

Antibiotika in der Umwelt – Wirkung mit Nebenwirkung

Antibiotics in the environment – effects and side-effects

Anette Küster, Simone Lehmann, Arne Hein, Jens Schönfeld

Abstract

Antibiotics have been used in human and veterinary medicinal products for several decades. In addition high and even increasing amounts of antibiotic prescription and usage data have been reported in literature. However, precise numbers of antibiotic prescription and usage are hard to obtain and scarce. Due to their permanent and high use antibiotics are frequently detected in the environment throughout the last years. Results obtained within the environmental risk assessments for new antibiotic products revealed a risk for some environmental organisms in laboratory test systems. In such cases the environmental risk assessment for pharmaceuticals provides the possibility of risk mitigation measures for those antibiotic products. Nevertheless, this possibility has rarely been used during the environmental risk assessments of antibiotics. Furthermore, the potential environmental risk of “old” antibiotic products still cannot be assessed during the authorization process because those have already been used before the relevant legislation for the environment came into force. As a consequence the respective data set on environmental properties and effects are still not or only partially available. A program that deals with those antibiotics therefore needs to be implemented. In addition an increasing amount of antimicrobial resistance in the environment has been reported. An assessment of the potential environmental risk of antimicrobial resistance is yet not addressed within the environmental risk assessment of pharmaceuticals and needs to be investigated. As a consequence the combination of those measures and approaches is needed in order to reduce possible risks of antibiotics to the environment.

Zusammenfassung

Antibiotika werden sowohl in der Human- als auch Tiermedizin seit Jahrzehnten eingesetzt. Zusätzlich wurde in der Literatur über sehr hohe und ansteigende Einsatzmengen berichtet. Genaue Zahlen zu Verschreibungs- wie auch Anwendungsdaten von Antibiotika sind jedoch selten und schwer erhältlich. Wegen ihres kontinuierlichen und hohen Einsatzes konnten Antibiotika in den letzten Jahren in der Umwelt nachgewiesen werden. Im Rahmen der Umweltbewertungen neuer Antibiotika wurden bereits Effekte auf einige Umweltorganismen in Laborsystemen festgestellt. In diesem Falle sind Auflagen zum Schutz der Umwelt in der entsprechenden Gesetzgebung vorgesehen. Weiterhin müssen die Daten zur Umweltbewertung im Rahmen der Zulassung von “alten” Antibiotika nicht vorgelegt werden, da diese Antibiotika auf den Markt kamen, bevor die Gesetzgebung zur Umweltbewertung verankert wurde. Daher sollte aus Sicht des Umweltbundesamtes (UBA) für diese Antibiotika ein “Altwirkstoffprogramm” implementiert werden. In den letzten Jahren wurde außerdem über den Anstieg von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt berichtet. Eine Bewertung des möglichen Umweltrisikos von Antibiotikaresistenzen ist jedoch bisher in der Gesetzgebung nicht vorgesehen und sollte daher untersucht werden. Als Konsequenz kann nur eine Kombination dieser Maßnahmen und Ansätze die Reduzierung möglicher Risiken von Antibiotika in der Umwelt ermöglichen.

Einleitung

Antibiotika sind das wichtigste Instrument zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier. Jedoch nehmen komplizierte Infektionen durch multi-resistente Bakterien immer mehr zu. Antibiotika erweisen sich infolge der Resistenzbildung der Krankheitserreger oft nicht mehr als geeignete Therapeutika. In diesem Beitrag sollen

anhand vorliegender Daten zur Umweltbewertung von Antibiotika zunächst allgemeine Informationen präsentiert werden, um die Folgen des weitverbreiteten Einsatzes von Antibiotika in der Human- und Tiermedizin für die Umwelt zu diskutieren.

Allgemeine Grundlagen Antibiotika

Antibiotika im engeren Sinne sind Naturstoffe, die zum Beispiel von Bakterien, Pilzen, Flechten und Moosen zur „Selbstverteidigung“ gebildet werden. Das Wirkungsspektrum der Antibiotika umfasst fast ausschließlich Bakterien. Sie besitzen keine Wirksamkeit gegen Viren. Antibiotika haben spezifische Angriffspunkte an den Zellstrukturen der Zielbakterien, wobei die Störung der Proteinbiosynthese von Zellorganellen im Vordergrund steht. Man unterteilt die Antibiotika in zwei verschiedene Wirkungstypen:

- **Bakterizid wirkende Antibiotika** führen durch Schädigung essentieller Bakterienzellstrukturen (z. B. der Bakterienzellwand) zum Absterben der Erreger.
- **Bakteriostatisch wirkende Antibiotika** hemmen das Wachstum der Bakterien. Die im Wachstum gestörten Krankheitserreger müssen dann von körpereigenen Abwehrmechanismen eliminiert werden (Wiesner, Ribbeck 2000).

Die Herstellung von Antibiotika erfolgte ursprünglich durch die Kultivierung von Hochleistungstämmen (Fermentation). Die dabei gebildete Grundstruktur wird zunehmend teilsynthetisch weiterbearbeitet, um neue Substanzen mit erwünschten Eigenschaften zu erzeugen (z. B. Benzylpenicillin). Seitdem die Struktur vieler Stoffe aufgeklärt ist, erfolgt auch zunehmend die synthetische Herstellung (z. B. Penicillin). Inzwischen wurden neue antibakteriell wirkende Substanzen auf rein chemisch-synthetischem Wege entwickelt (z. B. Sulfonamide, Chinolone) (Wiesner, Ribbeck 2000). Deshalb fasst man heute die Antibiotika im engeren Sinne (Naturstoffe) und die halb- beziehungsweise vollsynthetisch hergestellten antibakteriell wirksamen Substanzen unter dem Begriff Antiinfektiva (BfT 1999) oder antibakterielle Chemotherapeutika (Frey, Löscher 2002) zusammen. Im nachfolgenden Text wird der umgangssprachlich gebräuchliche Begriff „Antibiotika“ verwendet.

Anwendung von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin

Gegenwärtig ist die Kritik am weitverbreiteten Einsatz von Antibiotika in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung, insbesondere in der Mast von Geflügel (Huhn, Pute), Schweinen und Kälbern omni-

präsent, in erster Linie wegen der damit verbundenen Gefahr der Resistenzbildung bei den Krankheitserregern. Eine Aufstellung der in der Tiermedizin am häufigsten eingesetzten Antibiotika-Wirkstoffgruppen zeigt **Tabelle 1**.

Der Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin ist von Erwägungen des Tierschutzes geprägt und auf Nutztierseite zudem durch das Ziel bestimmt, gesunde Lebensmittel zu erzeugen. Der Antibiotikaeinsatz zielt darauf ab, Einzeltiere, Gruppen oder Bestände in einem frühen Erkrankungsstadium zu behandeln, damit eine Beeinträchtigung der Gesundheit der Tiere und der Qualität der Lebensmittel Fleisch, Milch, Eier möglichst vermieden wird. Ein metaphylaktischer Einsatz von Antibiotika ist bei landwirtschaftlichen Nutztieren oft unabdingbar. Darunter versteht man die Behandlung großer Tiergruppen oder sogar des gesamten Bestandes, weil ein Erreger den Bestand bereits infiziert hat, erst wenige Tiere erkrankt sind, die Haupterkrankungswelle aber verhindert werden soll (Wiesner, Ribbeck 2000). Dabei werden wesentlich größere Mengen von Antibiotika eingesetzt als bei der Einzeltierbehandlung und Arzneimittelwirkstoffe direkt – über Futter- und Wasserreste – oder indirekt – nach Ausscheidung durch die Tiere – in die Umwelt eingetragen.

Um den aktuellen Stand der veterinärmedizinischen Wissenschaft beim Einsatz von Arzneimitteln zur Gruppen- oder Bestandsbehandlung zu sichern, wurde von einer Arbeitsgruppe im Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) der Leitfaden „Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Trinkwasser“ (19.06.2009) als Arbeitsinstrument für Tierhalter und Tierärzte erarbeitet (BMELV 2009).

Die Bundestierärztekammer hat in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVet) im Jahr 2000 erstmals die „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln“ herausgegeben und im Jahr 2010 mit der 2. Auflage aktualisiert (BTK 2010). Damit steht den Tierärzten ein wissenschaftlich fundiertes Konzept zum Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin zur Verfügung.

Die Erfassung der eingesetzten Antibiotikamengen ist eine Voraussetzung, um mögliche Zusammenhänge zwischen den angewendeten Antibiotika und den

Tabelle 1: In der Tiermedizin eingesetzte Antibiotika-Wirkstoffgruppen, geordnet nach Einsatzhäufigkeit (BfT 2006; BTK 2010; Frey, Löscher 2002).		
Wirkstoffgruppe	Wirkungsmechanismus	Indikation
1. Tetracycline (Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin)	bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, Infektionen des Atmungs-, Verdauungs- und Urogenitalsystems, starker Einsatz bei Masttieren
2. β-Lactame - Benzylpenicillin, - Amoxicillin, Ampicillin, - Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation (3. Generation: Cefovectin, Ceftiofur)	bakterizid	Benzylpenicilline: Atemwegsinfektionen, eitrige Infektionen Aminopenicilline (Amoxicillin, Ampicillin): Breitspektrum-penicilline, an erster Stelle bei Mastgeflügel, Mastschwein und Mastkalb bei Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes, eitrige Infektionen, Euterentzündung, spezielle Infektionskrankheiten wie Rotlauf, Listeriose Cephalosporine: Reserveantibiotika in der Humanmedizin
3a. Sulfonamide (Sulfadimidin, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxazol u. a.)	bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, starker Einsatz bei Masttieren gegen Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes, Listeriose, einzige Antibiotika mit Wirkung gegen Protozoen (Kokzidien bei Geflügel, Kalb)
3b. Trimetoprim	bakterizid	eingesetzt in Kombination mit Sulfonamiden
4. Makrolidantibiotika (Erythromycin, Tulatromycin, Tylosin, Tilmicosin u.a.)	bakteriostatisch	Atemwegsinfektionen, Euterentzündung Nachteil: gewebsreizend nach Injektion
5. Aminoglycoside (Streptomycin, Gentamicin C, Spectinomycin)	bakterizid	Infektionen des Atmungs-, Verdauungs- und Urogenitalsystems
6. Polypeptidantibiotika (Colistin)	bakterizid	vor allem bei Infektionen des Verdauungstraktes mit Enterobakterien, wie z. B. E. coli, Salmonellen
7. Lincosamide (Lincomycin, Clindamycin)	bakteriostatisch	vor allem bei Infektionen des Atmungssystems, stark eingesetzt in der Geflügelmast
8. Pleuromutiline (Tiamulin)	bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, Wirkung bei Infektionen des Atmungs- und Verdauungssystems
9. Phenicole (Florfenicol)	vorwiegend bakteriostatisch	Breitspektrumantibiotika, Infektionen des Atmungstraktes
10. Fluorchinolone (Enrofloxacin, Marbofloxacin)	bakterizid	Breitspektrumantibiotika, Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes

auf tretenden Resistenzen erkennen zu können. Eine erste Schätzung der Verbrauchsmengen von Antibiotika in der Tierhaltung, basierend auf Verkaufszahlen, wurde auf der Grundlage des Veterinärpanels der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg durch den Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) im Jahr 2005 durchgeführt (BfT 2006). Gemäß dieser Erhebung wurden im Jahr 2005 circa 784 Tonnen Antibiotika an Tierärzte abgegeben (Tabelle 2).

Durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurde erfasst, dass im Jahr 2011 circa 1.734 Tonnen Antibiotika von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte in Deutschland abgegeben wurden, darunter circa 576 Tonnen Tetracycline, 505 Tonnen Aminopenicilline, 8 Tonnen Fluorchinolone und 3,8 Tonnen Cephalosporine der 3. und 4. Generation

(BVL 2012). Aktuelle Daten zum Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung finden sich im Bericht „Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung“ aus Nordrhein-Westfalen (LANUV 2012). Der Bericht liefert keine Angaben zu eingesetzten Wirkstoffmengen, jedoch über die Häufigkeit der eingesetzten Wirkstoffe. Es dominieren zwei Kombinationspräparate (Lincomycin/Spectinomycin bzw. Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Im „Bericht über den Antibiotikaeinsatz in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung in Niedersachsen“ (LAVES 2011) wurden Masthühner, Puten, Mastschweine, Mastkälber und Jungbullen betrachtet. In der Hühner- und Putenmast werden vor allem β -Lactame (z. B. Amoxicillin) sowie Sulfonamide allein oder in Kombination mit Trimethoprim angewendet. Bei den Mastschweinen dominiert der Einsatz von β -Lactamen (Amoxicillin), gefolgt von Tetracyclinen, Makroliden, Polypeptiden und Fenicolen. Bei

Tabelle 2: Schätzung der Verbrauchsmengen von Antibiotika-Wirkstoffgruppen in der Tierhaltung basierend auf Verkaufszahlen (Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) für 2005. Angaben in Tonnen (t)).	
Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung in Deutschland gesamt in t (2005)	784,4
Tetracycline	350,0
β -Lactame	199,2
Sulfonamide	97,5
Makrolidantibiotika	52,6
Aminoglycoside	52,6
Polypeptide	21,8
Lincosamide	12,1
Pleuromutiline	6,4
Phenicole	4,8
Chinolone	3,7

Mastkälbern und Jungbullen sind es die β -Lactame, Tetracycline, Sulfonamide oder Sulfonamide in Kombination mit Trimethoprim (LAVES 2011).

In der Humanmedizin werden jährlich 450 bis 600 Tonnen Antibiotika über öffentliche Apotheken und Klinikapotheken abgegeben. In der Zeit von 2002 bis 2009 war hier ein Anstieg um 30 % zu verzeichnen (Bergmann et al. 2011). Am häufigsten werden in der Humanmedizin die β -Lactame (Penicilline, Aminopenicilline und Cephalosporine) eingesetzt. Bis zu 50 % der Antibiotika-Therapien in der Humanmedizin werden von Experten als unangemessen angesehen, beispielsweise hinsichtlich der Dosierung oder der Therapiedauer (Schröder 2011). Kritisch betrachtet wird der zunehmende Einsatz von Reserveantibiotika, das heißt solcher Substanzen, die der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen vorbehalten sein sollten, bei denen die Standardantibiotika, wie zum Beispiel Tetracycline oder Aminopenicilline, wegen einer Resistenzbildung nicht mehr eingesetzt werden können. Im Jahr 2010 entfiel in Deutschland fast jede zweite Antibiotika-Verordnung auf ein Reserveantibiotikum (Schröder 2011).

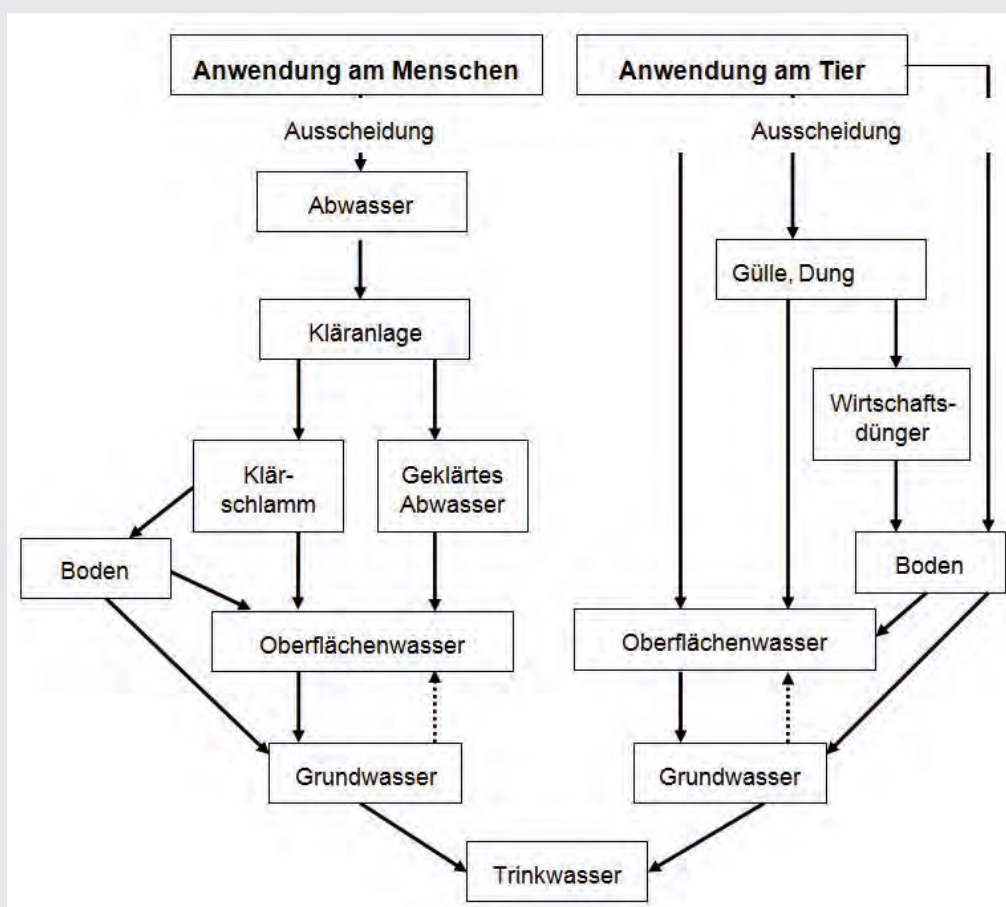
Beim Vergleich von Human- und Tiermedizin wird deutlich, dass ein paralleler Einsatz von Antibiotika-Wirkstoffen erfolgt (z. B. β -Lactame, neuer Tetracyclinwirkstoff Doxycyclin). Häufig werden in der Tiermedizin ältere Wirkstoffe genutzt (z. B. die älteren Tetracyclinwirkstoffe). Seit etwa 10 Jahren werden aber auch Wirkstoffe speziell für die Tiermedizin entwickelt (z. B. die Makrolide Tulathromycin und Tildipirosin). Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass der Einsatz von Reserveantibiotika der Humanmedizin in der Tiermedizin nicht

verboten ist. All diese Fakten können der Entwicklung von Resistenzen und deren Übertragung zwischen bakteriellen Krankheitserregern von Mensch und Tier Vorschub leisten.

Eintrag von Antibiotika in die Umwelt

Durch den Einsatz von Antibiotika sowohl in der Human- als auch Tiermedizin können antibiotische Wirkstoffe über unterschiedliche Eintragswege in die Umwelt gelangen. Werden Antibiotika am Menschen angewendet, so steht in erster Linie die Ausscheidung der Wirkstoffe durch den Menschen im Vordergrund. Die Antibiotika gelangen durch die Kanalisation in die Kläranlage. Sie können anschließend sowohl durch das geklärte Abwasser als auch durch aufgebrauchten Klärschlamm in die Umweltmedien Boden, Oberflächen- und Grundwasser gelangen. Aus der Anwendung der Antibiotika in der Tiermedizin ergeben sich die vorrangigen Eintragspfade über die Ausscheidung von behandelten Tieren. Durch das Ausbringen von Gülle und Mist als Wirtschaftsdünger, aber auch infolge direkter Ausscheidung durch die behandelten Tiere können antibiotische Rückstände auf landwirtschaftlich genutzte Flächen gelangen. Als Konsequenz erreichen die Antibiotika auch hier die Umweltmedien Boden, Oberflächen- und Grundwasser. In der Tiermedizin ist der zusätzliche Eintragsweg zu erwähnen, der sich durch die Aquakultur von Fischen (z. B. die Forellen- und Lachszucht) ergibt. Diese mittlerweile oft intensiv betriebene Zuchtmethodik wird unter anderem durch einen hohen Antibiotikaeinsatz häufig in sogenannten „offenen“ Zuchtkäfigen in küstennahen Gewässergebieten aber auch in (künst-

Abbildung 1: Haupt-Eintragswege von Human- und Tierantibiotika (zusätzliche Eintragspfade wie Produktion, Entsorgung etc. wurden nicht betrachtet).



lichen) Binnengewässern optimiert. Die Medikation der Fische kann somit zu einem direkten Eintrag von Antibiotika in die Gewässer und angrenzende Sedimentbereiche führen (Abbildung 1).

Vorkommen von Antibiotika in der Umwelt

Antibiotika wurden in den letzten Jahren sowohl in den Ausscheidungsprodukten behandelter Tiere als auch in den verschiedensten Umweltmedien regelmäßig nachgewiesen. Vertreter aller antibiotischen Wirkstoffgruppen konnten sowohl im Dung behandelter Tiere, im Boden aber auch im Oberflächen- und Grundwasser gemessen werden. Eine Auswahl an Wirkstoffen und deren nachgewiesenen Konzentrationsbereichen in den verschiedenen Umweltmedien zeigt **Tabelle 3**. Zusätzlich gab es bereits vereinzelte Hinweise auf Antibiotika im Trinkwasser (LfU und LGL 2010) und auch in landwirtschaftlichen Pflanzen wie Porree und Weißkohl (Grote et al. 2009).

Umweltbewertung von Antibiotika

Verankerung der Umweltbewertung in der Gesetzgebung

Die Umweltbewertung von Antibiotika erfolgt gemäß der vorhandenen Gesetzgebung zu Arzneimitteln. Die EU-Gesetzgebung der Richtlinien 2001/82/EC (Tierarzneimittel) und 2001/83/EC (Humanarzneimittel) beziehungsweise der Verordnung 726/2004/EC regelt die rechtlichen Voraussetzungen für die Zulassung neuer Human- und Tierarzneimittel. Sie geben vor, dass im Rahmen von neuen Zulassungsanträgen Umweltrisiken von Arzneimitteln abzu prüfen und gegebenenfalls Sonderbestimmungen zu deren Begrenzung vorzusehen sind. Bereits zugelassene Präparate werden dagegen nachträglich keiner Umweltbewertung unterzogen. Auf nationaler Ebene sieht das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) vor, dass die Zulassung von solchen Arzneimitteln, die ein Umweltrisiko darstellen, mit Auflagen zum Schutz der Umwelt verknüpft wird.

Tabelle 3: Vorkommen ausgewählter Antibiotika-Wirkstoffe in verschiedenen Umweltmedien.				
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Umweltmedium	Konzentration	Referenz
Tetracycline	Chlortetracyclin	Gülle	46000 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Boden	810 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Oberflächengewässer	0,5 µg/L	Meyer et al. 2000
		Grundwasser	-	-
	Oxytetracyclin	Gülle	29000 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Boden	-	-
		Oberflächengewässer	0,34 µg/L	Kolpin et al. 2002
		Grundwasser	0,13 µg/L	Krapac et al. 2005
β-Lactame	Amoxicillin	Gülle	-	-
		Boden	-	-
		Oberflächengewässer	0,245 µg/L	Kasprzyk-Hordern et al. 2007
		Grundwasser	0,1 µg/L	BLAC 2003
Sulfonamide	Sulfadimidin	Gülle	20000 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Boden	<0,1 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Oberflächengewässer	0,145 µg/L	BLAC 2003
		Grundwasser	4,0 µg/L	Weiss 2008
	Sulfamethoxazol	Gülle	-	-
		Boden	-	-
		Oberflächengewässer	0,550 µg/L	BLAC 2003
		Grundwasser	0,41 µg/L	Sacher et al. 2001
Diaminopyrimidin	Trimethoprim	Gülle	17000 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Boden	<0,1 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Oberflächengewässer	0,190 µg/L	BLAC 2003
		Grundwasser	0,023 µg/L	BLAC 2003
Makrolide	Tylosin	Gülle	320 µg/kg	Weiss 2008
		Boden	1,0 µg/kg TM	Hamscher et al. 2004
		Oberflächengewässer	0,020 µg/L	LfW 2004
		Grundwasser	1,0 µg/L	Weiss 2008
Chinolone	Enrofloxacin	Gülle	8300 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Boden	200 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Oberflächengewässer	0,102 µg/L	Pena et al. 2007
		Grundwasser	-	-
	Ciprofloxacin	Gülle	2900 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Boden	370 µg/kg TM	Sattelberger et al. 2005
		Oberflächengewässer	0,119 µg/L	Pena et al. 2007
		Grundwasser	-	-

Bewertungskonzepte in Form von sogenannten Leitfäden (VICH 2000; VICH 2004; EMA 2005; EMA 2006) bilden für Behörden und Industrie die gemeinsame Grundlage für die Umweltprüfungen. Sie enthalten neben einer Listung der durchzuführenden Tests eine detaillierte Anleitung und Kriterien für das schrittweise Erstellen der Umweltbewertung. Die eigentliche Umweltbewertung wird in zwei aufeinanderfolgenden Teilen durchgeführt. Im ersten Teil (Phase I) wird zunächst die zu erwartende Umweltkonzentration des Wirkstoff-

des zu genehmigenden Präparates berechnet. Ist diese berechnete Umweltkonzentration kleiner als die gegebenen Grenzwerte für Human- oder Tierarzneimittel, ist die Umweltbewertung abgeschlossen. Werden die gegebenen Grenzwerte jedoch überschritten, so ist für das Präparat eine vertiefte Umweltbewertung (Phase II) notwendig. Diese vertiefte Umweltbewertung umfasst sowohl Studien zu dem Umweltverhalten als auch zu möglichen Effekten auf umweltrelevante Organismen (z. B. Toxizität für Fische, Wasserflöhe und Algen).

Wird ein Umweltrisiko identifiziert, kann die Zulassung des Arzneimittels mit Auflagen zum Schutz der Umwelt, den sogenannten Risikominderungsmaßnahmen, verbunden werden. Im Gegensatz zu Humanarzneimitteln kann die Zulassung von Tierarzneimitteln aufgrund von möglichen Umweltrisiken in letzter Konsequenz versagt werden.

Ergebnisse der Umweltbewertungen

Das UBA prüft als fachkompetente Behörde in Deutschland die eingereichten Studien hinsichtlich Leitfaden-konformer Durchführung und Plausibilität der Ergebnisse, der Auswertung und der Schlussfolgerungen und erstellt anschließend eine abschließende Umweltbewertung. Seit der Verankerung der Umweltbewertung in der Gesetzgebung wurden dem UBA zahlreiche Zulassungsanträge für Präparate mit antibiotischen Wirkstoffen vorgelegt. Im Rahmen der Zulassungsanträge konnten diese Präparate auf ihr potentiell Umweltrisiko bewertet werden. Für eine Vielzahl der existierenden antibiotischen Wirkstoffgruppen, wie zum Beispiel die β -Lactame, Tetracycline, Makrolide, Polypeptid-Antibiotika, Fluorchinolone und Sulfonamide, liegen dem UBA somit Daten zur Umweltbewertung vor. Im Rahmen der vertieften Phase II-Bewertungen zeigten im aquatischen Umweltmedium (Gewässer) die Testorganismen der Cyanophyceen (umgangssprachlich: Blaualgen) eine erhöhte Sensitivität auf antibiotische Wirkstoffe. Im Gegensatz dazu reagierten die höheren Pflanzen als Testorganismen im terrestrischen Umweltmedium (Boden) besonders empfindlich auf Antibiotika. Ein potentiell Risiko für die Umwelt konnte bereits im Rahmen einzelner Präparatezulassungen für verschiedene Wirkstoffe in Laborexperimenten identifiziert werden. Im Rahmen der Zulassung der betroffenen Präparate wurden daher sogenannte Risikominderungsmaßnahmen zu der Aufnahme in die Produkteigenschaften des jeweiligen Präparates erarbeitet. Bisher wurde jedoch sowohl auf nationaler als auch auf europäischer Ebene nur eine geringe Anzahl an Auflagen auf Grundlage dieser Bewertungsergebnisse durchgesetzt. So wurde etwa für ein Präparat mit dem in der Schweine-zucht eingesetzten Wirkstoff Tilmicosin im Rahmen der Umweltbewertung ein aquatisches und terrestrisches Umweltrisiko identifiziert. Daher wurde der folgende Hinweis zur Risikominderung in die Produkteigenschaften dieses Präparates aufgenommen: „... „Präparat“ darf nur einmal pro Produktionszyklus über den vorgeschriebenen Behandlungszeitraum im gesamten Bestand angewendet werden, da nur mit einer geringen Abbaurate der ausgedie-

nen „Präparat“-Rückstände zu rechnen ist. „Präparat“ darf nicht in Gewässer gelangen, da es für im Wasser lebende Organismen gefährlich ist“. Eine weitergehende Verankerung möglicher Auflagen für Antibiotika zum Schutz der Umwelt gibt es jedoch bisher nicht.

Es bleibt ebenso zu erwähnen, dass für viele Antibiotika, die bereits vor der Verankerung der Umweltbewertung auf den Markt kamen, die entsprechenden Daten zum Verhalten und zu möglichen Wirkungen in der Umwelt fehlen. Gerade diese Altarzneimittel werden bereits seit Jahrzehnten angewendet. Häufig werden sie zusätzlich in hohen Mengen vor allem in der Tiermedizin eingesetzt (**Tabelle 2**). Resultierend aus diesen beiden Faktoren werden diese Antibiotika mittlerweile kontinuierlich in den verschiedenen Umweltmedien nachgewiesen. Trotz allem liegen dem UBA zum Beispiel für die sogenannten antibiotischen „Best-seller“ Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Sulfamethoxazol und Trimetoprim keine beziehungsweise wenige unvollständige Daten zu einer möglichen Umweltbewertung vor. Das potenzielle Umweltrisiko dieser Altarzneimittel bleibt trotz bestehender gesetzlicher Verpflichtung zur Umweltbewertung für neue Arzneimittel selbst nach jahrzehntelanger Vermarktung bisher unbewertet beziehungsweise kann nicht eingeschätzt werden. Das UBA fordert daher die Etablierung eines „Altwirkstoffprogrammes“, um die bestehenden Datenlücken zu schließen.

Antibiotikaresistenzen und deren Umweltrelevanz

Als Resistenzen werden alle Eigenschaften von Bakterien betrachtet, die es ihnen ermöglichen, die Wirkung von antibiotisch aktiven Substanzen abzuschwächen oder ganz zu unterbinden. Da Antibiotikaresistenzen selbst bei Bakterien gefunden werden, die seit mehreren Millionen Jahren isoliert leben (Bhullar et al. 2012), nimmt die Wissenschaft an, dass es sich um ein sehr altes, grundlegendes Merkmal dieser Organismen handelt. Prinzipiell lassen sich vier Hauptmechanismen von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien unterscheiden (**Abbildung 2**). Dabei können die zur Resistenzentwicklung nötigen Veränderungen entweder durch Mutationen im Erbgut eines Bakteriums entstehen oder von resistenten Bakterien auf zuvor nicht resistente Bakterien übertragen werden (Gentransfer). Man spricht von vertikalem Gentransfer bei Übertragung zwischen

Bakterien einer Art beziehungsweise horizontalem Gentransfer bei Übertragung zwischen Bakterien verschiedener Artzugehörigkeit.

Seit dem Beginn der industriellen Produktion von Antibiotika (Penicilline, 1942) haben Resistenzen im Vergleich zur natürlichen Hintergrundbelastung stetig zugenommen. Vergleichende Untersuchungen heutiger Böden mit archivierten Böden von 1940 aus den Niederlanden (Knapp et al. 2010) haben für einzelne Resistenzgene Zuwächse bis mehr als das 15-Fache nachgewiesen. Der Zeitraum, in dem sich Resistenzen ausprägen, ist je nach der Klasse von Antibiotika sehr unterschiedlich. So bilden sich zum Beispiel gegen Makrolid-Antibiotika vergleichsweise schnell Resistenzen, weil sie nur ein bestimmtes Enzym (die Translokase) hemmen. Ist dieses Enzym mutiert, wirken sie eventuell nicht mehr. Somit gibt es gegen Makrolide zunehmend Resistenzen, obwohl sie erst seit den 1990er Jahren industriell hergestellt wurden. Im Gegensatz dazu greift Penicillin an sechs verschiedenen Penicillin-Bindungs-Proteinen an. Durch die erschwerte Resistenzbildung kann Penicillin, obwohl es schon seit Jahrzehnten eingesetzt wird, auch heute noch zur Behandlung vieler Infektionen bei Mensch und Tier verwendet werden.

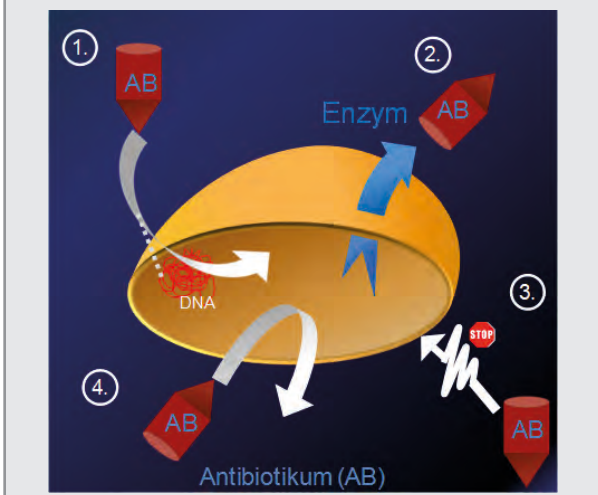
Die Bedeutung des Beitrages von Umweltfaktoren zur zunehmenden Verschlechterung der Resistenzsituation, wie sie in den regelmäßigen „Berichten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland“ (GERMAP 2008; GERMAP 2010) dokumentiert wird, lässt sich bislang nur unzureichend in Zahlen fassen. Aus diesem Grunde wurde Anfang 2012 eine internationale Arbeitstagung mit dem Titel „Antimicrobial Resistance in the Environment: Assessing and Managing Effects of anthropogenic Activities“ („Antibiotika-Resistenz in der Umwelt: Bewertung und Bewältigung der Auswirkungen menschlichen Handelns“) unter Beteiligung des UBA und der Canadian Society of Microbiologists (CSM) in Montebello, Kanada, ausgerichtet. Ziel der Arbeitstagung war es, den aktuellen Kenntnisstand und die wesentlichen Informationslücken zum Einfluss menschlicher Aktivitäten auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei Mikroorganismen in einem Kreis weltweit führender Experten zu diskutieren. Die Umweltrelevanz der Resistenzproblematik wurde während der Veranstaltung unter verschiedenen Aspekten beleuchtet. Es wurden zunächst Belege

für die Bedeutung der unterschiedlichen Faktoren der Exposition der Umwelt und des Menschen gegenüber Resistenzgenen und Antibiotikarückständen zusammengetragen. Desweiteren wurden Beispiele für den Erwerb von Resistenzen durch menschliche bakterielle Krankheitserreger aus der Umwelt aufgeführt. Es wurde daraufhin versucht, den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen beziehungsweise der Häufigkeit von Resistenzgenen in der Umwelt und dem wachsenden Problem antibiotikaresistenter Krankheitserreger in der Humanmedizin herzustellen. Die Bedingungen in der Umwelt, die eine Übertragung zu human- und tierpathogenen Bakterien ermöglichen beziehungsweise begünstigen, wurden eingehend diskutiert. In den Diskussionen hat sich allerdings herausgestellt, dass das Ausmaß der Förderung der Verbreitung von Resistenzen in der Umwelt durch den vermehrten Eintrag von Antibiotika bislang nur unzureichend zu beziffern ist. Demzufolge ist auch die Erhöhung des Risikos für die menschliche Gesundheit derzeit nur schwer zu quantifizieren. Die wesentlichen Ergebnisse der Tagung werden in mehreren Artikeln in Fachzeitschriften veröffentlicht (z. B. Ashbolt et al. 2013). Für einen umfassenden vertieften Ein-

Abbildung 2: Die vier Hauptmechanismen von Antibiotikaresistenz dargestellt an einer schematischen Bakterienzelle.

- 1) Änderung der Zielstruktur; z. B. durch Veränderung der Zellwand (Glycopeptide).
- 2) Produktion eines Enzyms, welches das Antibiotikum inaktiviert; z. B. Spaltung des Antibiotikums durch Hydrolasen.
- 3) Undurchlässigkeit der Zellwand durch Änderung der Struktur der Porenkanäle; z. B. durch Veränderung der äußeren Membran der Bakterienzelle.
- 4) Aktives Ausschleusen des Antibiotikums („Efflux-Pumpen“), z. B. durch zusätzliche Membranproteine (Transportproteine).

Abb.: Verfasser auf der Grundlage von: Périchon, Courvalin (2009).



blick in das Thema Antibiotikaresistenzen in der Umwelt ist außerdem die Lektüre von Keen und Montforts (2012) empfohlen.

Aus Sicht des UBA sollten die Handlungsmöglichkeiten, um Risiken zu begegnen, die von einer zunehmenden Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt für Mensch, Tier und Umwelt ausgehen, auf zwei Ebenen ausgeschöpft werden. Zum einen sollte eine Analyse der Wirksamkeit bestehender Optionen zur Minderung der Risiken durchgeführt werden. Auf Grundlage dieser Analyse sollten geeignete neue Risikominderungsmaßnahmen entwickelt werden. Zum anderen sollten Vorschläge zur Einarbeitung der Resistenzproblematik in die bestehenden Verfahren zur Bewertung von Human- und Tierarzneimitteln erarbeitet werden.

Ein vermehrter Eintrag von Antibiotika in die Umwelt verstärkt möglicherweise die Gefahr, dass resistente Erreger aus der Umwelt zum Problem der Resistenzentwicklung beitragen können. Das UBA begleitet daher ein Forschungsvorhaben zur Fragestellung „Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Mikroorganismen unter umweltrelevanten Arzneimittelkonzentrationen, Berücksichtigung dieser Umweltwirkung bei der Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln“ (FKZ 3711 63 423). Ziel des Vorhabens ist es, das Ausmaß der Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen unter dem Einfluss von in der Umwelt vorkommenden Antibiotikakonzentrationen zu untersuchen. Darauf aufbauend sollen mögliche Testmethoden erarbeitet werden, um diese in die bestehenden Leitfäden zur Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln einzuarbeiten.

Das UBA nimmt weiterhin eine Beraterfunktion bei der Durchführung des von der EU finanzierten internationalen Projektes PHARMAS – Ecological and human health risk assessments of antibiotics and anticancer drugs found in the environment (7th FP of the European Commission, Laufzeit 2011–2013) wahr. Im Rahmen dieses Projektes wird angestrebt, sowohl den Eintrag als auch die Toxizität von Antibiotika umfassend zu untersuchen. Weiterhin soll eine eventuell notwendige Anpassung der bestehenden Richtlinien zur Umwelt- beziehungsweise Toxizitätsbewertung, unter anderem auch vor dem Hintergrund der Resistenzentwicklung, erarbeitet werden.

Fazit

Antibiotika werden in der Human- und Tiermedizin sowohl regelmäßig als auch in großen Mengen eingesetzt. Zu den Einsatzmengen der Antibiotika gibt es bisher jedoch lediglich geschätzte und keine quantitativ gesicherten Daten. Diese Daten sind zusätzlich zu der lückenhaften Erfassung oft nicht beziehungsweise schwer öffentlich zugänglich. In den letzten Jahren wurde über jährliche Abgabemengen von circa 500 Tonnen in der Humanmedizin und mehr als 1.000 Tonnen in der Tiermedizin berichtet. Als Folge dieses kontinuierlichen und hohen Einsatzes werden Antibiotika inzwischen in den verschiedensten Umweltmedien, wie zum Beispiel Boden, Oberflächen- und Grundwasser, nachgewiesen. Bei der Zulassung von neuen Arzneimitteln wird auch das Untersuchen potentieller Risiken von Antibiotika auf die Umwelt erfasst. Das UBA nimmt für neue Zulassungsanträge von Antibiotika die Prüfung der durch die Hersteller vorzulegenden Umweltbewertungen vor. Im Rahmen dieser Arbeit konnten für einige antibiotische Wirkstoffe bereits Effekte auf Umweltorganismen nachgewiesen und Auflagen zum Schutz der Umwelt ausgearbeitet werden. Es muss jedoch erwähnt werden, dass diese bestehende Gesetzgebung ausschließlich die Neuzulassung für Antibiotika regelt. Für einen Großteil der seit vielen Jahren und auch in hohen Mengen eingesetzten antibiotischen „Bestseller“ liegen dem UBA keine beziehungsweise lückenhafte Daten zur Bewertung des Umweltrisikos vor.

Weiterhin wurde in den letzten Jahren vermehrt auf den Anstieg von Antibiotikaresistenzen sowohl in der Umwelt als auch beim Menschen hingewiesen. Diese zunehmende Verbreitung von Resistenzen in der Umwelt ist eine Folge des steigenden Antibiotika-Einsatzes in Human- und Tiermedizin. Inwieweit diese Resistenzbildung für die Umwelt ein potentielles Risiko darstellt, wird bisher jedoch in der Gesetzgebung nicht betrachtet. Um möglichen Risiken von Antibiotika auf die Umwelt und den Menschen vorzubeugen, sind daher verschiedene Maßnahmen zu ergreifen. Zum einen ist es zwingend erforderlich den Eintrag von Antibiotika in die Umwelt zu reduzieren. Zum anderen ist die Umweltbewertung im Rahmen der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln hinsichtlich der Verankerung einer Umweltbewertung für alte Wirkstoffe und der Optimierung der Auflagen zum Schutz der Umwelt verbesserungswürdig. Durch eine Kombination dieser Maßnahmen können mög-

liche Risiken sowohl für die Umwelt als auch den Menschen reduziert werden.

Literatur

Ashbolt NJ et al. (2013): Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. Peer reviewed by Environmental Health Perspectives.

Bergmann A (2011). Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Gutachten zum FKZ 360 14 013. Auftraggeber Umweltbundesamt. IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH (Hrsg.). Mülheim an der Ruhr.

BfT (1999): Bundesverband für Tiergesundheit e.V. Antinfektiva. Verantwortungsvoller Umgang mit Antiinfektiva zum Schutz von Tier, Mensch und Umwelt. Hrsg. Bundesverband für Tiergesundheit.

BfT (2006): Bundesverband für Tiergesundheit e.V. Vortrag: Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin – Situation in Deutschland und anderen europäischen Veredelungsregionen. <http://www.bft-online.de/schwerpunktthemen/vortrag-antibiotikaeinsatz-in-der-veterinaermedizin/> (Abrufdatum: 17.01.2013).

Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED et al. (2012): Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. In: PLoS ONE 7(4).

BLAC(2003): Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit. Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Hrsg. Freie und Hansestadt Hamburg. Behörde für Umwelt und Gesundheit.

BMELV (2009): Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz. Praxishilfen zum Umgang mit Antibiotika http://www.bmelv.de/Shared-Docs/Standardartikel/Landwirtschaft/Tier/Tierarzneimittel/Dossier_Antibiotika/LeitfadenArzneimittel-Neu.html (Abrufdatum 21.01.2013).

BTK (2010): Bundestierärztekammer e. V. Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln. Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt. Schlütersche Verlagsgesellschaft.

BVL (2012): Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Erstmals Zahlen über die Antibiotika-Abgabe in der Tiermedizin erfasst. http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_Fuer-Journalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/01_PI_und_HGI/TAM/2012/2012_abgabemengenregister/2012_09_11_pi_abgabemengenregister.html (Abrufdatum 21.01.2013).

EMA (2005): European Medicines Agency. Committee for medicinal products for veterinary human use (CVMP). Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH Guidelines GL6 and GL38. Doc. Ref. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1. London; 17 November 2008.

EMA (2006): European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London; 01 June 2006.

EU (2001a): Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. 1–66.

EU (2001b): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. 67–128.

EU (2004): Verordnung 726/2004/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. 1–33.

Frey und Löscher (2002): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Enke Verlag. 2. Aufl. 2002.

GERMAP (2008): Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Infektiologie Freiburg (Hrsg.). Rheinbach: Antiinfectives Intelligence.

GERMAP (2010): Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Infektiologie Freiburg (Hrsg.). Rheinbach: Antiinfectives Intelligence.

Grote M, Meric DH, Langenkämper G, Hayen H, Bettsche T, Freitag M (2009): Untersuchungen zum Transfer pharmakologisch wirksamer Substanzen aus der Nutztierhaltung in Porree und Weißkohl. In: Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 4: 287–304.

Hamscher G, Pawelzick H T, Höper H, Nau H (2004): Antibiotics in soil: routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. In: Kümmerer K (Hrsg.): Pharmaceuticals in the Environment. 2 ed.

Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale RM, Guwy AJ (2007): Multiresidue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. In: Journal of Chromatography A 1161(1-2): 132–145.

Keen P L, Montforts MHMM (Eds.) (2012): Antimicrobial Resistance in the Environment. Edition February 2012. John Wiley & Sons.

Knapp CW, Doling J, Ehlert PAI, Graham DW (2010): Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. In: Environ. Sci. Technol. 44: 580–587.

Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT (2002): Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: A national reconnaissance. In: *Environmental Science & Technology* 36(6): 1202–1211.

Krapac IG, Koike S, Meyer MT, Snow DD, Chou SFJ, Mackie RI, Roy WR, Chee-Sandford JC (2005): Long-term monitoring of the occurrence of antibiotic residues and antibiotic resistance in groundwater near swine confinement facilities. In: Report of the CSREES Project 2001-35102-10774.

LANUV (2012): Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen. Überarbeiteter Abschlussbericht Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen. Abteilung 8 Verbraucherschutz, Tiergesundheit, Agrarmarkt.

LAVES (2011): Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz und Landesentwicklung und Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Bericht über den Antibiotikaeinsatz in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung in Niedersachsen. November 2011.

LfU und LGL (2010): Bayerisches Landesamt für Umwelt und Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Auftreten und Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen, ausgewählter Metaboliten sowie weiterer polarer Spurenstoffe im Roh- und Trinkwasser aus oberflächenwasserbeeinflussten Gewinnungsanlagen (Gemeinsamer Bericht von LfU und LGL).

LfW (2004): Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft Arzneimittel in der Umwelt. F+E-Vorhaben 2000–2002. Kennnummer 73e 04010049. Schlussbericht. Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft.

Meyer MT, Bumgarner JE, Varns JL, Daughtridge JV, Thurman EM, Hostetler KA (2000): Use of radioimmunoassay as a screen for antibiotics in confined animal feeding operations and confirmation by liquid chromatography/mass spectrometry. In: *SciTotal Environ* 248:181–187.

Pena A, Chmielova D, Lino CM, Solich P (2007): Determination of fluoroquinolone antibiotics in surface waters from Mondego River by high performance liquid chromatography using a monolithic column. In: *J Sep Sci* 30: 2924–2918.

Périchon B, Courvalin P (2009): Artikel „Antibiotic Resistance“. In: *Encyclopedia of Microbiology* (Third Edition): 193–200.

Sacher F, Lange F T, Brauch H-J, Blankenhorn I (2001): Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. In: *Journal of Chromatography A* 938: 199–210.

Sattelberger R, Gans O, Martinez E (2005): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. In: *Umweltbundesamt* (Hrsg.). Wien.

Schröder H (2011): Hände weg von der eisernen Reserve. In: *Gesundheit und Gesellschaft* 2011 (Ausgabe 7-8): 21–26.

VICH International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2000): Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) – Phase I. VICH GL 6. Ecotoxicity Phase I.

VICH International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2004): Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II Guidance. VICH GL 38. Ecotoxicity Phase II.

Wiesner E, Ribbeck R (2000): *Lexikon der Veterinärmedizin*. Enke Verlag, 4. Aufl.

Weiss K (2008): Austrag von Tierarzneimitteln aus Wirtschaftsdünger in Sickerwasser, Grundwasser und oberirdische Gewässer. Bayerisches Landesamt für Umwelt. Augsburg, 56.

Kontakt

Kontakt
Dr. Anette Küster
Umweltbundesamt
Fachgebiet IV 2.2 „Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel“
06844 Dessau-Roßlau
E-Mail: anette.kuester[at]uba.de

[UBA]