TEXTE
66/2011

Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln

Umwelt Bundes Amt
Für Mensch und Umwelt

| TEXTE | 66/2011

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungskennzahl 360 14 013
UBA-FB 001525

Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln

von

Dr. Axel Bergmann (Projektleiter),
Dr. Reinhard Fohrmann
IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Mülheim an der Ruhr

Dr. Frank-Andreas Weber
IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Biebesheim am Rhein

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

UMWELTBUNDESAMT

Diese Publikation ist ausschließlich als Download unter
http://www.uba.de/uba-info-medien/4188.html
verfügbar.

Die in der Studie geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

ISSN 1862-4804

Durchführung der Studie:
IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
Moritzstraße 26
45476 Mülheim an der Ruhr
Justus-von-Liebig-Straße 10
64584 Biebesheim am Rhein

Abschlussdatum:
Februar 2011

Herausgeber:
Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel.: 0340/2103-0
Telefax: 0340/2103 2285
E-Mail: info@umweltbundesamt.de
Internet: http://www.umweltbundesamt.de
http://fuer-mensch-und-umwelt.de/

Redaktion:
Fachgebiet VI 2.2 Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel
Dr. Ines Vogel

Dessau-Roßlau, Oktober 2011

Danksagung

Die hier vorgestellte Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln wurde gefördert durch das Umweltbundesamt. Unser besonderer Dank für die Bereitstellung von Daten und für die angenehme Zusammenarbeit gilt Frau Dr. Vogel und Frau Dr. Rönnefahrt. Wir bedanken uns sehr herzlich bei den Personen, die über die Bereitstellung von aktuellen Publikationen und Literaturverzeichnissen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zusammenfassung

In einer umfassenden Literaturrecherche wurde eine aktuelle Bestandsaufnahme der in Deutschland und im europäischen Ausland vorliegenden Monitoringdaten zum Vorkommen und Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt erarbeitet. Die in vielfältigen Monitoringkampagnen gemessenen Umweltkonzentrationen sowie Ergebnisse ökotoxikologischer und physiko-chemischer Untersuchungen wurden in Datenbanken eingepflegt, die eine Auswertung im Hinblick auf die Identifizierung prioritärer Arzneistoffe und die Entwicklung von Monitoringstrategien erlauben.

Die erstellte Datenbank MEC weist 274 Arzneistoffe (Human- und Veterinärpharmaka, davon 27 Wirkstoff-Metaboliten) aus, für die Konzentrationen in einer der Umweltmatrices Kläranlagenablauf, Oberflächengewässer, Grundwasser, Trinkwasser, Klärschlamm, Wirtschaftsdünger, Boden oder Sediment gemessen wurden (10.150 Datenbankeinträge). Die Datenbank ÖKOTOX umfasst 251 Wirkstoffe, für die ökotoxikologische Wirkparameter für wenigstens einen Testorganismus vorliegen, und die Datenbank Umweltverhalten enthält physiko-chemische Parameter für 183 Wirkstoffe. Die Zitate der für die Zusammenstellung dieser Datenbanken gesichteten Literatur (1.382 Zitate) werden für eine weitere Nutzung im Literaturverwaltungsprogramm Referenzmanager bereitgestellt.

Die Auswertung der Datenbanken zeigt, dass nur für eine Schnittmenge von 70 Wirkstoffen eine Bewertung der Umweltkonzentrationen anhand ökotoxikologischer Wirkkonzentrationen möglich ist. Durch die Abschätzung von PNEC-Werten (Predicted No Effect Concentration) konnten 19 Wirkstoffe mit gesicherter und 9 Wirkstoffe mit mangelhafter Datenlage identifiziert werden, für die aufgrund der gemessenen Umweltkonzentrationen eine Gefährdung des Ökosystems in mindestens einem Gewässerabschnitt in Deutschland befürchtet werden muss. Eine besondere Aufmerksamkeit sollte den „neuen“ Arzneistoffen geschenkt werden, für die derzeit noch keine Umweltkonzentrationen und/oder ökotoxikologischen Daten für eine zuverlässige Gefährdungsabschätzung vorliegen, deren zum Teil drastische Zunahme der Verbrauchsmengen aber ein hohes Gefährdungspotenzial erwarten lässt.

Eine von den Autoren vorgenommene Priorisierung der Arzneistoffe berücksichtigt das ökotoxikologische Wirkpotenzial, das Vorkommen in der aquatischen Umwelt (Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser) sowie die Entwicklung der Verbrauchsmengen im Zeitraum 2002 bis 2009. Das Resultat ist eine Zusammenstellung prioritärer Wirkstoffe (Tabelle 19):

- 24 Stoffe mit hoher Priorität
- 17 Stoffe mit mittlerer Priorität
- 56 Stoffe, die beobachtet werden sollten, weil die Verbrauchsmengen stark zunehmen und/oder verlässliche Daten zu Umwelt- und Wirkkonzentrationen fehlen

Aufbauend auf der Priorisierung werden Strategien für ein effizientes Umweltmonitoring vorgeschlagen, welche der zahlreichen Arzneistoffe (und ihrer Metabolite) an welchen Probenahmestellen in welcher Häufigkeit mit dem Ziel zu untersuchen sind, um

- belastete Oberflächengewässer zu identifizieren, in denen eine Gefährdung des Ökosystems durch Arzneistoffe nicht ausgeschlossen werden kann und
- Grundwasserkörper zu identifizieren, die durch Infiltration belasteter Oberflächengewässer und/oder belasteten Sickerwassers mit Arzneistoffen kontaminiert werden, so dass eine hygienisch-ästhetische Beeinträchtigung des daraus gewonnenen Trinkwassers nicht ausgeschlossen werden kann.

Summary

In a comprehensive literature review we compiled an inventory of German and European monitoring data on the occurrence and behavior of pharmaceuticals in the environment. Environmental concentrations measured in various field campaigns and results of ecotoxicological and physico-chemical investigations were integrated in three databases. The analysis of these databases was used to identify priority pharmaceuticals and to suggest strategies for further monitoring.

The database MEC reports 274 pharmaceuticals (both human and veterinary pharmaceuticals, of which 27 are metabolites), for which measured concentrations were available for one of the matrices sewage effluent, surface water, groundwater, drinking water, sewage sludge, manure, soil or sediment (10,150 database entries). The database ÖKOTOX compiles 251 pharmaceuticals, for which ecotoxicological effect concentrations for at least one test organism are available in the literature and the database “Umweltverhalten” includes physico-chemical parameters of 183 compounds. The compiled citations of the relevant literature (1,382 citations) were provided for further use in the bibliographic software Reference Manager.

The analysis of the databases shows that for only a subset of 70 pharmaceuticals measured concentrations can be evaluated based on ecotoxicological effect concentrations. The estimation of PNEC-values (Predicted No Effect Concentration) allowed for the identification of 19 pharmaceuticals with sufficient and 9 pharmaceuticals with poor ecotoxicological data which presumably endanger ecosystems in at least one river section in Germany. Special attention should be paid to “novel” pharmaceuticals, for which missing environmental and/or ecotoxicological data prevent a reliable risk assessment, but dramatically increasing consumption rates point to a high risk potential.

The prioritization of pharmaceuticals presented by the authors considers the ecotoxicological effect concentrations, the occurrence in the aquatic environment (surface water, groundwater, drinking water) and the development of consumption rates between 2002 and 2009. The result is a set of priority substances (Table 19):

- 24 high priority pharmaceuticals
- 17 pharmaceuticals with medium priority
- 56 pharmaceuticals that need to be further evaluated because of rapidly increasing consumption rates and/or missing environmental and ecotoxicological data.

Based on our prioritization, we suggest a monitoring strategy, which of the numerous pharmaceuticals (and their metabolites) should be included in monitoring campaigns at which sampling locations and in which frequency in order to

- identify polluted surface waters endangering local ecosystems, and
- identify aquifers which are contaminated by infiltration of polluted surface water and/or seepage water, so that hygienic and aesthetic impairment of the extracted drinking water can not be excluded.

IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser
Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH

Mülheim an der Ruhr, den 31.01.2011

	i.V.	i.V.	i.A.
Dr. W. Merkel	Dr. A. Bergmann	Dr. R. Fohrmann	Dr. F.-A. Weber

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung und Hintergrund**	**1**
1.1	Problemstellung	1
1.2	Auftrag und Projektdurchführung	2
2	**Vorgehensweise**	**3**
2.1	Datenerhebung und Aufbau einer Literaturdatenbank	3
2.2	Aufbau der Datenbank MEC	5
2.3	Aufbau der Datenbank ÖKOTOX	7
2.4	Aufbau der Datenbank Umweltverhalten	9
3	**Verbrauchsmengen**	**10**
3.1	Humanpharmaka	10
3.1.1	Arzneistoffe mit einer Verbrauchsmenge von mehr als 5 t	10
3.1.2	Entwicklung der Verbrauchsmengen hochwirksamer Arzneistoffe	15
3.1.3	Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen	15
3.1.4	Urogenitalsystem und Sexualhormone	16
3.1.5	Antiinfektiva für systemische Gabe	17
3.2	Veterinärpharmaka	19
4	**Auswertung der Datenbank MEC**	**21**
4.1	Untersuchte Arzneiwirkstoffe	22
4.2	Gemessene Umweltkonzentrationen	23
5	**Auswertung der Datenbank ÖKOTOX**	**28**
5.1	Wirkungsanalyse	30
5.1.1	Bewertung der akuten Toxizität	31
5.1.2	Berechnung der PNEC-Werte	33
5.1.3	Berechnung der MEC/PNEC-Verhältnisse	35
5.2	Ökotoxikologische Daten für nicht-wässerige Matrices	39
5.3	Metabolite	40
5.3.1	Humanarzneimittel	40
5.3.2	Veterinärarzneimittel	41
5.4	Stoffgemische	42
6	**Priorisierung**	**43**

7	**Vorschläge für eine zukünftige Monitoring-Strategie**	**48**
7.1	Monitoringstrategie für Oberflächengewässer	48
7.1.1	Zu untersuchende Wirkstoffe	48
7.1.2	Probenahmestellen	49
7.1.3	Häufigkeit von Probenahmen	49
7.2	Monitoringstrategie für Grundwasser und daraus gewonnenem Trinkwasser	50
7.2.1	Zu untersuchende Wirkstoffe	50
7.2.2	Probenahmestellen	50
7.2.3	Häufigkeit der Probenahme	51
8	**Kenntnisdefizite und Forschungsbedarf**	**52**
8.1	Notwendigkeit einer zeitnahen Veröffentlichung von Arzneistoffverbrauchsmengen	52
8.2	Ermittlung und Absicherung von ökotoxikologischen Daten	52
8.3	Ermittlung physikochemischer Grundlagendaten zum Umweltverhalten von Arzneistoffen	53
8.4	Monitoringstrategie und flussgebietsspezifische Gewässergütemodelle	53
9	**Anhang**	**55**
10	**Literatur**	**68**

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Problemstellung

Über das Auftreten verschiedener Arzneistoffe in der Umwelt wird in der Literatur seit einigen Jahren zunehmend berichtet. Verschiedene dieser Rückstände – zum Teil polare Abbauprodukte einzelner Wirkstoffe – können inzwischen als umweltrelevante Stoffe mit einem hohen Verbreitungsgrad angesehen werden. Insbesondere die polaren Metaboliten, deren Mobilität im Oberflächenwasser und Grundwasserleiter als hoch eingeschätzt wird, können Wasserversorgungsunternehmen bekanntlich Probleme bereiten, die ihr Trinkwasser aus uferfiltriertem Grundwasser bzw. direkt oder indirekt (Grundwasseranreicherung) aus Oberflächenwasser gewinnen.

Das kommunale Abwasser ist mengenmäßig der wichtigste Eintragspfad von Arzneimitteln in die Umwelt. Diese werden in der Humanmedizin regelmäßig und in großen Mengen eingesetzt. Vom menschlichen Körper werden sie in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik in unveränderter Form, als Metaboliten oder in Form von Konjugaten wieder ausgeschieden und gelangen mit dem kommunalen Abwasser in die Kläranlagen. Zahlreiche Untersuchungen zum Vorkommen von Arzneimitteln im ungeklärten und geklärten Abwasser sowie zu deren Verhalten bei der Abwasserreinigung belegen, dass viele pharmakologisch wirksame Substanzen in der Kläranlage nur unzureichend eliminiert werden. Sie gelangen anschließend in hohen Mengen mit dem geklärten Abwasser in die als Vorflut dienenden Oberflächengewässer und/oder an Klärschlamm adsorbiert auf vorwiegend landwirtschaftlich genutzte Flächen und auf Deponien. Veterinärpharmaka gelangen nach einer bestimmungsgemäßen Behandlung von Tieren in der landwirtschaftlichen Tierproduktion mit deren Ausscheidungen als Wirtschaftsdünger (Gülle, Mist, Geflügelkot) auf landwirtschaftliche Flächen bzw. werden von den Tieren in Weidehaltung unmittelbar in die Umwelt ausgeschieden. Von den mit Klärschlamm und Wirtschaftsdüngern beaufschlagten Flächen können sowohl Human- als auch Veterinärpharmaka durch Abschwemmung und Drainagen in Oberflächengewässer und/oder durch Versickerung in das Grundwasser eingetragen werden. Weitere Eintragspfade von Humanarzneimitteln in die Umwelt sind industrielle Abwässer von Pharmaproduzenten und Hausmülldeponien.

Die höchsten Mengen an Humanarzneistoffen werden über Abwässer in die Umwelt eingetragen. Die Konzentrationen liegen jedoch in der Regel weit unterhalb der humantherapeutisch begründeten Wirkungsschwellen und der maximal zulässigen Rückstandsmengen in Nahrungsmitteln für den menschlichen Gebrauch. Die Konsequenzen einer geringen, jedoch permanenten Exposition gegenüber Arzneistoffen sind humantoxikologisch und ökotoxikologisch aber weitgehend unerforscht. Allerdings scheint der Eintrag sowohl von Human- als auch von Veterinärpharmaka in den ökologischen Kreislauf vor den Hintergründen steigender Verordnungsmengen, einer nur teilweisen Resorption der Wirkstoffe im Organismus (z. T. werden mehr als 50 % ungenutzt wieder ausgeschieden) sowie der unvollständigen Abbaubarkeit in kommunalen Kläranlagen zukünftig noch relevanter zu werden.

1.2 Auftrag und Projektdurchführung

Vor dem Hintergrund der Ausführungen in Kapitel 1.1 beauftragte das Umweltbundesamt das IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser - Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH mit Schreiben vom 29.09.2010, Aktenzeichen Z 6 - 97 406/624, in einem Gutachten folgende Aspekte zu bearbeiten:

- Zusammenstellung der gemessenen Umweltkonzentrationen (MEC) in den Matrices
  - Oberflächenwasser
  - Grundwasser
  - Trinkwasser
  - Klärschlamm
  - Wirtschaftsdünger
  - Boden
  - Sediment sowie
  - Kläranlagenablauf
- Bewertung der ökotoxikologischen Wirkung der identifizierten prioritären Arzneistoffe
- Erarbeitung von Vorschlägen zum Monitoring von Arzneistoffen
- Aufbau einer Daten- und Literaturdatenbank
- Vorbereitung eines Workshops zu Umweltwirkungen von Arzneimitteln

2 Vorgehensweise

2.1 Datenerhebung und Aufbau einer Literaturdatenbank

Aufbauend auf den Berichten

- BLAC (2003): Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse. In: Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) (Hrsg.), Hamburg, 1-173 und
- LANUV NRW (2007): Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie.- Hrsg.: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, LANUV-Fachbericht 2, ISSN 1864-3930 LANUV-Fachberichte.

wurden in diesem Vorhaben deutschland- und europaweit erhobene Monitoringdaten zu den Umweltmatrices Oberflächengewässer, Grundwasser, Trinkwasser, Klärschlamm, Wirtschaftsdünger, Boden, Sediment sowie Kläranlagenablauf aus einer Vielzahl von

- Bund- und Länderberichten,
- Berichte relevanter EU-Projekte,
- wissenschaftlichen Veröffentlichungen und
- verfügbaren Routineerhebungen (Untersuchungen aus Wasserwerken und Kläranlagen)

gesichtet, ausgewertet und in eine Datenbank sowie eine Literaturdatenbank auf Basis des Literaturverwaltungsprogramms Endnote® eingepfegt. Grundlage der Daten- und Literaturrecherche waren Vorarbeiten des IWW, die im Jahre 2006 im Auftrag des LANUV NRW erbracht wurden. Die im Rahmen dieses Gutachtens erhobenen Literaturzitate wurden durch aktuelle Informationen der Jahre 2007 bis 2010 ergänzt und ebenfalls in die Datenbanken eingepflegt. Im Rahmen der Recherche wurden die in Deutschland mit dem Thema "Arzneimittel in der Umwelt" befassten Landes- und Bundesbehörden, Forschungsinstitute und Universitäten identifiziert, die entsprechenden Publikationslisten gesichtet, fehlende Literatur bestellt und ebenfalls in die Datenbank eingearbeitet. Um diese Listen möglichst aktuell zu halten, wurden vor der Berichtserstellung die relevanten Wissenschaftler und Forschergruppen kontaktiert und um Ergänzung ihrer Publikationslisten gebeten. Die befragten Institutionen und Personen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Parallel dazu wurde eine klassische Schlagwortrecherche in der wissenschaftlichen Datenbank ISI Web of Science durchgeführt. Die Schlagwortsuche allein ergab über 1.000 Treffer, die anhand der Abstracts auf die Erfolg versprechenden Publikationen reduziert wurden. Publikationen, die Modell- und Laborversuche, aber keine relevanten Monitoringdaten behandeln, konnten nur teilweise berücksichtigt werden.

Die zusammengestellte Literaturdatenbank enthält 1.382 Einträge zum Thema Arzneiwirkstoffe in der Umwelt. Die für den Aufbau der Datenbanken MEC, ÖKOTOX und Umweltverhalten ausgewerteten 479 Literaturquellen sind im Literaturverzeichnis in Kapitel 10 abgedruckt. Für die Weiterverwendung der Literaturzitate durch das Umweltbundesamt wurde die komplette Endnote-Datenbank in das Format „RefMan (RIS)“ exportiert. Die erzeugte Datei „IWW Literaturdatenbank – Arzneimittel in der Umwelt“ kann damit in das am Umweltbundesamt verwendete Literaturverwaltungsprogramm Referenzmanager importiert werden.

Tabelle 1: Institutionen und Personen, die die Literaturrecherche unterstützt haben

Institution	Kontakt
Aalborg University	Prof. Dr. K. Bester
Bayer Schering Pharma AG	Dr. R. Länge
Bayerisches Landesamt für Umwelt	Dr. K. Weiß, Dr. M. Sengl
Berliner Wasserbetriebe	Regina Gnirss
Bundesamt für Seeschifffahrt und Hydrographie	Dr. N. Theobald
Bundesamt für Umwelt, Schweiz	Dr. M. Schärer
Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittel-sicherheit (BVL)	Prof. Dr. T. Heberer
Bundesanstalt für Gewässerkunde	PD Dr. T. Ternes
EAWAG (Schweiz)	Prof. Dr. H. Siegrist, Prof. Dr. J. Hollender, Prof. Dr. W. Giger, Dr. A. Alder, Dr. A. Joss, Dr. K. Fenner, Dr. C. McArdell-Buergisser, Dr. C. Kienle (Ökotoxzentrum), Dr. R. Kase (Ökotoxzentrum), Dr. M. Junghans (Ökotoxzentrum)
ECT Oekotoxikologie GmbH	Dr. T. Knacker, Dr. J. Römbke
F.Hoffmann-La Roche Ltd, Schweiz	Dr. J. Straub
Fachhochschule Nordwestschweiz	Prof. Dr. K. Fent
Forschungszentrum Jülich	Prof. Dr. H. Vereecken
Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie	Dr. C. Schäfers
Geschäftsstelle des Sachverständigenrates für Umweltfragen	Dr. M. Salomon
Goethe Universität Frankfurt am Main	Prof. Dr. J. Oehlmann
IMS Health GmbH & Co. OHG	Dr. Thilo Mohrhardt
Julius Kühn-Institut, Braunschweig	Prof. Dr. K. Smalla
Justus-Liebig-Universität Gießen	Prof. Dr. G. Hamscher
Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen	Dr. S. Bergmann, Dr. A. Hembrock-Heger
Leuphana Universität Lüneburg	Prof. Dr. K. Kümmerer
Ludwig-Maximilians-Universität München	Prof. Dr. H. Mückter
National Research Centre for Environmental Toxicology (EnTox, Brisbane)	Prof. Dr. B. Escher
Novartis Pharma AG	Dr. A. Hartmann, B. Hoeger
RWTH Aachen	Prof. Dr. A. Schäffer
Technische Universität Berlin	Dr. A. Putschew, Prof. Dr. B.-M. Wilke, PD. Dr. T. Scheytt
Technische Universität Braunschweig	Prof. Dr. R. Kreuzig
Umweltbundesamt	Dr. J. Koschorreck, Dr. T. Grummt
Universität Bonn	Prof. Dr. W. Amelung
Universität Osnabrück	Prof. Dr. M. Matthies
Universität Paderborn	Prof. Dr. M. Grote
Universität Trier	Prof. Dr. Thiele-Bruhn
Universität Tübingen	Prof. Dr. C. Zwiener

2.2 Aufbau der Datenbank MEC

Für die Erfassung der in der ausgewerteten Literatur publizierten Monitoringdaten wurde eine Datenbankstruktur entworfen, die eine zweckmäßige Abfrage und Auswertung der MEC-Daten im Hinblick auf die Identifizierung prioritärer Arzneiwirkstoffe und die Entwicklung von Monitoring-Konzepten erlaubt. In dem Großteil der ausgewerteten Literatur wurden Ergebnisse umfangreicher Monitoring-Kampagnen in Form von **aggregierten Messdaten** veröffentlicht, teilweise wurden auch umfangreiche **Einzelmesswerte** publiziert. Aggregierte Messdaten wurden in die Datenbank mit den die Messwertverteilung beschreibenden statistischen Parametern Median, Mittelwert, 90. Perzentil (P90), Minimum (Min) und Maximum (Max) sowie dem Probenumfang und dem Anteil der Messwerte über Bestimmungsgrenze (Anteil Positivmessungen) erfasst, soweit in der Literaturquelle angegeben. Für Einzelmesswerte wurde die gemessene Konzentration mit Probenumfang eins erfasst.

Aggregierte Messdaten sowie Einzelmesswerte wurden in eine gemeinsame Datenbankstruktur mit den folgenden Feldern eingepfegt:

- Wirkstoff: Untersuchter Arzneiwirkstoff oder Wirkstoff-Metabolit mit CAS-Nummer, Zuordnung zu einer Wirkstoffgruppe und einem Anwendungsgebiet (Human- oder Veterinärpharmaka bzw. kombinierte Anwendungen oder unbekannt)
- Matrix: Untersuchte Matrix (Kläranlagenablauf, Oberflächengewässer, Grundwasser, Uferfiltrat, Rohwasser, Trinkwasser, Klärschlamm, Gülle, Fäzes/Dung, Boden oder Sediment). Ergänzend wurden Messwerte in den Matrices Kläranlagenzufluss, Staub, Sickerwasser, Pflanze und Oberflächenabfluss in die Datenbank aufgenommen. Gegebenenfalls wurden unter Matrix_Spezifizierung weitergehende Angaben zur untersuchten Matrix erfasst (z.B. Oberflächengewässer - Fließgewässer).
- Gewässer: Name des untersuchten Oberflächengewässer (z.B. Rhein), soweit bekannt
- Probenahmeort: Beschreibung des Orts der Probenahme, soweit bekannt
- Zeitraum: Zeitraum der Monitoring-Kampagne, soweit bekannt
- Ländergruppe: Geografische Zuordnung zu einem der Attribute „Deutschland“, „Europäisches Ausland“, „Nordamerika“, „Andere Länder“ oder „unbekannt“. Im Feld Land ist für Deutschland das Bundesland, für alle anderen Attribute das jeweilige Land der Probenahme angegeben, soweit bekannt.
- Statistik: Bezeichnung der Statistik des Messwertes (Einzelwert, Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, kleiner als (<) sowie Anteil Positivbefunde)
- Probenumfang
- Befund: Ein Positivbefund ist mit dem Attribut „+“, ein Negativbefund mit „<BG“ gekennzeichnet.
- Wert und Einheit: µg/l oder µg/kg, ggfs. mit Angabe, ob sich die Konzentration auf die Trockensubstanz (TS) oder Feuchtsubstanz (FS) bezieht.
- Literaturquelle: Verweis auf die unter Kapitel 10 in diesem Bericht angegebene Literatur
- Datenquelle: Zuordnung der Literaturquelle zu einem der folgenden Attribute: Veröffentlichung des Bundes und der Landesämter, Veröffentlichung im Rahmen von EU-Projekten, wissenschaftlicher Artikel, Veröffentlichungen von Verbänden.

Die Konsistenz der Datenbank MEC wurde durch folgende Konventionen gewährleistet: Werte unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze wurden mit dem Wert 0 in die Datenbank aufgenommen und im Feld Befund mit „<BG“ vermerkt. War der Probenumfang in einer Literaturquelle nicht angegeben, wurde im Feld Probenumfang der Platzhalter 0 vergeben. Alle Einträge brauchen Angaben in mindestens folgenden Feldern: Wirkstoff, Matrix, Ländergruppe, Statistik, Probenumfang, Wert, Einheit, Literaturindex, Datenquelle.

Für den Aufbau der Datenbank MEC wurden im Rahmen der vorliegenden Studie 163 Literaturquellen ausgewertet und insgesamt 10.150 Datenbankeinträge vorgenommen. Der zahlenmäßig größte Anteil der Datenbankeinträge entfällt auf die Auswertung von Publikationen des Bundes und der Landesämter (3.859) und die Ergebnisse von EU-Projekten (2.992). 1.902 Datenbankeinträge wurden aus der im Auftrag des LANUV NRW vom IWW durchgeführten Literaturstudie LANUV NRW (2007) in die oben beschriebene Datenbank überführt. Aufgrund der andersartigen Zielsetzung wurden in LANUV NRW (2007) keine Angaben zum Probenumfang, zur Bestimmungsgrenze, zum Zeitraum der Probenahme sowie zum Anteil der Positivbefunde erhoben, so dass hierzu keine Daten in die Datenbank überführt werden konnten. Wegen ihrer Bedeutung und ihres Umfanges wurde die Studie Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) (2003) erneut ausgewertet und alle relevanten Daten vollständig in die Datenbank aufgenommen (1.453 Einträge) und durch Daten der in verschiedenen Bundesländern in der Folgezeit durchgeführten Untersuchungsprogramme ergänzt und erweitert (Auswahl in Tabelle 2). Obwohl eine bedeutsame Quelle zur Dokumentation der Arzneimittelbelastung im Grund- und Trinkwasser waren die Ergebnisse von Routineuntersuchungen der Wasserversorgungsunternehmen für die Erstellung der Datenbank im Allgemeinen nicht zugänglich. Für das Bundesland Nordrhein-Westfalen konnte jedoch die Trinkwasserdatenbank ZTEIS (Zentrales Trinkwasserdatenerfassungs- und Informationssystem) in anonymisierter Form ausgewertet werden (Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010d)).

Als Literaturquellen für die im europäischen und weltweiten Kontext gemessenen Wirkstoffkonzentrationen wurden – neben einer Vielzahl von Einzelpublikationen – vor allem die im Rahmen des EU-Projekts KNAPPE (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters) erstellte Datensammlung (Sadezky *et al.* (2008)) und die im Rahmen des EU-Projekts NORMAN (Network of reference laboratories for monitoring of emerging environmental pollutants) erstellte Datenbank (NORMAN (2010), Stand Nov. 2010) ausgewertet (2.499 bzw. 493 Einträge).

Tabelle 2: Auswahl der für die Erstellung der Datenbank MEC ausgewerteten Literaturquellen, geordnet nach Anzahl der Datenbankeinträge.

LITERATURQUELLE	DATENBANK-EINTRÄGE
Sadezky *et al.* (2008)	2.499
Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) (2003)	1.453
Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie (2007)	694
NORMAN (2010)	493
Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU) (2009)	444
Landesbetrieb für Hochwasserschutz und Wasserwirtschaft Sachsen-Anhalt und Landesamt für Umweltschutz Sachsen-Anhalt (2010)	333
Brauch *et al.* (2010)	316
RIWA - Rhine Water Works (2010)	273
Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010c)	213
Bayerisches Landesamt für Umwelt und Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2010)	193
Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010a)	168
Boxall *et al.* (2004)	145
Prasse *et al.* (2010)	142
Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010d)	135
Färber *et al.* (2001)	135
Ivashechkin (2005)	121
Mons *et al.* (2003)	109
Sacher *et al.* (2002)	98
Stumpf *et al.* (1996b)	93
Robakowski (2000)	86
Skark (2010)	79
Wick *et al.* (2009)	76
McClellan und Halden (2010)	64
Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft (2004)	57
Bundesamt für Umwelt (BAFU) (2009)	50
Christian *et al.* (2003b)	47
Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie (HLUG) (2009)	42
Landesamt für Umweltschutz Sachsen-Anhalt und Landesbetrieb für Hochwasserschutz und Wasserwirtschaft Sachsen-Anhalt (2006)	40
Andere, hier nicht namentlich aufgeführte Literaturquellen	1.552

2.3 Aufbau der Datenbank ÖKOTOX

Für die Erfassung der in der ausgewerteten Literatur publizierten ökotoxikologischen Daten wurde eine ähnliche Struktur wie für die Datenbank zur Erfassung der Umweltkonzentrationen entworfen. Sie erlaubt eine zweckmäßige Abfrage und in Verbindung mit den MEC-Daten eine Identifizierung prioritärer Human- und Veterinärarzneistoffe sowie darauf basierend eine Entwicklung von Monitoring-Konzepten.

Die ökotoxikologischen Kenngrößen wurden in eine gemeinsame Datenbankstruktur mit den folgenden Feldern eingepfegt:

- Wirkstoff: Untersuchter Arzneiwirkstoff oder Wirkstoff-Metabolit, CAS-Nummer, Wirkstoffgruppe und Anwendungsgruppe in Analogie zur Datenbank MEC
- Testorganismus: Untersuchter Organismus. Wurde der Organismus in der Literatur nicht genau spezifiziert, so wurde er mit dem Zusatz „unspezifisch“ versehen (z.B. Algen unspezifisch).
- Trophiestufe: Für den aquatischen Bereich: Bakterien, Algen, Invertebraten und Vertebraten (zusätzlich Protozoen, Makrophyten). Für den terrestrischen Bereich: Bakterien, Invertebraten, Vertebraten (zusätzlich Pilze, höhere Pflanzen).
- Endpunkte:
  - EC_{XX}: effect concentration; Konzentration, die bei XX % einer Versuchspopulation eine andere Wirkung als den Tod auslöst.
  - ErC_{50}: Konzentration, bei der die Wachstumsrate um 50 % reduziert wird
  - EbC_{50}: Konzentration, bei der das Wachstum um 50 % reduziert wird
  - EyC_{50}: Konzentration, bei der der Ertrag um 50 % reduziert wird
  - LC_{XX}: letal concentration, bei der XX % einer Versuchspopulation innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraumes sterben.
  - LD50: letale dosis, bei der 50 % aller Versuchstiere, denen eine bestimmte Stoffmenge verabreicht wurde, sterben.
  - LOEC: lowest observed effect concentration; geringste Konzentration, die eine statistisch messbare Wirkung auf den untersuchten Organismus zeigt.
  - LOEL: lowest observed effect level; geringste Dosis, bei der im Tierexperiment noch Wirkungen beobachtet werden.
  - NOEC: no observed effect concentration; höchste Konzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine statistisch signifikante, behandlungsbedingte Wirkung beobachtet werden kann.
  - NOEL: no observed effect level; höchste Dosis, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und Messbaren Wirkungen beobachtet werden.
  - MIC: minimum inhibitory concentration
- Statistik: Bezeichnung der Statistik des Messwertes (Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, kleiner als (<), größer als (>)
- Wert und Einheit: mg/l, mg/Individuum, mg/kg/d, mg/kg (ggf. mit Angabe, ob sich der Gehalt auf die Feuchtsubstanz (FS) bezieht).
- Expositionsdauer
- Bemerkung: Falls verfügbar, weitere Informationen zu den Versuchsbedingungen
- Literaturquelle: Verweis auf die unter Kapitel 10 in diesem Bericht angegebene Literatur

Für den Aufbau der Datenbank ÖKOTOX wurden im Rahmen der vorliegenden Studie 212 Literaturquellen ausgewertet und insgesamt 2.282 Datenbankeinträge vorgenommen. 296 Datenbankeinträge wurden aus der im Auftrag des LANUV NRW vom IWW durchgeführten Literaturstudie LANUV NRW (2007) in die oben beschriebene Datenbank überführt. Aufgrund der andersartigen Zielsetzung wurden in LANUV NRW (2007) häufig keine Angaben zur Expositionsdauer erfasst. Diese Angaben fehlen zum Teil auch in den neu erfassten Daten, da insbesondere in Review-Artikeln auf diese Angaben verzichtet wurde.

2.4 Aufbau der Datenbank Umweltverhalten

Der Aufbau der Datenbank Umweltverhalten erfolgte im Rahmen der hier durchgeführten Datenerhebungen nur mit nachgeordneter Priorität. Es wurde in Abstimmung mit dem Auftraggeber vorab vereinbart, dass Daten zum Umweltverhalten von Arzneiwirkstoffen nur erfasst werden, wenn sie im Zusammenhang mit den Recherchen nach Konzentrations- und Ökotoxikologiedaten in der ausgewerteten Literatur zitiert wurden.

Der Aufbau der Datenbank Umweltverhalten gestaltet sich wie folgt:

- Wirkstoff: Untersuchter Arzneiwirkstoff oder Wirkstoff-Metabolit, CAS-Nummer, Wirkstoffgruppe und Anwendungsgruppe in Analogie zur Datenbank MEC
- Matrix: möglichst genaue Wiedergabe des in der Literatur angegebenen Matrixkompartimentes, für die das Umweltverhalten des jeweiligen Stoffes betrachtet wurde
- Matrix-Spezifizierung: nähere Erläuterungen zur Matrix, in der untersucht wurde
- Versuchsbedingungen: weitere Erläuterungen zu den Bedingungen, unter denen die Untersuchungen stattfanden (Labor, in situ …)
- Parameter: Abbau in %, K_{OW} bzw. log K_{OW}, K_{OC} bzw. log K_{OC}, K_d bzw. log K_d, K_f, Mol.-Gew., pKa, $t_{1/2}$, Wasserlöslichkeit; für den Wirkstoff Ivermectin wurden ergänzend auch PEC-Werte (Predicted Environmental Concentration) erfasst
- Statistik: Bezeichnung der Statistik des Messwerts (Min, Max, Median, <, >)
- Wert mit Einheit: gemessener bzw. festgestellter Wert
- Bemerkung: Kommentarfeld zur weiteren Spezifizierung des gemessenen Wertes oder weiterer Rahmenbedingungen der Untersuchung
- Literaturquelle: Verweis auf die unter Kapitel 10 in diesem Bericht angegebene Literatur

Die Datenbank umfasst insgesamt 1.109 Einträge mit Bezug auf 92 Literaturzitate. Es wurden das Umweltverhalten beschreibende Parameter von insgesamt 183 Arzneiwirkstoffen erfasst. In Abbildung 1 sind die 36 Wirkstoffe dargestellt, die in der Datenbank mit jeweils mindestens 10 Einträgen erfasst sind. Mit insgesamt 135 Datenbankeinträgen hebt sich hier insbesondere der Wirkstoff Ivermectin ab. Allerdings beziehen sich 82 dieser Einträge auf PEC-Werte.

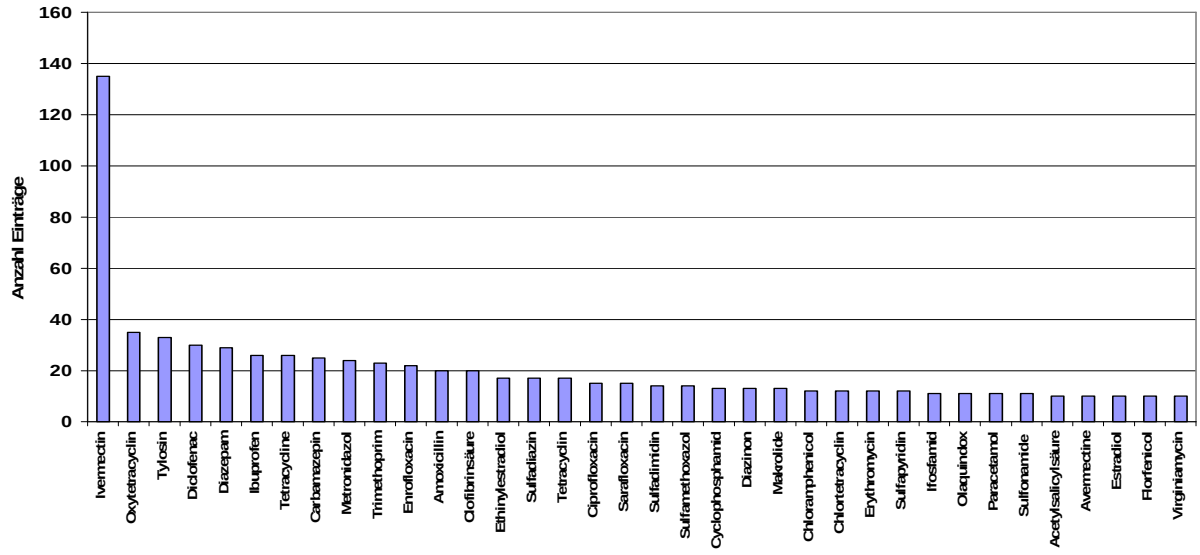

Abbildung 1: Wirkstoffe mit mehr als 10 Einträgen in der Datenbank Umweltverhalten.

3 Verbrauchsmengen

3.1 Humanpharmaka

Die Verbrauchsmengen der in Deutschland in der Humanmedizin eingesetzten Arzneistoffe wurden erstmals umfassend im Rahmen des Forschungsvorhabens "Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneiwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG" erhoben. Diese vom Umweltbundesamt veröffentlichten Mengendaten beruhen auf Verkaufszahlen der Firma Intercontinental Marketing Services Health AG (IMS HEALTH AG (2002)) und auf Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) (HUSCHEK UND KRENGEL (2003)) zu den Verschreibungen. Insgesamt wurden danach in Deutschland im Jahr 2001 37.915.499 kg der eingesetzten 2.671 Arzneiwirkstoffe verkauft. Im Jahr 2000 betrug die Menge 32.573.595 kg und im Jahr 1999 bei 2.754 Wirkstoffen 28.878.351 kg. Die meistverkauften Wirkstoffgruppen sind nach den Erhebungen die Analgetika (1.836.880 kg), die Antirheumatika (633.125 kg im Jahre 2001), die Antibiotika (496.438 kg im Jahre 2001), die Antiepileptika (204.363 kg im Jahre 2001) und die β-Rezeptorenblocker (160.216 kg im Jahre 2001).

3.1.1 Arzneistoffe mit einer Verbrauchsmenge von mehr als 5 t

Dem IWW wurden für diese Studie Verbrauchsmengen der Jahre 2002 sowie für die Jahre 2006 bis 2009 von IMS Health AG zur Verfügung gestellt, die nur für diese Untersuchungen verwendet und ausgewertet werden durften. Für die Auswertung wurden nur Verbindungen berücksichtigt, die im Jahr 2009 in einer Menge von mehr als 5 t/a verkauft wurden. Hierbei handelt es sich um 297 Verbindungen, die neben pharmazeutischen Wirkstoffen aber auch Kräuter, Mineralien, pharmazeutische Hilfsmittel und ähnliches enthielten, die nach Vorgaben der EMEA (2001) von einer Umweltprüfung ausgenommen sind (Verbrauchsmenge 2009 28.558.762 kg). Die Liste der 297 Stoffe wurde um die in Huschek und Krengel (2003) veröffentlichte Liste der aussortierten Arzneimittel-Wirkstoffe gekürzt und die zusätzlich verbliebenen nicht pharmazeutischen Stoffe nach eigener Recherche gestrichen. So verblieben **131 Arzneistoffe**, die im Jahr 2009 mit Mengen > 5 t verbraucht wurden. Zur Veranschaulichung der Dimension der eingesetzten Arzneistoffmengen sind die Verbrauchsmengen der 131 Arzneistoffe der Jahre 2002 sowie 2006 bis 2009 differenziert nach Wirkstoffgruppen tabellarisch dargestellt (Tabelle 3). Die Gesamtverbrauchsmenge im Jahr 2009 betrug für diese Stoffe 7.089.481 kg. Die bedeutensten Arzneistoffgruppen im Jahr 2009 waren die Analgetika mit 2.646.851 kg, die Antidiabetika mit 1.309.534 kg sowie die Antibiotika mit 571.000 kg.

Tabelle 3: Mengendaten der Wirkstoffgruppen für die Jahre 2002 und 2006 bis 2009 in kg (Daten: IMS Health AG)

	Verbrauchsmenge [kg]					Differenz 2002 - 2009	
Wirkstoffgruppe	**2002**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**[absolut]**	**[%]**
Analgetika	2.101.787	2.393.087	2.557.436	2.635.613	2.646.851	545.064	26
Antidiabetika	595.269	972.259	1.078.049	1.205.376	1.309.534	714.265	120
Antibiotika	438.397	499.096	523.004	536.071	571.000	132.603	30
Röntgenkontrastmittel	335.202	376.925	364.072	359.098	364.677	29.475	9
Antiepileptika	173.011	207.097	220.433	235.556	247.361	74.350	43
Antihypertensiva	144.276	177.621	183.111	201.528	218.301	74.025	51
Betablocker	210.009	214.062	212.365	211.705	204.088	-5.921	-3
Urikostatika	141.839	155.796	157.946	160.995	157.842	16.003	11
Antitussiva/Expektorantia	155.844	130.379	134.545	131.144	132.070	-23.774	-15
Antiseptika	128.248	125.065	131.602	127.658	124.618	-3.630	-3
Antikonvulsiva	32.812	72.078	83.273	94.872	102.719	69.908	213
Antiphlogistika	74.624	89.139	93.406	98.154	102.065	27.442	37
Diuretika	89.522	93.789	94.681	95.744	94.114	4.592	5
Anästhetika	48.341	61.938	70.008	72.828	75.545	27.204	56
Lipidsenker	51.598	56.349	61.600	66.398	68.089	16.491	32
Antidementiva	112.036	82.794	74.902	69.200	62.047	-49.989	-45
Antiasthmatika	130.508	89.344	78.730	69.307	59.899	-70.609	-54
Antidepressiva	27.703	37.073	40.645	44.036	46.498	18.795	68
Ulkustherapeutika	11.816	22.559	28.581	36.209	45.681	33.865	287
Antihistaminika	76.529	55.012	50.861	46.627	42.635	-33.893	-44
Naturstoffe	107.613	26.880	26.914	37.701	38.909	-68.704	-64
Narkotika	22.771	29.657	31.708	34.365	36.584	13.813	61
Trombozytenaggregations-hemmer	12.416	26.245	28.520	31.937	34.702	22.286	179
Blutplasmaersatzstoff	89.824	53.192	46.178	38.698	30.356	-59.468	-66
ACE-Hemmer	34.956	28.434	27.618	27.081	26.227	-8.728	-25
Antiarhythmika	28.553	24.288	23.742	23.199	22.386	-6.167	-22
Osteoporosehemmer	0	11.691	15.854	17.846	17.503	17.503	nb
Phosphatbinder	4.644	14.713	14.562	15.181	15.854	11.210	241
Virostatika	12.022	13.260	14.296	14.901	15.729	3.707	31
Antimykotika	11.738	14.200	13.846	14.400	14.422	2.685	23
Immunsuppressivum	6.799	10.800	11.890	12.556	13.005	6.207	91
COMT-Hemmer	4.114	9.255	10.247	11.201	11.694	7.580	184
Zytostatika	7.255	9.692	10.357	11.092	11.497	4.243	58
beta-Lactamase-Inhibitor	801	1.181	1.375	1.642	11.260	10.459	1.306
Broncholytika	12.709	11.241	11.490	10.544	11.175	-1.534	-12
AT1-Rezeptor-Antagonisten	2.532	7.813	8.734	9.773	10.666	8.133	321
Decarboxylasehemmer	6.802	9.312	9.813	10.322	10.622	3.821	56
Schleifendiuretika	2.702	7.200	8.425	9.514	10.366	7.664	284
Calciumkanalblocker	2.321	4.830	6.265	7.997	9.525	7.204	310
Muskelrelaxantia	4.097	5.371	6.329	7.249	9.267	5.170	126
Anxiolytika	6.385	7.528	7.824	7.992	7.908	1.523	24
Antipyretika	4.695	3.681	5.373	6.138	7.375	2.679	57
Vasodilator	18.517	10.977	9.303	7.980	6.696	-11.821	-64
Durchblutungsmittel	13.967	9.498	8.331	7.443	6.338	-7.630	-55
atypische Neuroleptika	3.533	4.633	5.143	5.289	5.434	1.902	54
Neuroleptika	4.210	4.773	4.999	5.196	5.286	1.076	26
COX2-Hemmer	8.329	5.602	5.445	5.340	5.262	-3.067	-37
ohne Zuordnung	19.019	10.720	10.071	8.568	7.795	-11.224	-59
Summe	**5.532.695**	**6.288.131**	**6.623.901**	**6.899.269**	**7.089.481**	**1.556.786**	**28**

Ausgehend vom Jahr 2002 nahmen die Arzneistoffverbräuche um 28 % zu. In der prozentualen Veränderung der Mengen zwischen 2002 und 2009 gab es jedoch gravierende Unterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen. So lagen die Extremwerte zwischen einer Zunahme von 1.306 % für die beta-Lactamase-Inhibitoren und -66 % für die Blutplasmaersatzstoffe (Abbildung 2). Die Zuwachsraten für die verbrauchstärksten Gruppen lagen bei 26 % für die Analgetika, 30 % für die Antibiotika und 120 % für die Antidiabetika.

Veränderung der Verbrauchsmenge zwischen 2002 und 2009

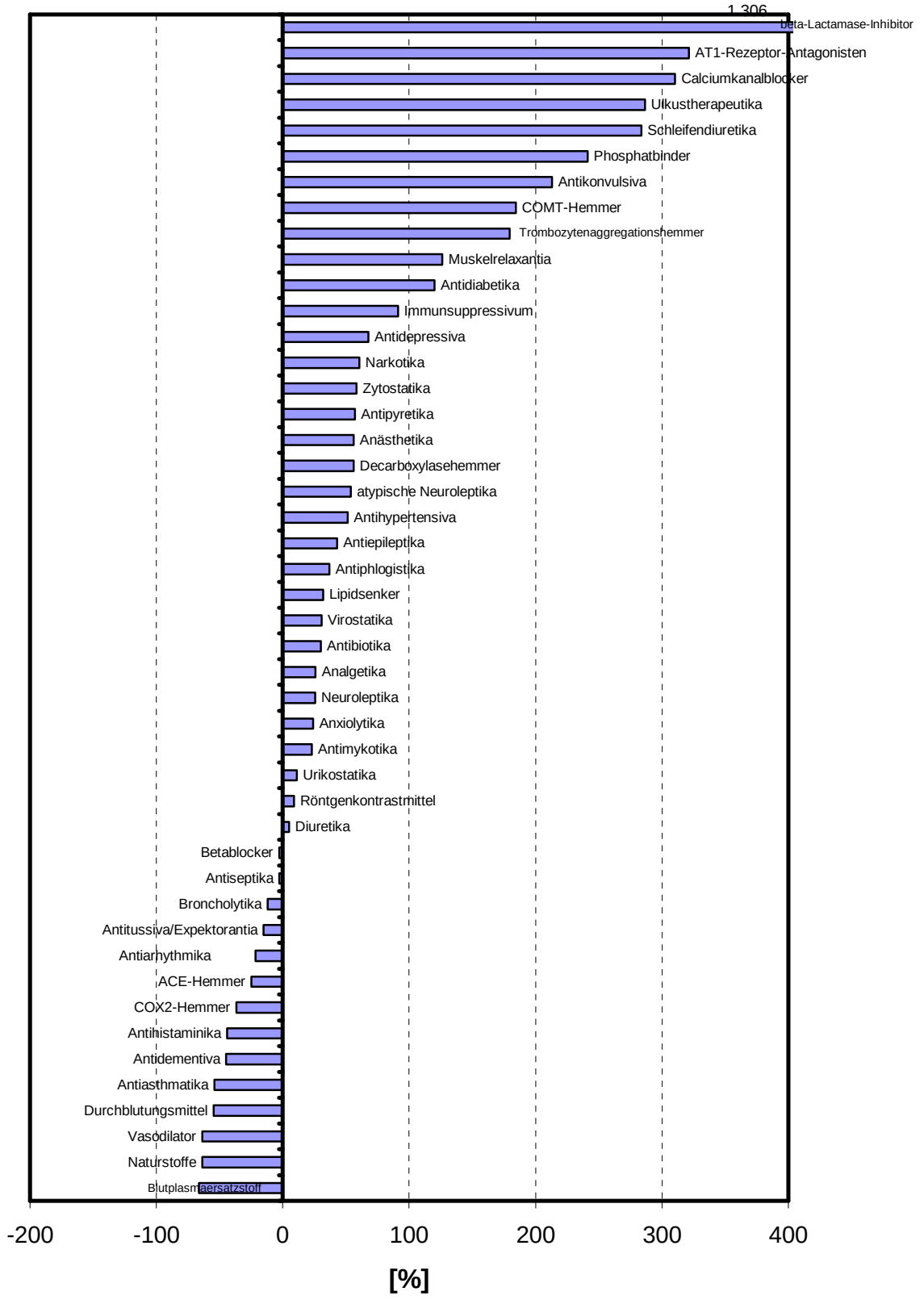

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung der Verbrauchsmenge differenziert nach Wirkstoffgruppen zwischen 2002 und 2009

Von besonderer Bedeutung für das rechtzeitige Erkennen von Arzneistoffen in der Umwelt und für die Anpassung von bestehenden Monitoringprogrammen ist die Kenntnis des Markteintritts neuer Stoffe und der Ersatz oder die Anwendungsreduzierung älterer Wirkstoffe. In der Tabelle 4 wird exemplarisch für wichtige Wirkstoffgruppen die Veränderung des Wirkstoffspektrums für den Zeitraum 2002 bis 2009 absolut und prozentual dargestellt. Folgende Wirkstoffe erlangten entweder durch deutlich gestiegene Verbrauchszahlen oder durch Neuerscheinung im Markt in diesem Zeitraum besondere Bedeutung:

- Analgetika: Flupirtin, Ibuprofen, Metamizol, Naproxen
- Antibiotika: Sulbactam, Cefuroximeaxetil, Piperacillin, Ceftriaxon, Levofloxacin, Clindamycin, Ciprofloxacin
- Antiepileptika: Levetiracetam, Quetiapin, Oxcarbazepin
- Betablocker: Bisoprolol, Metoprolol
- Lipidsenker: Simvastatin
- Röntgenkontrastmittel: Iobitridol, Iomeprol, Iohexol, Iodixanol

Insbesondere für die neuen Arzneistoffe ist zu prüfen, ob zur Bewertung der Relevanz in der aquatischen Umwelt die hierfür notwendigen physiko-chemischen Daten zur Charakterisierung des Umweltverhaltens sowie die ökotoxikologischen Daten zur Bewertung der Umweltwirkungen vorhanden sind (siehe Kapitel 6).

Tabelle 4: Veränderung des Arzneistoffspektrums ausgewählter Wirkstoffgruppen im Zeitraum 2002 bis 2009 (Daten: IMS Health AG)

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe	Veränderung 2002 bis 2009 [kg]	[%]
Flupirtin	Analgetika	7.528	194
Ibuprofen	Analgetika	419.424	116
Metamizol	Analgetika	270.468	113
Naproxen	Analgetika	6.334	75
Tramadol	Analgetika	3.589	12
Diclofenac	Analgetika	3.271	4
Paracetamol	Analgetika	-47.165	-8
Acetylsalicylsäure	Analgetika	-118.384	-16
Sulbactam	Antibiotika	20.845	310
Cefuroximeaxetil	Antibiotika	19.898	207
Piperacillin	Antibiotika	24.807	171
Ceftriaxon	Antibiotika	6.628	140
Levofloxacin	Antibiotika	4.410	124
Clindamycin	Antibiotika	18.148	110
Ciprofloxacin	Antibiotika	15.796	92
Clarithromycin	Antibiotika	6.961	87
Sultamicillin	Antibiotika	3.038	62
Cefaclor	Antibiotika	5.290	54
Cefuroxim	Antibiotika	5.629	43
Metronidazol	Antibiotika	3.337	37
Amoxicillin	Antibiotika	38.009	37
Ampicillin	Antibiotika	2.254	16
Sulfasalazin	Antibiotika	-2.122	-6
Doxycyclin	Antibiotika	-965	-9
Cefazolin	Antibiotika	-1.090	-10
Roxithromycin	Antibiotika	-1.456	-20
Sulfamethoxazol	Antibiotika	-9.939	-22
Trimethoprim	Antibiotika	-2.130	-22
PenicillinV	Antibiotika	-18.141	-27
Erythromycin	Antibiotika	-6.604	-41
Levetiracetam	Antiepileptika	46.261	652
Quetiapin	Antiepileptika	16.022	559
Oxcarbazepin	Antiepileptika	8.505	114
Valproinsäure	Antiepileptika	25.491	37
Carbamazepin	Antiepileptika	-21.929	-25
Bisoprolol	Betablocker	4.837	144
Metoprolol	Betablocker	50.515	49
Atenolol	Betablocker	-5.199	-41
Pentoxifyllin	Betablocker	-40.305	-60
Sotalol	Betablocker	-15.768	-67
Simvastatin	Lipidsenker	37.936	932
Fenofibrat	Lipidsenker	-6.533	-38
Bezafibrat	Lipidsenker	-14.912	-49
Iobitridol	Röntgenkontrastmittel	6.264	266
Iomeprol	Röntgenkontrastmittel	76.944	77
Iohexol	Röntgenkontrastmittel	7.161	52
Iodixanol	Röntgenkontrastmittel	1.884	38
Ioversol	Röntgenkontrastmittel	-4.360	-25
Iopromid	Röntgenkontrastmittel	-18.352	-28
Ioxitalaminsäure	Röntgenkontrastmittel	-3.502	-32
Iopamidol	Röntgenkontrastmittel	-27.456	-58
Amidotrizoesäure	Röntgenkontrastmittel	-9.107	-12

3.1.2 Entwicklung der Verbrauchsmengen hochwirksamer Arzneistoffe

Arzneimittel, die in wesentlich geringeren Mengen angewendet werden, können ebenfalls umweltrelevant sein. Dies betrifft insbesondere hochwirksame Arzneiwirkstoffe wie Hormone und Zytostatika, deren jährliche Verkaufsmengen im kg-Bereich liegen.

Vom Umweltbundesamt wurden Verbrauchsmengen der Jahre 2002 sowie 2006 bis 2009 zu den Wirkstoffen mit den ATC Codes **L** (Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen), **G** (Urogenitalsystem und Sexualhormone) sowie **J** (Antiinfektiva für systemische Gabe) zur Verfügung gestellt.

3.1.3 Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen

Verbrauchmengen der Jahre 2002 sowie 2006 bis 2009 liegen für 147 Wirkstoffe der Klasse der „Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen“ vor, wobei einige Verbindungen ausgenommen wurden:

- L01 – Antineoplastische Mittel
  - ausgenommen L01CH (andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika), L01CP (andere pflanzliche Zytostatika)
- L02 – Endokrine Therapie
- L02B – Hormon-Antagonisten und entsprechende Wirkstoffe
  - ausgenommen L02A (Hormone und entsprechende Wirkstoffe)
- L03 – Immunstimulanzien
  - ausgenommen L03AG (bakterielle Immunstimulanzien), L03AH (homöopathische und anthroposophische Immunstimulanzien) und L03AP (pflanzliche Immunstimulanzien).
- L04 – immunsuppressive Substanzen

Die Verbrauchsmenge der antineoplastischen und immunmodulierenden Wirkstoffe nahm im Zeitraum 2002 bis 2009 von 28.881,7 kg auf 34.681,9 kg zu; das entspricht einer prozentualen Zunahme von 20 %. Für 25 Wirkstoffe lagen die Verbrauchsmengen im Jahr 2009 über 100 kg (Tabelle 5). Die quantitativ bedeutendsten Wirkstoffe mit Verbrauchsmengen über 5.000 kg im Jahr 2009 sind Hydroxycarbamid, Capecitabin und Celecoxib. Während Celecoxib mit einer Abnahme der Verbrauchsmenge um 37 % an Bedeutung verlor, nahmen die Mengen für Hydroxycarbamid und Capecitabin mit 27 % bzw. 119 % stark zu. Insgesamt gewannen im Zeitraum 2002 bis 2009 16 der verbrauchsstärksten Wirkstoffe mit Zuwachsraten zwischen 27 und 1.742 % an Bedeutung.

Tabelle 5: Mengendaten der antineoplastischen und immunmodulierenden Wirkstoffe für die Jahre 2002 und 2006 bis 2009 in kg (Daten: IMS Health AG)

Wirkstoff	Verbrauchsmenge [kg]					Differenz 2002 - 2009		
	2002	2006	2007	2008	2009	[absolut]	[%]	
HYDROXYCARBAMID	4.738,6	5.188,7	5.432,3	5.765,3	5.995,8	1.257,2	27	
CAPECITABIN	2.516,2	4.503,3	4.924,5	5.327,1	5.501,6	2.985,5	119	
CELECOXIB	8.329,2	5.602,4	5.444,9	5.340,4	5.262,2	-3.067,0	-37	
AZATHIOPRIN	2.117,2	2.843,3	3.018,2	3.189,1	3.323,4	1.206,2	57	
MYCOPHENOLIC ACID	0,0	1.272,2	1.693,7	2.161,5	2.529,9	2.529,9	199	*
CICLOSPORIN	1.977,8	1.855,8	1.817,5	1.791,8	1.733,8	-244,1	-12	
FLUOROURACIL	1.735,4	1.384,8	1.441,2	1.584,7	1.555,1	-180,3	-10	
IMATINIB	224,9	1.006,0	1.086,8	1.177,6	1.300,2	1.075,3	478	
FLUTAMID	2.573,3	2.055,2	2.001,9	1.683,6	1.265,9	-1.307,4	-51	
TAMOXIFEN	1.896,9	1.343,2	1.235,1	1.224,3	1.160,4	-736,5	-39	
BICALUTAMID	247,8	471,3	518,5	687,1	821,0	573,2	231	
SORAFENIB	0,0	113,4	364,0	463,8	453,7	453,7	400	*
GEMCITABIN	234,1	299,5	340,5	374,0	360,2	126,1	54	
LAPATINIB	0,0	0,0	0,0	111,9	286,6	286,6	256	**
LEFLUNOMID	131,4	211,1	236,9	259,4	273,8	142,4	108	
METHOTREXAT	152,2	205,5	230,8	245,6	261,0	108,8	71	
ESTRAMUSTIN	631,6	444,8	370,8	308,8	254,7	-376,9	-60	
CYCLOPHOSPHAMID	362,9	259,6	258,1	259,1	252,3	-110,6	-30	
EXEMESTAN	75,9	168,8	200,7	218,4	218,4	142,5	188	
IFOSFAMID	156,8	137,6	148,2	156,1	150,9	-5,9	-4	
CYTARABIN	87,3	119,2	123,2	129,3	134,3	47,0	54	
ERLOTINIB	0,0	77,3	111,4	122,5	129,0	129,0	167	*
MITOTAN	6,1	83,3	130,5	127,4	112,5	106,4	1.742	
TREOSULFAN	119,6	97,0	91,8	101,0	102,9	-16,7	-14	
GLATIRAMER ACETAT	32,0	68,9	76,7	86,9	100,5	68,5	214	

* bezogen auf Zeitraum 2006 bis 2009; ** bezogen auf Zeitraum 2008 bis 2009

3.1.4 Urogenitalsystem und Sexualhormone

Verbrauchmengen der Jahre 2002 sowie 2006 bis 2009 liegen für für insgesamt 42 Wirkstoffe der Klasse „Urogenitalsystem und Sexualhormone“ vor, wobei nur die Verbindungen der Grupppe „G03 – Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems“ berücksichtigt wurden. 8 Wirkstoffe wurde im Jahre 2009 nicht verkauft und sind folglich nicht in Tabelle 6 aufgeführt.

Die Verbrauchsmenge der Hormone nahm im Zeitraum 2002 bis 2009 von 12.339,3 kg auf 13.697,9 kg zu; das entspricht einer prozentualen Zunahme von 11 %. Für 13 Wirkstoffe lagen die Verbrauchsmengen im Jahr 2009 über 100 kg (Tabelle 6). Die quantitativ bedeutendsten Wirkstoffe mit Verbrauchsmengen über 1.000 kg im Jahr 2009 waren Lutropin alfa, Medroxyprogesteron, Deanol, Denogest und Norethisteron. Während Norethisteron mit einer Abnahme der Verbrauchsmenge um 54 % an Bedeutung verlor, nahmen die Mengen für die übrigen vier verbrauchsstarken Wirkstoffe mit 53 % bis 102 % stark zu. Auffallend sind Zuwachsraten von z. T. mehreren 1.000 %, z.B. für Norgestimat und Dydrogesteron.

Tabelle 6: Mengendaten der Wirkstoffe der Klasse „Urogenitalsystem und Sexualhormone“ für die Jahre 2002 bis 2009 in kg (Daten: IMS Health AG)

Wirkstoff	Verbrauchsmenge [kg]								Differenz 2002 - 2009	
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	[kg]	[%]
LUTROPIN ALFA	2.093,2	2.276,9	1.920,8	2.187,4	2.417,1	2.782,4	2.956,5	3.200,8	1.107,6	53
MEDROXYPROGESTERON	1.940,5	2.124,2	1.796,2	2.073,8	2.311,2	2.684,3	2.864,2	3.126,9	1.186,4	61
DEANOL	1.151,1	1.294,2	1.435,6	1.494,4	1.548,7	1.669,2	1.751,0	1.809,3	658,2	57
DIENOGEST	603,4	697,6	801,7	866,3	929,2	1.074,0	1.166,6	1.221,9	618,5	102
NORETHISTERON	2.390,3	1.888,6	1.237,7	1.108,7	1.036,6	1.070,5	1.106,1	1.090,0	-1300,3	-54
ETHINYLESTRADIOL BETADEX	467,5	531,4	499,7	501,0	512,1	576,9	609,7	632,7	165,2	35
FOLLITROPIN ALFA	393,0	498,7	499,5	501,0	512,1	576,9	609,7	632,7	239,7	61
DESOGESTREL	284,8	320,6	338,9	338,7	347,0	333,4	324,6	320,8	36,0	13
NORGESTIMAT	8,8	6,9	4,5	3,9	20,1	129,6	253,5	318,1	309,3	3.523
PROGESTERON	785,5	637,0	415,2	367,7	330,1	301,8	273,6	247,3	-538,2	-69
FOLLITROPIN BETA	357,3	319,5	232,0	215,1	206,2	199,9	189,1	176,3	-181,0	-51
HYDROXYPROGESTERON	295,9	270,3	201,8	188,5	182,3	178,4	170,1	159,9	-136,0	-46
PRASTERON	150,8	145,4	110,7	111,6	110,1	105,7	102,0	103,1	-47,8	-32
MESTEROLONE	256,5	224,2	166,2	149,8	135,4	122,8	111,8	97,7	-158,7	-62
ESTRIOL	72,7	72,0	83,8	83,4	80,3	77,4	77,7	75,6	2,9	4
NORGESTREL	44,0	52,1	44,1	44,8	60,8	70,6	72,0	73,2	29,2	66
DANAZOL	63,5	63,3	61,1	61,1	61,4	61,1	58,5	57,2	-6,3	-10
ESTRADIOL	91,2	93,9	88,9	80,1	65,4	59,1	57,4	57,2	-34,1	-37
DROSPIRENON	42,5	46,6	49,2	48,7	48,4	47,7	47,7	47,1	4,6	11
UROFOLLITROPIN	343,2	248,0	144,8	113,6	90,9	76,6	58,6	46,0	-297,1	-87
DYDROGESTERON	1,0	7,9	18,7	26,9	34,0	39,0	42,2	42,9	41,9	4.136
MEDROXYPROGESTERON	64,4	57,7	47,3	40,9	38,5	38,0	36,7	37,4	-27,0	-42
LYNESTRENOL	52,9	61,2	47,8	44,0	40,7	38,6	40,7	32,8	-20,1	-38
PLACENTA ?	0,0	0,0	2,1	12,5	17,5	20,8	21,6	21,3	21,3	1.006 *
ESTROGENIC SUBSTANCES, CONJUGATED	32,5	33,2	32,9	31,8	28,2	24,2	21,7	19,9	-12,6	-39
IRON FERROUS ?	61,4	49,2	30,2	26,5	23,9	21,5	18,9	16,4	-45,0	-73
QUINESTROL	92,0	62,2	34,8	28,0	23,5	20,5	16,5	13,6	-78,4	-85
ETHINYLESTRADIOL	22,9	22,6	21,3	18,5	16,3	14,4	13,2	12,0	-10,9	-48
MEDROGESTON	35,4	33,8	29,5	28,7	26,7	21,5	14,9	3,6	-31,7	-90
NORELGESTROMIN	5,1	4,4	3,3	2,9	2,7	2,4	2,2	1,9	-3,2	-62
TESTOSTERON	61,2	14,2	3,1	2,4	2,1	2,2	2,0	1,9	-59,3	-97
LEVONORGESTREL	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0279	0,0031	12
CYPROTERONE	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0138	0,0092	201
RALOXIFENE	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0002	-0,2100	-100

* bezogen auf 2004

3.1.5 Antiinfektiva für systemische Gabe

Für insgesamt 141 Wirkstoffe der Klasse der „Antiinfektiva für systemische Gabe“ liegen Verbrauchmengen für den Zeitraum 1999 bis 2009 liegen vor, wobei folgende Gruppen berücksichtigt wurden:

- J01 – Antibiotika zur systemischen Anwendung
- J02 – Antimykotika zur systemischen Anwendung
- J04 – Mittel gegen Mykobakterien
- J05 – Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung
- J06 – Immunsera und Immunglobuline
- J07 – Impfstoffe

Die Verbrauchsmenge der Antiinfektiva nahm im Zeitraum 2002 bis 2009 von 497.941,3 kg auf 631.030,1kg zu; das entspricht einer prozentualen Zunahme von 27 %. Für 64 Wirkstoffe lagen die Verbrauchsmengen im Jahr 2009 über 100 kg (Tabelle 7). Die 17 quantitativ bedeutendsten Wirkstoffe mit Verbrauchsmengen über 10.000 kg im Jahr 2009 sind Amoxicillin, Penicillin V, Piperacillin, Sulfamethoxazol, Clindamycin, Ciprofloxacin, Cefuroxin Axetil, Sulbactam, Cefuroxim, Ampicillin, Aciclovir, Cefaclor, Clarithromycin, Metronidazol, Ceftriaxon, Tazobactam und Cefazolin. Während nur für drei dieser verbrauchstarken Wirkstoffe eine Abnahme der Verbrauchsmengen von 10 bis 27 % zu verzeichnen ist (Penicillin V, Sulfamethoxazol und Cefazolin), nehmen die Verbrauchswerte für die übrigen 14 Wirkstoffe zum Teil drastisch zu (16 % für Ampicillin bis 1.306 % für Tazobactam).

Tabelle 7: Mengendaten der Antiinfektiva für systemische Gaben für die Jahre 2002 und 2006 bis 2009 in kg (Daten: IMS Health AG)

Wirkstoff	Verbrauchsmenge [kg]					Differenz 2002 - 2009	
	2002	2006	2007	2008	2009	[kg]	[%]
AMOXICILLIN	103.752,6	126.705,4	135.752,4	137.836,7	141.761,7	38.009,1	37
PENICILLIN V	67.035,7	61.123,6	56.244,5	52.898,7	48.895,1	-18.140,6	-27
PIPERACILLIN	14.473,8	23.718,1	27.895,5	32.668,8	39.280,5	24.806,7	171
SULFAMETHOXAZOLE	44.888,1	40.315,5	38.871,6	36.952,2	34.948,7	-9.939,4	-22
CLINDAMYCIN	16.539,2	27.187,9	31.257,1	33.132,6	34.687,5	18.148,3	110
CIPROFLOXACIN	17.183,1	26.032,8	29.287,8	31.233,8	32.979,5	15.796,4	92
CEFUROXIME AXETIL	9.609,6	14.435,1	17.390,0	22.995,7	29.507,1	19.897,5	207
SULBACTAM	6.734,5	8.990,1	10.202,5	11.213,2	27.579,7	20.845,2	310
CEFUROXIME	13.096,2	15.394,5	16.201,6	17.265,5	18.724,9	5.628,7	43
AMPICILLIN	14.070,3	14.436,1	15.408,3	15.930,1	16.324,7	2.254,4	16
ACICLOVIR	12.022,0	13.259,7	14.295,9	14.900,8	15.728,5	3.706,5	31
CEFACLOR	9.887,8	12.385,5	13.393,6	14.010,3	15.178,1	5.290,3	54
CLARITHROMYCIN	7.957,1	13.122,3	14.034,1	13.982,3	14.917,6	6.960,5	87
METRONIDAZOLE	9.016,7	11.486,3	12.079,5	12.444,2	12.353,8	3.337,1	37
CEFTRIAXONE	4.748,5	10.386,0	10.891,8	10.917,8	11.376,6	6.628,1	140
TAZOBACTAM	800,9	1.180,8	1.374,9	1.642,1	11.260,3	10.459,4	1.306
CEFAZOLIN	11.221,6	10.409,8	10.835,0	10.509,5	10.132,1	-1.089,6	-10
ERYTHROMYCIN	16.039,3	11.526,3	11.157,1	9.788,9	9.435,1	-6.604,2	-41
DOXYCYCLINE	10.163,5	9.575,8	9.733,7	9.504,4	9.198,4	-965,2	-9
SULTAMICILLIN	4.926,5	6.230,4	6.684,6	7.321,7	7.964,9	3.038,4	62
LEVOFLOXACIN	3.546,6	5.567,0	6.080,4	6.743,5	7.956,4	4.409,8	124
TRIMETHOPRIM	9.604,8	8.553,4	8.291,8	7.909,5	7.475,0	-2.129,7	-22
ROXITHROMYCIN	7.118,0	5.432,4	5.558,0	5.512,9	5.662,0	-1.456,1	-20
AZITHROMYCIN	2.665,9	3.121,7	3.761,2	4.231,2	4.700,0	2.034,1	76
PENICILLIN G	6.426,2	5.313,1	4.965,8	4.773,5	4.519,0	-1.907,2	-30
MEROPENEM	1.172,2	2.123,7	2.662,7	2.987,6	3.585,8	2.413,6	206
CEFADROXIL	4.399,2	3.919,4	3.619,3	3.456,2	3.147,9	-1.251,3	-28
CEFIXIME	1.700,3	1.985,4	2.154,9	2.430,4	2.868,5	1.168,2	69
CEFPODOXIME PROXETIL	1.781,7	1.925,1	2.134,7	2.388,6	2.743,4	961,7	54
MOXIFLOXACIN	3.100,0	4.328,3	4.913,3	3.660,9	2.580,6	-519,4	-17
CEFTAZIDIME	1.361,8	1.903,0	2.099,4	2.195,4	2.375,5	1.013,7	74
FLUCLOXACILLIN	3.041,6	2.793,1	2.688,8	2.475,3	2.369,7	-671,9	-22
VANCOMYCIN	1.207,4	1.918,8	2.041,0	2.143,0	2.350,9	1.143,5	95
NORFLOXACIN	3.531,6	3.122,0	2.855,5	2.622,6	2.305,2	-1.226,4	-35
RIBAVIRIN	1.591,9	2.166,9	2.018,9	2.232,2	2.248,6	656,6	41
NITROFURANTOIN	1.751,2	1.921,3	1.961,2	2.007,3	2.060,4	309,3	18
CEFOTAXIME	5.035,7	2.486,4	2.301,5	2.235,6	2.035,2	-3.000,5	-60
EFAVIRENZ	1.101,4	1.337,6	1.460,3	1.754,1	2.024,6	923,2	84
CEFALEXIN	3.015,2	2.185,3	2.001,0	2.045,8	2.020,2	-995,0	-33
FOSFOMYCIN	750,9	1.388,5	1.450,9	1.713,0	1.974,1	1.223,2	163
IMIPENEM	1.026,3	1.323,7	1.422,4	1.672,9	1.924,1	897,8	87
OXYTETRACYCLINE	1.881,6	2.729,8	2.717,4	2.578,3	1.725,0	-156,6	-8
ZIDOVUDINE	2.711,3	2.534,8	2.291,4	1.983,9	1.669,8	-1.041,5	-38
LAMIVUDINE	2.004,6	1.999,9	1.920,8	1.824,9	1.628,6	-375,9	-19
MEZLOCILLIN	5.845,6	3.167,9	2.509,8	1.920,2	1.607,5	-4.238,2	-73
MINOCYCLINE	1.682,7	1.436,3	1.447,3	1.453,6	1.362,6	-320,1	-19
OFLOXACIN	1.797,6	1.489,8	1.402,1	1.298,4	1.202,2	-595,3	-33
NITROXOLINE	925,3	1.041,5	1.108,1	1.174,9	1.197,0	271,7	29
CEFTIBUTEN	1.697,0	1.012,3	1.115,1	985,1	1.157,3	-539,7	-32
CEFOTIAM	2.886,0	2.541,4	1.765,0	1.345,0	981,2	-1.904,8	-66
NEVIRAPINE	674,5	810,1	839,1	906,2	951,8	277,3	41
PROPICILLIN	3.036,9	1.696,4	1.317,9	1.167,3	747,8	-2.289,1	-75
FUSIDIC ACID	632,0	672,5	676,1	736,4	720,6	88,6	14
TETRACYCLINE	1.320,1	940,3	896,1	792,4	698,2	-622,0	-47
METHENAMINE	2.252,5	1.515,1	1.434,4	779,4	670,2	-1.582,3	-70
LINEZOLID	97,1	360,0	429,5	488,2	577,8	480,7	495
NEOMYCIN	941,3	566,9	520,0	536,1	451,8	-489,4	-52
GENTAMICIN	646,6	491,8	489,3	467,2	447,0	-199,6	-31
SULFADIAZINE	1.400,9	453,0	414,4	422,2	405,5	-995,4	-71
TOBRAMYCIN	196,4	202,0	207,2	212,0	217,8	21,3	11
ENOXACIN	372,0	269,1	257,7	224,1	189,0	-183,0	-49
BRIVUDINE	82,4	154,7	161,0	169,2	171,5	89,1	108
SPIRAMYCIN	253,9	144,9	124,2	122,8	104,8	-149,2	-59
CEFEPIME	82,6	107,9	101,6	111,4	101,5	18,9	23

3.2 Veterinärpharmaka

Der aktuelle Sachstand zu den bundesweit verkauften Mengen von Veterinärarzneimitteln wurde in der Literaturstudie „Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt“ (LANUV NRW (2007)) zusammengefasst. Bundesweite Erhebungen zu den abgesetzten Mengen von Veterinärarzneimitteln standen weder zum damaligen noch zum heutigen Zeitpunkt zur Verfügung. Eine Abschätzung von in den Handel gebrachten Mengen an Einzelwirkstoffen von Veterinärpharmaka erfolgte auf der Basis verschiedener nur im regionalen Maßstab durchgeführter Untersuchungen (Winckler und Grafe (2001); Linke und Kratz (2001); Klein-Goedicke (2005)). In Tabelle 8 sind die Veterinärpharmaka entsprechend ihrer Verkaufsmenge zusammengefasst, die nach den Erhebungen von Winckler und Grafe (2001) mit mehr als 1.000 kg/Jahr im Bezugsraum (6 Landkreise in Niedersachsen; Bezugsjahr: 1997) zum Einsatz kamen sowie die korrespondierenden Wirkstoffmengen aus den Erhebungen von Linke und Kratz (2001).

Tabelle 8: Wirkstoffmengen über 1.000 kg/Jahr in tierärztlichen Herstellungsaufträgen und Verschreibungen nach Winckler und Grafe (2000) sowie Daten von Linke und Kratz (2001) (k.A. keine Angabe)

	WINCKLER & GRAFE (2000) 6 Landkreise in Niedersachsen [kg/Jahr 1997]	LINKE & KRATZ (2001) 14 Landkreise in Brandenburg [kg/Jahr 1998/99]
ANTIBIOTIKA		
Tetracycline	39.832	4.600
Tetracyclin	14.072	1.196
Chlortetracyclin	24.130	3.347
Oxytetracyclin	1.630	46
Sulfonamide/Trimethoprim	13.166	900
Sulfadiazin	6.218	412
Sulfadimidin (Sulfamethazin)	5.863	277
Trimethoprim	1.264	82
Aminoglykoside	7.080	200
Neomycin	6.794	176
ß-Lactame	3.768	200
Amoxicillin	3.391	168
Polymyxine	1.912	k. A.
Colistin	1.912	417
SONSTIGE WIRKSTOFFE		
Cholinchlorid	5.431	k. A.

Als relevante Wirkstoffgruppen – zumindest hinsichtlich ihrer mengenmäßigen Verwendung in der Tiermedizin - wurden nach LANUV NRW (2007) somit insbesondere die Antibiotika identifiziert und hier (in der Reihenfolge ihrer Verwendungsmenge) insbesondere die Gruppen Tetrazykline > Sulfonamide > Aminoglykoside > ß-Lactame > Polymyxine.

Diese mengenmäßige Gruppierung der in der Tiermedizin zum Einsatz kommenden Antibiotika-Gruppen deckt sich in etwa auch mit den Zusammenstellungen von Schneidereit (2006) zum Antibiotika-Einsatz in der Tiermedizin in Deutschland (Tabelle 9).

Tabelle 9: Antibiotika-Einsatz in der Tiermedizin (in t/a) (Schneidereit (2006))

Antibiotika-Gruppe	2005	2003
Tetrazykline	350,0	385,5
beta-Lactame	199,2	155,2
Sulfonamide	97,5	71,7
Makrolide	52,6	38,6
Amninoglycoside	36,3	27,3
Polypeptide	21,8	23,4
Lincosamide	12,1	7,5
Pleuromutiline	6,4	6,8
Phenicole	4,8	4,7
Chinolone	3,7	3,5
Summe	**784,4**	**724,2**

Einen auch weitere Wirkstoffgruppen umfassenden Überblick über Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln in Deutschland (bezogen auf das Jahr 2003) zeigt die Zusammenstellung von Schneidereit (2004) in Tabelle 10.

Tabelle 10: Tierarzneimittel – Wirkstoffeinsatz in Deutschland (Schneidereit (2004))

Wirkstoffgruppe	Menge 2003 (t)
Antiinfektiva	668,8
Endoparasitika	31,28
Endektoparasitika	1,56
Ektoparasitika ges.	13,43
Hormone ges.	0,67
Kardiaka (ACE-Hemmer, Herzglycoside u. ä.)	0,28
nichtsteroidale Antiphlogistika	4,49

Mengenmäßig wird der Tierarzneimittelmarkt in Deutschland somit von Wirkstoffen aus der Gruppe der Antiinfektiva / Antibiotika dominiert, gefolgt von den Antiparasitika und nicht-steroidalen Antiphlogistika. Die Hormone scheinen zwar mit einer gesamten Wirkstoffmenge von 0,67 t/a eine untergeordnete Rolle zu spielen, sie bedürfen jedoch auf Grund ihrer hohen ökotoxikologischen Relevanz einer besonderen Beachtung.

Der relative Verbrauch von Antibiotika-Gruppen in der Tiermedizin im europäischen Vergleich (Abbildung 3) zeigt, dass auch in anderen Ländern der EU insbesondere die Antibiotika-Gruppen der Tetracycline, Beta-Lactame und Sulfonamide die höchsten Verbrauchsmengen aufweisen, wenngleich es hier allerdings zu länderspezfischen Verschiebungen in der Rangfolge kommt.

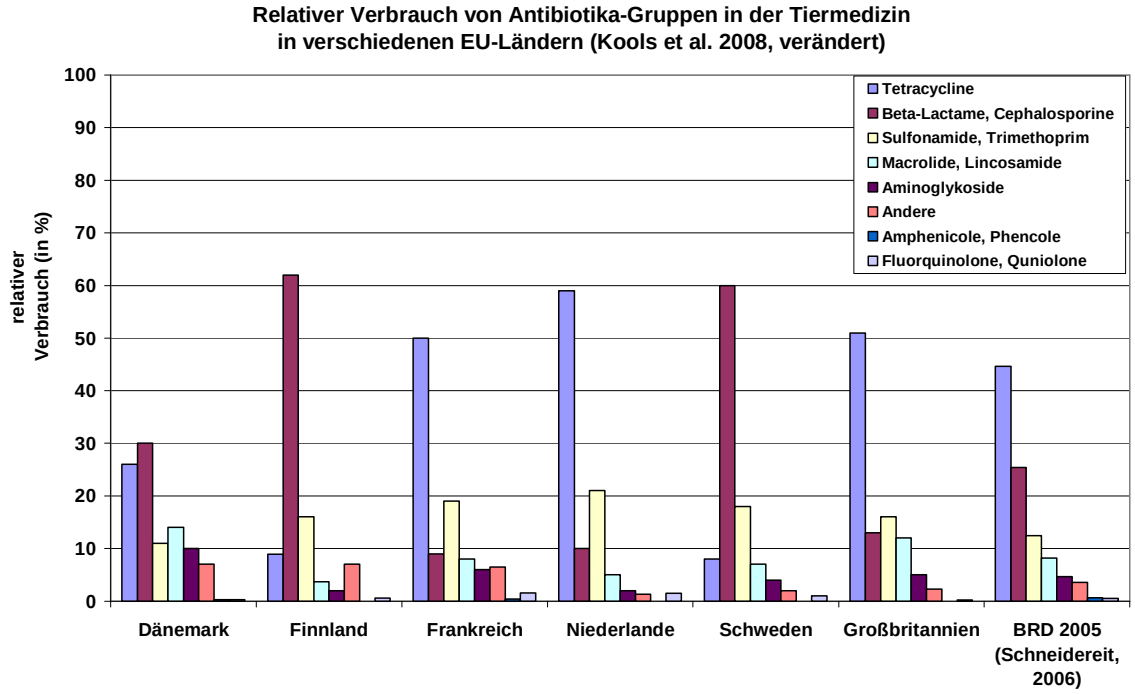

Abbildung 3: Relativer Verbrauch von Antibiotika-Gruppen in der Tiermedizin in verschiedenen EU-Ländern (erweitert nach Kools *et al.* (2008))

Insgesamt ist hinsichtlich des Verbrauchs von Tierarzneimitteln in Deutschland festzustellen, dass dieser sich nach dem derzeitigen Kenntnisstand in einer Größenordnung von ca. 700 – 800 t (Wirkstoffmenge) bewegen wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Erhebungen basieren jedoch nicht auf Exakterhebungen, sondern auf Referenzerfassungen, die dann auf das Bundesgebiet hochgerechnet wurden. Darüber hinaus beziehen sich die Mengenangaben lediglich auf therapeutische Wirkstoffgruppen. Verlässliche Angaben zu den Verbrauchsmengen der einzelnen Wirkstoffe stehen nach wie vor nicht zur Verfügung.

Ein höheres Maß an Transparenz ist diesbezüglich zukünftig vor dem Hintergrund der letzten Änderung des Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) vom 22.12.2010 bzw. der Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI – AMV) vom 24.2.2010) zu erwarten. Nach § 47 AMG, Abs. 1 c sind pharmazeutische Unternehmen und Großhändler verpflichtet, ab dem 1. Jan. 2011 Art und Menge der an Tierärzte abgegebenen Arzneimittel entsprechend der DIMDI-AMV mitzuteilen. Diese Mitteilungspflicht gilt für Arzneimittel, die

- Stoffe mit antimikrobieller Wirkung,
- im Anhang IV der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführte Stoffe oder
- in einer der Anlagen der Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung aufgeführte Stoffe

enthalten. Ausgenommen von dieser Mitteilungspflicht sind jedoch Fütterungsarzneimittel und Arzneimittelvormischungen, da diese nicht über den Tierarzt abgegeben werden, sondern den Tierhalter z. B. über die Futtermittelindustrie erreichen. Eine vollständige Erfassung des Tierarzneimittelverbrauchs in Deutschland ist daher auch auf diesem Weg nicht möglich.

4 Auswertung der Datenbank MEC

Die im Rahmen der Projektbearbeitung aufgebaute Datenbank MEC umfasst mit ihren 10.150 Einträgen deutsche, europäische und teilweise außereuropäische Monitoringdaten für insgesamt **274 Wirkstoffe**, davon **27 Wirkstoff-Metaboliten** (Anhang 1). Zu den größten Wirkstoffgruppen zählen Antibiotika (107 Wirkstoffe), Analgetika (21), Antiparasitika (17) und Betablocker (16), wobei eine eindeutige Zuordnung der Wirkstoffe zu Indikationsgruppen nicht immer gegeben ist. Von diesen untersuchten Wirkstoffen lassen sich 156 einer hauptsächlich human- und 39 einer hauptsächlich verterinärpharmakologischen Anwendung zuordnen. Die Zuordnung der übrigen Wirkstoffe scheint wegen kombinierter Anwendungen nicht eindeutig möglich.

Die Datenbank wurde im Folgenden hinsichtlich der in Deutschland untersuchten Wirkstoffe und gemessener Umweltkonzentrationen ausgewertet und mit Auswertungen für das europäische Ausland verglichen. Eine systematische Auswertung außereuropäischer Arzneimittelbelastungen wird aufgrund des noch limitierten Datenbestands von 972 Einträgen nicht vorgenommen.

4.1 Untersuchte Arzneiwirkstoffe

In Deutschland liegen Untersuchungen zu Umweltkonzentrationen für 192 Wirkstoffe (davon 19 Metabolite) in der Datenbank vor (Tabelle 11). Die meisten Wirkstoffe wurden in den Matrices Oberflächengewässer, Kläranlagenablauf und Grundwasser untersucht, in anderen Umweltmatrices ist das Spektrum der untersuchten Wirkstoffe deutlich geringer. Generell nimmt die Anzahl der untersuchten Wirkstoffe entlang des Eintragspfades Oberflächengewässer → Grundwasser/Uferfiltrat → Trinkwasser und entlang des Eintragspfades Gülle/Klärschlamm → Boden deutlich ab (Tabelle 11). Aus der Zusammenstellung in Anhang 1 ist ersichtlich, für welche Wirkstoffe Untersuchungen in allen wesentlichen Matrices durchgeführt wurden und für welche Wirkstoffe mit Analysen im Oberflächengewässer, Gülle und Klärschlamm nur „der Beginn des Eintragspfades“ untersucht wurde, aber keine Analysen zu Grundwasser, Trinkwasser, Boden oder Sediment in der Datenbank vorliegen.

In der Datenbank können 82 Wirkstoffe identifiziert werden, für die Analyseergebnisse im Ausland vorliegen, die aber nach dem Stand dieser Literaturauswertung (noch) nicht in Deutschland untersucht wurden (in Anhang 1 markiert). Die Auswertung zeigt jedoch auch, dass sich das Spektrum der untersuchten Wirkstoffe laufend verbreitert. Beispielsweise liegen Messwerte zum Vorkommen des für den Fall einer Schweinegrippe-Pandemie in großen Mengen hergestellten virostatischen Wirkstoff Oseltamivir (Tamiflu®) seit Kurzem in deutschen Oberflächengewässern vor (Prasse *et al.* (2010)).

Im europäischen Ausland liegen Untersuchungen für 163 Wirkstoffe (davon 9 Metaboliten) in der Datenbank vor, die meisten wiederum für die Matrices Oberflächengewässer und Kläranlagenablauf. Die Anzahl der im Grund- und Trinkwasser untersuchten Arzneimittel ist im Vergleich zu deutschen Untersuchungen deutlich geringer. Es ist unklar, ob im europäischen Ausland in diesen Matrices weniger Arzneimittel untersucht werden oder ob nur die Ergebnisse solcher Untersuchungen seltener publiziert werden.

Tabelle 11: Auswertung der Datenbank MEC hinsichtlich der untersuchten Arzneiwirkstoffe und ihrer Metabolite in Deutschland und im europäischen Ausland.

Matrix	Datenbank-Einträge		Anzahl untersuchter Wirkstoffe		Wirkstoffe mit Positivbefund	
	Deutschland	Europäisches Ausland	Deutschland	Europäisches Ausland	Deutschland	Europäisches Ausland
Kläranlagenablauf	1.385	625	135	115	111	84
Oberflächengewässer	3.785	974	170	147	131	100
Grundwasser	1.022	145	108	36	55	15
Uferfiltrat	300	10	53	5	22	2
Rohwasser	41	0	13	0	11	0
Trinkwasser	249	61	51	25	23	13
Klärschlamm	82	20	23	5	23	5
Gülle	90	2	21	1	21	1
Fäzes/Dung	7	4	3	2	3	2
Boden	115	33	15	16	15	2
Sediment	14	80	9	25	3	7
Alle Matrices*	**7.132**	**2.046**	**192**	**163**	**156**	**126**

* Die ergänzend in die Datenbank aufgenommenen Matrices Kläranlagenzufluss, Staub, Sickerwasser, Pflanze und Oberflächenabfluss wurden mit berücksichtigt.

4.2 Gemessene Umweltkonzentrationen

Zu 156 der 192 untersuchten Wirkstoffe liegt mindestens ein Positivbefund in einer Umweltmatrix vor, davon für 19 Metabolite. Eine vollständige Übersicht, zu welchen Wirkstoffen in welchen Matrices in Deutschland Positivbefunde vorliegen, ist im Anhang 1 zusammengestellt.

Die gemessenen Umweltkonzentrationen können durch eine einfache Abfrage in der Datenbank ermittelt werden. Beispielhaft sind die gemessenen Konzentrationen von Carbamazepin und Sulfamethoxazol in den Matrices Oberflächengewässer, Uferfiltrat, Grundwasser und Trinkwasser in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass die Datenbankeinträge auf einem zum Teil sehr unterschiedlichen Probenumfang beruhen. Teilweise sind Median und Mittelwert aus Messkampagnen mit über 1.000 Proben berechnet worden, teilweise beruhen die Berechnungen aber auch auf wenigen Einzelproben. Eine aussagekräftige Berechnung von nach dem Probenumfang gewichteten Verteilungsparametern ist im gegenwärtigen Stand der Datenbank nicht möglich, da der Probenumfang nicht für alle Datenbankeinträge ermittelt werden konnte.

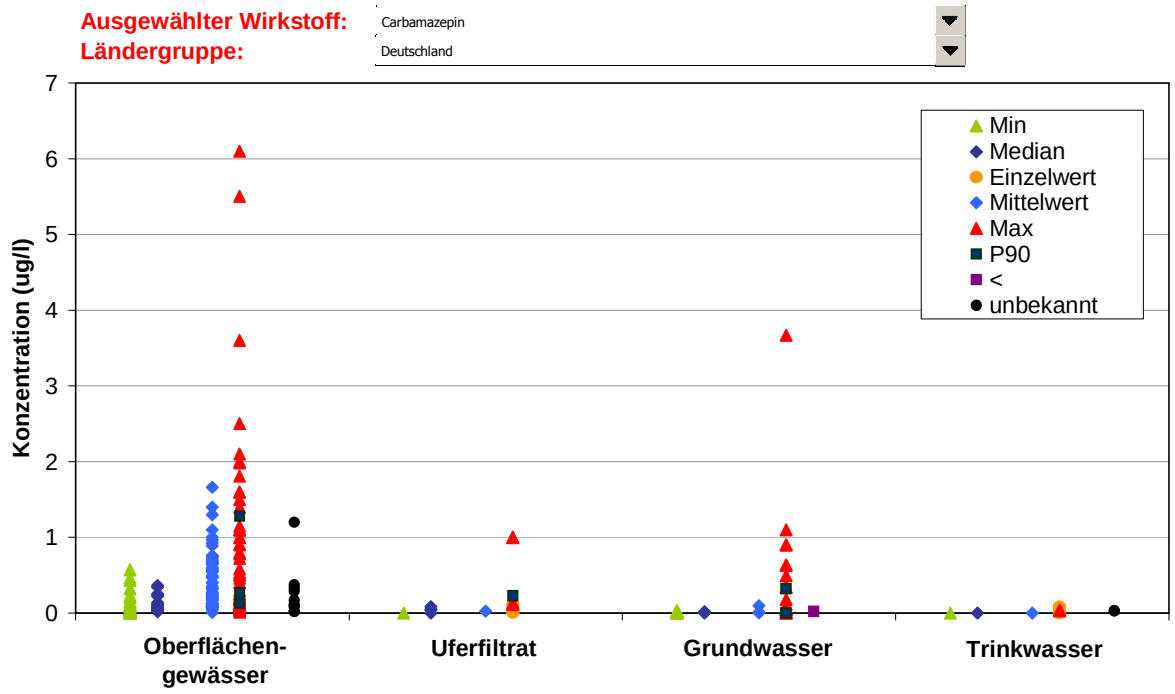

Abbildung 4: In Deutschland gemessene Konzentrationen von Carbamazepin in den Matrices Oberflächengewässer, Uferfiltrat, Grundwasser, Trinkwasser.

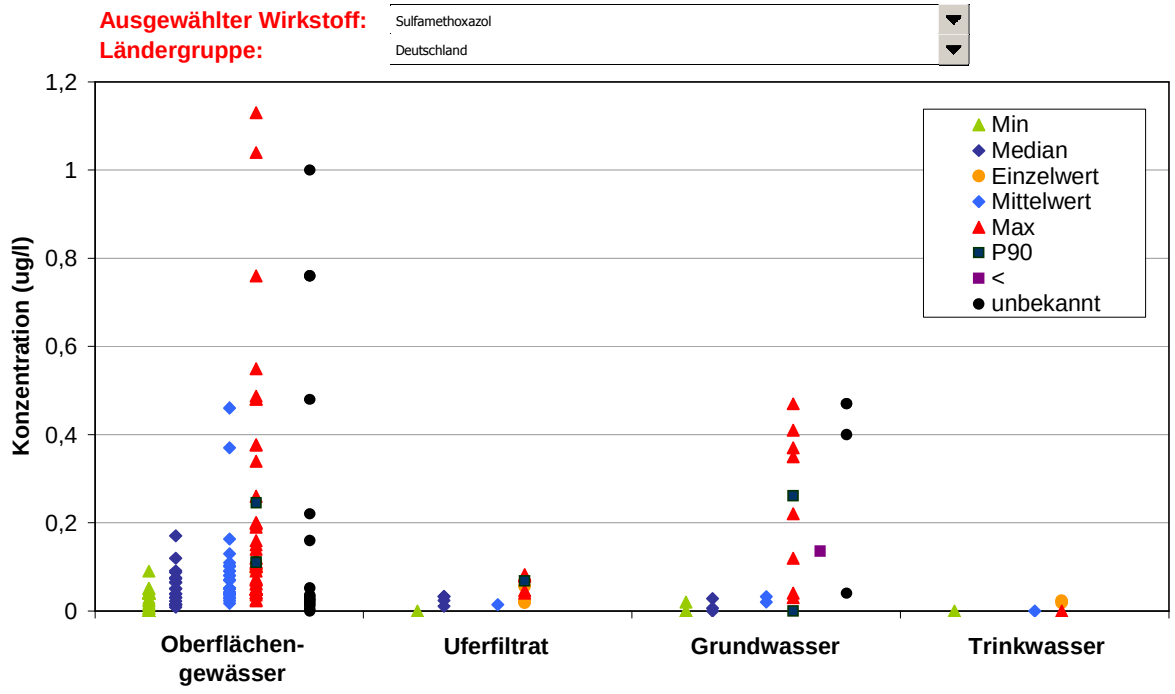

Abbildung 5: In Deutschland gemessene Konzentrationen von Sulfamethoxazol in den Matrices Oberflächengewässer, Uferfiltrat, Grundwasser, Trinkwasser.

In **Oberflächengewässern** wurden Röntgenkontrastmittel vereinzelt mit Extremwerten von 20 bis 100 µg/l nachgewiesen (Höchstwert für Diatrizoat gemessen 1997 im Winkelbach (Hessisches Ried; Ternes und Hirsch (2000)). Solche Konzentrationen stellen zwar seltene Extremereignisse dar, jedoch wurden insgesamt 35 Wirkstoffe identifiziert, die mit Höchstkonzentrationen ($MEC_{max,OGW}$) über 1 µg/l im Oberflächengewässer nachgewiesen wurden. Die Höchstkonzentrationen der meisten Wirkstoffe wurde im Bereich von 0,1 bis 1 µg/l gemessen. Im Grundwasser wurden noch 13 Wirkstoffe mit $MEC_{max,GW}$ > 1 µg/l nachgewiesen; die meisten Wirkstoffe weisen aber Konzentrationen unter 0,1 µg/l auf (Abbildung 6).

Im **Trinkwasser** liegt nach dem Stand der Literaturauswertung für 23 Wirkstoffe und Metabolite mindestens ein Positivbefund vor; diese Messwerte beziehen sich jedoch teilweise auf einen sehr kleinen Probenumfang (Abbildung 7). Die acht Wirkstoffe, die im Trinkwasser mit Konzentrationen über 0,1 µg/l nachgewiesen wurden, gehören zur Gruppe der Analgetika, Röntgenkontrastmittel, Lipidsenker und ihrer Metabolite.

Eine Zusammenstellung der Anzahl von Arzneimittelnachweisen in den Matrices Boden, Faeces/Dung, Gülle, Klärschlamm und Sediment sowie dem jeweiligen Maximalwert ist der Tabelle 12 zu entnehmen. Relevant für eine weitere Risikobewertung sind für die Matrix Boden (neben Wirkstoffen aus der Gruppe der Endo- und Ektoparasitika) insbesondere die Wirkstoffe, die in Konzentrationen von > 100 µg/kg nachgewiesen wurden, da nach VICH (2000) für diese Stoffe (zumindest soweit es sich um Veterinärpharmaka handelt) eine weitergehende Risikobewertung notwendig ist (nach EMEA (2005)).

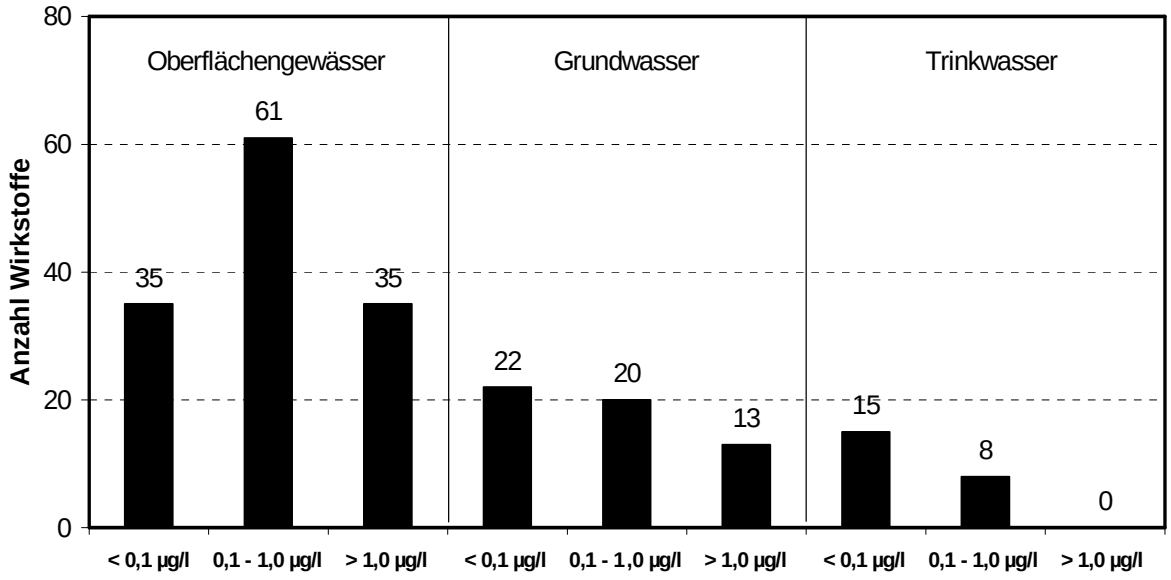

Abbildung 6: Anzahl der Wirkstoffe mit Positivbefund in Oberflächengewässern, Grundwasser und Trinkwasser in Deutschland, dargestellt nach Konzentrationsklassen der höchsten gemessenen Konzentration MEC_{max}.

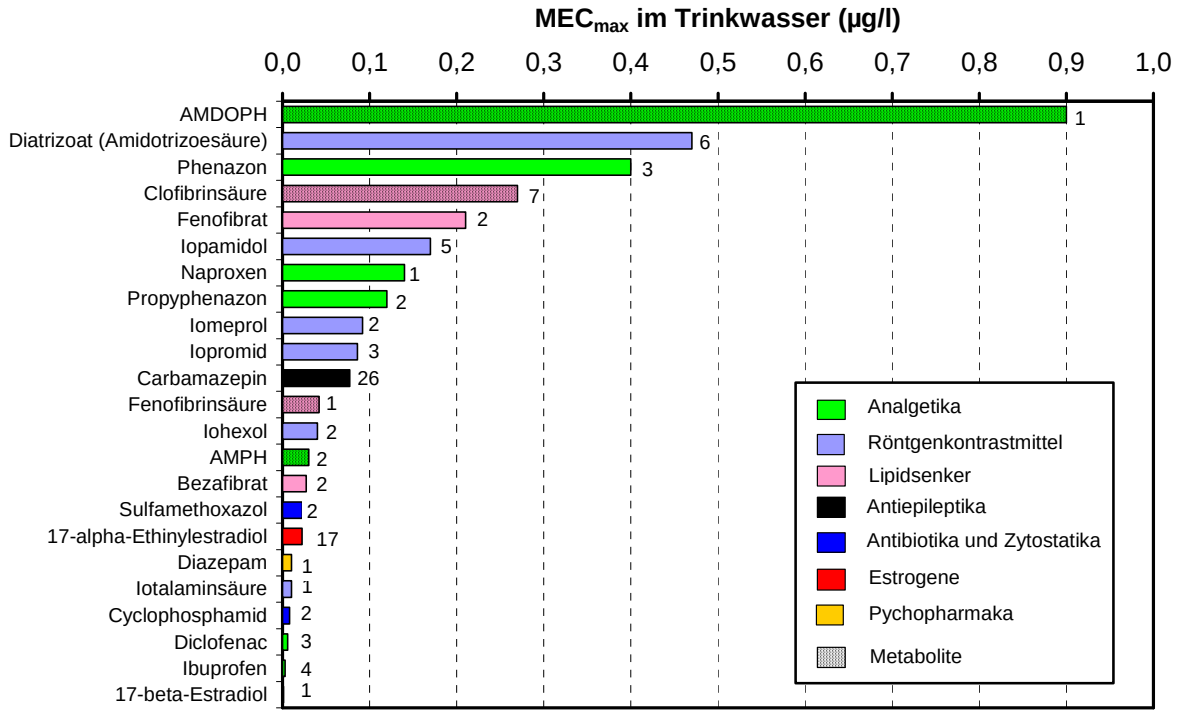

Abbildung 7: **Wirkstoffe mit mindestens einem Positivbefund im Trinkwasser in Deutschland, dargestellt nach der höchsten im Trinkwasser gemessenen Konzentration MEC$_{max,TW}$. Die Zahlenangabe am Balken gibt die Anzahl der Datenbankeinträge im Trinkwasser an.**

Die Ergebnisse in Tabelle 12 zeigen, dass es sich hierbei insgesamt um zehn Wirkstoffe sowie pauschal um die Wirkstoffgruppe der Sulfonamide handelt, mit Ausnahme des Wirkstoffes Olaquindox also ausschließlich um Antibiotika. Hinsichtlich der Anzahl ihrer Datenbankeinträge ragen aus dieser Gruppe insbesondere die Wirkstoffe Chlortetracyclin und Tetracyclin heraus, gefolgt von weiteren Wirkstoffen aus der Gruppe der Sulfonamide. Grundsätzlich deckt sich somit diese Befundhäufigkeit mit den in Kapitel 3.2 beschriebenen Angaben zu den Verwendungsmengen von Veterinärpharmaka. Andererseits gehören Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika aber auch zu den häufigsten in den Umweltkompartimenten untersuchten Veterinärpharmaka, so dass auch vor diesem Hintergrund eine erhöhte Befundhäufigkeit zu erwarten ist.

Die maximalen Konzentrationen in den Matrices Faeces/Dung, Gülle und Klärschlamm sind – soweit Ergebnisse vorliegen - erwartungsgemäß um z. T. Größenordnungen höher. Während in den Matrices Faeces/Dung und Gülle praktisch ausschließlich Veterinärpharmaka nachgewiesen wurden, liegt der Schwerpunkt der Befunde im Klärschlamm insbesondere bei Humanpharmaka. Untersuchungsergebnisse zu Humanpharmakarückständen im Boden, die dieses Kompartiment über den Klärschlammpfad erreicht haben könnten, liegen nur sehr wenige vor. Zumindest die maximalen, in Tabelle 12 zusammengefassten Rückstandskonzentrationen im Klärschlamm lassen jedoch erwarten, dass in diesem Konzentrationsbereich belastete Klärschlämme bei ihrer Ausbringung auf landwirtschaftliche Nutzflächen hier nicht zur Überschreitung einer Konzentration von 100 µg/kg Boden führen würden. Hinzuweisen ist letztlich noch auf die vorliegenden Befunde zu Antibiotikarückständen in Sedimenten, die ihre Ursache insbesondere in der Verwendung von Aquakulturen haben.

Tabelle 12: Maximale Konzentrationen und Anzahl Datenbankeinträge von Arneimittelbefunden in den Matrices Boden, Faeces/Dung, Gülle, Klärschlamm und Sediment (nur Ergebnisse aus Deutschland)

Wirkstoff	Boden µg/kg TS bzw. FS	Faeces/Dung µg/kg TS bzw. FS	Gülle µg/kg bzw. µg/l	Klärschlamm µg/kg	Sediment µg/kg
Enrofloxacin	3.810 (3)	8.300 (1)	8.300 (8)		
Virginiamycin	1.330 (1)				
Chlortetracyclin	820 (37)	7.600 (3)	203.300 (12)		13 (2)
Olaquindox	480 (1)				
Tetracyclin	395 (31)	132 (3)	66.000 (13)		0 (1)
Oxytetracyclin	322 (5)		29.000 (5)		11 (4)
Sulfonamide	304 (5)				
Bacitracin	190 (1)				
Flavophospholipol	190 (1)				
Spiramycin	190 (1)				
Trimethoprim	100 (1)		17.000 (5)	41 (5)	
Sulfadiazin	60 (8)		91.000 (8)		0 (1)
Sulfamethazin	60 (4)				
Sulfadimidin	15 (14)		167.000 (12)		
Ivermectin	2 (2)				
17-alpha-Ethinylestradiol				15 (5)	
17-beta-Estradiol				115 (8)	
Abamectin			9.000 (1)		
Acetyl-Sulfadimidin			1.000 (2)		
Amino-Flubendazol			110 (2)		
Atenolol				28 (1)	
Bezafibrat				640 (1)	
Bisoprolol				16 (1)	
Carbamazepin				680 (12)	
Ciprofloxacin			28 (2)	3.500 (14)	
Clarithromycin				180 (8)	
Clofibrinsäure				4 (2)	
Cyclophosphamid			2.583 (2)		
Diclofenac				212 (2)	
Doxorubicin			762 (2)		
Erythromycin				36 (4)	
Fenofibrat				150 (1)	
Flubendazol			56 (2)		
Gemfibrozil				100 (1)	
Hydroxy-Flubendazol			38 (2)		
Ibuprofen				29 (2)	
Ketoprofen				14 (1)	
Metoprolol				130 (2)	
Naproxen				18 (1)	
Propranolol				50 (2)	
Propyphenazon				24 (1)	
Roxithromycin				85 (5)	
Sotalol				40 (2)	
Sulfadimethoxin			20 (1)		8 (2)
Sulfamerazin			20 (1)		0 (1)
Sulfamethoxazol				68 (1)	0 (1)
Sulfamethoxypyridazin					0 (1)
Sulfathiazol			12.400 (3)		0 (1)
Tylosin			320 (3)		
Vinblastin			145 (2)		
Vincristin			63 (2)		

Werte in ( ) = Anzahl Datenbankeinträge

5 Auswertung der Datenbank ÖKOTOX

Die im Rahmen der Projektbearbeitung aufgebaute Datenbank ÖKOTOX umfasst mit ihren 2.282 Einträgen ökotoxikologische Daten aus deutschen, europäischen und außereuropäischen Publikationen und Forschungsvorhaben (insgesamt 212 Literaturzitate). Sofern noch nicht enthalten, wurde die Datenbank um Werte aus der Datenbank „Pharmaecobase“ ergänzt, welche 357 Einträge zu 35 Arzneistoffen umfasst (www.pharmaecobase.lyon.cemagref.fr).

Ökotoxikologische Daten liegen für **251 Wirkstoffe** und **236 Organismen** vor. Die Wirkstoffe verteilen sich auf insgesamt 73 verschiedene Wirkstoffgruppen, wobei eine eindeutige Zuordnung der Wirkstoffe zu Indikationsgruppen nicht immer gegeben ist. Die am häufigsten untersuchten Wirkstoffgruppen sind die Antibiotika und die Antiparasitika (693 bzw. 377 Einträge), gefolgt von den Analgetika (137), Antidepressiva (121) und Betablockern (115) (Abbildung 8). Bereits an 6. und 7. Stelle folgen die hochwirksamen Verbindungen der Estrogene (96) und Zytostatika (81). In der Abbildung 9 sind die Arzneistoffe in der Reihenfolge der Anzahl der Messwerte in der Datenbank dargestellt (nur Stoffe mit mehr als 10 Messwerten). Die meisten Werte liegen für die in Regel veterinärpharmazeutisch eingesetzten Wirkstoffe Ivermectin und Oxytetracyclin sowie für den Humanarzneistoff Fluoxetin (Antidepressivum) vor.

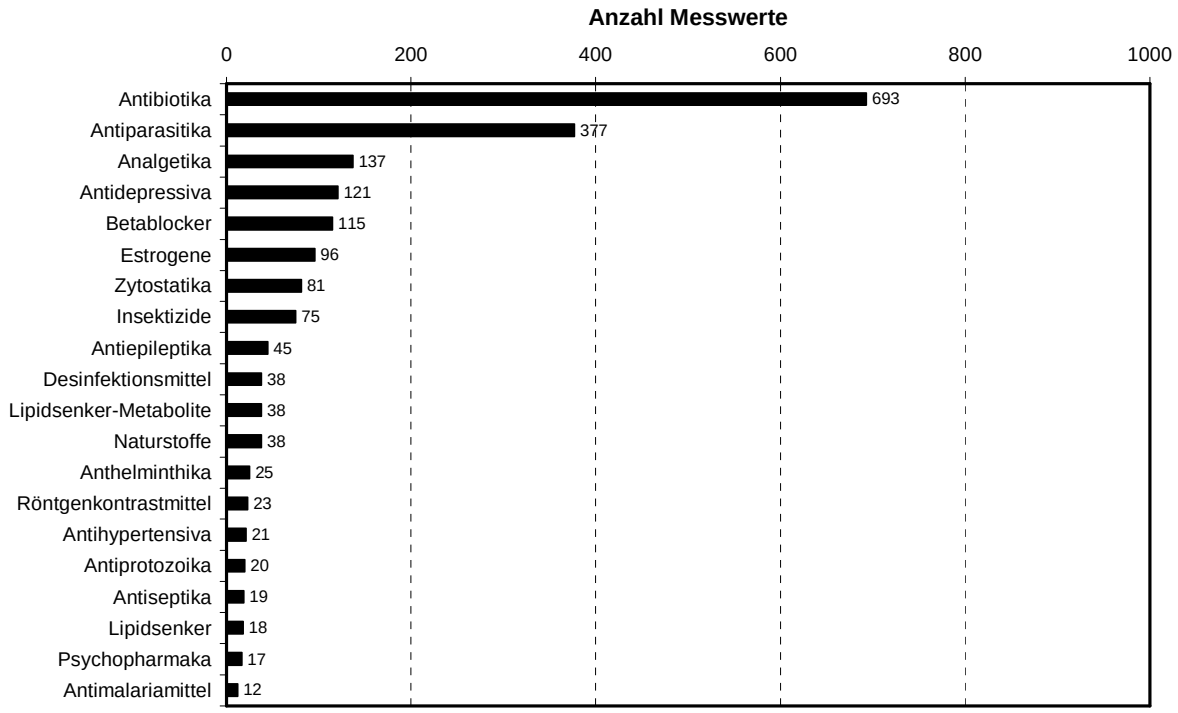

Abbildung 8: Anzahl der Einträge in die ÖKOTOX-Datenbank für die verschiedenen Wirkstoffgruppen (dargestellt sind die 20 bedeutendsten von insgesamt 73 Wirkstoffgruppen).

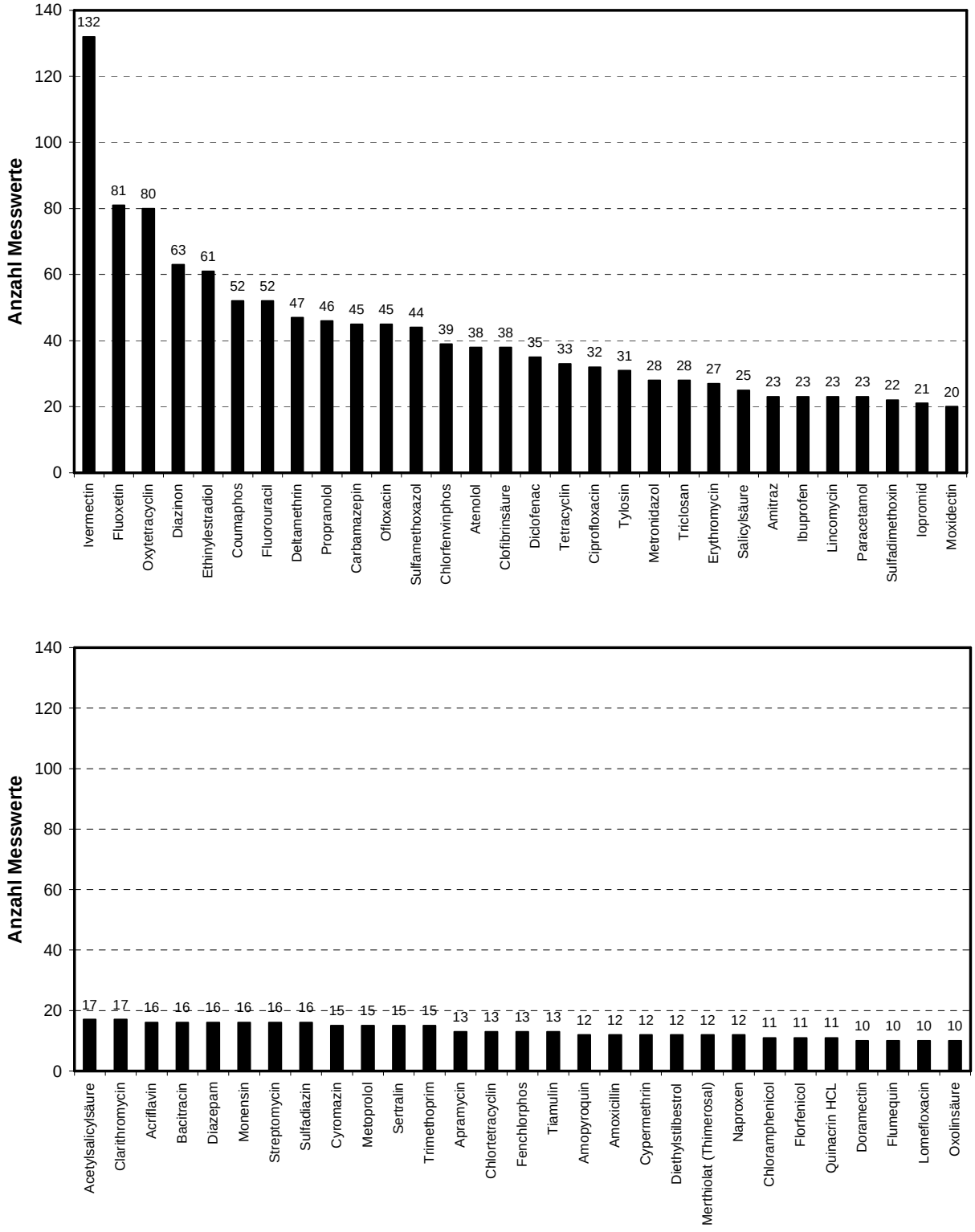

Abbildung 9: Anzahl der Messwerte für einzelne Arzneistoffe (in Abbildungen wurden nur Arzneistoffe mit Werten > 10 berücksichtigt)

Der mit Abstand am häufigsten verwendete Testorganismus ist Daphnia magna (388 Untersuchungen) (Abbildung 10).

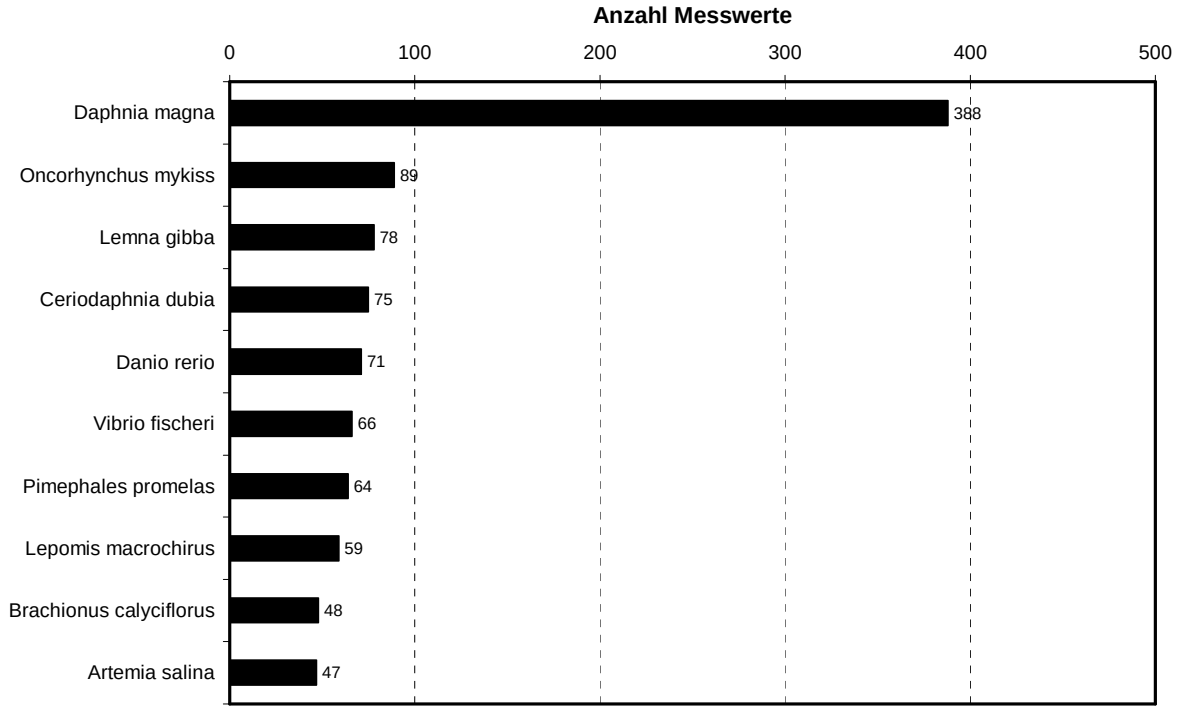

Abbildung 10: Anzahl der Einträge in die ÖKOTOX-Datenbank für die verschiedenen Testorganismen (dargestellt sind die 10 bedeutendsten von insgesamt 236 Organismen).

5.1 Wirkungsanalyse

Das Ziel der Wirkungsanalyse ist die Ermittlung der Wirkstoffkonzentrationen im Oberflächengewässer, unterhalb derer keine schädigenden Effekte auf das aquatische System bzw. die in ihm lebenden Organismen zu besorgen sind. Die maßgebliche Größe ist hierbei der PNEC-Wert (PNEC = Predicted No Effect Concentration). Er wird auf der Basis der mit ökotoxikologischen Tests gewonnenen Wirkwerte ermittelt.

Das Umweltrisiko eines Stoffes wird aus dem Vergleich von Exposition und Wirkung abgeleitet. Hierzu wird der PNEC-Wert einer gemessenen (Measured Environmental Concentration = MEC) oder geschätzten Konzentration (Predicted Environmental Concentration = PEC) der Arzneiwirkstoffe in den Umweltmedien gegenübergestellt. Der Quotient aus MEC bzw. PEC und PNEC charakterisiert das Risiko der Substanz für die Umwelt. Ergibt der Vergleich MEC bzw. PEC/PNEC Werte < 1, so ist davon auszugehen, dass von der betreffenden Substanz nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand kein Risiko für die Umwelt ausgeht. Liegt der Wert ≥ 1, werden Maßnahmen zur Risikovermeidung und Risikominderung erforderlich.

5.1.1 Bewertung der akuten Toxizität

In Anlehnung an die EU Direktive 67/548/EEC werden die Arzneistoffe in Abhängigkeit von der Größe der EC_{50}- und LC_{50}-Werte in fünf verschiedene Toxizitätsklassen eingeteilt:

- < 0,1 mg/l extrem toxisch
- 0,1 - 1 mg/l sehr toxisch
- 1 - 10 mg/l toxisch
- 10 - 100 mg/l schädlich
- > 100 mg/l nicht toxisch

In der Datenbank ÖKOTOX sind 1.309 Werte zu den Testparametern EC_{50} und LC_{50} vorhanden. 45 % der Human- und Veterinärarzneistoffe kommen in Konzentrationsbereichen vor, die toxisch bis extrem toxisch für aquatische und terrestrische Organismen sind (Tabelle 13). In der Tabelle 14 ist die Toxizität der in der Datenbank ÖKOTOX erfassten Wirkstoffgruppen auf die Organismengruppen Bakterien, Algen, Invertebraten und Vertebraten zusammengefasst.

Tabelle 13: Zusammenfassung der verfügbaren akuten Toxizitätsdaten (EC_{50}- und LC_{50}-Werte) von Human- und Veterinärarzneistoffen

Ökotoxikologischer Bereich	Klassifizierung	Werte (n)	Häufigkeit (%)	kummulativ (%)
Human - und Veterinärarzneistoffe				
< 0,1 mg/l	extrem toxisch	197	15,0	15,0
0,1 - 1 mg/l	sehr toxisch	171	13,1	28,1
1 - 10 mg/l	toxisch	222	17,0	45,1
10 - 100 mg/l	schädlich	382	29,2	74,3
> 100 mg/l	nicht toxisch	337	25,7	100,0
Summe		1309		
Humanarzneistoffe				
< 0,1 mg/l	extrem toxisch	73	8,0	8,0
0,1 - 1 mg/l	sehr toxisch	102	11,2	19,2
1 - 10 mg/l	toxisch	133	14,6	33,8
10 - 100 mg/l	schädlich	309	33,9	67,7
> 100 mg/l	nicht toxisch	294	32,3	100,0
Summe		911		

Tabelle 14: Toxizität verschiedener Wirkstoffgruppen auf Grundlage von verfügbaren akuten Toxizitätsdaten (EC_{50}- und LC_{50}-Werte)

Wirkstoffgruppe	EC50, LC50				
	< 0,1 mg/l extrem toxisch	0,1 - 1 mg/l sehr toxisch	1 - 10 mg/l toxisch	10 - 100 mg/l schädlich	> 100 mg/l nicht toxisch
Antibiotika	B, A, I		V		
Antiparasitika	A, I, V			B	
Analgetika			B, A, I, V		
Antidepressiva	A, I	V			
Betablocker	B, I, V		A		
Estrogene	V	A, I			B
Zytostatika	B, I	A	V		
Insektizide	I, V				
Antiepileptika			I	B, A, V	
Desinfektionsmittel	A	I, V		B	
Lipidsenker-Metabolite		I	V	B, A	
Naturstoffe			I, V	B	A
Anthelminthika				A	I, V
Röntgenkontrastmittel					B, I, V
Antihypertensiva			I, V	B	
Antiprotozoika			I, V	A	
Antiseptika				I, V	
Lipidsenker		I	V	B, A	
Psychopharmaka		I			B, V
Antimalariamittel				V	
Konservierungsstoffe			V		
Osteolyse-Hemmstoff			A, V		I
Antiarhythmika				I	B
Antihistaminika	I				V
Antidiabetika				I	A, V
Antikokzidia	I, V	A			
Antikonvulsiva			V		I, V
Antikoagulantien				I, V	
Barbiturat				V	I
Sympathomimetika			I	V	
ACE-Hemmer					A, I, V
Antiacidika				I, V	
Antimykotika				V	B
Chemotherapeutika			A, I	V	
Gestagene			I, V		
Wachstumsförderer			A	B	
Antiasthmatika			I		
Antispychotika		I	V		
Parasympatholytika					I
Bisphosphonate				I	V
Glucocorticoide		I		V	
Virostatika					I, V
Antiandrogene			A, I		
Enzymhemmer				I, V	
Herzglykoside				I	
Hypnotika		I		V	
Anästhetika					V
Carboanhydrasehemmer					I, V
Diuretika		I			V
Immunsuppressiva				I	V
Neuroleptika			I		
Prokinetika					I, V
Androgene	I				A
Antiemetika				I	
Antiviralia					I
Benzodiazepin-Antagonist					I
Durchblutungsmittel				I	
Herzmittel					I
Migränemittel					I
Photosensibilisator					I
Protease-Inhibitoren					I
Estrogenrezeptormodulator	I				
Symphatolytika					V
Ulkustherapeutika				I	
Urikostatika					V
Vasodilator			V		

B = Bakterien, A = Algen, I = Invertebraten, V = Vertebraten

5.1.2 Berechnung der PNEC-Werte

Die Grundlage für die Ableitung eines chronischen PNEC-Wertes für einen Stoff nach European Commission (2003 – Technical Guidance Document for Risk Assessment) ist die ermittelte chronische Toxizität (NOEC: no observed effect concentration) für den empfindlichsten Organismus eines Gewässers. Da nicht jeder Organismus getestet werden kann und soll, geht man davon aus, dass durch Tests mit Wasserorganismen von drei Stufen der Nahrungskette, so genannte trophische Stufen, Pflanzen (Alge), Wirbellose (Daphnie) und Wirbeltier (Fisch) der empfindlichste Organismus mit hoher Wahrscheinlichkeit mit erfasst wird. Um der verbleibenden Unsicherheit gerecht zu werden, wird ein Sicherheitsfaktor verwendet. Liegen Testergebnisse für weniger Organismen vor, erhöht sich die Unsicherheit und damit der zu verwendende Sicherheitsfaktor[1]. Während bei chronischen Werten für 3 trophische Stufen ein Faktor 10 als ausreichend angesehen wird, erhöht er sich für 2 trophische Stufen auf 50 und für eine trophische Stufe auf 100. Auch akute Toxizitätswerte können verwendet werden, dann aber mit einem Faktor von 1.000. Liegen Freiwasseruntersuchungen vor, kann der Faktor bis auf 1 reduziert. Eine Übersicht über die nach European Commission (2003) zu verwendenden Sicherheitsfaktoren sind in der Tabelle 15 aufgeführt.

Da für eine Vielzahl von Arzneistoffen, die in der Datenbank ÖKOTOX gelistet und die der aquatischen Umwelt nachgewiesen wurden, weder Langzeittoxizitätsdaten noch ausreichende Wirkkonzentrationen aus Akuttests vorlagen, wurden in Anlehnung an Hanisch *et al.* (2002a) höhere Sicherheitsfaktoren von 5.000 (nur 2 Kurzzeittests) und 25.000 (nur 1 Kurzzeittest) eingeführt. Es wird hierbei bewusst in Kauf genommen, dass die PNEC-Werte überproportional erniedrigt werden. Diese Tatsache ist jedoch als Hinweis zu verstehen, dass für diese Wirkstoffe – trotz Nachweis in der aquatischen Umwelt – die Datenbasis für eine fundierte ökotoxikologische Bewertung nicht ausreicht und ggf. erweitert werden muss.

Tabelle 15: Sicherheitfaktoren zur Herleitung der aquatischen PNEC-Werte nach European Commission (2003) und Hanisch *et al.* (2002a)

VERFÜGBARE DATEN	SICHERHEITSFAKTOR
Chronische Studien (NOEC) an mindestens drei Arten unterschiedlicher trophischer Ebenen (Alge, Daphnie, Fisch)	10
Zwei chronische Studien (NOEC) an Arten unterschiedlicher trophischer Ebenen (Alge und/oder Daphnie und/oder Fisch)	50
Eine chronische Studie (NOEC) an Daphnie oder Fisch	100
Je eine Kurzzeit-Studie (L(E)C_{50}) an Alge, Daphnie und Fisch als Vertreter verschiedener trophischer Ebenen	1.000
Zwei Kurzzeit-Studien (L(E)C_{50}) an Arten unterschiedlicher trophischer Ebenen (Algen und/oder Daphnie und/oder Fisch)	5.000
Eine Kurzzeit-Studie (L(E)C_{50}) an Arten unterschiedlicher trophischer Ebenen (Algen oder Daphnie oder Fisch)	25.000

[1] Die Verwendung eines Sicherheitsfaktors ist notwendig, um die Faktoren zu berücksichtigen, die bei der Ermittlung von Wirkungsdaten unter Laborbedingungen die Verhältnisse im Ökosystem nicht ausreichend abbilden. Der Sicherheitsfaktor berücksichtigt die Extrapolation von akuter zu chronischer Toxizität, die Extrapolation von Labordaten auf das Freiland sowie die inter-Spezies Variationen aufgrund unterschiedlicher Sensitivität und die intra-Spezies Variabilität. Er verringert sich in der Regel mit der Zunahme der Datenbasis und der Aussagefähigkeit der durchgeführten Tests.

Zur Berechnung der PNEC-Werte wurde zunächst für jeden Arzneistoff der jeweils niedrigste ermittelte Wert (NOEC für chronische Tests, EC_{50}/LC_{50} für akute Tests) für eine ökotoxikologische Wirkung auf den empfindlichsten Testorganismen ermittelt. Anschließend wurde dieser niedrigste Wirkungswert durch den Sicherheitsfaktor dividiert.

$$PNEC = \frac{\text{niedrigster bekannter Wirkungswert}}{\text{Sicherheitsfaktor}}$$

Für insgesamt 235 Arzneistoffe und Metabolite konnten PNEC-Werte für das Umweltkompartiment Wasser berechnet werden (Anhang 2). Bei den folgenden Betrachtungen wird zwischen Wirkstoffen unterschieden, für die eine sehr gute bis ausreichende Datenbasis zur ökotoxikologischen Bewertung vorliegt (111 Wirkstoffe mit Risikofaktoren 10 bis 1.000) und für die die Datenbasis mangelhaft ist (124 Wirkstoffe mit Risikofaktoren 5.000 bis 25.000). Die berechneten PNEC-Werte wurden in vier Klassen unterteilt: < 0,1 µg/l, 0,1 – 1 µg/l, 1- 10 µg/l und > 10 µg/l. Unterhalb eines PNEC-Wertes von 0,1 µg/l liegen 34 Arzneistoffen mit sehr guter bis ausreichender und 33 Arzneistoffe mit mangelhafter Datenbasis (Abbildung 11). In einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 1 µg/l, der für Arzneistoffe in Oberflächengewässern nicht selten ist, befinden sich noch 22 bzw. 21 Stoffe.

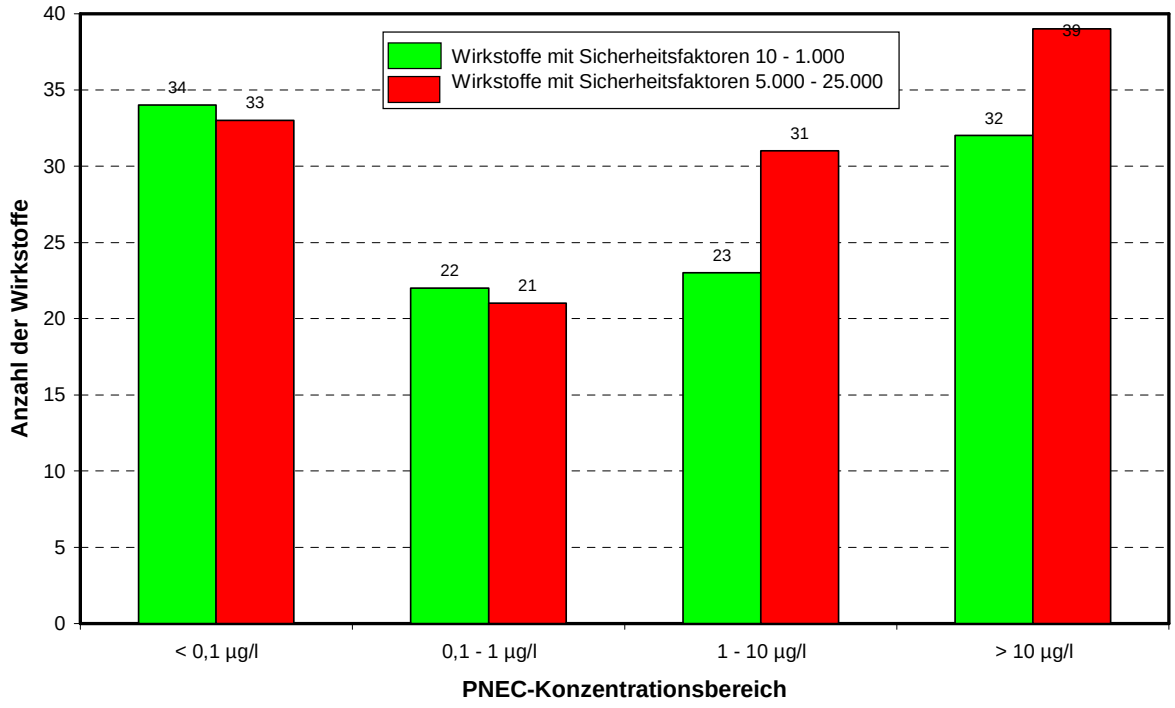

Abbildung 11: Konzentrationsbereiche der für 235 Arzneistoffe berechneten PNEC-Werte, unterschieden in Stoffe mit sehr guter bis ausreichender und mangelhafter ökotoxikologischer Datenbasis

5.1.3 Berechnung der MEC/PNEC-Verhältnisse

Ausgehend von den 131 Wirkstoffen, die in Oberflächengewässern in Deutschland nachgewiesen wurden und von den 251 Wirkstoffen, für die ökotoxikologische Daten vorliegen, ist es lediglich für eine gemeinsame Schnittmenge von **70 Wirkstoffen** möglich, MEC/PNEC-Verhältnisse zu berechnen.

Für die auf Sicherheit ausgelegte Auswertung (worst-case Abschätzung) wurden die höchsten in den deutschen Oberflächengewässern gemessenen Umweltkonzentrationen (MEC_{max}) den niedrigsten PNEC des empfindlichsten Organismus gegenübergestellt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 16 sowie in Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellt. Für 19 Arzneistoffe mit sehr guter bis ausreichender ökotoxikologischer Datenbasis wurden MEC/PNEC-Verhältnisse ≥ 1 berechnet. Von diesen sind zwölf Antibiotika, zwei Estrogene, zwei Analgetika, ein Betablocker, ein Antiepileptikum und ein Antikonvulsivum (Abbildung 12). Neun Wirkstoffe mit mangelhafter ökologischer Datenbasis und folglich Sicherheitsfaktoren von 5.000 und 25.000 besitzen ein MEC/PNEC ≥ 1 (drei Antibiotika, zwei Estrogene, ein Analgetikum, ein Antimykotikum, ein Betablocker, ein Lipidsenker; Abbildung 13).

Tabelle 16: MEC/PNEC-Verhältnisse von 70 Arzneistoffe mit Positivbefunden in deutschen Oberflächengewässern.

Wirkstoff	niedrigste Wirkkonzentration	Sicherheits-faktor	PNEC	MEC_{max}	MEC_{max}/PNEC
	µg/l	[-]	[µg/l]	µg/l	[-]
17-alpha-Ethinylestradiol	1,00E-04	10	1,00E-05	0,038	3,8E+03
17-beta-Estradiol	1,00E-03	50	2,00E-05	0,003	1,4E+02
Tiamulin	3,00E+00	1.000	3,00E-03	0,200	6,7E+01
Diclofenac	1,00E+00	10	1,00E-01	3,100	3,1E+01
Chlortetracyclin	3,00E+01	1.000	3,00E-02	0,690	2,3E+01
Lincomycin	7,00E+01	1.000	7,00E-02	0,730	1,0E+01
Erythromycin	1,03E+01	50	2,06E-01	1,700	8,3E+00
Chloramphenicol	1,87E+01	1.000	1,87E-02	0,130	7,0E+00
Amoxicillin	7,80E-01	50	1,56E-02	0,100	6,4E+00
Propranolol	1,00E+00	10	1,00E-01	0,590	5,9E+00
Tetracyclin	2,51E+01	100	2,51E-01	1,340	5,3E+00
Clarithromycin	2,00E+00	10	2,00E-01	0,980	4,9E+00
Paracetamol	1,00E+03	1.000	1,00E+00	3,590	3,6E+00
Primidon	1,60E+01	50	3,20E-01	1,100	3,4E+00
Carbamazepin	2,50E+01	10	2,50E+00	6,100	2,4E+00
Sulfamethoxazol	5,90E+00	10	5,90E-01	1,130	1,9E+00
Ciprofloxacin	1,80E+00	50	3,60E-02	0,060	1,7E+00
Doxycyclin	5,40E+01	1.000	5,40E-02	0,070	1,3E+00
Oxytetracyclin	5,49E+01	50	1,10E+00	1,340	1,2E+00
Tylosin	3,40E+01	100	3,40E-01	0,280	8,2E-01
Metoprolol	3,20E+03	1.000	3,20E+00	2,500	7,8E-01
Enrofloxacin	1,43E+01	1.000	1,43E-02	0,010	7,0E-01
Ofloxacin	1,13E+00	10	1,13E-01	0,060	5,3E-01
Fenofibrat	8,00E+01	50	1,60E+00	0,550	3,4E-01
Naproxen	3,30E+02	100	3,30E+00	0,990	3,0E-01
Sulfamethazin	1,00E+03	1.000	1,00E+00	0,220	2,2E-01
Sulfadiazin	1,35E+02	100	1,35E+00	0,230	1,7E-01
Tramadol	1,60E+01	50	3,20E-01	0,052	1,6E-01
Clofibrinsäure	2,46E+02	10	2,46E+01	1,750	7,1E-02
Triclosan	6,90E-01	10	6,90E-02	0,004	5,9E-02
Diazepam	2,73E+02	100	2,73E+00	0,140	5,1E-02
Ibuprofen	3,00E+03	50	6,00E+01	2,430	4,1E-02
Acetylsalicylsäure	1,00E+03	100	1,00E+01	0,360	3,6E-02
Salicylsäure	2,00E+04	100	2,00E+02	4,100	2,1E-02
Trimethoprim	1,00E+03	50	2,00E+01	0,390	2,0E-02
Estron	1,00E+01	100	1,00E-01	0,001	1,0E-02
Atenolol	1,00E+03	10	1,00E+02	0,580	5,8E-03
Iopromid	6,80E+04	10	6,80E+03	30,000	4,4E-03
Iohexol	1,00E+05	100	1,00E+03	1,500	1,5E-03
Metronidazol	1,80E+03	50	3,60E+01	0,044	1,2E-03
Bacitracin	5,00E+03	1.000	5,00E+00	0,002	4,0E-04
Ifosfamid	1,00E+05	50	2,00E+03	0,180	9,0E-05
Cyclophosphamid	9,84E+05	50	1,97E+04	0,100	5,1E-06
Clotrimazol	1,70E-02	25.000	6,80E-07	0,005	7,4E+03
Sulfadimethoxin	4,40E+01	5.000	8,80E-03	15,000	1,7E+03
Sulfadimidin	3,81E+02	25.000	1,52E-02	4,000	2,6E+02
Norethisteron	2,16E+02	5.000	4,32E-02	1,000	2,3E+01
Nadolol	1,00E+02	5.000	2,00E-02	0,180	9,0E+00
Mestranol	5,00E+02	25.000	2,00E-02	0,150	7,5E+00
Bezafibrat	6,00E+03	5.000	1,20E+00	5,000	4,2E+00
Roxithromycin	1,00E+03	5.000	2,00E-01	0,560	2,8E+00
Indometacin	5,80E+03	25.000	2,32E-01	0,250	1,1E+00
Pentobarbital	4,95E+04	5.000	9,90E+00	5,400	5,5E-01
Clindamycin	1,00E+05	25.000	4,00E+00	2,000	5,0E-01
Ketoprofen	1,56E+04	5.000	3,12E+00	0,612	2,0E-01
Carazolol	1,48E+04	25.000	5,92E-01	0,110	1,9E-01
Gemfibrozil	1,88E+04	5.000	3,76E+00	0,510	1,4E-01
Phenazon	5,00E+05	25.000	2,00E+01	2,500	1,3E-01
Azithromycin	1,20E+05	25.000	4,80E+00	0,580	1,2E-01
Sotalol	3,00E+05	25.000	1,20E+01	1,300	1,1E-01
Secobarbital	2,36E+04	25.000	9,44E-01	0,100	1,1E-01
Pentoxifyllin	1,00E+05	5.000	2,00E+01	0,619	3,1E-02
Propyphenazon	2,20E+05	5.000	4,40E+01	0,880	2,0E-02
Sulfisoxazol	1,00E+05	25.000	4,00E+00	0,030	7,5E-03
Sulfathiazol	8,54E+04	25.000	3,42E+00	0,010	2,9E-03
Sulfamerazin	1,00E+05	25.000	4,00E+00	0,010	2,5E-03
Betaxolol	3,00E+05	25.000	1,20E+01	0,028	2,3E-03
Lidocain	1,06E+05	5.000	2,12E+01	0,029	1,4E-03
Penicillin G	8,46E+04	25.000	3,38E+00	0,003	8,9E-04
Stavudin	9,80E+05	25.000	3,92E+01	0,003	7,4E-05

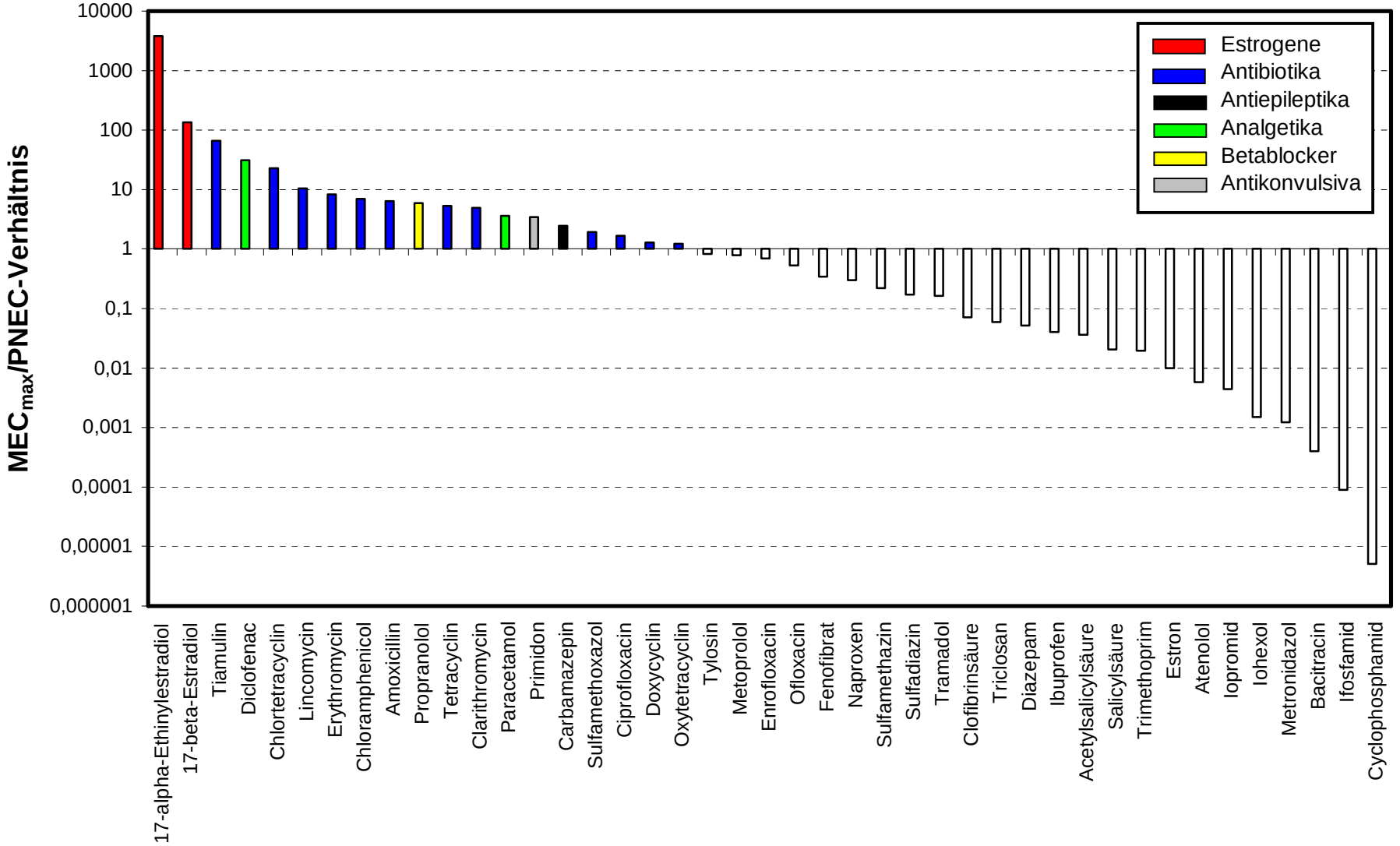

Abbildung 12: MEC/PNEC-Verhältnisse für Arzneistoffe mit sehr guter bis ausreichender ökotoxikologischer Datenbasis

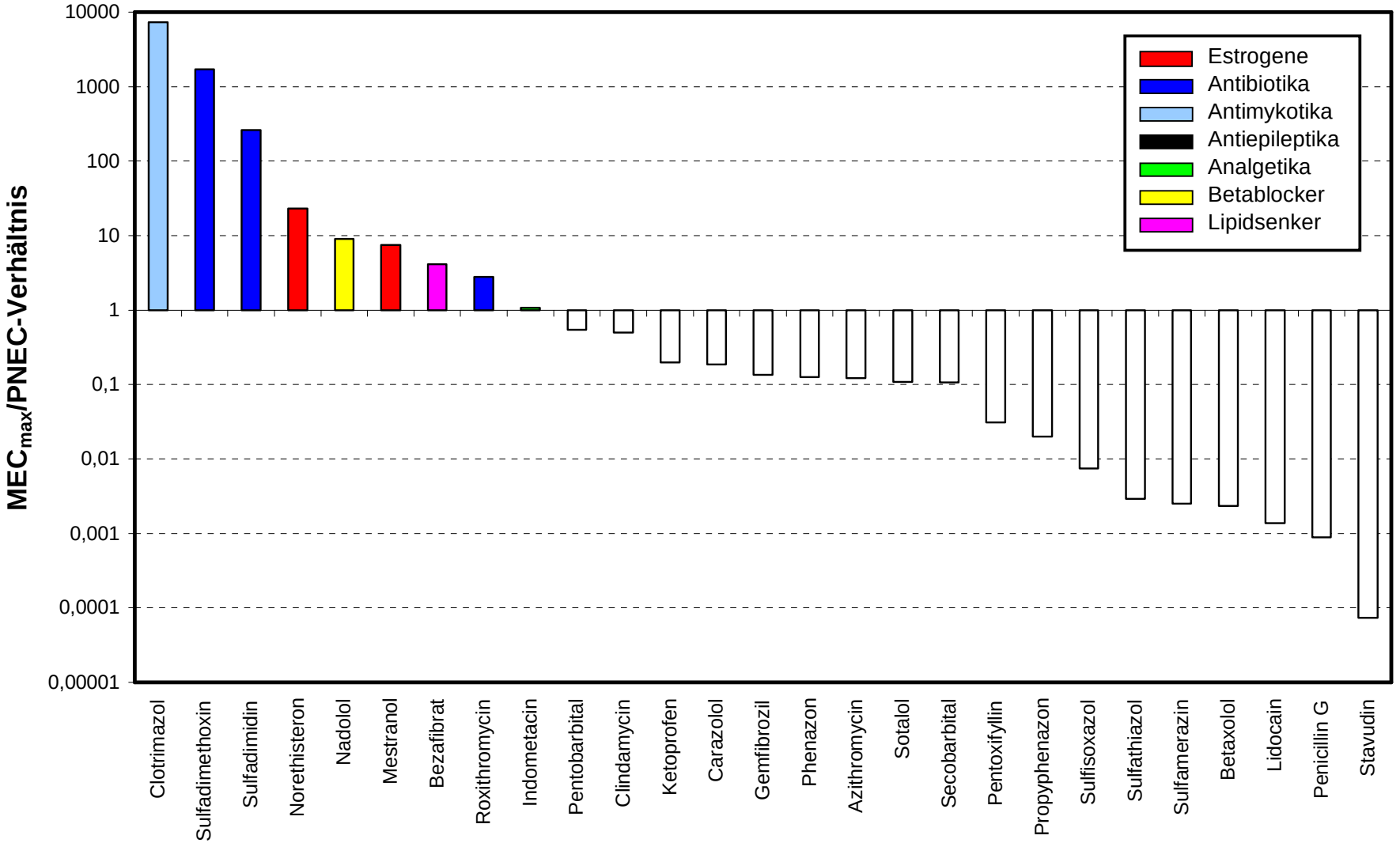

Abbildung 13: MEC/PNEC-Verhältnisse für Arzneistoffe mit mangelhafter ökotoxikologischer Datenbasis

5.2 Ökotoxikologische Daten für nicht-wässerige Matrices

Auf die Darstellung einer umfassenden Auswertung der MEC/PNEC-Verhältnisse zu den Matrices Boden, Dung/Faeces, Gülle, (Land-)Pflanzen, Klärschlämme und Sedimente wird an dieser Stelle verzichtet. Insgesamt ergab die Betrachtung der erfassten Datenbestände, dass lediglich für 17 Arzneiwirkstoffe sowohl MEC-Konzentrationen als auch ökotoxikologische Wirkungsdaten zur Verfügung standen. Bezogen auf das einzelne Kompartiment verringert sich die Zahl der Arzneiwirkstoffe, für die diese Wertepaare verfügbar waren, entsprechend.

Von den in Tabelle 17 für die Matrix Boden erfassten Arzneiwirkstoffen sind in der MEC-Datenbank lediglich 5 Wirkstoffe (Bacitracin, Chlortetracyclin, Enrofloxacin, Oxytetracyclin, Tetracyclin) in einer Konzentration von ≥ 100 µg/kg erfasst, ab der nach VICH (2000) bzw. EMEA (2005) eine weitergehende Umweltbewertung notwendig ist.

Tabelle 17: Anzahl der Datenbankeinträge zu Umweltkonzentrationen in nicht-wässrigen Matrices für Wirkstoffe, zu denen auch ökotoxikologische Wirkwerte vorliegen

		Arzneimittel-Wirkstoff																
		Atenolol	Bacitracin	Chlortetracyclin	Diazinon	Enrofloxacin	Florfenicol	Fluoxetin	Ivermectin	Monensin	Oxytetracyclin	Salinomycin	Sulfadiazin	Sulfadimethoxin	Tetracyclin	Tiamulin	Triclosan	Tylosin
Matrix	Boden		1	42		5			10	2	9	1	12	2	33	1		2
	Dung/Faeces			4		1			23					2	3			
	Gülle			12		8					6	2	9	2	14	2		4
	Klärschlamm	1		2		1		2							2		2	
	Sediment			4		2			8		20		3	2	1			
	Landpflanzen				3	3	3				3		3					3

Nach EMEA (2005) werden zur ökotoxikologischen Bewertung von Veterinärpharmaka in der Phase II, Stufe A für das Umweltkompartiment Boden (bei einer Überschreitung des Triggerwertes von 100 µg/kg Boden) die in Tabelle 18 gelisteten Testverfahren unter Heranziehung der ebenfalls dort aufgeführten Unsicherheitsfaktoren gefordert.

Tabelle 18: Terrestrische Effekt-Studien in Stufe A (EMEA (2005))

Studie	Toxizitäts-endpunkt	AF	Guideline
Stickstoffumwandlung (28 Tage)	? 25 % der Kontrollvariante	nicht relevant	OECD 216
Terrestrische Pflanzen	EC50	100	OECD 208
Regenwurm, subakut / Reproduktion	NOEC	10	OECD 220/222

Von den weiter oben genannten Wirkstoffen Bacitracin, Chlortetracyclin, Enrofloxacin, Oxytetracyclin und Tetracyclin liegen lediglich für Oxytetracyclin und Tetracyclin für den Organismus Regenwurm ökotoxikologische Wirkungsdaten vor. Die unter Berücksichtigung der höchsten im Boden gemessenen Konzentrationen sowie der in Tabelle 18 gelisteten Unsicherheitsfaktoren errechneten MEC/PNEC sind in beiden Fällen deutlich < 1.

Hingewiesen werden soll an dieser Stelle jedoch auf die Ergebnisse, die Liebig *et al.* (2010) im Rahmen des ERAPharm-Projektes zu dem Wirkstoff Ivermectin (Ektoprasitikum) erarbeitet haben. Entsprechend dieser Ergebnisse geht von Ivermectin neben dem Kompartiment Oberflächenwasser auch ein Risiko für die Kompartimente Sediment und Dung aus. Im Rahmen dieses Projektes ermittelte Risikoquotienten RQ (PEC/PNEC-Verhältnisse) liegen für die Trophiestufen Landpflanzen und Algen bei < 1, für die Trophiestufen Invertebraten und Wirbeltiere jedoch großenteils bei weit über 1. Für den Wirkstoff Ivermectin wurden diese RQ-Werte auch in die Tabelle der ökotoxikologischen Wirkungsdaten mit aufgenommen.

5.3 Metabolite

Zu den Metabliten von Human- und Veterinärarzneimitteln und ihrem Verhalten in der Umwelt sowie dem Verhalten von Stoffgemischen liegen in der Literatur nur relativ wenige Daten vor. Während für die im Rahmen der hier vorliegenden Studie durchgeführten Datenzusammenstellung in der MEC-Datenbank immerhin gemessene Umweltkonzentrationen zu 27 Wirkstoffmetaboliten zusammengetragen werden konnten, konnten lediglich für vier Wirkstoffmetaboliten auch ökotoxikologische Daten recherchiert werden.

5.3.1 Humanarzneimittel

Für die Zulassung von Humanarzneimitteln sind von den Herstellerfirmen Daten zur Pharmakokinetik vorzulegen. Die im menschlichen Körper gebildeten wichtigsten Metaboliten sind daher bekannt und meist auch auf ihre pharmakologische Wirkung überprüft. Solche Abbauprodukte kommen in sehr hoher Zahl vor, wodurch sich das Substanzspektrum anthropogener Störstoffe in der Umwelt noch weiter vergrößert. Die Eigenschaften dieser Stoffe können sich deutlich von denen der Ausgangssubstanz unterscheiden.

Eine Ursache für die geringe Zahl von Messergebnissen zur Konzentration von Arzneistoffmetaboliten in der Umwelt ist, dass ganz wenige Arzneistoffmetabolite kommerziell als Reinsubstanzen verfügbar sind, so dass die Entwicklung von spurenanalytischen Nachweismethoden häufig nicht möglich ist. Da ohne ausreichende Menge der Reinsubstanzen ökologische Wirktests nicht durchgeführt werden können, liegen in der Regel auch keine ökotoxikologischen Daten zu den Metaboliten vor. Zudem ist über die Wechselwirkungen zwischen den Arzneistoffen und den Metaboliten praktisch nichts bekannt.

Bei der Metabolisierung der meisten nach LANUV NRW (2007) als potenziell umweltrelevant betrachteten Arzneistoffe entstehen sowohl pharmakologisch wirksame (aktive) als auch inaktive Abbauprodukte. Nur wenige Arzneistoffe, wie z. B. Sotalol und die Röntgenkontrastmittel, werden nicht metabolisiert. Weitere Arzneistoffe, z. B. Clofibrat, Fenofibrat, Ifosphamid und Cyclophosphamid, sind zunächst pharmakologisch inaktive Prodrugs, die erst im Organismus in die pharmakologisch aktiven Metabolite umgewandelt werden (Clofibrinsäure, Fenofibrinsäure, 4-Hydroxy-Ifosphamid, 4-Hydroxy-Cyclophosphamid).

Arzneistoffe, die im menschlichen Organismus zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten umgewandelt werden, sind Sulfamethoxazol, Ibuprofen, Phenazon, Atenolol, Indometacin, Paracetamol, Ranitidin und Ethinylestradiol. Zur pharmakologischen Aktivität der Metaboliten von Bezafibrat und Propyphenazon liegen derzeit keine Angaben vor.

Von der Mehrzahl der potenziell umweltrelevanten Humanarzneistoffe werden aktive Metabolite gebildet, deren pharmakologische Wirksamkeit in der Regel geringer ist als die der Muttersubstanz, jedoch in Einzelfällen auch die Wirkungsstärke der Ausgangssubstanz erreichen kann. So wies der Hauptmetabolit von Carbamazepin, Carbamazepin-10,11-epoxid in Tierexperimenten eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie die Ausgangssubstanz auf. Eine geringere Wirkung als die Muttersubstanz besitzen die Metabolite der Arzneistoffe Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Metoprolol, Theophyllin und Estradiol. Die Abbauprodukte der Antibiotika Erythromycin, Trimethoprim, Chlarithromycin und Ciprofloxacin sind ebenfalls noch antibakteriell wirksam.

5.3.2 Veterinärarzneimittel

Vergleichsweise gut untersucht sind die Abbauprodukte der wichtigsten Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline. Söborg *et al.* (2004) zitieren verschiedene Untersuchungen über die z. T. temperaturabhängige Bildung diverser Abbauprodukte des Tetracyclins. Halling-Sörensen *et al.* (2002) erwarten in Abhängigkeit von den verschiedenen Umweltbedingungen acht mögliche Abbauprodukte des Chlortetracyclins. Die Stabilität von Oxytetracyclin und die Bildung seiner Abbauprodukte in Böden, Bodenwasser und Klärschlämmen wurden von Halling-Sörensen *et al.* (2003) sowie Loke et al. (2003, zit. in Söborg *et al.* (2004)) untersucht. Söborg *et al.* (2004) stellten fest, dass die chemische Stabilität von vier Hauptabbauprodukten des Chlortetracyclins (iso-Chlortetracyclin, 4-epi-Chlortetracyclin, anhydro-Chlortetra-cyclin und 4-epi-anhydro-Chlortetracyclin) abhängig von Licht-, Temperatur- und Matrixeinflüssen ist. Während Sauerstoff keinen Einfluss auf die chemische Stabilität zu haben scheint, verkürzte sich die Halbwertszeit dieser Abbauprodukte im Bodenwasser vermutlich durch Anwesenheit zweiwertiger Kationen (Calcium, Magnesium) deutlich. Halling-Sörensen *et al.* (2003) zitieren Untersuchungsergebnisse, denen zufolge die Verteilungskoeffizienten ausgewählter Abbauprodukte des Chlortetracyclins kleiner sind als die der Ausgangssubstanz und damit auf eine höhere Mobilität der Abbauprodukte hinweisen. Aufgrund vergleichbarer physiko-chemischer Eigenschaften gehen die Autoren auch bei den Abbauprodukten des Oxytetracyclins von kleineren K_D-Werten als die der Ausgangssubstanz aus und leiten davon ab, dass diese Abbauprodukte ein höheres potenzielles Verlagerungsverhalten bis ins Grundwasser aufweisen als die Ausgangssubstanz. Gleiches gilt nach Boxall *et al.* (2003) für die Abbauprodukte des Tylosins, einem Antibiotikum aus der Gruppe der Macrolide. Von einigen Abbauprodukten des Oxytetracyclins ist weiterhin bekannt, dass sie zumindest noch teilweise über die biologische Potenz der Ausgangssubstanz (auf Schlamm- und Bodenbakterien) verfügen (Halling-Sörensen *et al.* (2003)).

All den vorher zitierten Erkenntissen ist jedoch zu Eigen, dass sie im Wesentlichen unter definierten Versuchsbedingungen erarbeitet wurden. Ergebnisse zu Konzentrationen von Wirkstoff-Metaboliten in den verschiedenen Umweltkompartimenten oder zu ökotoxikologischen Kennwerten sind jedoch kaum verfügbar.

5.4 Stoffgemische

Wie bereits in LANUV NRW (2007) zusammengefasst wurde, liegen Arzneimittelwirkstoffe in den verschiedenen Umweltkompartimenten häufig im Gemisch mit weiteren Wirkstoffen, ihren Metaboliten und/oder weiteren Xenobiotika vor. Hierdurch können sowohl antagonistische als auch synergistische Wirkeffekte auftreten. So berichten Alexy und Kümmerer (2005b) von toxischen Effekten eines Stoffgemisches aus Antibiotika (ß-Lactame) und 5-Flourouacil auf das Wachstum von Pseudomonas putida, die die der Reinsubstanzen um mehrere Größenordnungen überstiegen. Cleuvers (2004) berichtet von erheblichen Toxizitätssteigerungen eines Gemisches aus Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Acetylsalicylsäure im Verleich zu den Einzelsubstanzen. Auch Flaherty und Dodson (2005) stellten in ihren Untersuchungen mit verschiedenen Wirkstoffgemischen fest, dass diese einerseits zu ökotoxikologischen Wirkungen führen können, die aus dem Verhalten der Einzelwirkstoffe nicht prognostizierbar waren und die ökotoxikologischen Wirkungen der Wirkstoffgemische die der Einzelstoffe häufig überstiegen. So können auch Wirkstoffe in einer Konzentration unterhalb ihrer individuellen NOEC in einer Stoffmischung den ökotoxikologischen Effekt steigern (Fent *et al.* (2006)). Auch Jones *et al.* (2007) und Besse J.-P. und Garric (2007) berichten in einer knappen Literaturübersicht über die ökotoxikologischen Auswirkungen, die von Gemischen organischer Spurenstoffe auf die Umwelt ausgehen können.

Boxall und Greenwood (2010) weisen auf die Probleme hin, die sich aus den Ergebnissen von Laborstudien mit Einzelsubstanzen zu ökotoxikologischen Kennwerten im Vergleich mit einer Exposition von Stoffgemischen in der natürlichen Umwelt ergeben. So berichtet z. B. Heberer (2002a) von Studien zum Vorkommen von Pharmazeutika in der Umwelt, in denen bis zu 80 Einzelstoffe nachgewiesen wurden. Fent *et al.* (2006) weisen darauf hin, dass nur wenige Arzneistoffe in realistischen (Modell-)Ökosystemen ökotoxikologischen Tests unterzogen wurden und verweisen u. a. auf die Untersuchungen von Brain *et al.* (2004).

Die Bewertung ökotoxikologischer Auswirkungen von Stoffgemischen auf ihre Umwelt erweist sich daher als ausgesprochen komplex, sowohl aufgrund der Vielzahl denkbarer Stoffgemische als auch der modifizierenden Einflussfaktoren des betrachteten Ökotops. Da entsprechende Untersuchungen somit nur in sehr begrenztem Umfang im Labor bzw. in realen Ökosystemen durchgeführt werden können, bedarf es hierzu weiterer Methoden, mit denen Wirkungseffekte im Rahmen modellhafter Betrachtungen vorausgesagt werden können. Im Folgenden werden entsprechende Methoden kurz aufgeführt, ohne sie jedoch im Detail zu beschreiben. Hierfür wird auf die zitierte Literatur verwiesen.

Untersuchungen von Cleuvers (2005) zeigen, dass mit dem Konzept der Konzentrations-Addition die Daphnien-Toxizität einer Mischung aus 3 ß-Blockern präzise vorausgesagt werden konnte. Die Validität der Methode ließ sich an einer Reihe von therapeutischen Wirkstoffgruppen bestätigen (u. a. Antibiotika, Estrogene, Entzündungshemmer).

Rodea-Palomares *et al.* (2010) berichten von Ergebnissen, die durch Anwendung der „combination index (CI)-isobologram equation“ zur Bestimmung der von Arzneimitteln aus der Gruppe der Lipidsenker ausgehenden toxikologischen Interaktionen erarbeitet wurden. Mit diesem in der pharmakologischen Forschung bereits vielfach angewendeten CI-isobologram lassen sich synergistische, additive und antagonistische Effekte von Wirkstoffmischungen DV-technisch abbilden.

Escher *et al.* (2010) ermittelten am Beispiel von bis zu 100 Medikamentenrückständen in den Abwässern zweier Kliniken die summarischen, ökotoxikologischen Risikoquotienten (RQ), die sich aus diesen Wirkstoffmischungen ergeben. Von wesentlicher Bedeutung bei der Zusammenstellung der ökotoxikologischen Wirkungsdaten der Einzelsubstanzen waren dabei u. a. mit QSAR-Modellen ermittelte Ökotoxizitätsdaten.

6 Priorisierung

Die Auswertung der Datenbanken MEC und ÖKOTOX zeigt, dass die eingeschränkte Datenlage nur für 70 der 131 in deutschen Oberflächgewässern nachgewiesenen Wirkstoffe eine Bewertung der gemessenen Konzentrationen aufgrund von ihrem ökotoxikologischen Wirkpotenzial (MEC/PNEC-Verhältnissen) erlaubt. Für die übrigen 61 nachgewiesenen Arzneiwirkstoffe liegen keine ökotoxikologischen Daten vor. Es ist außerdem davon auszugehen, dass eine Vielzahl weiterer Wirkstoffe mit potenzieller ökotoxikologischer Relevanz in der Umwelt vorkommen, für die aber noch keine Umweltkonzentrationen gemessen wurden. Eine besondere Aufmerksamkeit sollte auf „neue“ Wirkstoffe gelegt werden, für die derzeit noch keine Daten für eine zuverlässige Gefährdungsabschätzung vorliegen, deren zum Teil drastische Zunahme der Verbrauchsmengen aber ein hohes Gefährdungspotenzial erwarten lassen.

In Anbetracht der vorhandenen Datenlage schlagen die Autoren eine Methodik für die Priorisierung von Arzneistoffen vor, die neben dem

- **ökotoxikologischen Wirkpotenzial (MEC_{max}/PNEC ≥ 1)**
- **das Vorkommen in der aquatischen Umwelt (Oberflächengewässer, Grund- und Trinkwasser) und**
- **die Verbrauchsmengen und die Entwicklung der Verbrauchsmengen im Zeitraum 2002 bis 2009**

als weitere Kriterien in der Priorisierung berücksichtigt. Für die Aufnahme in die Liste prioritärer Arzneistoffe muss nur eines der drei Kriterien erfüllt sein, jedoch werden die einzelnen Kriterien unterschiedlich gewichtet.

Als Resultat wurde eine Priorisierung mit **97 Wirkstoffen** erstellt, die in folgende Kategorien gegliedert wurde (Tabelle 19):

- **24 Wirkstoffe** mit hoher Priorität (mit **P** markiert), für die Monitoringergebnisse mit MEC_{max}/PNEC ≥ 1 in Deutschland vorliegen und die damit in mindestens einem Gewässerabschnitt in Deutschland adverse Effekte auf das lokale Ökosystem verursachen.
- **17 Wirkstoffe** mit mittlerer Priorität (mit **(P)** markiert), die in der aquatischen Umwelt (Oberflächengewässer, Grund- und Trinkwasser) in Deutschland nachgewiesen wurden, für die aber keine ökotoxikologischen Daten für eine zuverlässige Gefährdungsabschätzung vorliegen.
- **56 Wirkstoffe** (mit **?** markiert), die verstärkt beobachtet werden sollten, weil die Verbrauchsmengen stark zunehmen und/oder verlässliche Daten zu Umwelt- und Wirkkonzentration fehlen.

Tabelle 19: Priorisierung der Arzneistoffe unter Berücksichtigung des ökotoxikologischen Wirkpotenzials, des Vorkommens in der aquatischen Umwelt (Oberflächengewässer OW, Grundwasser GW, Trinkwasser TW) sowie die Entwicklung der Verbrauchsmengen im Zeitraum 2002 bis 2009. Die Priorisierung wurde anhand der unter Begründung angegebenen Kriterien gewichtet nach Stoffe mit hoher Priorität **P**, Stoffe mit mittlerer Priorität **(P)** und Stoffe **?**, die beobachtet werden sollten, weil die Verbrauchsmengen stark zunehmen und/oder verlässliche Daten zu Umwelt- und Wirkkonzentration fehlen.

Wirkstoff	Umweltbefunde			Ökotoxikologie		Verbrauchsmengen			Priorisierung	Begründung
	OW	GW	TW	PNEC	MEC/PNEC	2009	Entwicklung 2002 - 2009			
	+++ > 1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + < 0,1 µg/l			+++ < 0,1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + 1 - 10 µg/l - > 10 µg/l		[kg]	[kg]	[%]		
Ibuprofen	+++	++	+	-	< 1	782.378	419.424	116	**(P)**	Vorkommen im GW und TW, zunehmende Verbrauchsmengen, kein wirkungsseitiges Risiko
Paracetamol	+++	<BG		+	≥ 1	564.712	-47.165	-8	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Iomeprol	+++	+	+			176.389	76.944	77	**(P)**	Vorkommen im GW und TW, hohe Verbrauchsmengen, aber kein wirkungsseitiges Risiko
Metoprolol	+++	++		+	< 1	153.125	50.515	49	**P**	hohe Konzentrationen im OW und GW, zunehmende Verbrauchsmengen, mittlere PNEC-Werte, MEC/PNEC-Verhältnis nahe 1
Amoxicillin	++	++		+++	≥ 1	141.761	38.009	37	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Acetylcystein	+++					132.069	-23.774	-15	**?**	keine ökotoxikologischen Daten
Mesalazin						96.794	25.802	36	**?**	mittlere Verbrauchsmengen, keine Umwelt- und Ökotoxikologiedaten
Valproinsäure	+					94.896	25.491	37	**?**	mittlere Verbrauchsmengen, keine Umwelt- und Ökotoxikologiedaten
Diclofenac	+++	+++	+	++	≥ 1	91.583	3.271	4	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Gabapentin				-	nb	70.059	49.296	237	**?**	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umweltdaten
Carbamazepin	+++	+++	+	+	≥ 1	64.270	-21.929	-25	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Amidotrizoesäure	+++	+++	++			63.988	-9.107	-12	**(P)**	Vorkommen im GW und TW, hohe Verbrauchsmengen, aber kein wirkungsseitiges Risiko
Valsartan						55.911	40.197	256	**?**	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Desfluran						54.120	27.336	102	**?**	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Levetiracetam						53.353	46.261	652	**?**	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Hydrochlorothiazid						50.914	18.010	55	**?**	mittlere Verbrauchsmengen, keine Umwelt- und Ökotoxikologiedaten

Wirkstoff	Umweltbefunde			Ökotoxikologie		Verbrauchsmengen			Priorisierung	Begründung
	OW	GW	TW	PNEC	MEC/PNEC	2009	Entwicklung 2002 - 2009			
	+++ > 1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + < 0,1 µg/l			+++ < 0,1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + 1 - 10 µg/l - > 10 µg/l		[kg]	[kg]	[%]		
Glutaral				++	nb	47.964	19.751	70	?	mittlere PNEC-Werte, aber keine Umweltdaten
Iopromid	+++	++	+	-	< 1	46.863	-18.352	-28	(P)	Vorkommen im GW und TW, hohe Verbrauchsmengen, aber kein wirkungsseitiges Risiko
Simvastatin	<BG	<BG				42.007	37.936	932	?	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, Ersatz für Bezafibrat und Fenofibrat
Piperacillin	+					39.280	24.806	171	?	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Ökotoxikologiedaten
Sulfamethoxazol	+++	++	+	++	≥ 1	34.948	-9.939	-22	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Clindamycin	+++			+	< 1	34.687	18.148	110	?	hohe Konzentrationen im OW, mittlere PNEC-Werte
Eprosartan						33.702	22.544	202	?	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Ciprofloxacin	+	<BG		+++	≥ 1	32.979	15.796	92	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Tilidin						29.530	11.356	62	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Cefuroximeaxetil						29.507	19.898	207	?	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Sulbactam				-	nb	27.579	20.845	310	?	mittlere und stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umweltdaten
Iohexol	+++	+	+	-	< 1	21.061	7.161	52	(P)	Vorkommen im GW und TW, hohe Verbrauchsmengen, aber kein wirkungsseitiges Risiko
Pantoprazol						20.548	14.378	233	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Iopamidol	+++	+++	++			20.149	-27.456	-58	(P)	Vorkommen im GW und TW, hohe Verbrauchsmengen, aber kein wirkungsseitiges Risiko
Clopidogrel						19.801	8.228	71	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Quetiapin						18.887	16.022	559	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Strontiumranelat						17.503	17.503	150	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Pregabalin						16.447	16.448	208	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten

Wirkstoff	Umweltbefunde			Ökotoxikologie		Verbrauchsmengen			Priorisierung	Begründung
	OW	GW	TW	PNEC	MEC/PNEC	2009	Entwicklung 2002 - 2009			
	+++ > 1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + < 0,1 µg/l			+++ < 0,1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + 1 - 10 µg/l - > 10 µg/l		[kg]	[kg]	[%]		
Sevelamer						15.854	11.210	241	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Acyclovir	++	++				15.728	3.706	31	?	Vorkommen im OW und GW, aber keine ökotoxikologischen Daten
Bezafibrat	+++	+++	+	+	≥ 1	15.439	-14.912	-49	(P)	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial, aber Verbrauch rückläufig
Cefaclor						15.178	5.290	54	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Clarithromycin	++	+	<BG	++	≥ 1	14.917	6.960	87	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Dipyridamol						14.901	14.058	1669	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Naproxen	++	++	++	+	< 1	14.733	6.334	75	P	hohe Konzentrationen im OW, GW und TW, zunehmende Verbrauchsmengen, mittlere PNEC-Werte
Opipramol						12.386	4.573	59	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Venlafaxin						11.924	8.896	294	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Entacapon						11.694	7.580	184	?	geringe, aber steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Tazobactam						11.260	10.459	1306	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Telmisartan						10.665	8.133	321	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Torasemid						10.366	7.664	284	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Ramipril						10.272	8.246	407	?	geringe, aber stark steigende Verbrauchsmengen, keine Umwelt und Ökotoxikologiedaten
Erythromycin	+++	+	<BG	++	≥ 1	9.435	-6.604	-41	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Doxycyclin	+	<BG	<BG	+++	≥ 1	9.198	-965	-9	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Bisoprolol	+++	++				8.196	4.837	144	?	Vorkommen im OW und GW, aber keine ökotoxikologischen Daten
Primidon	+++			++	≥ 1	7.212	-1.745	-19	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Roxithromycin	++	+	<BG	++	≥ 1	5.662	-1.456	-20	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Oxytetracyclin	+++	++	<BG	+	≥ 1	1.725	-156	-8	P	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial

Wirkstoff	Umweltbefunde			Ökotoxikologie		Verbrauchsmengen			Priorisierung	Begründung
	OW	GW	TW	PNEC	MEC/PNEC	2009	Entwicklung 2002 - 2009			
	+++ > 1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + < 0,1 µg/l			+++ < 0,1 µg/l ++ 0,1 - 1 µg/l + 1 - 10 µg/l - > 10 µg/l		[kg]	[kg]	[%]		
Tetracyclin	+++	++	<BG	++	≥ 1	698	-622	-47	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Chlortetracyclin	++	++	<BG	+++	≥ 1	73	-1	-2	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Chloramphenicol	++	<BG	<BG	+++	≥ 1	68	-100	-59	**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Lincomycin	++			+++	≥ 1				**(P)**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial, aber geringe Verbrauchs-mengen
17-alpha-Ethinylestradiol	+	+	+	+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
17-beta-Estradiol	+	+	+	+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
AMDOPH	++	+++	++						**(P)**	hohe Konzentrationen im OW, GW und TW, keine ökotoxikologischen Daten, Berlin-Problem
Clotrimazol	+			+++	≥ 1				**(P)**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial, aber geringe Verbrauchmen-gen
Diazepam	++	+	+	+	< 1				**(P)**	Vorkommen im GW und TW, aber geringe Verbrauchsmengen; mitt-lere PNEC-Werte
Indometacin	++	++	<BG	++	≥ 1				**(P)**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial, aber geringe Verbrauchs-mengen
Iotalaminsäure	++	+	+						**(P)**	Vorkommen im GW und TW, aber geringe Verbrauchsmengen oder Verbrauch rückläufig
Mestranol	++	<BG	<BG	+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Nadolol	++	<BG		+++	≥ 1				**(P)**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial, aber geringe Verbrauchsm.
Norethisteron	++			+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Phenazon	+++	+++	++	-	< 1				**(P)**	Vorkommen im GW und TW, geringe Verbrauchsmengen, kein wir-kungsseitiges Risiko
Propranolol	++	+	<BG	++	≥ 1				**(P)**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial, aber geringe Verbrauchs-mengen
Propyphenazon	++	+++	++	-	< 1				**(P)**	Vorkommen im GW und TW, aber geringe Verbrauchsmengen oder Verbrauch rückläufig
Sulfadimethoxin	+++	<BG		+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Sulfadimidin	+++	+++	<BG	+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial
Tiamulin	++			+++	≥ 1				**P**	wirkungsseitiges Gefährdungspotenzial

7 Vorschläge für eine zukünftige Monitoring-Strategie

Die Untersuchung aller relevanten Wirkstoffe in den verschiedenen Umweltmatrices ist mit der notwendigen zeitlichen Auflösung nicht bundesweit zu bewerkstelligen. Effiziente Strategien, welche Wirkstoffe an welchen Probenahmeorten in welcher Häufigkeit zu untersuchen sind, erfordert - neben einer klaren Vorgabe der Untersuchungsziele - Vorkenntnisse zu den physiko-chemischen Eigenschaften und der dominanten Eintragspfade der zu untersuchenden Wirkstoffe.

Aufbauend auf der im Kapitel 6 abgeleiteten Priorisierung werden im Folgenden Strategien für ein effizientes Monitoring der Oberflächengewässer und der Grundwasserkörper und dem daraus gewonnenem Trinkwasser vorgeschlagen, mit dem Ziel

- belastete Oberflächengewässer zu identifizieren, in denen eine Gefährdung des Ökosystems durch Arzneistoffe nicht ausgeschlossen werden kann und
- Grundwasserkörper und Trinkwassergewinnungsgebiete zu identifizieren, die durch Infiltration belasteter Oberflächengewässer und/oder belasteten Sickerwassers mit Arzneistoffe kontaminiert werden, so dass eine hygienisch-ästhetische Beeinträchtigung des Trinkwassers nicht ausgeschlossen werden kann.

7.1 Monitoringstrategie für Oberflächengewässer

7.1.1 Zu untersuchende Wirkstoffe

Als Ausgangspunkt für die Zusammenstellung der zu untersuchenden Wirkstoffe dient die erarbeitete Priorisierungsliste (Tabelle 16), die Wirkstoffe enthält, die in mindestens einem Gewässerabschnitt in Deutschland in solchen Konzentrationen gemessen wurden, dass adverse Effekte auf das lokale Ökosystem zu befürchten sind (d.h. $MEC_{max}/PNEC \geq 1$). Aufgrund der Tatsache, dass einerseits für eine Vielzahl der nachgewiesenen Arzneiwirkstoffe keine ökotoxikologischen Daten vorliegen und andererseits für eine Vielzahl von Wirkstoffen mit potenzieller ökotoxikologischer Relevanz noch keine Umweltkonzentrationen gemessen wurden, ist diese Liste um weitere Wirkstoffe zu ergänzen. Es wird aus Vorsorgegesichtspunkten vorgeschlagen, die Liste um alle Wirkstoffe zu ergänzen, die zum einen in Konzentrationen über einen Vorsorgewert hinaus gemessen wurden (z.B. entsprechend dem Verbändememorandum mit $MEC_{max} > 0{,}1$ µg/l) und die zum anderen bereits in niedrigen Konzentrationen adverse Effekte auf das Ökosystem verursachen können (z.B. PNEC < 0,1 µg/l). Darüber hinaus wird vorgeschlagen, alle Wirkstoffe aufzunehmen, die bisher im Grundwasser oder Trinkwasser nachgewiesen wurden und damit eine unmittelbare Relevanz für das Schutzgut Trinkwasser gegeben ist.

Die erstellte Wirkstoffliste sollte in regelmäßigen Abständen überarbeitet werden, um auf dem Hintergrund neuer Umweltmessungen und neuer ökotoxikologischer Untersuchungen Wirkstoffe zu ergänzen oder zu streichen. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bildung und Persistenz von Metaboliten sollten ebenfalls regelmäßig berücksichtigt werden. Angaben zur zeitlichen Entwicklung der Herstellungs- und Verbrauchsmengen von Arzneimittel können genutzt werden, um neue, potenziell relevante Wirkstoffe (sog. emerging pollutants) zu identifizieren. Kurzfristige Steigerungen der Verbrauchsmengen (z.B. der im Hinblick auf die Schweinegrippe-Pandemie kurzfristig in großen Mengen hergestellten virostatischen Wirkstoff Oseltamivir (Tamiflu®)), aber auch mittelfristige (z.B. beobachtete Zunahme des

Gebrauchs von Psychopharmaka) und langfristige (z.B. Zunahme des Arzneimittelverbrauchs in einer älter werdenden Gesellschaft) Trends sollten bei der Festlegung der zu untersuchenden Arzneimittel berücksichtigt werden.

Um die Anzahl der zu untersuchenden Wirkstoffe so gering wie möglich zu halten, ist es wünschenswert, für einzelne Wirkstoffgruppen eine Leitsubstanz zu identifizieren, deren stellvertretende Messung ausreicht, um abzuschätzen, welche Höchstkonzentrationen für alle Wirkstoffe dieser Wirkstoffgruppe zu erwarten ist. Eine solche Leitsubstanz kann jedoch nur für eine weitgehend konstante Eintragssituation für einzelne Gewässer abgeleitet werden. Die erstellte Datenbank MEC kann deswegen nur als Anhaltspunkt für die Auswahl geeigneter Leitsubstanzen dienen.

7.1.2 Probenahmestellen

Für die Auswahl geeigneter Probenahmestellen können grafische Informationssysteme (GIS) genutzt werden, um exponierte Gewässerabschnitte zu identifizieren. Anhand von Daten zu mittleren und minimalen Abflüssen der Gewässer, der Lage, Ausbau und Einwohnergleichenwerte von Kläranlagen und der physiko-chemischen Eigenschaften der zu untersuchenden Wirkstoffe (z.B. Abbau in Kläranlage, Abbau/Metabolitenbildung im Gewässer) ist es mit GIS-basierten Modellen prinzipiell möglich, für reale Flussgebiete die Eintragsituation sowie die Verdünnung und Abbau entlang der Fließstrecke zu charakterisieren und besonders gefährdete Gewässerabschnitte für ein verstärktes Monitoring auszuwählen.

Ein derartiger Ansatz wurde kürzlich für das Gewässernetz der Schweiz erfolgreich umgesetzt, um mit Carbamazepin und Diclofenac besonders belastete Gewässerabschnitte zu identifizieren und berechnete PEC-Konzentrationen mit Messwerten abzusichern (Ort *et al.* (2009); Götz (2010)). Als Ergebnis dieser Studie wurde festgestellt, dass die im EMEA-Ansatz (EMEA (2006)) als konservativ angenommene Verdünnung des Kläranlagenablaufs um den Faktor 10 bei Niedrigabfluss in mehreren Gewässern nicht erreicht wird. Ähnliche Untersuchungen wurden im Jahr 2008 von IWW und der RWTH Aachen im Auftrag des Umweltministeriums Nordrhein-Westfalen für das Einzugsgebiet der Ruhr durchgeführt (http://www.umwelt.nrw.de/umwelt/pdf/ abschlussbericht_ruhr.pdf).

7.1.3 Häufigkeit von Probenahmen

Für ein effizientes Monitoring sollte die zeitliche Variabilität der Arzneimittelkonzentrationen im Oberflächengewässer berücksichtigt werden (Stamm *et al.* (2008)). Wirkstoffe, die mit einem zeitlich relativ konstanten Eintrag über den Kläranlagenablauf in die Gewässer eingetragen werden, weisen bei Niedrigabfluss die höchsten Konzentrationen auf, bei Hochwasserereignissen die niedrigsten. Dagegen haben Untersuchungen gezeigt, dass die Konzentrationen von Veterinärarzneimitteln, die durch Bodenerosion nach Gülleaufbringung in Bäche eingetragen werden, bei Starkregen und Hochwasserereignissen stark ansteigen (Stoob *et al.* (2007)). Auch wurden wöchentliche Konzentrationsganglinien für Röntgenkontrastmittel beobachtet, da sie in Krankenhäusern und Arztpraxen vor allem an Werktagen, kaum aber an Wochenende verabreicht werden (Weissbrodt *et al.* (2009)). Die Einnahme von Grippemitteln weist einen jahreszeitlichen Gang auf und steigt in nasskalten Wintermonaten sprunghaft an (Stamm *et al.* (2008)).

Das Monitoring sollte auf die Eintragsdynamik der zu untersuchenden Wirkstoffe ausgerichtet sein und Probenahmen zu Zeiten hoher Einträge und niedriger Abflüsse einschließen. Leider wurde in einer Vielzahl oft nur halbjährlich durchgeführten Messkampagnen diesem Umstand zu wenig Bedeutung beigemessen, so dass in den meisten Publikationen kein Vermerk zur vorherrschenden Abflusssituation dokumentiert ist. Es ist deswegen auch nicht möglich, die erstellte Datenbank MEC hinsichtlich der zeitlichen Variabilität der gemessenen Konzentrationen auszuwerten.

7.2 Monitoringstrategie für Grundwasser und daraus gewonnenem Trinkwasser

7.2.1 Zu untersuchende Wirkstoffe

Durch Infiltration belasteter Oberflächengewässer und/oder belasteten Sickerwassers können Wirkstoffe das Grundwasser und das daraus gewonnene Trinkwasser kontaminieren. Es wird vorgeschlagen, aus der Liste der im Oberflächengewässer zu untersuchenden Wirkstoffe eine Teilmenge abzuleiten, die aufgrund ihrer Eigenschaften eine Gefährdung von Grund- und Trinkwasser erwarten erlassen. Die Auswahl relevanter Wirkstoffe sollte u. a. auf den physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs beruhen, im Grundwasserleiter zurückgehalten zu werden (z.B. Sorptionseigenschaften und Abbaukinetik unter oxischen und anoxischen Bedingungen).

Über den Sickerwasserpfad besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass über auf landwirtschaftlichen Nutzflächen ausgebrachte Wirtschaftsdünger oder Klärschlämme Veterinärpharmaka (über Wirtschaftsdünger), aber auch Humapharmaka (über Klärschlämme) ins Grundwasser eingetragen werden. Die Ergebnisse in der MEC-Datenbank zeigen aber, dass bisher nur vergleichsweise wenig Ergebnisse zum Vorkommen entsprechender Wirkstoffe im Grund- oder Sickerwasser vorliegen. Grundsätzlich geht für das Kompartiment Grundwasser von diesen Wirkstoffen sicher eine geringere Gefährdung aus als für Oberflächengewässer; die vorliegenden Ergebnisse belegen aber, dass ein Eintrag auch nicht generell ausgeschlossen werden kann. Für Grundwasser-Monitoringstrategien wird daher empfohlen, ein Parameterspektrum für Untersuchungen in Abhängigkeit von den lokalen Nutzungsstrukturen (Intensität der landwirtschaftlichen Flächennutzung, insbesondere Anfall von Wirtschaftsdünger bzw. Intensität der landwirtschaftlichen Klärschlammausbringung) zu entwickeln. Nach bisherigem Kenntnisstand kann die Untersuchung auf Veterinärpharmaka auf Antibiotika-Rückstände aus den Gruppen der Tetracycline und Sulfonamide begrenzt werden, die als Leitsubstanzen verstanden werden können. Über eine Ausweitung des Parameterspektrums ist bei eventuellen Positivbefunden zu entscheiden.

7.2.2 Probenahmestellen

Für die Probenahme sollten vor allem exponierte Grundwasserkörper ausgewählt werden. Neben der Gewinnung von Trinkwasser aus Uferfiltrat und Grundwasseranreicherung sollten auch Grundwasserkörper untersucht werden, in die auf natürliche Weise bedeutsame Mengen eines belasteten Oberflächengewässers infiltrieren. Solche Grundwasserkörper können durch Nachweis von Leitsubstanzen ausgewiesen werden, die für ihre mangelnde Retardation im Grundwasserleiter bekannt sind, zum Beispiel ausgewählte Röntgenkontrastmittel.

7.2.3 Häufigkeit der Probenahme

Die Probenahmehäufigkeit sollte an die Aufenthaltszeiten des Grundwassers im Aquifer angepasst werden. Während für exponierten Grundwasserkörpern mit relativ kurzen Aufenthaltszeiten (z.B. Uferfiltrat, Grundwasseranreicherung) eine an das infiltrierende Oberflächengewässer angepasste Beprobung notwendig ist, kann bei langjährigen Fließzeiten im Aquifer die Probenahmehäufigkeit auf mehrjährige Intervalle reduziert werden.

8 Kenntnisdefizite und Forschungsbedarf

Die vorgestellte Literaturrecherche macht deutlich, dass weiterhin erhebliche Kenntnisdefizite vorhanden sind, die eine belastbare Bewertung des Umweltverhaltens und der Umweltauswirkungen einer Vielzahl der in Deutschland verwendeten Wirkstoffe erschweren. Die vorhandenen Kenntnisdefizite konnten seit den wegweisenden Studien von Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) (2003), LANUV NRW (2007) und Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) (2007) graduell, kaum aber substanziell verringert werden. Für die Identifizierung prioritärer Wirkstoffe und die Entwicklung überregionaler Monitoringstrategien sind deswegen weitere konzentrierte Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen notwendig.

8.1 Notwendigkeit einer zeitnahen Veröffentlichung von Arzneistoffverbrauchsmengen

Von besonderer Bedeutung für das rechtzeitige Erkennen von Konzentrationstrends und das Auftreten neuer Arzneistoffe in der aquatischen Umwelt sowie für die schnelle Anpassung von bestehenden Monitoringprogrammen sind Informationen über den Markteintritt neuer Stoffe und über den Ersatz oder die Anwendungsreduzierung älterer Wirkstoffe. Angaben zur zeitlichen Entwicklung der Produktions- und Verbrauchsmengen von Arzneistoffen müssten hierzu von einer zentralen Meldestelle zeitnah erfasst, ausgewertet und veröffentlicht werden, um neue, potenziell wasserrelevante Wirkstoffe identifizieren zu können. Das gilt insbesondere für den Verbrauch von Veterinärpharmaka, zu dem überhaupt keine belastbaren Zahlen vorliegen. Aber auch bezüglich Humanpharmaka müssen kurzfristige Steigerungen der Verbrauchsmengen (z. B. der im Hinblick auf die Schweinegrippe-Pandemie kurzfristig in großen Mengen hergestellten virostatischen Wirkstoff Oseltamivir), aber auch mittelfristige (z. B. beobachtete Zunahme des Gebrauchs von Psychopharmaka) und langfristige Trends (z. B. Zunahme des Arzneimittelverbrauchs in einer älter werdenden Gesellschaft) zeitnah den Umwelt- und Wasserbehörden und den Wasserversorgungsnunternehmen zur Verfügung gestellt werden. Nur so können bestehende Monitroringprogramme für Oberflächengewässer sowie für das Roh- und Trinkwasser zeitnah und zielgerichtet modifiziert werden.

8.2 Ermittlung und Absicherung von ökotoxikologischen Daten

Die vordringlichste Aufgabe wird darin gesehen, die Datenbasis ökotoxikologischer Wirkkonzentrationen – insbesondere hinsichtlich chronischer Wirkdaten – derjenigen Arzneistoffe zu erheben bzw. durch vertiefte Untersuchungen abzusichern, die bereits in der Umwelt nachgewiesen wurden oder für die aufgrund ihrer hohen Verbrauchsmengen eine Umweltrelevanz zu besorgen ist (Wirkstoffe in Tabelle 19). Da Wissenslücken vor allem für verbrauchsstarke sog. Altarzneimittel bestehen, für deren Zulassung noch keine Umweltrisikobewertung erforderlich war, wird von verschiedener Seite (z. B. Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) (2007)) ein europäisches Altarzneimittelprogramm gefordert. Um im Labor gewonnene Wirkkonzentrationen auf reale Umweltmedien übertragen zu können, müssen integrative Konzepte erarbeitet werden, wie die Kombinationseffekte von Stoffgemischen (sowohl bedingt durch das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Arzneistoffe als auch durch das

Vorkommen verschiedener Schadstoffgruppen) erfasst und dabei auch Wirkstoffmetabolite in eine Bewertung einbezogen werden können. Wirkstoffe, die über denselben Wirkmechanismus angreifen, können ggfs. über eine Leitsubstanz bzw. Summenparameter beschrieben werden.

Für eine belastbare Bewertung von Veterinärpharmaka ist neben den nur als Schätzungen vorliegenden Verbrauchsmengen insbesondere die Datenlage der ökotoxikologischen Wirkkonzentrationen für an Wirtschaftsdünger und Boden sorbierten Wirkstoffe unbefriedigend.

8.3 Ermittlung physikochemischer Grundlagendaten zum Umweltverhalten von Arzneistoffen

Die Datenbasis grundlegender physikochemischer Parameter ist für eine Vielzahl relevanter Wirkstoffe zu unsicher, um ihre Mobilität, ihre Persistenz und ihr Bioakkumulationspotenzial in der Umwelt sowie ihr Verhalten bei der Abwasser- und Trinkwasseraufbereitung prognostizieren zu können. Angesichts der zahlreichen zum Teil strukturverwandten Wirkstoffe sind Forschungsanstrengungen verstärkt im Hinblick auf die Entwicklung von quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR) anstelle von rein empirischen Parametern zu unternehmen, die für jeden Wirkstoff separat in Laborversuchen erhoben werden müssen.

Die Elimination von Arzneistoffen im Oberflächengewässer selbst (Photooxidation, mikrobiologischer Abbau, Sorption), im Übergangsbereich Gewässer-Grundwasserleiter (hyporheische Zone) sowie bei der Uferfiltration ist bisher nur ansatzweise erforscht. So werden die Eliminationsraten von einigen Arzneistoffen wesentlich von den vorherrschenden Redoxbedingungen geprägt. Insbesondere um bei bekannten Stoffemissionen (z. B. durch Kläranlagen, Pharmabetriebe) Aussagen zu den erwarteten Umweltkonzentrationen und zu einer möglichen Gefährdung von Trinkwasser, welches aus oberflächenwasserbeeinflussten Ressourcen produziert wird, treffen zu können, sind weitere Untersuchungen zum Verhalten von Wirkstoffen im Gewässer, bei der Exfiltration von Oberflächengewässern und der Interaktion mit angrenzenden Grundwasserleitern dringend geboten.

8.4 Monitoringstrategie und flussgebietsspezifische Gewässergütemodelle

Effiziente Monitoringprogramme von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser und anderer Umweltmatrices sind zur Dokumentation der Belastungssituation unverzichtbar. Wesentliche Empfehlungen zur Auswahl der zu untersuchenden Wirkstoffe, Probenahmestellen und Häufigkeit der Probenahme wurden in der Studie vorgestellt und sollten auf eine Kontinuität der untersuchten Wirkstoffe und Standorte ausgerichtet werden. Es ist zu prüfen, ob Arzneiwirkstoffe in bestehende Monitoringprogramme zur Umsetzung der Wasserrahmenrichtlinie aufgenommen werden sollten.

Trotz umfangreicher Monitoringprogramme ist die bundesweite Untersuchung aller relevanten Wirkstoffe in den verschiedenen Umweltmatrices mit der notwendigen zeitlichen Auflösung nicht zu bewerkstelligen. Zur Erfassung von Belastungsschwerpunkten sind flussgebietsspezifische Gewässergütesimulationsmodelle zu entwickeln, die anhand von Daten u. a. zur Wasserführung, Lage, Ausbau und Einwohnergleichenwerte von Kläranlagen und physikochemischen Eigenschaften der zu untersuchenden Wirkstoffe für jeden Gewässerab-

schnitt mittlere und maximale Umweltkonzentrationen abschätzen können. Die Verwendung von einfachen Modellen ist bereits in ersten Studien in der Schweiz und an der Ruhr unter Beweis gestellt worden (Ort *et al.* (2009), IWW & ISA (2008)), erfordert aber eine individuelle Anpassung an das betrachtete Flusseinzugsgebiet. Derartige Modelle können in einem weiteren Schritt dazu genutzt werden, Strategien zu entwickeln, an welchen Einleitungsquellen technische Maßnahmen effizient und kostengünstig durchgeführt werden können und welche technischen und/oder regulatorischen Maßnahmen zur Erreichung definierter Qualitätsziele umgesetzt werden müssen. Eine wesentliche Grundvoraussetzung für eine seriöse Entwicklung und Anwendung derartiger Modelle ist jedoch ein systematisches Monitoring der relevanten Arzneistoffemissionen durch pharmazeutische Betriebe und durch die abwasserbeseitigungspflichten Wasserverbände. Die diesbezüglichen regulatorischen Vorgaben sind derzeit defizitär.

9 Anhang

Anhang 1: Zusammenstellung der in der Datenbank MEC enthaltenen Wirkstoffe. Die Spalte „MEC für Deutschland?“ gibt an, ob für den Wirkstoff MEC-Daten für Deutschland in der Datenbank vorliegen (**J**a/**N**ein). Die Spalte „Priorisierung“ identifiziert die Wirkstoffe, die in die Priorisierungsliste aufgenommen wurden (Tabelle 19). Die rechten Spalten zeigen, in welchen Matrices der Wirkstoff in Deutschland untersucht wurde. Liegt mindestens ein Positivbefund vor, ist das Feld mit **x** gekennzeichnet. Sind alle Befunde negativ, ist das Feld mit **<BG** gekennzeichnet. Liegen keine MEC-Daten vor, ist das Feld leer. Die in den wässrigen Matrices gemessenem Konzentrationen wurden kategorisiert: **+++** für MEC_{max} > 1 µg/l; **++** für MEC_{max} > 0,1 µg/l l; **+** für MEC_{max} < 0,1 µg/l.

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
10,11-Dihydro-10,11-Dihydroxycarbamazepin	Antiepileptika-Metabolite	J		+++	+++		++	+					
10,11-Dihydro-10,11-epoxycarbamazepin	Antiepileptika-Metabolite	J			+		+	+					
10,11-Dihydrocarbamazepin	Antiepileptika-Metabolite	J		+	+								
16-alpha-Hydroxyestron	Estrogen-Metabolite	J							<BG				
17-alpha-Ethinylestradiol	Estrogene	J	**P**	++	+	+	<BG		+	x			
17-alpha-Ethinylestradiol-3-Methylether	Estrogen-Metabolite	J			<BG								
17-beta-Estradiol	Estrogene	J	**P**	+	+	+	<BG		+	x			
1-Hydroxyibuprofen	Antirheumatika-Metabolite	N											
2-Hydroxyibuprofen	Antirheumatika-Metabolite	J		+++	++								
4-Acetaminoantipyrin	Analgetika-Metabolite	J		+++	+++								
4-Aminoantipyrin	Analgetika	J		++	++								
4-Dimethylaminoantipyrin	Analgetika	J			<BG								
4-Epianhydrotetracyclin	Metabolit?	N											
4-Epichlortetracyclin	Metabolit?	N											
4-Epitetracyclin	Metabolit?	N											
4-Hydroxyantipyrin	Analgetika-Metabolite	J			+++	<BG	<BG						
6-o-Desmethylnaproxen	Analgetika-Metabolite	N											
Abacavir	Virostatika	J		<BG	+								
Abamectin	Antiparasitika	J									x		
Acebutolol	Betablocker	N											
Acetylcystein	Antitussiva/ Expektorantia	J	**?**		+++								
Acetylsalicylsäure	Analgetika	J		+++	++	+			<BG				
Acetyl-Sulfadimidin	Antibiotika-Metabolite	J				+++					x		
Acetylsulfamethoxazol	Antibiotika-Metabolite	J		++	++		<BG	<BG					
Acyclovir	Virostatika	J	**?**	+	++								
Alprazolam	Antidepressiva	N											
Amantadin	Virostatika	J		++									

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
Ambroxol	Broncholytika	J		++	++	<BG	<BG						
AMDOPH	Analgetika-Metabolite	J	**(P)**	++	++	+++			++				
Amino-Flubendazol	?	J				+					x		
Amitriptylin	Antidepressiva	N											
Amoxicillin	Antibiotika	J	**P**	++	++	++							
AMPH	?	J		++	++				+				
Ampicillin	Antibiotika	J		<BG	<BG	<BG							
Anhydro-Erythromycin	Antibiotika-Metabolite	J		+++	++	++	<BG						
Anhydrotetracyclin	Metabolit?	N											
Atenolol	Betablocker	J		+++	++	<BG	<BG			x			
Atorvastatin	Lipidsenker	N											
Azithromycin	Antibiotika	J		++	++	<BG							
Bacitracin	Antibiotika	J			+							x	
Betaxolol	Betablocker	J		++	+	<BG							
Bezafibrat	Lipidsenker	J	**(P)**	+++	+++	+++	++		+	x			
Bisoprolol	Betablocker	J	**?**	+++	+++	++	++			x			
Bromazepam	Anxiolytika	N											
Butalbital	Analgetika	J			+++								
Captopril	ACE-Hemmer	J		+									
Carazolol	Betablocker	J		++	++	<BG							
Carbamazepin	Antiepileptika	J	**P**	+++	+++	+++	++	+	+	x			
Carbamazepin-10OH	Antiepileptika-Metabolite	N											
Carbamazepin-2OH	Antiepileptika-Metabolite	N											
Carbamazepin-3OH	Antiepileptika-Metabolite	N											
Ceftiofur	Antibiotika	N											
Ceftriaxon	Antibiotika	J		<BG	<BG								
Cefuroxim	Antibiotika	J		<BG	<BG								
Celiprolol	Betablocker	J		++									
Chloralhydrat	Hypnotika	J		<BG	<BG								
Chloramphenicol	Antibiotika	J	**P**	++	++	<BG	<BG		<BG				
Chlorfenvinphos	Antiparasitika	N											
Chlortetracyclin	Antibiotika	J	**P**	++	++	++			<BG		x	x	x
Cimetidin	Antiacidika	N											
Ciprofloxacin	Antibiotika	J	**P**	+++	+	<BG				x	x		
Citalopram	Antidepressiva	N											
Clarithromycin	Antibiotika	J	**P**	+++	++	+	<BG		<BG	x			
Clenbuterol	Broncholytika	J		++	++	<BG	<BG						
Clindamycin	Antibiotika	J	**?**	++	+++								
Clofibrinsäure	Lipidsenker-Metabolite	J		+++	+++	+++	+++		++	x			
Clotrimazol	Antimykotika	J	**(P)**		+								
Cloxacillin	Antibiotika	J		<BG	<BG	<BG							
Codein	Morphinderivate	J		++	++	<BG							
Cyclophosphamid	Zytostatika	J		+++	++	<BG	<BG		+		x		
Cypermethrin	Insektizide	N											

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
Danofloxacin	Antibiotika	N											
Dapson	Antibiotika	J			+	<BG							
Demeclocyclin	Antibiotika	N											
Dextropropoxyphen	Analgetika	N											
Diatrizoat (Amidotrizoesäure)	Röntgen-kontrastmittel	J	**(P)**	+++	+++	+++	+++	++	++				
Diazepam	Psycho-pharmaka	J	**(P)**	++	++	+	<BG		+				
Diazinon	Insektizide	N											
Diclofenac	Analgetika	J	**P**	+++	+++	+++	++		+	x			
Dicloxacillin	Antibiotika	J		<BG	<BG	<BG							
Diethylstilbestrol	Estrogene	J			<BG	<BG							
Dihydrocodein	Morphinderivate	J		++	+	<BG							
Diltiazem	Antiarhythmika	N											
Dimethylaminophenazon	Analgetika	J		++	++	+++	+++		<BG				
Diphenhydramin	Antihistaminika	N											
Doxepin	Antidepressiva	J		++									
Doxorubicin	Zytostatika	J									x		
Doxycyclin	Antibiotika	J	**P**	<BG	+	<BG			<BG				
Emamectin	Antiparasitika	N											
Enalapril	Antihypertensiva	N											
Enoxacin	Antibiotika	J			<BG								
Enrofloxacin	Antibiotika	J			+	<BG					x	x	
Erythromycin	Antibiotika	J	**P**	+++	+++	+	<BG		<BG	x			
Estradiol	Estrogene	N											
Estriol	Estrogene	J			<BG	<BG			<BG				
Estron	Estrogene	J		++	+	<BG	<BG		<BG				
Etofibrat	Lipidsenker	J		<BG	<BG	<BG			<BG				
Famotidin	Antihistaminika	N											
Fenchlorphos	Antiparasitika	N											
Fenofibrat	Lipidsenker	J		+++	++	++	<BG		++	x			
Fenofibrinsäure	Lipidsenker-Metabolite	J		+++	++	++			+				
Fenoprofen	Analgetika	J		<BG	+	<BG	<BG		<BG				
Fenoterol	Broncholytika	J		+	+	<BG							
Flavophospholipol	Antibiotika	J										x	
Florfenicol	Antibiotika	N											
Flubendazol	Anthelminthika	J				+					x		
Flucloxacillin	Antibiotika	J		+	<BG								
Flumequin	Antibiotika	N											
Flumethrin	Antiparasitika	N											
Fluorchinolone	Antibiotika (Gruppe)	J		++	+								
Fluoxetin	Antidepressiva	J			<BG								
Fluvoxamin	Antidepressiva	N											
Furazolidon	Antibiotika	J			<BG	<BG							
Furosemid	Diuretika	N											
Fusidinsäure	Antibiotika	N											
Gabapentin	Antikonvulsiva	N	**?**										

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
Gemfibrozil	Lipidsenker	J		+++	++	++	<BG		<BG	x			
Hexestrol	Estrogene	J			<BG	<BG							
Hydrochlorothiazid	Diuretika	N											
Hydrocodon	Morphinderivate	J		++	+	<BG							
Hydroxy-Flubendazol	Metabolit?	J				<BG					x		
Ibuprofen	Analgetika	J	**(P)**	+++	+++	++	++		+	x			
Ifosfamid	Zytostatika	J		+++	++	<BG	<BG		<BG				
Imipenem	Antibiotika	J		<BG	<BG								
Imipramin	Antidepressiva	N											
Indometacin	Analgetika	J	**(P)**	+++	++	++	+		<BG				
Iodipamid	Röntgen-kontrastmittel	J		+++	++	+							
Iohexol	Röntgen-kontrastmittel	J	**(P)**	+++	+++	+		+	+				
Iomeprol	Röntgen-kontrastmittel	J	**(P)**	+++	+++	+	++		+				
Iopamidol	Röntgen-kontrastmittel	J	**(P)**	+++	+++	+++	+++	++	++				
Iopansäure	Röntgen-kontrastmittel	J			++	+							
Iopromid	Röntgen-kontrastmittel	J	**(P)**	+++	+++	++	+	+	+				
Iotalaminsäure	Röntgen-kontrastmittel	J	**(P)**	+++	++	+			+				
Ioxaglinsäure	Röntgen-kontrastmittel	J			+	+							
Ioxitalaminsäure	Röntgen-kontrastmittel	J		++	+	+			<BG				
Isochlortetracyclin	Metabolit?	N											
Ivermectin	Antiparasitika	J							<BG			x	
Josamycin	Antibiotika	N											
Ketoprofen	Analgetika	J		+++	++	+	<BG		<BG	x			
Labetalol	Antihypertensiva	N											
Lamivudine	Virostatika	J		<BG									
Lansoprazol	Antiacidika	N											
Levamisol	Anthelminthika	N											
Lidocain	Anästhetika	J		+++	+								
Lincomycin	Antibiotika	J	**(P)**		++								
Lofepramin	Antidepressiva	N											
Lomefloxacin	Antibiotika	N											
Loratadin	Antihistaminika	N											
Lorazepam	Anxiolytika	N											
Meclocyclin	Antibiotika	J			<BG								
Meclofenaminsäure	Antiphlogistika	J		<BG	<BG								
Medazepam	Sedativa	J		<BG	<BG								
Mefenaminsäure	Antirheumatika	N											
Meprobamat	Anxiolytika	N											
Mestranol	Estrogene	J	**P**	+++	++	<BG	<BG		<BG				
Metformin	Antidiabetika	N											
Methadon	Morphinderivate	J		++									
Methicillin	Antibiotika	J		<BG	<BG	<BG							
Metoprolol	Betablocker	J	**P**	+++	+++	++	+			x			

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
Metronidazol	Antibiotika	J		++	+	<BG							
Mevastatin	Lipidsenker	N											
Mezlocillin	Antibiotika	J		+	+								
Miconazol	Antimykotika	N											
Minocyclin	Antibiotika	N											
Monensin	Antibiotika	J		<BG	<BG	<BG							
Morphin	Morphinderivate	J		+									
N4-Acetyl-Sulfamethazin	Metabolit?	N											
NA873	Metabolit?	J			+	<BG	<BG						
N-Acetyl-4-aminoantipyrin	Analgetika-Metabolite	J		+++	+++								
Nadolol	Betablocker	J	**(P)**	++	++	<BG							
Nafcillin	Antibiotika	J		<BG	<BG	<BG							
Naproxen	Analgetika	J	**P**	+++	++	++	<BG		++	x			
Nevirapine	Virostatika	J		+	+								
N-Formyl-4-aminoantipyrin	Analgetika-Metabolite	J		+++	+++								
Nifedipin	Antihypertensiva	J		+	<BG								
Nordiazepam	Psycho-pharmaka	J		<BG									
Norethisteron	Estrogene	J	**P**		++								
Norfloxacin	Antibiotika	J			<BG								
Norfluoxetin	Antidepressiva-Metabolite	N											
Nystatin	Antimykotika	J		+	<BG								
Ofloxacin	Antibiotika	J		++	+								
o-Hydroxy Atorvastatin	Lipidsenker-Metabolite	N											
Olaquindox	Wachstums-förderer	J										x	
Oleandomycin	Antibiotika	J			<BG	<BG							
Omeprazol	Ulkust-herapeutika	J		<BG	<BG								
Oseltamivir	Virostatika	J		+	+++								
Oseltamivircarbonsäure	Virostatika	J		+	+++								
Oxacillin	Antibiotika	J		+	<BG	<BG							
Oxazepam	Anxiolytika	J		++	++								
Oxolinsäure	Antibiotika	N											
Oxycodon	Morphinderivate	J		<BG									
Oxytetracyclin	Antibiotika	J	**P**	+	+++	++			<BG		x	x	x
Paracetamol	Analgetika	J	**P**	+++	+++	<BG	<BG						
Paroxetin	Antidepressiva	N											
PEMA	Antikonvulsiva-Metabolite	J		++	+		+	+					
Penciclovir	Virostatika	J		<BG	+								
Penicillin G	Antibiotika	J		++	+	<BG							
Penicillin V	Antibiotika	J		++	+	<BG							
Pentobarbital	Barbiturat	J			+++								
Pentoxifyllin	Betablocker	J		+++	++	++	<BG		<BG				
Phenacetin	?	J			<BG								
Phenazon	Analgetika	J	**(P)**	+++	+++	+++	+++		++				

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
Phenobarbital	Antikonvulsiva-Metabolite	J			+++								
Phenylbutazon	Antirheumatika	N											
Phenytoin	Antiepileptika	J		++	+								
p-Hydroxy Atorvastatin	Lipidsenker-Metabolite	N											
Pindolol	Betablocker	J			<BG	<BG							
Piperacillin	Antibiotika	J	**?**	+	+								
Piroxicam	Analgetika	J		<BG	<BG	<BG							
Pravastatin	Lipidsenker	N											
Primidon	Antikonvulsiva	J	**P**	+++	+++		+	+					
Propetamphos	Antiparasitika	N											
Propranolol	Betablocker	J	**(P)**	++	++	+	<BG		<BG	x			
Propyphenazon	Analgetika	J	**(P)**	++	++	+++	+++		++	x			
Ranitidin	Antihistaminika	N											
Ribavirin	Virostatika	J		<BG									
Rifampicin	Antibiotika	N											
Risperidon	Neuroleptika	N											
Ritalinsäure	Pschoparamaka-Metabolite	J			+		+	+					
Ronidazol	Antibiotika	J			<BG	<BG							
Roxithromycin	Antibiotika	J	**P**	+++	++	+	<BG		<BG	x			
Salbutamol	Broncholytika	J		++	++	<BG	<BG						
Salicylsäure	Naturstoffe	J		++	+++	+++							
Salinomycin	Antimykotika	N											
Sarafloxacin	Antibiotika	N											
Secobarbital	Barbiturat	J			++								
Sertralin	Antidepressiva	N											
Simvastatin	Lipidsenker	J	**?**	<BG	<BG	<BG							
Sotalol	Betablocker	J		+++	+++	++	++		<BG	x			
Spiramycin	Antibiotika	J		+	<BG	<BG						x	
Stavudin	Virostatika	J		<BG	+								
Sulfachloropyridazin	Antibiotika	N											
Sulfadiazin	Antibiotika	J			++	+			<BG		x	x	<BG
Sulfadimethoxin	Antibiotika	J	**P**		+++	<BG					x		x
Sulfadimidin	Antibiotika	J	**P**	++	+++	+++	<BG		<BG		x	x	
Sulfadoxin	Antibiotika	J			+	<BG							
Sulfamerazin	Antibiotika	J			+	<BG					x		<BG
Sulfamethazin	Antibiotika	J		++	++	++						x	
Sulfamethizol	Antibiotika	J			<BG								
Sulfamethoxazol	Antibiotika	J	**P**	+++	+++	++	+	+	+	x			<BG
Sulfamethoxypyridazin	Antibiotika	J			<BG								<BG
Sulfanilamid	Antibiotika	N											
Sulfapyridin	Antibiotika	J			++								
Sulfathiazol	Antibiotika	J			+	+					x		<BG
Sulfisoxazol	Antibiotika	J			+								
Sulfonamide	Antibiotika (Gruppe)	J		++	+	+						x	

Wirkstoff	Wirkstoff-gruppe	MEC für Deutschland?	Priorisierung	Kläranlagen-ablauf	Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Uferfiltrat	Rohwasser	Trinkwasser	Klärschlamm	Gülle /Fäzes/Dung	Boden	Sediment
Tamoxifen	Selektiver Estrogenrezeptorrmodulator	N											
Temazepam	Hypnotika	J			+								
Terbutalin	Broncholytika	J		++	+	+	<BG						
Tetracyclin	Antibiotika	J	**P**	+	+++	++			<BG		x	x	<BG
Thiabendazol	Anthelminthika	N											
Thiamphenicol	Antibiotika	N											
Tiamulin	Antibiotika	J	**P**		++								
Timolol	Betablocker	J		+	+	<BG							
Tolfenaminsäure	Antiphlogistika	N											
Tramadol	Analgetika	J		++	+								
Triamteren	Diuretika	J		++	++								
Triclocarban	Desinfektions-mittel	N											
Triclosan	Desinfektions-mittel	J			+								
Trimethoprim	Antibiotika	J		+++	++	++	<BG	<BG	<BG	x	x	x	
Tylosin	Antibiotika	J		+	++	++					x		
Valproinsäure	Antiepileptika	J	**?**	++	+								
Valsartan	Antihypertensiva	N											
Vancomycin	Antibiotika	J		<BG	<BG								
Venlafaxin	Antidepressiva	N											
Verapamil	Antihypertensiva	N											
Vinblastin	Zytostatika	J									x		
Vincristin	Zytostatika	J									x		
Virginiamycin	Antibiotika	J			<BG	<BG						x	
Warfarin	Antikoagulantien	N											
Xylometazolin	Sympa-thomimetika	J			+	<BG	<BG						
Zidovudine	Virostatika	J		++	++								
Zolpidem	Hypnotika	N											

Anhang 2: Berechnete PNEC-Werte für alle 235 Arzneistoffe der Datenbank ÖKOTOX und MEC/PNEC-Verhältnisse für die Schnittmenge von 70 Arzneistoffe, für die sowohl Umweltkonzentrationen in Deutschland wie auch ökotoxikologische Daten vorliegen (nb=nicht bestimmt).

	Wirkstoff	niedrigste Wirkkonzentration	Sicherheitsfaktor	PNEC	$MEC_{max,OGW}$	$MEC_{max,OGW}$/PNEC
		[µg/l]	[-]	[µg/l]	[µg/l]	[-]
PNEC-Werte < 0,1 µg/l	Ivermectin	3,0E-07	10	3,0E-08	nb	nb
	Deltamethrin	1,4E-03	5.000	2,8E-07	nb	nb
	Trenbolon	9,7E-03	25.000	3,9E-07	nb	nb
	Clotrimazol	1,7E-02	25.000	6,8E-07	5,0E-03	7,4E+03
	Equilenin	4,2E-03	1.000	4,2E-06	nb	nb
	Diazinon	2,6E-02	5.000	5,2E-06	nb	nb
	17-beta-Dihydroequilenin	6,0E-04	100	6,0E-06	nb	nb
	Cypermethrin	3,0E-02	5.000	6,0E-06	nb	nb
	Levonorgestrel	8,0E-04	100	8,0E-06	nb	nb
	17-alpha-Ethinylestradiol	1,0E-04	10	1,0E-05	3,8E-02	3,8E+03
	Coumaphos	7,4E-02	5.000	1,5E-05	nb	nb
	17-beta-Estradiol	1,0E-03	50	2,0E-05	2,7E-03	1,4E+02
	Methyltestosteron	1,0E-02	100	1,0E-04	nb	nb
	Spiramycin	5,0E+00	25.000	2,0E-04	0,0E+00	0,0E+00
	Dichlorvos	1,3E+00	5.000	2,5E-04	nb	nb
	Moxidectin	3,0E-02	100	3,0E-04	nb	nb
	Oxprenolol	1,0E+01	25.000	4,0E-04	nb	nb
	Enoxacin	2,9E+00	5.000	5,8E-04	0,0E+00	0,0E+00
	Abamectin	2,2E+01	25.000	8,8E-04	nb	nb
	Benzalkoniumchlorid	2,4E+01	25.000	9,6E-04	nb	nb
	Chlorfenvinphos	1,0E-01	100	1,0E-03	nb	nb
	Fenchlorphos	5,0E+00	5.000	1,0E-03	nb	nb
	Cyclizin	4,0E+01	25.000	1,6E-03	nb	nb
	Propetamphos	8,8E+00	5.000	1,8E-03	nb	nb
	Doramectin	1,9E-01	100	1,9E-03	nb	nb
	Tamoxifen	4,9E+01	25.000	2,0E-03	nb	nb
	Testosteron	4,9E+01	25.000	2,0E-03	nb	nb
	Fadrozol	2,0E+00	1.000	2,0E-03	nb	nb
	Tiamulin	3,0E+00	1.000	3,0E-03	2,0E-01	6,7E+01
	Atorvastatin	8,5E+01	25.000	3,4E-03	nb	nb
	Eprinomectin	4,5E-01	100	4,5E-03	nb	nb
	Benzylpenicillin	6,0E+00	1.000	6,0E-03	nb	nb
	Drospirenon	6,6E-01	100	6,6E-03	nb	nb
	Cyromazin	3,7E+01	5.000	7,4E-03	nb	nb
	Midazolam	2,0E+02	25.000	8,0E-03	nb	nb
	Sulfadimethoxin	4,4E+01	5.000	8,8E-03	1,5E+01	1,7E+03
	Digoxin	1,0E+01	1.000	1,0E-02	nb	nb
	Flutamid	1,0E+01	1.000	1,0E-02	nb	nb
	Thioridazin HCL	3,0E+02	25.000	1,2E-02	nb	nb
	Nicotin	7,0E+01	5.000	1,4E-02	nb	nb

	Wirkstoff	niedrigste Wirk-konzentration	Sicherheits-faktor	PNEC	$MEC_{max,OGW}$	$MEC_{max,OGW}$/PNEC
		[µg/l]	[-]	[µg/l]	[µg/l]	[-]
	Enrofloxacin	1,4E+01	1.000	1,4E-02	1,0E-02	7,0E-01
	Methotrexat	1,5E+01	1.000	1,5E-02	nb	nb
	Sulfadimidin	3,8E+02	25.000	1,5E-02	4,0E+00	2,6E+02
	Amoxicillin	7,8E-01	50	1,6E-02	1,0E-01	6,4E+00
	Lomefloxacin	1,6E+00	100	1,6E-02	nb	nb
	Stenorol	1,8E+01	1.000	1,8E-02	nb	nb
	Chloramphenicol	1,9E+01	1.000	1,9E-02	1,3E-01	7,0E+00
	Flumequin	1,9E+01	1.000	1,9E-02	nb	nb
	Mestranol	5,0E+02	25.000	2,0E-02	1,5E-01	7,5E+00
	Nadolol	1,0E+02	5.000	2,0E-02	1,8E-01	9,0E+00
	Fluticasonpropionat	5,5E+02	25.000	2,2E-02	nb	nb
	Paclitaxel	7,4E+02	25.000	3,0E-02	nb	nb
	Chlortetracyclin	3,0E+01	1.000	3,0E-02	6,9E-01	2,3E+01
	Amitriptylin	7,8E+02	25.000	3,1E-02	nb	nb
	Fluoxetin	3,2E-01	10	3,2E-02	0,0E+00	0,0E+00
	Amitraz	3,5E+01	1.000	3,5E-02	nb	nb
	Ciprofloxacin	1,8E+00	50	3,6E-02	6,0E-02	1,7E+00
	Prochlorperazin	9,3E+02	25.000	3,7E-02	nb	nb
	Neomycin	1,0E+03	25.000	4,0E-02	nb	nb
	Norethisteron	2,2E+02	5.000	4,3E-02	1,0E+00	2,3E+01
	Norfloxacin	5,2E+00	100	5,2E-02	0,0E+00	0,0E+00
	Doxycyclin	5,4E+01	1.000	5,4E-02	7,0E-02	1,3E+00
	Triclosan	6,9E-01	10	6,9E-02	4,1E-03	5,9E-02
	Lincomycin	7,0E+01	1.000	7,0E-02	7,3E-01	1,0E+01
	Streptomycin	7,0E+00	100	7,0E-02	nb	nb
	Robenidin	7,5E+01	1.000	7,5E-02	nb	nb
	Merthiolat (Thimerosal)	2,1E+03	25.000	8,5E-02	nb	nb
PNEC-Werte 0,1 - 1 µg/l	Amlodipin	1,0E+01	100	1,0E-01	nb	nb
	Diclofenac	1,0E+00	10	1,0E-01	3,1E+00	3,1E+01
	Estron	1,0E+01	100	1,0E-01	1,0E-03	1,0E-02
	Propranolol	1,0E+00	10	1,0E-01	5,9E-01	5,9E+00
	Ofloxacin	1,1E+00	10	1,1E-01	6,0E-02	5,3E-01
	Sarafloxacin	1,5E+01	100	1,5E-01	nb	nb
	Dextropropoxyphen	4,2E+03	25.000	1,7E-01	nb	nb
	Orphenadrin	4,3E+03	25.000	1,7E-01	nb	nb
	Chloroquinphosphat	4,4E+03	25.000	1,8E-01	nb	nb
	Acriflavin	5,0E+03	25.000	2,0E-01	nb	nb
	Carvedilol	1,0E+03	5.000	2,0E-01	nb	nb
	Clarithromycin	2,0E+00	10	2,0E-01	9,8E-01	4,9E+00
	Clofibrat	1,0E+01	50	2,0E-01	nb	nb
	Fluorouracil	2,0E+00	10	2,0E-01	nb	nb
	Roxithromycin	1,0E+03	5.000	2,0E-01	5,6E-01	2,8E+00
	Erythromycin	1,0E+01	50	2,1E-01	1,7E+00	8,3E+00
	Oxolinsäure	2,3E+01	100	2,3E-01	nb	nb
	Nifedipin	5,8E+03	25.000	2,3E-01	0,0E+00	0,0E+00
	Indometacin	5,8E+03	25.000	2,3E-01	2,5E-01	1,1E+00

	Wirkstoff	niedrigste Wirk-konzentration	Sicherheits-faktor	PNEC	$MEC_{max,OGW}$	$MEC_{max,OGW}$/PNEC
		[µg/l]	[-]	[µg/l]	[µg/l]	[-]
	Acetaminophen	6,0E+03	25.000	2,4E-01	nb	nb
	Verapamil	6,2E+03	25.000	2,5E-01	nb	nb
	Ceftiofur	2,5E+02	1.000	2,5E-01	nb	nb
	Tetracyclin	2,5E+01	100	2,5E-01	1,3E+00	5,3E+00
	Isosorbiddinitrat	6,6E+03	25.000	2,6E-01	nb	nb
	Nefazodon HCL	7,0E+03	25.000	2,8E-01	nb	nb
	Primidon	1,6E+01	50	3,2E-01	1,1E+00	3,4E+00
	Tramadol	1,6E+01	50	3,2E-01	5,2E-02	1,6E-01
	Tylosin	3,4E+01	100	3,4E-01	2,8E-01	8,2E-01
	Glutaral	3,5E+02	1.000	3,5E-01	nb	nb
	Gentamicin	1,0E+04	25.000	4,0E-01	nb	nb
	Alendronat	5,0E+02	1.000	5,0E-01	nb	nb
	Amopyroquin	1,3E+04	25.000	5,0E-01	nb	nb
	Sulfamethoxazol	5,9E+00	10	5,9E-01	1,1E+00	1,9E+00
	Carazolol	1,5E+04	25.000	5,9E-01	1,1E-01	1,9E-01
	Nisoldipin	3,0E+03	5.000	6,0E-01	nb	nb
	Diethylstilbestrol	6,2E+01	100	6,2E-01	0,0E+00	0,0E+00
	Levofloxacin	3,1E+01	50	6,2E-01	nb	nb
	Naftidrofuryl	2,0E+04	25.000	8,0E-01	nb	nb
	Salmeterol	2,0E+04	25.000	8,0E-01	nb	nb
	Sertralin	9,0E+00	10	9,0E-01	nb	nb
	Secobarbital	2,4E+04	25.000	9,4E-01	1,0E-01	1,1E-01
	Isoniazid	2,4E+04	25.000	9,8E-01	nb	nb
	Amphetaminsulfat	4,9E+03	5.000	9,8E-01	nb	nb
	Bicalutamid	1,0E+03	1.000	1,0E+00	nb	nb
	Paracetamol	1,0E+03	1.000	1,0E+00	3,6E+00	3,6E+00
PNEC-Werte 1 - 10 µg/l	Sulfamethazin	1,0E+03	1.000	1,0E+00	2,2E-01	2,2E-01
	Thiopental	2,6E+04	25.000	1,0E+00	nb	nb
	Oxytetracyclin	5,5E+01	50	1,1E+00	1,3E+00	1,2E+00
	Ondansetron HCL	2,8E+04	25.000	1,1E+00	nb	nb
	Bezafibrat	6,0E+03	5.000	1,2E+00	5,0E+00	4,2E+00
	Risperidon	6,0E+03	5.000	1,2E+00	nb	nb
	Florfenicol	1,3E+02	100	1,3E+00	nb	nb
	Furazolidon	1,3E+03	1.000	1,3E+00	0,0E+00	0,0E+00
	Sulfadiazin	1,4E+02	100	1,4E+00	2,3E-01	1,7E-01
	Nitrofurazon	1,5E+03	1.000	1,5E+00	nb	nb
	Monensin	1,5E+02	100	1,5E+00	0,0E+00	0,0E+00
	Quinacrin HCL	7,7E+03	5.000	1,5E+00	nb	nb
	Furosemid	1,6E+02	100	1,6E+00	nb	nb
	Fenofibrat	8,0E+01	50	1,6E+00	5,5E-01	3,4E-01
	Talinolol	4,1E+04	25.000	1,6E+00	nb	nb
	Diltiazem	8,2E+03	5.000	1,6E+00	nb	nb
	Chinidin	8,3E+03	5.000	1,7E+00	nb	nb
	Valnemulin	2,0E+03	1.000	2,0E+00	nb	nb
	Paroxetin	2,2E+02	100	2,2E+00	nb	nb
	Warfarin	1,2E+04	5.000	2,4E+00	nb	nb

	Wirkstoff	niedrigste Wirk-konzentration	Sicherheits-faktor	PNEC	$MEC_{max,OGW}$	$MEC_{max,OGW}$/PNEC
		[µg/l]	[-]	[µg/l]	[µg/l]	[-]
	Carbamazepin	2,5E+01	10	2,5E+00	6,1E+00	2,4E+00
	Tiludronat-Dinatrium	1,3E+04	5.000	2,7E+00	nb	nb
	Diazepam	2,7E+02	100	2,7E+00	1,4E-01	5,1E-02
	Pentaerythrityltetranitrat	1,5E+04	5.000	2,9E+00	nb	nb
	Ketoprofen	1,6E+04	5.000	3,1E+00	6,1E-01	2,0E-01
	Metoprolol	3,2E+03	1.000	3,2E+00	2,5E+00	7,8E-01
	Naproxen	3,3E+02	100	3,3E+00	9,9E-01	3,0E-01
	Penicillin G	8,5E+04	25.000	3,4E+00	3,0E-03	8,9E-04
	Amobarbital	8,5E+04	25.000	3,4E+00	nb	nb
	Sulfathiazol	8,5E+04	25.000	3,4E+00	1,0E-02	2,9E-03
	Omeprazol	8,8E+04	25.000	3,5E+00	0,0E+00	0,0E+00
	Lansoprazol	1,8E+04	5.000	3,6E+00	nb	nb
	Gemfibrozil	1,9E+04	5.000	3,8E+00	5,1E-01	1,4E-01
	Cefuroxim	1,0E+05	25.000	4,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
	Clindamycin	1,0E+05	25.000	4,0E+00	2,0E+00	5,0E-01
	Cyclosporin	2,0E+04	5.000	4,0E+00	nb	nb
	Nystatin	1,0E+05	25.000	4,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
	Sulfamerazin	1,0E+05	25.000	4,0E+00	1,0E-02	2,5E-03
	Sulfisoxazol	1,0E+05	25.000	4,0E+00	3,0E-02	7,5E-03
	Chloramin T	2,2E+04	5.000	4,4E+00	nb	nb
	Azithromycin	1,2E+05	25.000	4,8E+00	5,8E-01	1,2E-01
	Bacitracin	5,0E+03	1.000	5,0E+00	2,0E-03	4,0E-04
	Olaquindox	5,1E+03	1.000	5,1E+00	nb	nb
	Glyoxal	1,3E+05	25.000	5,3E+00	nb	nb
	Pyrimethamin	5,8E+03	1.000	5,8E+00	nb	nb
	Mecillinam	6,0E+01	10	6,0E+00	nb	nb
	Theophyllin	1,6E+05	25.000	6,2E+00	nb	nb
	Fluvoxamin	3,7E+02	50	7,4E+00	nb	nb
	Citalopram	8,0E+02	100	8,0E+00	nb	nb
	Cladribin	2,3E+05	25.000	9,3E+00	nb	nb
	Dirithromycin	4,8E+04	5.000	9,6E+00	nb	nb
	Pentobarbital	5,0E+04	5.000	9,9E+00	5,4E+00	5,5E-01
	Acetylsalicylsäure	1,0E+03	100	1,0E+01	3,6E-01	3,6E-02
	Budesonid	1,0E+04	1.000	1,0E+01	nb	nb
PNEC-Werte > 10 µg/l	Fenbendazol	1,0E+03	100	1,0E+01	nb	nb
	Atropinsulfat	2,6E+05	25.000	1,0E+01	nb	nb
	Koffein	5,3E+04	5.000	1,1E+01	nb	nb
	Sumatriptan Succinat	2,9E+05	25.000	1,2E+01	nb	nb
	Betaxolol	3,0E+05	25.000	1,2E+01	2,8E-02	2,3E-03
	Sotalol	3,0E+05	25.000	1,2E+01	1,3E+00	1,1E-01
	Etidronsäure	1,3E+03	100	1,3E+01	nb	nb
	Cetrizin	3,3E+05	25.000	1,3E+01	nb	nb
	Capecitabin	1,4E+02	10	1,4E+01	nb	nb
	Tolazolin HCL	3,5E+05	25.000	1,4E+01	nb	nb
	Efrotomycin	1,6E+03	100	1,6E+01	nb	nb
	Milrinon-Lactat	4,1E+05	25.000	1,7E+01	nb	nb

Wirkstoff	niedrigste Wirk-konzentration	Sicherheits-faktor	PNEC	$MEC_{max,OGW}$	$MEC_{max,OGW}$/PNEC
	[µg/l]	[-]	[µg/l]	[µg/l]	[-]
Finasterid	2,0E+04	1.000	2,0E+01	nb	nb
Flumazenil	5,0E+05	25.000	2,0E+01	nb	nb
Metamizol	5,0E+05	25.000	2,0E+01	nb	nb
Pentoxifyllin	1,0E+05	5.000	2,0E+01	6,2E-01	3,1E-02
Phenazon	5,0E+05	25.000	2,0E+01	2,5E+00	1,3E-01
Teflubenzuron	5,0E+05	25.000	2,0E+01	nb	nb
Trimethoprim	1,0E+03	50	2,0E+01	3,9E-01	2,0E-02
Ceftbuten	5,2E+05	25.000	2,1E+01	nb	nb
Lidocain	1,1E+05	5.000	2,1E+01	2,9E-02	1,4E-03
Thiotepa	5,5E+05	25.000	2,2E+01	nb	nb
Clofibrinsäure	2,5E+02	10	2,5E+01	1,8E+00	7,1E-02
Captopril	2,5E+04	1.000	2,5E+01	nb	nb
Cefprozil	6,4E+05	25.000	2,6E+01	nb	nb
Ranitidin	6,5E+05	25.000	2,6E+01	nb	nb
Moexiprilat	8,0E+05	25.000	3,2E+01	nb	nb
Ampicillin	1,6E+05	5.000	3,3E+01	0,0E+00	0,0E+00
Metronidazol	1,8E+03	50	3,6E+01	4,4E-02	1,2E-03
Stavudin	9,8E+05	25.000	3,9E+01	2,9E-03	7,4E-05
Porfimer Natrium	9,9E+05	25.000	4,0E+01	nb	nb
Aprotinin	1,0E+06	25.000	4,0E+01	nb	nb
Didanosin	1,0E+06	25.000	4,1E+01	nb	nb
Gabapentin	1,1E+06	25.000	4,4E+01	nb	nb
Propyphenazon	2,2E+05	5.000	4,4E+01	8,8E-01	2,0E-02
Triclabendazol	4,5E+04	1.000	4,5E+01	nb	nb
Polyvidon-Iod	4,6E+03	100	4,6E+01	nb	nb
Sulfachloropyridazin	2,3E+05	5.000	4,7E+01	nb	nb
Cimetidin	2,7E+05	5.000	5,4E+01	nb	nb
Ketorolac Tromethamin	1,5E+06	25.000	5,9E+01	nb	nb
Ibuprofen	3,0E+03	50	6,0E+01	2,4E+00	4,1E-02
Metformin	6,0E+04	1.000	6,0E+01	nb	nb
Zalcitabin	1,8E+06	25.000	7,2E+01	nb	nb
Famotidin	4,0E+05	5.000	8,0E+01	nb	nb
Aminosidin	1,0E+04	100	1,0E+02	nb	nb
Atenolol	1,0E+03	10	1,0E+02	5,8E-01	5,8E-03
Chlorhexidin	1,0E+04	100	1,0E+02	nb	nb
Loracarbef	1,3E+04	100	1,3E+02	nb	nb
Dorzolamid	7,0E+05	5.000	1,4E+02	nb	nb
Bromazepam	1,6E+04	100	1,6E+02	nb	nb
Famciclovir	8,2E+05	5.000	1,6E+02	nb	nb
Spirapril HCL	9,3E+05	5.000	1,9E+02	nb	nb
Perindopril Erbumin	9,9E+05	5.000	2,0E+02	nb	nb
Acarbose	1,0E+06	5.000	2,0E+02	nb	nb
Cisaprid	1,0E+06	5.000	2,0E+02	nb	nb
Salicylsäure	2,0E+04	100	2,0E+02	4,1E+00	2,1E-02
Salinomycin	2,8E+04	100	2,8E+02	nb	nb
Sulbactam	7,6E+06	25.000	3,1E+02	nb	nb

	Wirkstoff	niedrigste Wirk-konzentration	Sicherheits-faktor	PNEC	$MEC_{max,OGW}$	$MEC_{max,OGW}$/PNEC
		[µg/l]	[-]	[µg/l]	[µg/l]	[-]
	Acebutolol	6,3E+04	100	6,3E+02	nb	nb
	Iohexol	1,0E+05	100	1,0E+03	1,5E+00	1,5E-03
	Apramycin	1,0E+05	100	1,0E+03	nb	nb
	Losartan	1,4E+05	100	1,4E+03	nb	nb
	Ifosfamid	1,0E+05	50	2,0E+03	1,8E-01	9,0E-05
	Allopurinol	6,5E+07	25.000	2,6E+03	nb	nb
	Iopromid	6,8E+04	10	6,8E+03	3,0E+01	4,4E-03
	5-Amino-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methylisophthalamide	9,2E+04	10	9,2E+03	nb	nb
	Cyclophosphamid	9,8E+05	50	2,0E+04	1,0E-01	5,1E-06
	5-Amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid)	3,0E+05	10	3,0E+04	nb	nb
	5-Amino-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophthalamic acid)	3,0E+05	10	3,0E+04	nb	nb

10 Literatur

Abbas, B., Linke, I., Kratz, W. (2000): *Erhebung von Arzneimittelwirkstoffen im Land Brandenburg*. In: Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg), Potsdam.

ABC Laboratories (1997a): *Activated sludge respiration inhibition test with Ro 09-1978*.

ABC Laboratories (1997b): *Acute toxicity of Ro 09-1978 to Selenastrum capricornutum*.

ABC Laboratories (1997c): *Acute toxicity of Ro 09-19178 to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss)*.

ABC Laboratories (1997d): *Static acute toxicity of Ro 09-1978 to Daphnia magna*.

Adam, M., Heberer, T. (2005): *Monitoring und Risikobewertung von Arzneimittelrückständen im aquatischen System Berlins*. Bad Mergentheim.

Adams, C., Asce, M., Wang, Y., Loftin, K., Meyer, M. (2002): *Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes.* Journal of Environmental Engineering, 253-260.

Alder, A. C., Schaffner, C., Majewsky, M., Klasmeier, J., Fenner, K. (2010): *Fate of β-blocker human pharmaceuticals in surface water: Comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland.* Water Research 44, 936-948.

Alexy, R., Kümmerer, K. (2005a): *Antibiotika in der Umwelt.* KA - Abwasser, Abfall 5, 563-571.

Alexy, R., Kümmerer, K. (2005b): *Stoffgemische in der Umwelt: Synergistische Wirkung des Zytostatikum 5-Fluoruracil mit ß-Lactam Antibiotika*. Bad Mergentheim.

Alexy, R., Lange, F. T., Metzinger, M., Wenz, M., Schöll, A., Kümmerer, K. (2004): *Nachweis von Antibiotika-Rückständen im Zulauf, Ablauf, Belebtschlamm, Überschussschlamm bzw. Faulschlamm dreier kommunaler Kläranlagen*.

Alexy, R., Lange, F. T., Metzinger, M., Wenz, M., Sommer, A., Kümmerer, K. (2003a): *Verbrauch und Umweltkonzentrationen von Antibiotika*. Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker, Stade 26.-28. Mai 2003, Tagungsband, 143-147.

Alexy, R., Unger, J., Hüttig, J., Kümmerer, K. (2003b): *Erfassung der Wirkung von Antibiotika auf Bakterien in Kläranlagen in Testsystemen mittels klassischer Methoden sowie Chemotaxonomie und FISH*. Stade.

Allner, B., Schaat, A. (2003): *Einfluss der Verfahrenstechnik auf die Eliminierung ausgewählter Estrogene und Xenostrogene in Kläranlagen - ein BMBF Verbundprojekt.* GWF Wasser Abwasser 144 (4), 292-296.

Andersen, H., Siegrist, H., Halling-Sörensen, B., Ternes, T. A. (2003): *Fate of Estrogens in a municipal sewage treatment plant.* Environ. Sci. Technol. 37 (18), 4021-4026.

Andreozzi, R., Caprio, V., Ciniglia, C., de Champdoré, M., Lo Giudice, R., Zuggato, E. (2004): *Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin.* Environ. Sci. Technol. 38 (24), 6832-6838.

Ankley, G. T., Kahl, M. D., Jensen, K. M., Hornung, M. W., Korte, J. J., Makynen, E. A., Leino, R. L. (2002): *Evaluation of the aromatase inhibitor fadrozole in a short-term reproduction assay with the fathead minnow (Pimephales promelas).* Toxicol. Sci. 67, 121-130.

Anon (1993): *Acute toxicity to bluegill (Lepomis macrochirus) of the test substance ketoralac tromethamine from Radian Corporation in a 96-hr static non-renewal test. Performance for Radian Corporation by AnaltiKEM Environmental Lab, Houston, USA (AnalytiKEM Test Number 01628)*.

Bach, S. (2004): *Effekte von Diclofenac und komplexen Belastungen im Freiland auf die Entwicklung der Bachforelle (Salmo trutta f. fario)*. Diplomarbeit der Fakultät für Biologie, Universität Tübingen.

Backhaus, T., Grimme, L. H. (1999): *The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium Vibrio fischeri.* Chemosphere 38 (14), 3291- 3301.

Backhaus, T., Scholze, M., Grimme, L. H. (2000): *The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium Vibrio fischeri.* Aquat. Toxicol. 49 (1-2), 49-61.

Baldwin, W. S., Milam, D. L., Leblanc, G. A. (1995): *Physiological and biochemical perturbations in Daphnia magma following exposure to the model environmental estrogen diethylstilbestrol.* Environ Toxicol Chem 14 (6), 945-952.

Ballard, B. D., MacKay, A. A. (2005): *Estimating the removal of anthropogenic organic chemicals from raw drinking water by coagulation flocculation.* Journal of environmental engineering, 108-118.

Bantle, J. A., Burton, D. T., Dawson, D. A., Dumont, J. N., Finch, R. A., Fort, D. J., Lindner, G., Rayburn, J. R. (1994): *Fetax interlaboratory validation study: phase II testing.* Environmental Toxicology and Chemistry 13 (10), 1629-1637.

Batchelder, A. R. (1982): *Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in soil systems.* J. Environ. Qual. 11 (4), 675-678.

Baus, C., Sacher, F., Brauch, H. J. (2004): *Oxidation of iodinated X-ray Contrast media in water samples - resultes of laboratory, scale Experiments*. Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.-19.05.2004. Tagungsband, 63-65.

Bayerisches Landesamt für Umwelt (2010): *Projekt "Arzneimittelwirkstoffe und deren Metaboliten: Belastungen des Wasserkreislaufs und Möglichkeiten der Verminderung". Schlussbericht Januar 2010*.

Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU) (2009): *Arzneimittelwirkstoffe und ausgewählte Metaboliten. Untersuchungen in bayerischen Gewässern 2004 - 2008*.

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

Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft (2004): *Arzneimittel in der Umwelt. F+E-Vorhaben 2000-2002. Schlussbericht. Materialien Nr. 114*. München.

Bayley, M., Junge, M., Baatrup, E. (2002): *Exposure of juvenile guppies to three antiandrogens causes demasculinization and a reduced sperm count in adult males.* Aquat. Toxicol. 56, 227-239.

Beausse, J. (2004): *Selcted drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances.* Trends in Analytical Chemistry 23 (10-11), 753-759.

Belfroid, A. C., Leonards, P. (1996): *Effect of ethynyl oestradiol on the development of snails and amphibians*. Washington D. C.

Bendt, T., Pehl, B., Gehrt, A., Rolfs, C. H. (2002): *Antibiotikaresistente Keime in einem Klärwerk - Herkunft und Verbleib.* KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall 49 (1), 49-56.

Bendz, D., Paxens, N. A., Ginn, T. R., Laye, F. J. (2005): *Occurence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment.* Journal of Hazardous materials elsevier 133 (3), 195-204.

Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., Snyder, S. A. (2009): *Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in U.S. Drinking Water.* Environmental Science & Technology 43 (3), 597-603.

Berger, K., Petersen, B., Büning-Pfau, H. (1986): *Persistenz von Gülle-Arzneistoffen in der Nahrungskette.* Archiv für Lebensmittelhygiene 37 (4), 99-102.

Berthold, G., Seel, P., Rückert, H., Toussaint, B., Ternes, T. A. (1998): *Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer*.

Besse J.-P., Garric, J. (2007): *Médicaments à usage humain : risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs*. Cemagref, Lyon.

Bjerregaard, P., Hansen, P. R., Larsen, K. J., Erratico, C., Korsgaard, B., Holbech, H. (2008): *Vitellogenin as a biomarker for estrogenic effects in brown trout. Salmo trutta: laboratory and field investigations.* Environ. Toxicol. Chem. 11, 2387-2396.

Blaise, C., Gagné, F., Eullaffroy, P., Férard, J.-F. (2006): *Ecotoxicity of selected pharmaceuticals of urban origin discharged to the Saint-Lawrence river (Québec, Canada).* A review Braz J Aquat Sci Technol 10 (2), 29-51.

Bloom, R. A., Matheson, J. C. (1993): *Environmental assessment of avermectins by the US food and drug administration.* Veterinary Parasitology 48, 281-294.

Böhm, R. (1996): *Auswirkungen von Rückständen von Antiinfektiva in tierischen Ausscheidungen auf die Güllebehandlung und den Boden.* Dtsch. tierärztl. Wschr. 103 (7), 237-284.

Boxall, A., Greenwood, R. (2010): *Biological Monitoring and endpoints*. In: Roig, B. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment, London, IWA Publishing, 115 - 136.

Boxall, A. B. A., Fogg, L., Baird, D., Telfer, T., Lewis, C., Gravell, A., Boucard, T. (2006a): *Targeted monitoring study for veterinary medicines*. UK Environment Agency, Bristol, UK.

Boxall, A. B. A., Fogg, L. A., Blackwell, P. A., Kay, P., Pemberton, E. J., Croxford (2004): *Veterinary medicines in the environment.* Rev. Environ. Contam. Toxicol. 180, 1-91.

Boxall, A. B. A., Johnson, P., Smith, E. J., Sinclair, C. J., Stutt, E., Levy, L. S. (2006b): *Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants.* J. Agric. Food Chem. 54, 2288 - 2297.

Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W., Halling-Sörensen, B., Tolls, J. (2003): *Are veterinary medicines causing environmental risks?* Environ. Sci. Technol. 37 (15), 286A-294A.

Bozzi, A., Lopez, A., Mascolo, G., Tiravanti, G. (2002): *Pharmaceuticals degradation by UV and UV/H_2O_2 treatments.* Water Science and Technology 2 (2), 19-26.

Brain, R. A., Johnson, D. J., Richards, S. M., Sanderson, H., Sibley, P. K., Solomon, K. R. (2004): *Effects of 25 pharmaceuticals compounds to lemna gibba using a seven-day static-renewal test.* Environ. Toxicol. Chem. 23 (2), 371-382.

Brambilla, G., Civitareale, C., Migliore, L. (1994): *Experimental toxicity and analysis of bacitracin , flumequine and sulphadimethoxine in terrestrial and aquatic organisms as a predictive model for ecosystem damage.* Qumica Analitica 13 (Suppl 1), 73-77.

Brauch, H.-J., Fleig, M., Schmitt, M. (2010): *Wesentliche Ergebnisse aus dem ARW-Untersuchungsprogramm 2009*. In: (ARW), A. R.-W. e. V. (Hrsg.), Jahresbericht 2009, Köln.

Brauch, H. J., Fleig, M., Sacher, F., Kühn, W., Lindner, K. (2001a): *Der Rhein im Jahr 2001*. Karlsruhe / Köln.

Brauch, H. J., Gimbel, R. (2000): *Bewertung ausgewählter trinkwasserrelevanter Schadstoffe*.

Brauch, H. J., Lucas, M., Sacher, F. (2001b): *Vorkommen von Xenobiotika in Schwebstoffen und Sedimenten Baden-Württembergs*. Karlsruhe.

Brauch, H. J., Sacher, F., Denecke, E., Tacke, T. (2000): *Wirksamkeit der Uferfiltration für die Entfernung von polaren organischen Spurenstoffen.* Wasser Abwasser 141 (4), 226-234.

Breidenich, N. (2000): *Bestimmung von sauren und neutralen Arzneimittelwirkstoffen in Wasserproben*.

Bringmann, G., Kühn, R. (1982): *Ergebnisse der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Daphnia magna in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren.* Z. Wasser Abwasser Forsch. 15 (1), 1-6.

Brinke, M., Höss, S., Fink, G., Ternes, T. A., Heininger, P., Traunspurger, W. (2010): *Assessing effects of the pharmaceutical ivermectin on meiobenthic communities using freshwater microcosms.* Aquatic Toxicology.

Broderius, S. J., Kahl, M. D., Hoglund, M. D. (1995): *Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals.* Environ. Toxicol. Chem 9, 1591-1605.

Brooks, B. W., Foran, C. M., Richards, S. M., Weston, J., Turner, P. K., Stanley, J. K. (2003): *Aquatic ecotoxicology of fluoxetine.* Toxicol. Lett. 142, 169-183.

Brooks, B. W., Richards, S. M., Weston, J., Turner, P. K., Stanley, J. K., La Point, T. W., Brain, R. A., Glidewell, E. A., Massengale, A. R. D., Smith, W., Blank, C. L., Solomon, K. R., Slattery, M., Foran, C. M. (2005b): *Aquatic ecotoxicology of fluoxetine: a review of recent research*. In: Dietrich, D., Webb, S., Petry, T. (Hrsg.), Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment, New York, Elsevier.

Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) (2003): *Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse*. Hamburg.

Bundesamt für Umwelt (BAFU) (2009): *Mikroverunreinigungen in den Gewässern. Bewertung und Reduktion der Schadstoffbelastung aus der Siedlungsentwässerung. Umwelt-Wissen Nr. 0917.* Bern, Schweiz.

Burba, P., Geltenpoth, H., Nolte, J. (2003): *Trennverhalten häufig verordneter Arzneimittel an synthetischen und natürlichen Membranen unter Einfluss huminstoffreicher Gewässerkolloide*. Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband, 474-478.

Burkhardt, M. (2007): *Abschwemmung, Verlagerung und Abbau von Sulfadimidin auf gegülltem Grünland*. In: Umwelt, B. L. f. (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 25-36.

Burridge, L. E., Haya, K. (1993): *The lethality of ivermectin, a potential agent for treatment of salmonids against sea lice, to the shrimp Crangon septemspinosa.* Aquaculture 117, 9-14.

Calamari, D., Zuggato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R. (2003): *Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers po and lambro in northen italy.* Environ. Sci. Technol. 37 (7), 1241-1248.

Calleja, M. C., Personne, G., Geladi, P. (1994): *Comparative acute toxicity of the first 50 Multicentre Evaluation of in vitro cytotoxicity chemicals to aquatic non-vertebrates.* Arch Environ Contam Toxicol 26, 69-78.

Calleja, M. C., Persoone, G., Geladi, P. (1993): *The predictive potential of a battery of ecotoxicological tests for human acute toxicity, as evaluated with the first 50 MEIC chemicals.* ATLA 21, 330-349.

Cannavan, A., Coyne, R., Kennedy, D. G., Smith, P. (2000): *Concentration of 22,23-dihydroavermectin B sub(1a) detected in the sediment at an Atlantic salmon farm using orally administered ivermectin to control sea-lice infestation.* Aquaculture 182, 229-240.

Canton, J. H., Vanesch, G. J. (1976): *Short-term toxicity of some feed additives to different freshwater organisms.* Bullentin of Environmental Contamination Toxicology 15, 720-725.

Casey, F. X. M., Simünek, J., Lee, J., Larsen, G. L. H. H. (2005): *Sorption, mobility, and transformation of estrogenic hormnes in Natural soil.* J. Environ. Qual. 34, 1372-1379.

Center for Public Safety Excellence (CPSE) (1999).

Choong, A. M. F., Teo, S. L.-M., Leow, J. L., Koh, H. L., Ho, P. C. L. (2006): *A PRELIMINARY ECOTOXICITY STUDY OF PHARMACEUTICALS IN THE MARINE ENVIRONMENT.* Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 69, 1959-1970.

Christensen, F. M. (1998): *Pharmaceuticals in the environment - a human risk?* Regulatory Toxicology and Pharmacology 28, 212-221.

Christian, T. (2002): *Pharmazeutika*. Dortmund.

Christian, T., Schneider, R. J., Färber, H. A., Skutlarek, D., Goldbach, H. E. (2003a): *Determination of anitibiotic residues in manure, soil, and surface waters.* Acta hydrochim. hydrobiol. 31 (1), 36-44.

Christian, T., Schneider, R. J., Färber, H. A., Skutlarek, D., Goldbach, H. E. (2003b): *Untersuchung zum Vorkommen von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld*. Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband, 455-459.

Cleuvers, M. (2002): *Aquatische Ökotoxikologie ausgewählter Arzneimittel.* UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 14 (2), 85-89.

Cleuvers, M. (2003): *Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects.* Toxicology Letters 142, 185-194.

Cleuvers, M. (2004): *Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac ibuprofen, naproxen, and acetylsalicyl acid.* Ecotoxicology and Environmental Safety 59, 309 - 315.

Cleuvers, M. (2005): *Initial risk assessment for three (beta)-blockers food in the aquatic environment.* Chemosphere 59 (2), 199-205.

Coats, J. R., Metcalfe, C., Lu, P. Y., Brown, D. D., Williams, J. F., Hanssen, L. G. (1976): *Model ecosystem evaluations of the environmental impacts of the veterinary drugs phenothiazine, sulfametazine, clopidol and diethylstibestrol.* Environ Health Perspect 1, 167-197.

Colucci, M. S., Topp, E. (2001): *Persistence of estrogenic hormones in agricultural soils: II. 17 alpha-ethynylestradiol.* J. Environ. Qual. 30, 2077-2080.

Coyne, R., Hiney, M., O'Connor, B., Kerry, J., Cazabon, D., Smith, P. (1994): *Concentration and persistence of oxytetracycline in sediments under a marine salmon farm.* Aquaculture 123, 31-42.

Craig, A. *Ivermectin: how it could affect dung beetles.* http://www.esb.utexas.edu/nrm2001/dogdoo/Ivermectin(Allison)/Ivermectin.htm.

Danish EPA (2000): *Environmental fate and occurrence of veterinary medicinal product in Denmark*.

Davies, I. M., Gillibrand, P. A., McHenery, J. G., Rae, G. H. (1998): *Environmental risk of ivermectin to sediment dwelling organisms.* Aquaculture 163 (1-2), 29-46.

Davies, I. M., McHenry, J. G., Rae, G. H. (1997): *Environmental risk from dissolved ivermectin to marine organisms.* Aquaculture 158, 263 - 275.

Dawson, D. A., Bantle, J. A. (1987): *Development of a reconstituted water medium abnd preliminary validation of the frog embryo teratogenesis assay - Xenopus (FETAX).* J Appl Toxicol 7, 237-244.

De Liguoro, M., Cibin, V., Capolongo, F., Halling-Sörensen, B., Montesissa, C. (2003): *Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf-farming: evaluation of transfer to manure and soil.* Chemsophere (52), 203-212.

De Young, D. J., Bantle, J. A., Hull, M. A., Burks, S. L. (1996): *Differences in sensitivity to developmental toxicants as seen in Xenopus and Pimephales promelas embryos.* Bullentin of Environmental Contamination Toxicology 56 (1), 143-150.

DeYoung, D. J., Bantle, J. A., Hull, M. A., Burks, S. L. (1996): *Differences in sensitivity to developmental toxicants as seen in Xenopus and Pimephales embryos.* Bull Environ Contam Toxicol 56, 143-150.

Di Delupis, G. D., macri, A., Civitareale, C., Migliore, L. (1992): *Antibiotics of zootechnical use: effects of acute high and low dose contamination on Daphnia magna Straus.* Aquat. Toxicol. 22, 53 - 60.

Diaz-Cruz, M. S., López de Alda, J., Baceló, D. (2003): *Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soil, sediments and sludge.* Trends in Analytical Chemistry 22 (6), 340-351.

Doherty, W. M., Stewart, N. P., Cobb, R. M., Keiran, P. J. (1994): *In-vitro comparison of the larvicidal activity of moxidectin and abamectin against Onthophagus gazella (Coleoptera: Scarabaeidae) and Haematobia irritans exigua (Dipteria: Muscidae).* J Austr Entomol Soc 33, 71-74.

Doll, T. E., Frimmel, F. H. (2003): *Verhalten von Carbamazepin, Clofibrinsäure, Iomeprol und Iopromid in der Umwelt - Fotochemischer Abbau mittels simulierter solarer UV-Strahlung.* Vom Wasser 100, 99-110.

Doyle, C. J., Lim, R. P. (2002): *The effect of 17ß-estradiol on the gonopodial develeopment and sexual activity of Gambusia holbrooki.* Environmental Toxicology and Chemistry 21 (12), 2719 - 2724.

Drewes, J. E., Heberer, T., Reddersen, K. (2002): *Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse.* Water Science and Technology 46 (3), 73-80.

Dsikowitzky, L., Schwarzbauer, J., Kronimus, A., Littke, R. (2004a): *The anthropogenic contribution to the organic load of the Lippe river(Germany). Part I: qualitative characterisation of low-molecular weight organic compounds.* Chemosphere 57, 1275-1288.

Dsikowitzky, L., Schwarzbauer, J., Littke, R. (2004b): *The anthropogenic contribution to the organic load of the Lippe river (Germany). Part II: quantification of specific organic contaminations.* Chemosphere 57, 1289-1300.

Dzialowski, E. M., Turner, P. K., Brooks, B. W. (2006): *Physiological and reproductive effects of beta adrenergic receptor antagonists in Daphnia magna.* Arch Environ Contam Toxicol 50 (4), 503-510.

Egeler, P., Gilberg, D., Fink, G., Duis, K. (2010): *Chronic toxicity of ivermectin to the benthic invertebrates Chironomus riparius and Lumbriculus variegatus.* J Soils Sediment 10, 368-376.

Egeler, P., Seck, C. (2008): *5-Fluorouracil: A study on the toxicity to early-life stages of Danio rerio (zebrafish). ECT 08AZ1FV, 07.04.100*. Flörsheim/Main (DE) and Battelle (UK), Ongar (UK).

Eguchi, K., Nagase, H., Ozawa, M., Endoh, Y. S., Goto, K., Hirata, K., Miyamoto, K., Yoshimura, H. (2004): *Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae.* Chemosphere 57 (11), 1733-1738.

Emblidge, J. P., DeLorenzo, M. E. (2006): *Preliminary risk assessment of the lipid-regulating pharmaceutical clofibric acid, for three estuarine species.* Environmental Research 100, 216-226.

EMEA (2001): *Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organisms (non-GMO) containing medical products for human use. CPMP/SWP/447/00 draft corr*. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), Committee for proprietary medicinal products (CPMP), London.

EMEA (2005): *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II*. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), 1-39.

EMEA (2006): *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*. European Medicines Agency (EMEA).

Escher, B., Bramaz, N., Lienert, J., Neuwoehner, J., Straub , J. O. (2010): *Mixture toxicity of the antiviral drug tamiflu® (oseltamivir ethylester) and its acitve metabolite oseltamivir acid.* Aquat. Toxicol. 96, 194-202.

Escher, B. I., Bramaz, N., Richter, M., Lienert, J. (2006): *Comparative ecotoxicological hazard assessment of beta-blockers and their human metabolites using a mode-of-action based test battery and a QSAR approach.* Environ. Sci. Technol. 40, 7402-7408.

European Commission (2003): *Technical Guidance Document on Risk Assessment - Part II*. In: Instiute for Health and Consumer Protection (Hrsg.).

Färber, H. A., Skutlarek, D., Exner, M. (2001): *Untersuchung von Krankenhausabwässern eines Universitätsklinikums, von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika*.

Farré, M., Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu, L., Vilanova, M., Barcelo, D. (2001): *Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatrography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with Vibrio fischeri.* Journal of Chromatography A 938 (1-2), 187-197.

FDA-CDER (1996): *Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments.*

Fenske, M., Van Aerle, R., Brack, S., Tyler, C. R., Segner, H. (2001): *Development and validation of a homologous zebrafish (Danio rerio Hamilton-Buchanan) vitellogenin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and its application for studies on estrogenic chemicals.* Comp. Biochem. Physiol. C 129 (217-232).

Fent, K., Weston, A. A., Caminada, D. (2006): *Ecotoxicology of human pharmaceuticals.* Aquatic Toxicology 76 (2), 122-159.

Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxeus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. (2004): *Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?* Environ. Toxicol. Chem. 23, 1344 - 1354.

Ferrari, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. (2003): *Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac.* Ecotoxicol. Environ. Saf. 55, 359-370.

Ferreira, C. S. G., Nunes, B. A., de Melo Henriques-Almeida, J. M., Guilhermino, U. (2007): *Acute toxicity of oxytetracycline and flourfenicol to the microalgae Tetraselmis chuii and to the crustacean Artemia parthenogenetica.* Ecotoxicology and Environmental Safety 67, 452-458.

Fincher, G. T. (1992): *Injectable ivermectin for cattle: effects on some dung-inhabiting insects.* Environ. Entomology 21 (4), 871-876.

Flaherty, C. M., Dodson, S. I. (2005): *Effects of pharmaceuticals on Daphnia survival, growth, and reproduction.* Chemospere 61, 200-207.

Floate, K. D., Fox, A. S. (1999): *Indirect effects of ivermectin residues across trophic levels: Musca domestica (Diptera: Muscidae) and Muscidifurax zaraptor (Hymenoptera: Pteromalidae).* Bulletin of Entomological Research 89, 225-229.

Fong, P. P. (1998): *Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors.* Biol Bull 194, 143-149.

Fong, P. P., Huminski, P. T., D'Urso, L. M. (1998): *Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (Sphaerium striatinum) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs).* Exper Zool 280, 260-264

Foran, C. M., Bennett, E. R., Benson, W. H. (2000): *Developmental evaluation of a potential non-steroidal estrogen triclosan.* Mar Environ Res. 50 (153-156).

Foran, C. M., Weston, J., Slattery, M., Brooks, B. W., Huggett, D. B. (2004): *Reproductive assessment of Japanese medaka (Oryzias latipes) following a four-week fluoxetine (SSRI) exposure.* Arch Environ Contam Toxicol 46, 511-517.

Fraysse, B., Garric, J. (2005): *Prediction and experimental validation of acute toxicity of β-blockers in Ceriodaphnia dubia.* Environmental Toxicology and Chemistry 24 (10), 2470-2476.

Friedrich, H., Ries, T., Hannich, C. B. (2005): *Kommunale Kläranlagen als Eintragspfad für organische Spurenschadstoffe in die aquatische Umwelt.* KA - Abwasser, Abfall 52 (3), 279-293.

Fründ, H. C., Schlösser, A., Westendarp, H. (2000): *Effects of tetracycline on the soil microflora determined with microtiter plates and respiration measurement.* Mitteilgn. Dtsch. Bodenkundl. Gesellsch. 93, 244-247.

Fujioka, J. (2002): *Effects of hormone treatments and temperature on sex-reversal of Nigorobuna carassius grandoculis.* Fish Sci. 68, 889-893.

FWR (1992): *Effects of trace organisms on fish*. Foundation of Water Research, Marlow (Bucks.), UK (October 1992 FR/D 008).

Gans, O., Sattelberger, R., Scharf, S. (2002): *Ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe in Zu- und Abläufen kommunaler österreichischer Kläranlagen.* Vom Wasser 98, 165-176.

Garric, J., Ferrari, B., Fraysse, B., Mons, R., Vollat, B. (2006): *Effects of some human pharmaceutical on freshwater organisms [Impact de médicaments à usage humain sur les organismes aquatiques d'eau douce].* Environnement, Risques et Sante 5 (4), 290-295.

Garric, J., Vollat, B., FDuis, K., Pérry, A. R. R., Junker, T., Ramil, M., Fink, G., Ternes, T. A. (2007): *Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran Daphnia magna and the green alga Pseudokirchnerellia subcapitata.* Chemosphere 69, 903 - 910.

Gartiser, S., Brinker, L., Erbe, T., Kümmerer, K., Willmund, R. (1996): *Belastung von Krankenhausabwasser mit gefährlichen Stoffen im Sinne § 7a WHG.* Acta hydrochim. hydrobiol. 24 (2), 90-97.

Gavalchin, J., Katz, S. E. (1994): *The Persistence of faecal-borne antibiotics in soil.* Journal of AOAC international 77 (2), 481-485.

Gebhardt, W. (2003): *Essener Tagung diskutiert WRRL-Umsetzung und Membrantechnik.* Wasser, Luft und Boden 7-8, 26-29.

Giger, W. (2005): *Antibiotikarückstände in Abwasser und Gewässern.* Gwa 1, 17-23.

Glauner, T., Peschke, R., Abbt-Braun, G., Frimmel, F. H. (2005): *Identifizierung von Kanalleckagen durch den Nachweis iodierter Röntgenkontrastmittel im Grundwasser*. Bad Mergentheim.

Gledhill, W. E., Feijtel, T. C. J. (1992): *Environmental properties and safety assessment of organic phosphonates used for detergent and water treatment*. In: de Oude, N. T. (Hrsg.), Detergents - Handbook of environmental chemistry (Part F: Anthropogenic compounds), New York, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.

Göbel, A. (2004): *Occurrence and fate of sulfonamide and macrolide antimicrobials in wastwater treatment*. Doktorarbeit ETH Zürich.

Göbel, A., Thomsen, A., McArdell, C. S., Alder, A. C., Giger, W., Theiß, N., Löffler, D., Ternes, T. A. (2005a): *Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge.* J. Chromatogr. A 1085, 179-189.

Göbel, A., Thomsen, A., McArdell, C. S., Joss, A., Giger, W. (2005b): *Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment.* Environ. Sci. Technol. 39, 3981-3989.

Golet, E. M., Alder, A. C., Giger, W. (2002): *Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland.* Environ. Sci. Technol. 36 (17), 3645-3651.

Golet, E. M., Alder, A. C., Hartmann, A., Ternes, T. A., Giger, W. (2001): *Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection.* Anal. Chem. 73 (15), 3632-3638.

Golet, E. M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A. C., Giger, W. (2003): *Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil.* Environ. Sci. Technol. 37 (15), 3243-3249.

Gomez, J., Mendez, R., Lem, J. M. (1996): *The effect of antibiotics on nitrification processes.* Applied Biochemistry and Biotechnology 57/58, 869-876.

Götz, C. W. (2010): *Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser. Kombination von Expositions- und ökotoxikologischen Effektdaten.* GWA (7), 575-585.

Götz, C. W., Stamm, C., Fenner, K., Singer, H., Scharer, M., Hollender, J. (2010): *Targeting aquatic microcontaminants for monitoring: exposure categorization and application to the Swiss situation.* Environmental Science and Pollution Research 17 (2), 341-354.

Gover, J., Strong, L. (1996): *Effects of ingestion of dung containing ivermectin on aspects of behaviour in the fly neomyia cornicina.* Physiological Entomology 21, 51-58.

Grant, A., Briggs, A. D. (1998): *Toxicity of ivermetcin to estuarine and marine invertebrates.* Mar. Pollut. Bull. 36, 540 - 541.

Grote, M. (2004): *Anwendung von Flüssig- und Festmembransystemen zur Stoffbilanzierung und Behandlung Pharmaka-belasteter Wässer*. Paderborn.

Grote, M., Haciosmanoglu, B., Nolte, D., Geltenpoth, H., Kuhlmann, B., Zullei-Seibert, N. (2005): *Studie zur Anwendbarkeit von Flüssig- und Festmembranen in der Wasseranalytik zur Bestimmung von Pharmaka*. Bad Mergentheim.

Gunn, A., Sadd, J. W. (1994): *The effect of ivermectin on the survival, behaviour and cocoon production of the earthworm eisenia fetida.* Pedobiologia 38 (4), 327-333.

Gust, M., Buronfosse, T., Giamberini, L., Ramil, M., Mons, R., Garric, J. (2009): *Effects of fluoxetine on the reproduction of two prosobranch molluscs: Potamopyrgus antipodarum and Valvata piscinalis.* Environ Pollut 157, 423-429.

Haberer, K., Ternes, T. A. (1996): *Bedeutung von wasserwerksgängigen Metaboliten für die Trinkwasserversorgung.* GWF Wasser Abwasser 137 (10), 573-578.

Haller, M. Y., Müller, S. R., McArdell, C. S., Alder, A. C., Suter, M. J. F. (2002): *Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography- mass spectrometry.* J Chromatogr A 952, 111 - 120.

Halley, B. A., Jacob, T. A., Lu, A. Y. H. (1989a): *The environmental impact of the use of ivermectin: environmental effects and fate.* Chemosphere 18 (7-8), 1543-1563.

Halley, B. A., Nessel, R. J., Lu, A. Y. H., Roncalli, R. A. (1989b): *The environmental safety of ivermectin: an overview.* Chemosphere 18 (7-8), 1565-1572.

Halling-Sörensen, B. (2000): *Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming.* Chemosphere 40, 731-739.

Halling-Sörensen, B., Holten Lützhoft, H.-C., Andersen, H. R., Ingerslev, F. (2000): *Environmental risk assessment of antibiotics: comparision of mecillinam,*

trimethoprim and ciprofloxacin. Journal of Antimicrobiol Chemotherapy 46 (S1), 53-58.

Halling-Sörensen, B., Jacobsen, A. M., Jensen, J., Sengelöv, G., Vaclavik, E., Ingerslev, F. (2005): *Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: a field-scale study in southern denmark.* Environ. Toxicology and Chemistray 24 (4), 802-810.

Halling-Sörensen, B., Jensen, J., Tjörnelund, J., Montforts, M. H. M. M. (2001): *Worst-case estimations of predicted environmental soil concentrations (PEC) of selected veterinary antibiotics and residues used in danish agriculture*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmacenticals in the environment, Heidelberg, Springer Verlag Berlin, 143-157.

Halling-Sörensen, B., Lykkeberg, A., Ingerslev, F., Blackwell, P. A., Tjörnelund, J. (2003): *Characterisation of the abiotic degradation pathways of oxytetracyclines in soil interstitial water using LC-MS-MS.* Chemosphere 50, 1331-1342.

Halling-Sörensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lutzhoft, H. C. H., Jorgensen, S. E. (1998): *Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review.* Chemosphere 36 (2), 357-394.

Halling-Sörensen, B., Sengelöv, G., Tjörnelund, J. (2002): *Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria.* Arch. Environ. Contam. Toxicol. 42, 263-271.

Hamscher, G., Höper, H. (2007): *Tierarzneimittel in Boden, Sicker- und Grundwasser: Langzeituntersuchungen an Dauerbeobachtungsflächen in Niedersachsen 2000 - 2006*. In: Umwelt, B. L. f. (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 61 - 82.

Hamscher, G., Mohring, S. A. I., Knobloch, A., Eberle, N., Nau, H., Nolte, I., Simon, D. (2010): *Determination of Drug Residues in Urine of Dogs Receiving Anti-Cancer Chemotherapy by Liquid Chrornatography-Electrosprry lonization - Tandem il4ass Spectrometry: lslhere An Environrnental or Occupational Risk?* Journal of Analytical Toxicology 34 (4), 142-148.

Hamscher, G., Pawelzick, H., Höper, H., Nau, H. (2005a): *Tierarzneimittel in Böden - eine Grundwassergefährdung?* In: Umweltbundesamt (Hrsg), UBA-Texte 29/05.

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.

Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Höper, H., Nau, H. (2005b): *Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure.* Environmental Toxicology and Chemistry 24 (4), 861-868.

Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Sczesny, S., Nau, H., Hartung, J. (2003): *Antibiotics in Dust Originating from a Pig-Fattening Farm: A New Source of Health Hazard for Farmers?* Environmental Health Perspectives 111 (13), 1590 - 1594.

Hamscher, G., Prieß, B., Nau, H. (2006): *Untersuchung von Teichwässern und -sedimenten in niedersächsischen Aquakulturen im Sommer 2005 auf Sulfonamide und Tetracycline.* Archive für Lebensmittelhygiene 57 (7/8), 97-101.

Hamscher, G., Sczesny, S., Abu-Qare, A., Höper, H., Nau, H. (2000): *Stoffe mit pharmakologischer Wirkung einschließlich hormonell aktiver Substanzen in der Umwelt: Nachweis von Tetracyclinen in güllegedüngten Boden.* Dtsch. tierärztl. Wschr. 107 (8), 293-348.

Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., Nau, H. (2002): *Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry.* Anal. Chem. 74 (7), 1509-1518.

Hamscher, G., Sczesny, S., Nau, H. (2001): *Tetracycline and chlortetracycline residues in soil fertilized with liquid manure*.

Han, G. H., Hur, H. G., Kim, S. D. (2006): *Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to Daphnia magna.* Environmental Toxicology and Chemistry 25 (1), 265-271.

Hanisch, B., Abbas, B., Kratz (2002a): *Gefährdungspotential für die aquatische Lebensgemeinschaft - Ein Bewertungsansatz*.

Hanisch, B., Abbas, B., Kratz, W. (2002b): *Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte*. 0948-0838; Frankfurt (Oder).

Hanisch, B., Abbas, B., Kratz, W., Schüürmann, G. (2004): *Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem.* UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 16 (4), 223-238.

Hansen, P. D., Dizer, H., Hock, B., McMaster, M., Blaise, C. (1998): *Vitellogenin - a biomarker for endocrine disruptors.* Trends in Analytical Chemistry 17 (7), 448-451.

Hartmann, A., Alder, A. C., Koller, T., Widmer, R. M. (1998): *Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater.* Environ Toxicology and Chemistray 17 (3), 377-382.

Heberer, T. (2002a): *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data.* Toxicology Letters 131 (1-2), 5-17.

Heberer, T. (2002b): *Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water.* Journal of Hydrology 266 (3-4), 175-189.

Heberer, T., Feldmann, D., Reddersen, K., Altmann, H. J., Zimmermann, T. (2001a): *Removal of pharmaceutical residues and other persistent organics from municipal sewage and surface water applying membrane filtration.* Water Resources update 120, 18-29.

Heberer, T., Stan, H. J. (1998): *Arzneimittelrückstände im aquatischen System.* Wasser & Boden 50 (4), 20-25.

Heberer, T., Verstreten, I. M., Meyer, M. T., Mechlinski, A., Reddersen, K. (2001b): *Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration - preliminary results from investigations in germany and the united states.* Water Resources update 120, 4-17.

Helmreich, B. (2001): *Endokrin wirksame Stoffe in aquatischen Systemen.* Wasser & Boden 53 (1+2), 4-9.

Hempel, H., Scheffczyk, A., Schallnass, H. J., Lumaret, J. P., Alvinerie, M., Rombke, J. (2006): *Toxicity of four veterinary parasiticides on larvae of the dung beetle Aphodius constans in the laboratory.* Environmental Toxicology and Chemistry 25 (12), 3155-3163.

Henkelmann, G. (2007): *Chlortetracyclin und Sulfadiazin im Boden - Feld- und Lysimeterversuche*. In: Bayerisches Landesamt für Umwelt (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 105 - 114.

Henry, T. B., Black, M. C. (2008): *Acute and chronic toxicity of fluoxetine (selective serotonin reuptake inhibitor) in western mosquitofish.* Archives of Environmental Contamination and Toxicology 54, 325-330.

Henry, T. B., Kwon, J. W., Armbrust, K. L., Black, M. C. (2004): *Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in Ceriodaphnia dubia.* Environ. Toxicol. Chem. 23, 2229-2233.

Henschel, K. P., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A. (1997): *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals.* Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 220-225.

Herd, R. P., Sams, R. A., Ashcraft, S. M. (1996): *Persistence of ivermectin in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on formulation.* Int J Parasit 26, 1087-1093.

Hernando, M. D., Petrovic, M., Fernández-Alba, A. R., Barcelo, D. (2004): *Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β-blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples.* Journal of Chromatography A 1046, 133-140.

Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie (HLUG) (2009): *Arzneimittel in südhessischen Fließgewässern 2007 / 2008 und 2009.* http://www.hlug.de/medien/wasser/arzneimittel/index.htm.

Hickmann, S. (2007): *Bewertungskonzept für Tierarzneimittel und Fallbeispiele*. In: Bayerisches Landesamt für Umwelt (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 189 - 219.

Hirsch, R. (1998): *Antibiotika in der Umwelt*.

Hirsch, R., Ternes, T. A., Haberer, K., Kratz, K. L. (1996): *Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt.* Vom Wasser 87, 263-274.

Hirsch, R., Ternes, T. A., Haberer, K., Kratz, K. L. (1999): *Occurrence of antibiotics in aquatic environment.* The Science of the Total Environment 225, 109-118.

Hirsch, R., Ternes, T. A., Haberer, K., Mehlich, A., Ballwanz, F., Kratz, K. L. (1998): *Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography - electrospray tandem mass spectrometry.* J. of Chromatography 815, 213-223.

Holbech, H., Kinnberg, K., Petersen, G. I., Jackson, P., Hylland, K., Norrgren, L., Bjerregaard, P. (2006): *Detection of endocrine disrupters: evaluation of a Fish Sexual Development Test (FSDT).* Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol 144, 57-66.

Holm, J. V., Rügge, K., Bjerg, P. L., Christensen, T. H. (1995): *Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfil (grindsted, Denmark).* Environ. Sci. Technol. 29 (5), 1415-1420.

Holten-Lützhoft, H. C., Halling-Sorensen, B., Jorgensen, S. E. (1998): *Algal testing of antibiotics applied in Danish fish farming. SETAC-Europe 8th Annual Meeting 14th-18th April 1998, Bordeaux (Abstract 4I/004)*.

Holter, P., Strong, L., Wall, R., Wardhaugh, K., Herd, R. (1994): *Viewpoint. Effects of ivermectin on pastureland ecology.* The veterinary record, 211-213.

Höper, H., Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Schäfer, W., Nau, H. (2003): *Occurrence and fate of tetracyclines and sulfonamides in soils fertilized with animal manure*. Dresden.

Höper, H., Kues, J., Nau, H., Hamscher, G. (2002): *Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden.* Bodenschutz 4, 141-148.

Höper, H., Schäfer, W., Hamscher, G. (2007): *Zur Verlagerung von Tierarzneimittelwirkstoffen mit dem Sickerwasser - Ergebnisse aus Feldlysimeterversuchen*. In: Bayerisches Landesamt für Umwelt (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 83 - 104.

Hu, D. F., Coats, J. R. (2009): *Laboratory evaluation of mobility and sorption for the veterinary antibiotic, tylosin, in agricultural soils.* Journal of Environmental Monitoring 11 (9), 1634-1638.

Hübener, R., Dornberger, K., Zielke, R., Gräfe, U. (1992): *Abbau von Cyclosporin A durch Bodenmikroorganismen.* UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 4 (4), 227-230.

Huber, M. M., Canonica, S., Park, G.-Y., von Gunten, U. (2003): *Oxidation of Pharmaceuticals during Ozonation and Advanced Oxidation Processes.* Environmental Science & Technology 37 (5), 1016-1024.

Huber, M. M., Göbel, A., Joss, A., Herrmann, N., Löffler, D., McArdell, C. S., Ried, A., Siegrist, H., Ternes, T. A., von Gunten, U. (2005): *Oxidation of Pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study.* Environ. Sci. Technol. 39, 4290-4299.

Huggett, D. B., Brooks, B. W., Peterson, B., Foran, C. M., Schlenk, D. (2002): *Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms.* Arch Environ Contam Toxicol 43, 229-235.

Hughes, J. S. (1973): *Acute toxicity of thirty chemicals to stripped bass (Morone saxatilis)*. Presented at the Western Association of State Game and Fish Commissioners in Salt Lake City, Utah, July 19973.

Huschek, G., Krengel, D. (2003): *Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG*. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Umweltforschungsplan des Bundesminsteriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit; Forschungsbericht 200 67 401.

Hutchinson, T., Pounds, N. A., Hampel, M., Williams, T. D. (1999): *Life-cycle studies with marine copepods (Tisbe battagliai) exposed to 20-hydroxyecdysone and diethylstilbestrol.* Environmental Toxicology and Chemistry 18, 2914-2920.

Hutchinson, T. H., Yokota, H., Hagino, H., Ozato, K. (2003): *Development of fish tests for endocrine disruptors.* Pure Appl. Chem 75, 2343 - 2353.

Huysman, F., van Rentergheim, B., Verstraete, W. (1993): *Antibiotic resistant sulphite-reducing Clostridia in soil and groundwater as indicator of manuring practices.* Water, Air and Soil Pollution 69, 243-255.

IMS Health AG (2002): *Chemical Country Profile Germany 2000-2001*, elektronische Datenbank.

Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Parrella, A., Previtera, L., M., R. (2005a): *Ecotoxicity of naproxen and its phototranformation products.* Sci Total Environ 348, 93 - 101.

Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A. (2005b): *Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms.* Science of the Total Environment 346, 87-98.

Ivashechkin, P. (2005): *Literaturauswertung zum Vorkommen gefährlicher Stoffe im Abwasser und in Gewässern*. In: Institut für Siedlungswasserwirtschaft (Hrsg), Aachen.

IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser & ISA Institut für Siedlungswasserwirtschaft der RWTH Aachen (2008): Senkung des Anteils organischer Spurenstoffe in der Ruhr durch zusätzliche Behandlungsstufen auf kommunalen Kläranlagen – Güte- und Kostenbetrachtungen; http://www.umwelt.nrw.de/umwelt/pdf/abschlussbericht_ruhr.pdf

Jagnow, G. (1977): *Mikrobieller Abbau der Futtermittelantibiotica Zink-Bacitracin, Flavophospholipol, Spiramycin und von Tetracyclin in feucht gelagerten und in mit Boden vermischten Hühnerkot*.

Jensen, J., Diao, X., Hansen, A. D. (2009): *Single- and two-species tests to study effects of the anthelmintics ivermectin and morantel, and the coccidiostatic monensin on soil invertebrates.* Environ Toxicol Chem 28, 316-323.

Jensen, J., Krogh, P. H., Sverdrup, L. E. (2003): *Effects of the antibacterial agents tiamulin, olanquindox and metronidazole and the anthelmintic ivermectin on the soil invertebrate species Folsomia fimetaria (Collembola) and Enchytraeus crypticus (Enchytraeidae).* Chemosphere 50, 437 - 443.

Jergentz, S., Goth, M., Seck, C. (2009): *Fluorouracil: a study on the chronic toxicity to Daphnia magna according to the OECD Guideline 211*. Flörsheim/Main (DE) and Battelle (UK), Ongar (UK).

Jjemba, P. K. (2002): *The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosoilds on plants grown on arable land: a review.* Agriculture ecosystems & Environment 93, 267-278.

Jobling, S., Casey, D., Rodgers-Gray, T., Oehlmann, J., Schulte-Oehlmann, U., Pawlowski, S., Baunbeck, T., Turner, A. P., Tyler, C. R. (2003): *Comparative responses of molluscs and fish to environmental estrogens and an estrogenic effluent.* Aquatic Toxicology 65 (2), 205-220.

Jobling, S., Sheahan, D., Osborne, J. A., Matthiessen, M., Sumpter, J. P. (1996): *Inhibition of testicular growth in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals.* Environmental Toxicology and Chemistry 15 (2), 194 - 202.

Johnson, S. K. (1976): *Twenty-four hour toxicity tests of six chemicals to mysis larvae of Penaeus setiferus. Texas A and M University Extension, Disease Laboratory (Publication No. FDDL-S8)*.

Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., Lester, J. N. (2002): *Aquatic environmental assessment of the top 25 english prescription pharmaceuticals.* Wat. Res. 36, 5013-5033.

Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., N., L. J. (2007): *Ecotoxicity of pharamceuticals*. In: Barcelo, P. a. (Hrsg.), Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier B. V., 387 - 424.

Joss, A., Alder, A., Huber, M., Göbel, A., von Gunten, U., Keller, E, McArdell, C. S., Ternes, T. A., Siegrist, H. (2004a): *Abbau von Mikroverunreinigungen in der kommunalen Abwsserreinigung*. In: V. S. A. Fortbildungskurs (Hrsg).

Joss, A., Andersen, H., Ternes, T., Richle, P. R., Siegrist, H. (2004b): *Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: consequences for plant optimization.* Environ. Sci. Technol. 38, 3047-3055.

Joss, A., Keller, E., Alder, A. C., Göbel, A., McArdell, C. S., Ternes, T., Siegrist, H. (2005): *Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment.* Wat. Res. 39, 3139-3152.

Jung, J., Kim, Y., Kim, J., Jeong, D. H., Choi, K. (2008): *Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in Daphnia magna.* Ecotoxicol 17 (1), 37-45.

Junker, T., Seck, C. (2009): *5-Fluorouracil: a study on the toxicity to blue-green algae (Anabaena flos-aquae)*. Flörsheim/Main (DE) and Battelle (UK), Ongar (UK).

Kaiser, T., Schwarz, W., Frost, M., Pestemer, W. (1998): *Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe*. Berlin.

Kalsch, W. (1999): *Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide.* The Science of the Total Environment 225, 143-153.

Kay, P., Blackwell, P. A., Boxal, B. A. (2004): *Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil.* Environmental Toxicology and Chemistry 23 (5), 1136-1144.

Kilmartin, J., Cazabon, D., Smith, P. (1996): *Investigations of the toxicity of ivermectin for salmonids.* B Eur Assoc Fish Pat 17, 58 - 61.

Kim, Y., Choi, K., Jung, J. Y., Park, S., Kim, P. G. (2007): *Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea.* Environment International 33, 370-375.

Klein-Goedicke, J. (2005): *Arzneimitteleinsatz in der intensiven Tierhaltung*. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Arzneimittel in der Umwelt. Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt, 65 - 69.

Knacker, T., Liebig, M., Moltmann, J. F. (2008): *Comparison of Prospective and Retrospective Environmental Risk Assessments of HUman Pharmaceuticals*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment, Berlin Heidelberg, 387-391.

Knacker, T., Moltmann, J. F., Liebig, M. (2006): *Environmental risk assessment*. In: Ternes, T., Joss, A. (Hrsg.), Human pharmaceuticals, hormones and fragrances - a challenge for urban water management, London, New York, IWA-Publishing.

Knobloch, A., Mohring, S. A. I., Eberle, N., Nolte, I., Hamscher, G., Simon, D. (2010): *Cytotoxic Drug Residues in Urine of Dogs Receiving Anticancer Chemotherapy.* J Vet Intern Med 24 (384-390).

Knoll/BASF (1995): *Pharmaceutical safety data sheet (Issue/Revision 06/04/94)*. Nottingham, UK.

Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., Buxton, H. T. (2002): *Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999−2000: A National Reconnaissance.* Environmental Science & Technology 36 (6), 1202-1211.

Kools, S. A. E., Moltmann, J. F., Knacker, T. (2008): *Estimating the use of veterinary medicines in the European union.* Regulatory Toxicology and Pharmacology 50, 59–65.

Kopf, W. (1997): *Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen.* Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie 50, 82 - 101.

Köpf, W. (1995): *Effects of endocrine substances in bioassays with aquatic organisms*.

Kratz, W., Abbas, B., Linke, I. (2000): *Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt*. Potsdam.

Kratz, W., Linke, I. (2000): *Tierarzneimittel in der Umwelt*. 0948-0838; Potsdam.

Krogh, K. A., Jensen, G. G., Schneider, M. K., Fenner, K., Halling-Sörensen, B. (2009): *Anaylsis of the dissipation kinetics of ivermetcin at different temperatures and in four different soils.* Chemosphere 75, 1097 - 1104.

Kroker, R. (1983): *Aspekte zur Ausscheidung antimikrobiell wirksamer Substanzen nach der chemotherapeutischen Behandlung von Nutztieren.* Wissenschaft und Umwelt 4, 305-309.

Kues, J., Höper, H., Hamscher, G., Sczesny, S., Nau, H. (2001): *Gehalte von Tierarzneimitteln in Wirtschaftsdüngern, Eintrag in Böden und Abbauverhalten*.

Kues, J. W., Höper, H., Pawelzick, H. T., Pluquet, E., Hamscher, G. (2004): *Einträge potentieller Schadstoffe in den Boden über Wirtschaftsdünger. Wirkung auf Bodenorganismen und Verlagerung*. Berlin.

Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K. D., A., W. (1989): *Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to Daphnia magna.* Wat. Res. 23 (4), 495 - 499.

Kümmerer, K. (2000): *Abbau von Arzneimitteln in Testsystemen und Möglichkeiten zur Emissionsreduktion*. In: Schriftenreihe Wasserforschung (Hrsg), Freiburg.

Kümmerer, K. (2003): *Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt. Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika, ihr Vorkommen im Abwasser und ihr möglicher Einfluss auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen. Identifizierung von Risikofeldern*.

Kümmerer, K. (2004a): *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. 2nd ed., Heidelberg, New York, Springer.

Kümmerer, K. (2004b): *Resistence in the environment.* Journal of Antimicrobiol Chemotherapy 54, 311-320.

Kümmerer, K., Al-Ahmad, A. (1997): *Biodegradability of the Anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent.* Acta hydrochim. hydrobiol. 25 (4), 166-172.

Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Bertram, B., Weißler, M. (2000a): *Biodegradability of antineoplatic compounds in sceening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry.* Chemosphere 40, 767-773.

Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V. (2000b): *Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in simple test.* Chemosphere 40, 701-710.

Kümmerer, K., Alexy, R., Hüttig, J., Schöll, A. (2004a): *Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria.* Wat. Res. 28, 2111-2116.

Kümmerer, K., Alexy, R., Schöll, A., Lange, F. T., Knacker, T., Gartiser, S., Beimfohr, C., Theis, W., Weihs, C. (2004b): *Antibiotika in der aquatischen Umwelt, Teil2: Wirkung und Risikoabschätzung*.

Kunst, S. (2002): *Endokrin wirksame Substanzen in Kläranlagen - Vorkommen, Verbleib und Wirkung.* KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall 49 (11), 1572-1577.

Kunst, S., Ternes, T., Wenzel, A. (2002): *Endokrin wirksame Substanzen und Arzneimittelreste in Abwasser, Klärschlamm und Gülle: Metabolismus, Abbauverhalten und Folgen für das Ökosystem.* KTBL Schrift 404, 131-146.

Kurschat, R. (2004): *Organischen Mikroverunreinigungen im Rhein auf der Spur.* Wasser, Luft und Boden 3-4, 20-21.

Küster, A., Alder, A. C., Escher, B. I., Duis, K., Fenner, K., Garric, J., Hutchinson, T. H., Lapen, D. R., Pery, A., Römbke, J., Snape, J., Ternes, T., Topp, E., Wehrhan, A., Knacker, T. (2009): *Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals in the European Union: A Case Study with the β-Blocker Atenolol.* Integrated Environmental Assessment and Management 6 (1), 514-523.

Kuwabara, K., Nakamura, A., Kashimoto, T. (1980): *Effect of petroleum oil, pesticides, pCBs and other environmental contaminants on the hatchability of Artemia salina dry eggs.* Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 25 (1), 69-74.

Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010a): *Datenbank des landesweiten Gewässerüberwachungssystems (GÜS)*, elektronische Datenbank.

Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010b): *Ergebnisse aus der intensivierten zeitnahen Gewässer-/Alarmüberwachung (INGO)*, elektronische Datenbank.

Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010c): *Hydrologisches Grundlagen-Informationssystem Grundwasser (HYGRIS-C)*, elektronische Datenbank.

Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (2010d): *Trinkwasserdatenbank (ZTEIS)*, elektronische Datenbank.

Landesamt für Umweltschutz Sachsen-Anhalt, Landesbetrieb für Hochwasserschutz und Wasserwirtschaft Sachsen-Anhalt (2006): *2. Bericht zum Sondermessprogramm Arzneistoffe im Grundwasser, in Fließgewässern und in Zu- und Abläufen von kommunalen Kläranlagen des Landes Sachsen-Anhalt (Zeitraum 2004 bis 2005)*. Halle.

Landesbetrieb für Hochwasserschutz und Wasserwirtschaft Sachsen-Anhalt, Landesamt für Umweltschutz Sachsen-Anhalt (2010): *3. Bericht zum Messprogramm Arzneistoffe im Grundwasser, in Fließgewässern und in Zu- und Abläufen von kommunalen Kläranlagen des Landes Sachsen-Anhalt (2006 bis 2007)*. Magdeburg.

Landesumweltamt Brandenburg (2002): *Umweltdaten aus Brandenburg Bericht 2002 des Landesumweltamtes*. Potsdam.

Lange, A., Katsu, Y., Ichikawa, R., Paull, R., Chidgey, G. C., Coe, T. S., Iguchi, T., Tyler, C. R. (2008): *Altered sexual development in roach (Rutilus rutilus) exposed to environmental concentrations of the pharmaceutical 17alpha-ethinylestradiol and associated expression dynamics of aromatases and estrogen receptors.* Toxicol. Sci. 106, 113 - 123.

Lange, A., Paull, G. C., Coe, T. S., Katsu, Y., Urushitani, H., Iguchi, T., Tyler, C. (2009): *Sexual reprogramming and estrogenic sensitization in wild fish exposed to ethinylestradiol.* Environ. Sci. Technol. 43, 1219-1225.

Länge, R., Dietrich, D. (2002): *Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances - conceptual considerations.* Toxicology Letters 131, 97-104.

Länge, R., Hutchinson, T. H., Croudace, C. P., Siegmund, F., Schweinfurth, H., Hampe, P., Panter, G. H., Sumpter, J. P. (2001): *Effects of the synethic estrogen 17 alpha-ethinylestradiol on the life-cycle of the fathead minnow (Pimephales promelas).* Environ. Toxicol. Chem. 20, 1216-1227.

Länge, R., Schweisfurth, H., Croudace, C. P., Panther, G. (1997): *Growth and reproduction of fathead minnow (Pimephales promelas) exposed to the synthethic steroid hormone ethynylestradiol in al life cyle test (abstract)*. Amsterdam.

Länge, R., Steger-Hartmann, T. (2005): *Umweltrisikobewertung von Arzneimittelwirkstoffen: Beispiele aus der Praxis eines Herstellers*. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Dessau, 203-226.

Langhammer, J. P., Büning-Pfaue, H., Winkelmann, J., Körner, E. (1988): *Chemotherapeutika-Rückstände und Resistenzverhalten bei der Bestandsbehandlung von Sauen post partum.* Tierärztl. Umschau 43, 375 - 382.

LANUV NRW (2007): *Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie*. In: Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen (MUNLV NRW), Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (LANUV NRW) (Hrsg).

Lanzky, P. F., Halling-Sörensen, B. (1997): *The toxic effect of antibiotic metronidazole on aquatic organisms.* Chemospere 35 (11), 2553 - 2561.

Liebig, M. (2005): *Untersuchung zu Umweltrisikoabschätzungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte*. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Fachbereich Biologie und Informatik, Frankfurt am Main.

Liebig, M., Egeler, P., Oehlmann, J., Knacker, T. (2005): *Bioaccumulation of 14C-17α-ethinylestradiol by the oligochaete Lumbriculus variegatus in artificial sediment.* Chemosphere 59, 271-280.

Liebig, M., Fernandez, A. A., Blübaum-Gronau, E., Boxall, A., Brinke, M., Carbonell, G., Egeler, P., Fenner, K., Fernandez, C., Fink, G., Garric, J., Halling-Sørensen, B., Knacker, T., Krogh, K. A., Küster, A., Löffler, D., Angel, M., Cots, P., Pope, L., Prasse, C., Römbke, J., Rönnefahrt, I., Schneider, M. K., Schweitzer, N., Tarazona, J. V., Ternes, T. A., Traunspurger, W., Wehrhan, A., Duisy, K. (2010): *Environmental Risk Assessment of Ivermectin: A Case Study.* Integrated Environmental Assessment and Management 6 (1), 567 - 587.

Liebisch, A. (1996): *Parasitenbekämpfung und ihre Auswirkungen auf die Umwelt.* Dtsch. tierärztl. Wschr. 103 (7), 268-273.

Lilienblum, W., Bülow, W., Herbst, V., Jandel, B., Müller, K. (1998): *Endokrin Wirksame Schadstoffe (EWS) und pharmakologisch wirksame Stoffe in aquatischen Bereichen Niedersachsens*. Hildesheim.

Lilius, H., Hastbacka, T., Isomaa, B. (1995): *A comparison of the toxicity of 30 reference chemicals to Daphnia magna and Daphnia pulex.* Environmental Toxicology and Chemistry 14, 2085-2088.

Lilius, H., Isomaa, B., Holmström, T. (1994): *A comparison of the toxicity of 50 reference chemicals to freshly isolated rainbow trout hepatocytes an Dapnhia magna.* Aquat. Toxicol. 30, 47 - 60.

Lindberg, R. H., Wennberg, P., Johnson, M. I., Tysklind, M., Andersson, B. A. V. (2005): *Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden.* Environ. Sci. Technol. 39 (10), 3421-3429.

Linke, I., Kratz, W. (2001): *Tierarzneimittel in der Umwelt*. 0948-0838; Potsdam.

Lister, A., Regan, C., Van Zwol, J., Van der Kraak, G. J. (2009): *Inhibition of egg prodction in zebrafish by fluoxetine and municipal effluents: a mechanistic perspective.* Aquat. Toxicol. 95, 320-329.

Löffler, D., Römbke, J., Meller, M., Ternes, T. A. (2005): *Environmental Fate of Pharmaceuticals in Water/Sediment Systems.* Environmental Science & Technology 39 (14), 5209-5218.

Loke, M. L., Ingerslev, F., Halling-Sörensen, B., Tjörnelund, J. (2000): *Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography.* Chemosphere 40, 759-765.

Lopes, C., Charles, S., Vollat, B., Garric, J. (2009): *Toxicity og Ivermectin on cladocerans: comparison of toxic effects on Daphnia and Ceriodaphnia species.* Environ. Toxicol. Chem. 28, 2160 - 2166.

Lumaret, J. P., Alvinerie, M., Hempel, H., Schallnass, H.-J., Claret, D., Römbke, J. (2007): *New screening test to predict the potential impact of ivermectin-contaminated cattle dung on dung beetles.* Vet Res 38, 15 - 24.

Macrì, A., Sbardella, E. (1984): *Toxicological evaluation of nitrofurazone and furazolidone on Selenastrum capricornutum, Daphnia magna and Musca domestica.* Ecotoxicol. Environ Safety 8, 105-115.

Marengo, J. R., Kok, R. A., O'Brien, K., Velagaleti, R. R., Stamms, J. M. (1997): *Aerobic biodegradation of (14C)-sarafloxacin hydrochloride in soil.* Environ. Toxicology and Chemistray 16 (3), 462-471.

Marking, L., Howe, G. E., Crowther, J. R. (1988): *Toxicity of erythromycin, oxytetracline and tetracycline administered to Lake Trout in water baths, by injection or by feeling.* The Progessive Fish-Culturist 50, 197-201.

Marques, C. R., Abrantes, N., Goncalves, F. (2004a): *Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans. I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid.* Environ. Toxicol. 19, 518 - 526.

Marques, C. R., Abrantes, N., Goncalves, F. (2004b): *Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans. I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid metabolites.* Environ. Toxicol. 19, 527 - 540.

Matamoros, V., Bayona, J. M. (2006): *Elimination of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Subsurface Flow Constructed Wetlands.* Environmental Science & Technology 40 (18), 5811-5816.

Matha, V., Weiser, J. (1988): *Molluscicidal effect of ivermectin on Biomphalaria glabrata.* Journal of Invertebrate Pathology 52 (2), 354-355.

Mathes, M. (1997): *Entscheidend ist, was hinten raus kommt! Rückstände von Tierarzneimitteln in Böden.* Politische Ökologie (Soderheft 10), 91-94.

McClellan, K., Halden, R. U. (2010): *Pharmaceuticals and personal care products in archived U.S. biosolids from the 2001 EPA national sewage sludge survey.* Water Research 44, 658-668.

McHenery, J. G., Turrell, W. R., Munro, A. L. S. (1992): *Control of the use of the insecticide dichlorvos in Atlantic salmon farming*. In: Michel, C., Alderman, D. J. (Hrsg.), Office Internatl. des Epizooties, Paris.

McKinnon, M. B., Kaiser, K. L. E. (1993): *The desktop computer spreadsheet as a scientific database and powerful research tool.* Chemosphere 27, 1159-1169.

Meisenheimer, M., Ternes, T. A. (2000): *Verfahren zur Bestimmung der Antiepileptika Carbamazepin und Primidon in Wasser mittels GC/MS nach Derivatisierung.* Vom Wasser 94, 203-213.

Metcalfe, C. D., Alder, A. C., Halling-Sørenson, B., Krogh, K., Fenner, K., Larsbo, M., Straub , J. O., Ternes, T. A., Topp, E., Lapen, D. R., Boxall, A. B. A. (2008): *Exposure Assessment Methods for Veterinary and Human-Use Medicines in the Environment: PEC vs. MEC Comparisons*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks, 3rd ed., Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 147-171.

Metzger, J. W., Schneider, C., Schulerer, S., Spengler, P., Körner, W., Bolz, U., Kuch, B., Brauch, H. J., Lange, F. T., Sacher, F. (2002): *Bestimmung endokrin wirksamer Substanzen und Pharmaka in der aquatischen Umwelt*.

Migliore, L., Brambilla, G., Grassitellis, A., Di Delupis, G. D. (1993): *Toxicity and bioaccumulation of sulphadimethoxine in Artemia (Crustacea, Anostraca).* Int. J Salt Lake Res 2 (2), 141-152.

Migliore, L., Civitareale, C., Brambilla, G., Di Delupis, G. D. (1997): *Toxicity of several important agricultural antibiotics to Artemia.* Wat. Res. 31 (7), 1801-1806.

Minagh, E., Hernan, R., O'Rourke, K., Lyng, F. M., Davoren, M. (2009): *Aquatic ecotoxicity of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline hydrochloride in a battery of freshwater test species.* Ecotoxicology and Environmental Safety 72, 434-440.

Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (2003): *Untersuchungen zum Eintrag und zur Elimination von gefährlichen Stoffen in kommunalen Kläranlagen Teil 1*.

Möhle, E., Horvath, S., Merz, W., Metzger, J. W. (1999): *Bestimmung von schwer abbaubaren organischen Verbindungen im Abwasser - Identifizierung von Arzneimittelrückständen.* Vom Wasser 92, 207-223.

Mons, M. N., Hoogenboom, A. C., Noij, T. H. M. (2003): *Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands*.

Montforts, M. H. M. M. (2004): *Methodological Aspects Concerning the Environmental Risk Assessment for Medicinal Products - Research Challenges*. In: Kümmerer, K. E. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks, 2nd ed.

Mückter, H. (2007): *Sulfonamide im Trinkwasser? Eine Stichprobe aus Bayern*. In: Bayerisches Landesamt für Umwelt (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 175 - 176.

Nakamura, Y., Yamamoto, H., Sekizawa, J., Kondo, T., Hirai, N., Tatarazako, N. (2008): *The effects of pH on fluoxetine in Japanese medaka (Oryzias latipes): Acute toxicity in fish larvae and bioaccumulation in juevenile fish.* Chemospere 70, 865-873.

National Industrial Chemicals Notification Assessment Scheme (NICNAS) (1994): *Priority Existing Chemicals No. 3. Glutaraldehyde. Full Public Report*. Canberra, Australia, Australian Government Publishing Service.

Nentwig, G. (2007): *Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Invertebrates. Part II: The Antidepressant Drug Fluoxetine.* Arch. Environ. Contam. Toxicol. 52 (163–170).

Nentwig, G., Oetken, M., Oehlmann, J. (2004): *Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates – the example of carbamazepine and clofibric acid*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks, 2nd ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Neptune (2010): *New sustainable concepts and processes for optimization and upgrading municipal wastewater and sludge treatment*.

Nie, X. P., Wang, X., Chen, J., Zitko, V., An, T. (2008): *Response of the freshwater alga Chlorella vulgaris to trichloroisocyanuric acid and ciprofloxacin.* Environmental Toxicology and Chemistry 27 (168-173).

Nogrady, T., Rowe, T. L. A. (1993): *Comparative laboratory studies of narcosis in Brachionus plicatilis.* Hydrobiologia 255-256 (1), 51-56.

NORMAN (2010): *EMPODAT Database of the Network of reference laboratories for monitoring of emerging environmental pollutants (NORMAN). http://www.normandata.eu/empodat_index.php accessed 9 November 2010.*

Nunes, B., Carvalho, F., Guilhermino, L. (2004): *Acute and chronic effects of clofibrate and clofibric acid on the enzymes acethylcholinesterase, lactate dehydrogenase and catalase of mosquitofish, Gambusia holbrooki.* Chemosphere 57, 1581-1589.

Nunes, B., Carvalho, F., Guilhermino, L. (2005): *Acute toxicity of widely used pharmaceuticals in aquatic species: Gambusia holbrooki, Artemia parthenogenetica and Tetraselmis chuii.* Ecotoxicology and Environmental Safety 61, 413-419.

Oakes, K. D., Coors, A., Escher, B., Fenner, K., Garric, J., Gust, M., Knacker, T., Küster, A., Kussatz, C., Metcalfe, C. D., Monteiro, S., Moon, T. W., Mennigen, J. A., Parrott, J., Pery, A. R. R., Ramil, M., Roennefahrt, I., Tarazona, J. V., Sanchez-Argüello, P., Ternes, T. A., Trudeau, V. L., Boucard, T., van der Kraak, G. J., Servos, M. R. (2010): *Environmental Risk Assessment for the Serotonin Re-uptake Inhibitor Fluoxetine: Case Study Using the European Risk Assessment Framework.* Integrated Environmental Assessment and Management 6 (1), 524-539.

Oetken, M., Nentwig, G., Löffler, D., Ternes, T., Oehlmann, J. (2005): *Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine.* Arch. Environ. Contam. Toxicol. 49, 353-361.

Ongerth, J. E., Khan, S. (2004): *Drug residuals: How xenobiotics can affect water supply sources.* Journal AWWA 95 (5), 94-101.

Ort, C., Hollender, J., Schaerer, M., Siegrist, H. (2009): *Model-Based Evaluation of Reduction Strategies for Micropollutants from Wastewater Treatment Plants in Complex River Networks.* Environ. Sci. Technol. 43, 3214-3220.

Orvos, D. R., Versteeg, D. J., Inauen, J., Capdevielle, M., Rothenstein, A., Cunningham, V. (2002): *Aquatic toxicity of triclosan.* Environmental Toxicology and Chemistry (21), 7.

Panter, G. H., Thompson, R. S., Beresford, N., Sumpter, J. P. (1999): *Transformation of a non-oestrogenic steroid metabolite to an oestrogenically active substance by minimal bacterial activity.* Chemosphere 38 (15), 3579-3596.

Pascoe, D., Karntanut, W., Muller, C. T. (2003): *Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian Hydra vulgaris.* Chemosphere 51, 521-528.

Paterson, G., Metcalfe, C. D. (2008): *Uptake and depuration of the anti-depressant fluoxetine by the Japanese medaka (Oryzias latipes).* Chemosphere 74, 125-130.

Pery, A. R. R., Gust, M., Vollat, B., Mons, R., Ramil, M., Fink, G., Ternes, T., Garric, J. (2008): *Fluoxetine effects assessment on the life cycle of aquatic invertebrates.* Chemophere 73, 300 - 304.

Peterson, S. M., Batley, G. E., Scammell, M. S. (1993): *Tetracycline in antifouling paints.* Mar Pollut Bull 26 (2), 96-100.

Pfeiffer, C., Emmerling, C., Schröder, D., Niemeyer, J. (1998): *Antibiotika (Ivermectin, Monensin) und endokrine Umweltchemikalien (Nonylphenol, Ethinylöstradiol) im Boden.* UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 3 (10), 147-153.

Pinkston, K. E., Sedlak, D. L. (2004): *Transformation of Aromatic Ether- and Amine-Containing Pharmaceuticals during Chlorine Disinfection.* Environmental Science & Technology 38 (14), 4019-4025.

Pomati, F., Netting, A. G., Calamari, D., Neilan, B. A. (2004): *Effects of erythromycin, teracyclin and ibuprofen on the growth of Synechocystis sp. and Lemna minor.* Aquat. Toxicol. 67, 387 - 396.

Porsbring, T., Blanck, H., Tjellström, H., Backhaus, T. (2009): *Toxicity of the pharmaceutical clotrimazole to marine microalgal communities.* Aquat. Toxicol. 91, 203-211.

Prasse, C., Löffler, D., Ternes, T. A. (2009): *Environmental fate of the anthelmintic ivermectin in an aerobic sediment/water system.* Chemosphere 77, 1321 - 1325.

Prasse, C., Schlüsener, M. P., Schulz, R., Ternes, T. A. (2010): *Antiviral Drugs in Wastewater and Surface Waters: A New Pharmaceutical Class of Environmental Relevance?* Environmental Science & Technology 44 (5), 1728-1735.

Preuß, G., Willme, U., Zullei-Seibert, N. (2001): *Verhalten ausgewählter Arzneimittel bei der künstlichen Grundwasseranreicherung - Eliminierung und Effekte auf die mikrobielle Besiedlung.* Acta hydrochim. hydrobiol. 29 (5), 269-277.

Purdom, C. E., Hardiman, P. A., bye, V. J., Eno, N. C., Tyler, C. R., Sumpter, J. P. (1994): *Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works.* Chem. Ecol. 8, 275 - 285.

Putschew, A., Jekel, M. (2001): *Iodierte Röntgenkontrastmittel im anthropogen beeinflußten Wasserkreislauf.* Vom Wasser 97, 103-114.

Rabölle, M., Spliid, N. H. (2000): *Sorption and mobility of metronidazole, olaquindox, oxytetracycline and tylosin in soil.* Chemosphere 40, 715-722.

Reisch, M., Knorr, A., Großmann, D., Köser, H. (2003): *Zur Jodrückgewinnung aus Krankenhausabwässern.* GWF Wasser Abwasser 144 (5), 359-364.

RIWA - Rhine Water Works (2010): *Spurenstoffe im Rhein bei Lobith.* http://www.riwa-rijn.org.

Robakowski, H. (2000): *Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe in der aquatischen Umwelt*. In: Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg), Karlsruhe.

Robinson, A. A., Belden, J. B., Lydy, M. J. (2005): *Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms.* Environmental Toxicology and Chemistry 24 (2), 423-430.

Rodea-Palomares, I., Petre, A. L., Boltes, K., Leganés, F., Perdigón-Melón, J. A., Rosal, R., Fernández-Pinas, F. (2010): *Application of the combination index (CI)-isobologram equation to study the toxicological interactions of lipid regulators in two aquatic bioluminescent organisms.* Water Research 44, 427-438.

Rodriguez, C., Chellman, K., Gomez, S., Marple, L. (1992): *Environmental assessment report pursuant to 21. CFR 25.31 (a) submitted to the US FDA in support of the New Drug Application (NDA) for naproxen for over-the-counter use.* Hamilton Pharmaceuticals Limited, Puerto Rico.

Rögler, S., Prausa, K., Franck, B., Mechlinski, A., Heberer, T. (2005): *Untersuchungen zu Vorkommen und Verhalten von Antibiotika*. Bad Mergentheim.

Roig, B. (2010): *Pharmaceuticals in the Environment - Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact*. IWA Publishing, London.

Römbke, J., Barrett, K., Blanckenhorn, W. U., Hargreaves, T., Kadiri, N., Knäbe, S., Lehmhus, J., Lumaret, J.-P., Rosenkranz, B., Scheffczyk, A., Sekine, T. (2010a): *Results of an international ring test with the dung fly Musca autumnalis in support of a new OECD test guideline.* Sci Total Environ.

Römbke, J., Hempel, H., Scheffczyk, A., Schallnass, H., Alvinerie, M., Lumaret, J.-P., Koschorreck, J. (2007): *Entwicklung und Einsatz eines standardisierten Labortests für Dungkäfer (Aphodius constans) zur Prüfung der Ökotoxizität von Veterinärpharmaka.* UWSF - Z Umweltchem Ökotox 19 (3), 197-205.

Römbke, J., Knacker, T., Stahlschmidt, A. (1996): *Umweltprobleme durch Arzneimittel*. Flörsheim am Main.

Römbke, J., Krogh, K. A., Moser, T., Scheffczyk, A., Liebig, M. (2010b): *Effects of the veterinary pharmaceutical ivermectin on soil invertebrates in laboratory tests.* Arch Environ Contam Toxicol 58, 332 - 340.

Russom, C. L., Bradbury, S. P., Broderius, S. J., Hammermeister, D. E., Drummond, R. A. (1997): *Predicting modes of toxic action from chemical structure: acute toxicity in the fathead minnow (Pimephales promelas).* Environ Toxicol Chem 16 (5), 948-967.

Sacher, F., Brauch, H. J. (2000): *Arzneimittel im Rheinstromgebiet*. Arbeitstagung der IAWR (Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet) Stuttgart, 11. / 12. Mai 2000 - Die Trinkwasserversorgung auf dem Wegg ins 3. Jahrtausend, Stuttgart, 131-139.

Sacher, F., Gabriel, S., Metzinger, M., Stretz, A., Wemz, M., Lange, F. T., Brauch, H. J., Blankenhorn, I. (2002): *Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser - Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Würtemberg.* Vom Wasser 99, 183-196.

Sacher, F., Gabriel, S., Metzinger, M., Wenz, M., Brauch, H. J. (2003): *Arzneimittel - Vorkommen im Grundwasser und Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung*.

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

Sacher, F., Lochow, E., Bethmann, D., Brauch, H. J. (1998): *Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächenwässern.* Vom Wasser 90, 233-243.

Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) (2007): *Arzneimittel in der Umwelt. Stellungsnahme*. Berlin.

Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie (2007): *Arzneimittelbericht 2007: Arzneimittelwirkstoffe, Antibiotika und Röntgenkontrastmittel in Abwassereinleitungen und Oberflächengewässern in Sachsen*.

Sadezky, A., Löffler, D., Ternes, T. (2008): *KNAPPE (Knowlegde and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters) - Deliverable number: D1.2: "Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management"*.

Saha, S., Kaviraj, A. (2008): *Acute toxicity of synthetic pyrethroid cypermethrin to some freshwater organisms.* Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 80, 49-52.

Salomon, M. (2007): *Pharmazeutische Wirkstoffe und Umweltschutz.* Z. Umweltchem Ökotox 19 (3), 155 - 167.

Sánchez-Argüello, P., Fernández, C., Tarazona, J. V. (2009): *Assessing the effects of fluoxetine on Physa acuta (Gastropoda, Pulmonata), and Chironomus riparius (Insecta, Diptera) using a two-species water-sediment test.* Sci Total Environ 407, 1937-1946.

Sanderson, H., Laird, B., Pope, L., Brain, R., Wilson, C. J., Johnson, D., Bryning, G., Peregrine, A. S., Boxall, A., Solomon, K. (2007): *Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms.* Aquatic Toxicology 85, 229-240.

Sanofi (1996): *Tiludronate disodium material safety data sheet SR 41319B. Sanofi Research*.

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

Scharf, S., Gans, O., Sattelberger, R. (2002): *Arzneimittelwirkstoffe im Zu- und Ablauf von Kläranlagen*. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Wien, 1-29.

Scheytt, T., Grams, S., Fell, H. (1998a): *Vorkommen und Verhalten eines Arzneimittels (Clofibrinsäure) im Grundwasser.* Grundwasser - Zeitschrift der Fachsektion Hydrogeologie 2.

Scheytt, T., Heberer, T., Stan, H. J. (1998b): *Vorkommen und Verhalten von Arzneimittelwirkstoffen im Grundwasser*. Berlin.

Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstädte, R., Heberer, T. (2005): *Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments.* Chemosphere 60, 245-253.

Schiewer, S. (2001): *Einsatz von Membrantechnik zum verbesserten Abbau östrogener Substanzen in Kläranlagen*. Aachen.

Schiewer, S., Gallenkemper, M., Wintgens, T., Melin, T. (2001a): *Einsatz von Membrantechnik zur Elimination endokrin wirksamer Substanzen aus kommunalen Abwasser*. Aachen.

Schiewer, S., Meuser, K., Wintgens, T. (2001b): *Verfahrenstechnische Aspekte des Verhaltens von endokrinen Substanzen in Kläranlagen.* Wasser & Boden 53 (1+2), 10-15.

Schittko, S., Putschew, A., Jekel, M. (2004): *Bank Filtration: a suitable process for the removal of iodinated X-ray contrast media?* Water Science & Technology 50 (5), 261-268.

Schlüsener, M. P., Bester, K., Spiteller, M. (2003): *Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores, and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS.* Anal Bioanal Chem. 375, 942-947.

Schmidt, C. K., Lange, F. T., Brauch, H. J. (2005): *Verhalten von pharmazeutischen Wirkstoffen und Röntgenkontrastmitteln bei der Uferfiltration unter standortspezifischen Randbedingungen*. Bad Mergentheim.

Schmidt, R., Brockmeyer, R. (2002): *Vorkommen und Verhalten von Expektorantien, Analgetika, Xylometazolin und deren Metaboliten in Gewässern und bei der Uferfiltration.* Vom Wasser 98, 27-54.

Schmidt, R., Dieter, H. (2005): *Arzneimittel im Trinkwasser - Bewertungshinweise für die Überwachung*.

Schneidereit, M. (2004): *Aktuelle Studie: Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln*

UBA-Symposium - Arzneimittel in der Umwelt: Berlin 29./30. 09. 2004.

Schneidereit, M. (2006): *Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin.* http://www.bft-online.de/fileadmin/bft/schwerpunktthemen/antibiotikaeinsatz_in_der_veterinaermedizin_folien.pdf.

Schowanek, D., Webb, S. (2002): *Exposure simulation for pharmaceuticals in European surface.* Toxicol. Lett. 131 (1-2), 39-50.

Schulman, L. J., Sargent, E. V., Naumann, B. D., Faria, E. C., Dolan, D. G., Wargo, J. P. (2002): *A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment.* Human and Ecological Risk Assessment 8 (4), 657-680.

Schulte-Oehlmann, U., Oetken, M., Bachmann, J., Oehlmann, J. (2004): *Effects of Ethinyloestradiol and Methyltestosterone in Prosobranch Snails*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 233-247.

Schumacher, J., Stoffregen, A., Pi, Y., Jekel, M. (2004): *Der Einsatz des Rct-Konzeptes zur Beschreibung der Oxidationsleistung von Ozon gegenüber Kläranlagenabläufen.* Vom Wasser 102 (4), 3-34.

Schüürmann, G. (2001): *Stoffeigenschaften zu 57 Arneimittel-Inhaltsstoffen*.

Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R. D. (2004): *Toxic effects od the non steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout.* Aquatic Toxicology 68 (2), 141 - 150.

Schwaiger, J., Negele, R. D. (2004): *Ökotoxikologische Auswirkungen von Arzneimitteln. Langzeitwirkungen bei Fischen*.

Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., Obst, U. (2003): *Das Auftreten von Antibiotikaresistenzen im aquatischen Nutzungspfad: ein zunehmendes Problem bei der Nutzung von Umweltressourcen*.

Schweinfurth, H., Länge, R., Schneider, P. W. (1996): *Environmental risk assessment in the pharmaceutical industry*. Berlin.

Schweitzer, N., Fink, G., Ternes, T. A., Duis, K. (2010a): *Effects of ivermectin-spiked cattle dung on a water-sediment system with the aquatic invertebrates Daphnia magna and Chironomus riparius.* Aquatic Toxicology 97 (4), 304-313.

Schweitzer, N., Fink., G., Ternes, T. A., Duis, K. (2010b): *Effects of ivermectin-spiked cattle dung on a water-sediment system with the aquatic invertebrates Daphnia magna and Chironomus riparius.* Aquatic Toxicology 97.

Sebastine, I. M., Wakeman, R. J. (2003): *Consumption and environmental hazards of pharmaceutical substances in the UK.* Process Safety Environ. 81, 229-235.

Sebire, M., Allen, Y., Bersuder, P., Katsiadaki, I. (2008): *The model anti-androgen flutamide suppresses the expression of typical male sticklebackreproductive behaviour.* Aquat. Toxicol. 90, 37-47.

Sedlak, D. L., Pinkston, K, E. (2001): *Factors affecting the concentrations of pharmaceuticals released to the aquatic environment.* Water Res. Update. Universities Council on water res. 120, 56-64.

Seitz, W., Albert, R., Weber, W. H., Maier, D. (2005): *Ergebnisse eines Monitoring-Programms zum Vorkommen von iodieten Röntgenkontrastmitteln in der Donau*. Bad Mergentheim.

Sheahan, D. A., Bucke, D., Matthiesen, P., Sumper, J. K., Kirby, M. F., Neall, P., Waldock, M. (1994): *The effects of low levels of 17alpha-ethynylestradiol upon plama vitellogenin level in male and female trout, Oncorhynchus mykiss, helt at two acclimation temperatures*. In: Müller, R., Lloyd, R. (Hrsg.), Siublethal and chronic effects of pollutants on freshwater fish, Fishing News Books ed., Oxford, Blackwell Science.

Shore, L. S., Shemesh, M., Kronfeld-Schor, N., Barel-Cohen, K., Liaor, M. I. (2003): *Measurement of natural and synthetic hormones in a watershe*. Dresden.

Shved, N., Berishvili, G., Baroiller, J. F., Segner, H., Reinecke, M. (2008): *Environmentally relevant concentrations of 17alpha-ethinylestradiol (EE2) interfere with the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor (IGF)-I system in developing bony fish.* Toxicol. Sci. 106, 93-102.

Skark, C. (2010): *Organische Spurenstoffe im Oberflächenwasser der Ruhr. Monitoring der Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke an der Ruhr (AWWR). Zwischenbericht 2009 und Auswertung der zur Verfügung gestellten Datenbank*. Schwerte.

Slootweg, T., Alvinerie, M., Egeler, P., Gilberg, D., Kukkonen, J., Oehlmann, J., Prasse, C., Sormunen, A., Liebig, M. (2010): *Bioaccumulation of ivermectin from natural and artificial sediments in the benthic organism Lumbriculus variegatus.* Journal of Soils and Sediments (online first), 1-12.

Snyder, S. A., Westerhoff, P., Yoon, Y., Sedlak, D. L. (2003): *Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: Implications for the water industry.* Environmental Engineering Science 20 (5), 449-469.

Söborg, T., Ingerslev., F., Halling-Sörensen, B. (2004): *Chemical stability of chlortetracycline and chlortetracycline degradation products and epimers in soil interstitial water.* Chemosphere 57, 1515 - 1524.

Sommer, C., Steffansen, B., Overgaard Nielsen, B., Grönvold, J., Vagn Jensen, K. M., Bröchner Jespersen, J., Sringborg, J., Nansen, P. (1992): *Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment: concentrations and impact on dung fauna.* Bulletin of Entomological Research 82, 257-264.

Spengler, P., Böhmer, J., Schlichtig, B., Metzger, J. W., Rott, U. (2003a): *Hormonelle Belastungen von Schönungsteichen. Verfahrensvorstellung und erste Ergebnisse.* GWF Wasser Abwasser 144 (12), 834-842.

Spengler, P., Metzger, J. W. (2002): *Organische Spurenstoffe - Restemissionen aus Kläranlagenabläufen. Hormonell wirksame Substanzen Analytik und Ergebnisse für Abwässer*. In: Forschungs- und Enwicklungsinstitut für Industrie- und Siedlungswasserwirtschaft sowie Abfallwirtschaft e, V. (Hrsg.), Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt - eine Bedrohnung?. Hydrochemisches und Hydrobiologisches Kolloquium am 14.03.2002. Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft., Stuttgart, 25-33.

Spengler, P., Scholz-Muramatsu, H., Gaiser, S., Metzger, J. W. (2003b): *Verbleib ausgewählter Xenoestrogene in der Kläranlage.* GWF Wasser Abwasser 144 (4), 284-291.

Stamm, C., Alder, A., Fenner, K., Hollender, J., Krauss, M., McArdell, A., Ort, C., Schneider, M. K. (2008): *Spatial and temporal patterns of pharmaceuticals in the aquatic environment: a review.* Geography Compass 2/3, 920-955.

Stan, H. J., Heberer, T., Linkerhägner, M. (1994): *Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser?* Vom Wasser 83, 53-68.

Stanley, J. K., Ramirez, A. J., Mottaleb, M., Chambliss, C. K., Brooks, B. W. (2006): *Enantiospecific toxicity of the β-blocker propranolol to Daphnia magna and Pimephales promelas.* Environmental Toxicology and Chemistry 25 (7), 1780-1786.

Steger-Hartmann, T. (1995): *Analytik und Ökotoxikologie klinikspezifischer Abwasserinhaltsstoffe mit Schwerpunkt auf die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid*.

Steger-Hartmann, T., Laenge, R., Schweinfurth, H. (1999): *Environmental risk assessment for the widely used iodinated X-ray contrast agent iopromide (Ultravist).* Ecotoxicology and Environmental Safety 42, 274-281.

Steger-Hartmann, T., Laenge, R., Schweinfurth, H. (2001): *Iodinated X-ray contrast media in the aquatic environment: Fate and effects*. In: Daughton, C. D., Jones-Lepp, T. L. (Hrsg.), Pharmaceuticals and personal care products in the environment. ACS Symposium. Scientific and regulatory issues, Washington, DC, American Chemical Society.

Steger-Hartmann, T., Länge, R., Schweinfurth, H. (1998): *Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln.* Vom Wasser 91, 185-194.

Steger-Hartmann, T., Länge, R., Schweinfurth, H., Tschampel, M., Rehmann, I. (2002): *Investigations into the environmental fate and effects of iopromide (ultravist), a widely used iodinated X-ray contrast medium.* Wat. Res. 36, 266-274.

Stevens, H. (2009): *Untersuchungen zum Verhalten von Veterinärpharmaka im Boden.* Dissertation, Universität Paderborn,

Stock, H. D. (2004): *Stoffstrombilanzen im Wasserkreislauf - von der Kläranlage zum phasing-out*.

Stoob, K., Singer, H. P., Mueller, S. R., Schwarzenbach, R. P., Stamm, C. H. (2007): *Dissipation and transport of veterinary sulfonamide antibiotics after manure application to grassland in a small catchment.* Environ. Sci. Technol. 41, 7349-7355.

Straub , J. O. (2008): *Deterministic and probabilistic environmental risk assessment for diazepam*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment, Sources, Fate, Effects and Risks, 3rd ed., Heidelberg, Springer-Verlag.

Stroh, K. (2002): *Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in Lebensmitteln und Umwelt*.

Strompen, S., Werres, F., Balsaa, P., Overath, H. (2003): *Analytik polarer Arzneimittelrückstände in Urinproben einschließlich der Entwicklung der hierzu notwendigen adäquaten Verfahren mittels GC-MS/MS*. Wuppertal.

Strong, L., James, S. (1993): *Some effects of ivermectin on the yellow dung fly Scathophaga stercoraria.* Vet Parasitol 48, 181 - 191.

Strong, L., Wall, R. (1994): *Ecological impacts of the avermectins: recent developments.* Veterinary Pesticides, 13-16.

Stuer-Lauridsen, F., Birkved, M., Hansen, L. P., Holten Lützhöft, H. C., Halling-Sörensen, B. (2000): *Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in denmark after normal therapeutic use.* Chemosphere 40, 783-793.

Stumpf, M., Ternes, T. A., Haberer, K., Baumann, W. (1996a): *Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern.* Vom Wasser 87, 251-261.

Stumpf, M., Ternes, T. A., Haberer, K., Baumann, W. (1998): *Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten der aquatischen Umwelt.* Vom Wasser 91, 291-303.

Stumpf, M., Ternes, T. A., Haberer, K., Seel, P., Baumann, W. (1996b): *Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern.* Vom Wasser 86, 291-303.

Sütterlin, H., Trittler, R., König, A., Bojanowski, S., Stadlbauer, E. A., Kümmerer, K. (2005): *Verbleib persistenter Arznei- und Desinfektionsmittel in Klärschlamm bei der Niedertemperaturkonvertierung*. Bad Mergentheim.

Ternes, T. A. (1998a): *Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen.* Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz 254, 21-27.

Ternes, T. A. (1998b): *Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers.* Wat. Res. 32 (11), 3245-3260.

Ternes, T. A. (1998c): *Pharmaka und endokrin wirksame Verbindungen in Gewässern.*

Ternes, T. A. (2001): *Vorkommen von Pharmaka in Gewässern.* Wasser & Boden 53 (4), 9-14.

Ternes, T. A., Andersen, H., Gilberg, D., Bonerz, M. (2002a): *Determination of estrogens in Sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS.* Anal. Chem. 74 (14), 3498-3504.

Ternes, T. A., Herrmann, N., Bonerz, M., Knacker, T., Siegrist, H., Joss, A. (2004a): *A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge.* Wat. Res. 38, 4075-4084.

Ternes, T. A., Hirsch, R. (2000): *Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment.* Environ. Sci. Technol. 34 (13), 2741-2748.

Ternes, T. A., Hirsch, R. W., Stumpf, M., Eggert, T., Schuppert, B. F., Haberer, K. (1999a): *Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt*.

Ternes, T. A., Joss, A. (2006): *Human pharaceuticals, hormones and fragrances. The challenge of micropollutants in urban water management*. IWA Publishing, London, New York.

Ternes, T. A., Joss, A., Siegrist, H. (2004b): *Peer Reviewed: Scrutinizing Pharmaceuticals and Personal Care Products in Wastewater Treatment.* Environmental Science & Technology 38 (20), 392A-399A.

Ternes, T. A., Kreckel, P., Müller, J. (1999b): *Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - II. Aerobic batch experiments with activated sludge.* The Science of the Total Environment 225, 91-99.

Ternes, T. A., Meisenheimer, M., McDowell, D., Sacher, F., Brauch, H.-J., Haist-Gulde, B., Preuss, G., Wilme, U., Zulei-Seibert, N. (2002b): *Removal of Pharmaceuticals during Drinking Water Treatment.* Environmental Science & Technology 36 (17), 3855-3863.

Ternes, T. A., Römbke, J. (2005): *Behaviour of selected human and veterinary pharmaceuticals in aquatic compartments and soil*. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Berlin.

Ternes, T. A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M., Teiser, B. (2003): *Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?* Wat. Res. 37, 1976-1982.

Ternes, T. A., Stumpf, M., Müller, J., Haberer, K., Wilken, R. D., Servos, M. (1999c): *Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil.* The Science of the Total Environment 225, 81-90.

Ternes, T. A., Stumpf, M., Schuppert, B., Haberer, K. (1998): *Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water.* Vom Wasser 90, 295-309.

Thain, J. E., Davies, I. M., Rae, G. H., Allen, Y. T. (1997): *Acute toxicity of ivermectin to the lugworm Arenicola marina.* Aquaculture 159 (1-2), 47-52.

Thiele-Bruhn, S. (2003a): *Antibiotika*. In: Horn, R., Stahr, H. (Hrsg.), Handbuch der Bodenkunde, 1-20.

Thiele-Bruhn, S. (2003b): *Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review.* J. Plant Nutr. Soil Sci. 166, 145-167.

Thiele, S. (2000): *Adsorption of the antibiotic pharmaceutical compound sulfapyridine by a long-term differently fertilized loess chernozem.* J. Plant Nutr. Soil Sci. 163, 589-594.

Thomas, K. V., Hilton, M. J. (2004): *The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries.* Marine Pollution Bulletin 49 (5-6), 436-444.

Tixier, C., Singer, H. P., Oellers, S., Müller, S. R. (2003): *Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters.* Environ. Sci. Technol. 37 (6), 1061-1068.

Tolls, J. (2001): *Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review.* Environmental Science & Technology 35 (17), 3397-3406.

Tooby, T. E., Hursey, P. A., Alabaster, J. S. (1975): *The acute toxicity of 102 pesticides and miscellaneous substances to fish.* Chemistry and Industry 6, 523-526.

Triebskorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H. R., Schwaiger, J. (2004): *Toxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: Cytological effects in liver, kidney, gills, and intestine of rainbow trout (Corhynchus mykiss).* Aquat Toxicol 68, 151-166.

Tyler, C. R., Filby, A. L., Bickley, L. K., Cumming, R. I., Gibson, R., Labadie, P., Catsu, Y., Liney, K. E., Shears, J. A., Silva-Castro, V., Urushitano, H., Lange, A., Winter, M. J., Iguchi, T., Hill, E. M. (2009): *Environmental health impacts of equine estrogens from hormone replacement therapy.* Environ. Sci. Technol. 43, 3897-3904.

Uhler, G. C., Huminski, P. T., Les, F. T., Fong, P. P. *Cilia-driven rotational behavior in gastropod (Physa elliptica) embryos induced by serotonin and putative serotonin reuptake inhibitors (SSRis).* J Experimental Zoology 286 (4), 414-421.

Umweltbrief (2001): *Belastung von Boden und Grundwasser durch Tierarzneimittel*. 4-5.

van Dijk, J., Keukens, H. J. (2000): *The stability of some veterinary drugs and coccidiostats during composting and storage of laying hen and broiler faeces*. Veldhoven, Netherlands.

VICH (2000): *VICH Topic GL 6 (Ecotoxicity Phase I) - Guideline on Environmental Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products - Phase I CVMP/VICH/592/98-Final.* 1 -9.

Villegas-Navarro, A., Rosas-L., E., Reyes, J. L. (2003): *The heart of Daphnia magna: effects of four cardioactive drugs.* Comp. Biochem. Physiol. Part C 136, 127-134.

Voigt, M., Mechlinski, A., Heberer, T., Fritz, B. (2004): *Untersuchung des Verhaltens ausgewählter Arzneimittelrückstände bei der Sandfiltration (Enclosure-Versuche)*. Bad Saarow.

von Gunten, U. (2005): *Verminderung der Konzentration von Spurenstoffen.* Gwa 1, 53-59.

Wang, W. H., Lay, J. P. (1989): *fate and effects of salicylic acid compunds in freshwater systems.* Ecotoxicol. Environ. Saf. 17 (3), 308 - 316.

Warman, P. R., Thomas, R. L. (1981): *Chlortetracycline in soil amended with poultry manure.* Can. J. Soil Sci. 61, 161-163.

Webb, S. F. (2004): *A Data-based Perspective on the Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals I - Collation of Available Ecotoxicity Data*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks, 2 nd ed., Heidelberg, New York, Springer.

Weerasinghe, C. A., Towner, D. (1997): *Aerobic biodegradation of virginiamycin in soil.* Environ. Toxicology and Chemistray 16 (9), 1873-1876.

Weigel, S. (2003): *Occurrence, distribution and fate of pharmaceuticals and further polar contaminants in the marine environment.* Univerität Hamburg, Hamburg.

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

Weiss, K., Schüssler, W., Porzelt, M. (2007): *Auswaschung von Sulfadimidin, Enroflaxin und Flubendazol in das Sickerwasser*. In: Umwelt, B. L. f. (Hrsg.), Tierarzneimittel in der Umwelt, München, Oldenbourg Industrieverlag, 37 - 60.

Weissbrodt, D., Kovalova, L., Ort, C., Pazhepurackel, V., Moser, R., Hollender, J., Siegrist, H., McArdell, C. S. (2009): *Mass Flows of X-ray Contrast Media and Cytostatics in Hospital Wastewater.* Environ. Sci. Technol. 43, 4810-4817.

Welborn, T. L. (1969): *The toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to stripped bass.* The Progessive Fish Culturist 31 (1), 27-32.

Wenzel, A., Schmitz, A., Schäfers, C., Böhmer, W. (1999): *Nebenwirkungen von Kontrazeptiva - Umweltrelevante Konzentrationen von Ethinylestradiol beinträchtigen die Befruchtungsfähigkeit von Fischen*. 49-52.

Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H., Ternes, T. A. (2009): *Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment.* Water Research 43 (4), 1060-1074.

Widmann, R., Bester, K., Denecke, M. (2004): *Abschätzungen der Frachtbeiträge von gefährlichen Stoffen im Trübwasser (Teilströmen) kommunaler Kläranlagen*. Essen.

Wiegel, S., Harms, H., Stachel, B., Brockmeyer, R., Schmidt, R., Aulinger, A., von Tümpling, W. (2003): *Arzneistoffe in Elbe und Saale*. In: Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe (ARGE Elbe) (Hrsg).

Wilford, W. A. (1966): *Toxicity of 22 therapeutic compounds to six fishes*. Washington DC.

Wilson, B. A., Smith, V. H., deNoyelles, F., Larive, C. K. (2003): *Effects of Three Pharmaceutical and Personal Care Products on Natural Freshwater Algal Assemblages.* Environmental Science & Technology 37 (9), 1713-1719.

Winckler, C., Engels, H., Hund-Rinke, K., Luckow, T., Simon, M., Steffens, G. (2004): *Verhalten von Tetrazyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden*. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Berlin.

Winckler, C., Grafe, A. (2000): *Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böde*. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Berlin.

Winckler, C., Grafe, A. (2001): *Use of veterinary drugs in intensive animal production.* JSS - J Soils & Sediments 2 (1), 66-70.

Winter, M. J., Lillicrap, A. D., Caunter, J. E., Schaffner, C., Alder, A. C., Ramil, M., Ternes, T. A., Giltroe, E., Sumpter, J. P., Hutchinson, T. H. (2008): *Defining the chronic impacts of atenolol on embryo-larval development and reproduction in the fathead minnow (Pimephales promelas).* Aquatic Toxicology 86, 361-369.

Wollenberger, L., Halling-Sörensen, B., Kusk, K. O. (2000): *Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to Daphnia magna.* Chemosphere 40, 723-730.

Xu, H., Wang, Y., Jiang, Q., Chen, H., Song, H. (2008): *Exposure to 17alpha-ethynylestradiol impairs reproductive functions of both male and female zebrafish (Danio rerio).* Aquat. Toxicol. 88, 1 - 8.

Yamashita, N., Yasojima, M., Nakada, N., Miyajima, K., Komori, K., Suzuki, Y., Tanaka, H. (2006): *Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms.* Water Science and Technology 53 (11), 65-72.

Yang, S., Carlson, K. (2004): *Routine monitoring of antibiotics in water and wastewater with a radioimmunoassay technique.* Wat. Res. 38, 3155-3166.

Zeilinger, J., Steger-Hartmann, T., Maser, E., Goller, S., Vonk, R., Länge, R. (2009): *Effects of synthetic gestagenes on fish reproduction.* Environ. Toxicol. Chem. 28 (12), 2663 - 2670.

Zou, E., Fingerman (1997): *Synthetic estrogenic agents do not interfere with sex differentiation but do inhibit molting of the cladoceran Daphnia magna.* Bull Environ Contam Toxicol 58, 596-602.

Zounková, R., Odráška, P., Doležalová, L., Hilscherová, K., Marŝálek, B., Bláha, L. (2007): *Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic pharmaceuticals.* Environ Toxicol Chem 26, 2208-2214.

Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., Bagnati, R., Reitano, G., Calamari, D. (2004): *Risks related to the discharge of pharmaceuticals in the environment: further research is needed*. In: Kümmerer, K. (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks, 2nd ed., Springer, Heidelberg, New York.

Zullei-Seibert, N., Skark, C. (2001a): *Diffuse Einträge organischer Schadstoffe - ein Problem für das Grundwasser?* Dresden.

Zullei-Seibert, N., Skark, C. (2001b): *Gehalte an Pharmaka, Hormonen und endokrin wirksamen Substanzen in Klärschlamm, Kompost und Wirtschaftsdünger*. Darmstadt.