.40	0.47	0.45	0.09	0.08	0.10	0.13	0.26	0.25
N₄AcSMX	8.7	6.6	12.1	15.4	7.5	7.5	0.52	0.51	0.77	0.78	0.84	0.84	0.24	0.21	0.23	0.29	0.02	nn
AZI	nn	nn	nn	nn	0.77	0.08	nn	nn	nn	nn	0.97*	0.48*	nn	nn	nn	nn	0.67	0.60
ERY-H₂O	0.10	0.09	0.11	0.04	nn	0.06	0.03	0.04	0.03	0.04	0.18	0.15	0.04	0.04	0.04	0.05	0.10	0.10
CLA	4.8	2.9	15.0	29.0	0.12	0.16	0.17	0.21	0.22	0.25	0.19	0.19	0.21	0.17	0.19	0.19	0.06	0.06
ROX	nn	nn	nn	nn	0.12	0.03	nn	nn	nn	nn	0.04	0.03	nn	nn	nn	nn	0.04	0.03

nn: nicht nachweisbar

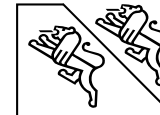


Tabelle 2: Probenahmen Februar und Juni 2004, Antibiotika Konzentrationen in µg/l

	Kantonsspital Münsterlingen						ARA Rietwiesen - Zufluss						ARA Rietwiesen - Abfluss					
	3/4 Feb	4/5 Feb	5/6 Feb	6/7 Feb	28/29 Juni	29/30 Juni	3/4 Feb	4/5 Feb	5/6 Feb	6/7 Feb	28/29 Juni	29/30 Juni	3/4 Feb	4/5 Feb	5/6 Feb	6/7 Feb	28/29 Juni	29/30 Juni
SDZ	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
STZ	nn	nn	nn	nn	0.03	0.02	nn	nn	nn	nn	0.04	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
SPY	0.02	nn	nn	nn	nn	nn	0.05	0.02	0.02	<0.01	0.12	0.36	0.03	0.04	0.04	0.05	0.07	0.10
TRI	1.40	1.60	1.10	0.9	0.7	1.90	0.09	0.12	0.39	0.32	0.26	0.36	0.06	0.09	0.12	0.18	0.15	0.18
SMZ	0.01	nn	nn	<0.01	nn	nn	0.01	<0.01	0.05	<0.01	0.03	0.01	0.04	<0.01	<0.01	0.02	nn	nn
SMX	5.1	2.6	1.0	7.7	2.70	4.40	0.21	0.32	0.60	0.63	1.20	1.30	0.23	0.35	0.41	0.50	0.42	0.70
N₄AcSMX	16.0	10.5	16.0	24.0	3.40	12.80	0.97	1.9	3.50	2.90	2.50	3.80	0.42	0.53	0.67	0.70	0.47	0.42
AZI	nn	nn	nn	nn	0.07	0.02	nn	nn	nn	nn	0.44	0.31	nn	nn	nn	nn	0.14	0.05
ERY-H₂O	0.70	0.90	2.5	1.00	0.08	0.07	0.09	0.09	0.11	0.03	0.12	0.07	0.17	0.10	0.11	0.09	0.03	0.03
CLA	0.9	5.5	1.0	15.0	7.70	12.0	0.50	0.6	0.70	1.90	0.6	0.5	0.31	0.30	0.39	0.52	0.22	0.23
ROX	nn	nn	nn	nn	0.03	0.02	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn

nn: nicht nachweisbar