

Texte

29
05

ISSN
0722-186X

Arzneimittel in der Umwelt - Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt

Umwelt
Bundes
Amt



Für Mensch und Umwelt



**Arzneimittel in der Umwelt -
Zu Risiken und Nebenwirkungen
fragen Sie das Umweltbundesamt**

Herausgeber: Umweltbundesamt
Postfach 1406
06813 Dessau
Tel.: 0340/2103-0
Telefax: 0340/2103 2285
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Fachgebiet IV 1.2
Jan Koschorreck
Simone Lehmann
Andreas Naulin

Dessau, Dezember 2005

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

Anfang der 90er Jahre öffnete der vielzitierte „Berliner Clofibrinsäure-Fund“ auch in Deutschland die Tür zu einem bislang vernachlässigten Forschungsfeld: die Untersuchung des Verhaltens und der Wirkungen von Arzneimitteln in der Umwelt. Seitdem rückt die Umweltsicherheit von Arzneimitteln immer stärker in den Blickpunkt von Öffentlichkeit und Forschung. Einige wissenschaftliche Einrichtungen – darunter auch das Umweltbundesamt - haben dieses Thema bereits frühzeitig aufgegriffen, um den vorbeugenden Schutz von Umwelt und Gesundheit sicherzustellen.

Die Umweltsicherheit der Arzneimittel wird in den gesetzlichen Regelungen ernst genommen: Die Umweltprüfung ist eine der Voraussetzungen, die erfüllt sein muss, bevor ein Arzneimittel zugelassen wird. Zurzeit werden verbesserte Konzepte zur Umweltbewertung von Human- und von Tierpharmaka diskutiert. Ihre Verabschiedung wird die pharmazeutische Industrie stärker als bislang in die Pflicht nehmen, die Umweltsicherheit ihrer Produkte zu gewährleisten.

Heute ist bekannt, dass Medikamente nahezu in allen von Kläranlagen beeinflussten Gewässern und in landwirtschaftlich genutzten Böden nachweisbar sind. Das gerade veröffentlichte Ergebnis eines Untersuchungsprogramms des Bund-Länder-Arbeitskreis für Chemikaliensicherheit (BLAC) zeigt, dass dies auch für Deutschland gilt.

Das Umweltbundesamt hat in den vergangenen Jahren in mehreren Forschungsprojekten das Verhalten und die Wirkungen von pharmakologischen Wirkstoffen in der Umwelt untersucht und die Voraussetzungen für aussagekräftige Bewertungen geschaffen. Eine ganze Reihe von Ergebnissen dieser Forschungen liegen jetzt vor.

Ich lade Sie herzlich dazu ein, an der UBA Veranstaltung

„Arzneimittel in der Umwelt – Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“

am 29. und 30. September 2004 in Berlin teilzunehmen.

Auf der Veranstaltung werden aktuelle Forschungsergebnisse präsentiert, neue rechtliche Regelungen und Bewertungskonzepte für die Umweltbewertung sowie innovative Ansätze zum Risikomanagement vorgestellt, um sie gemeinsam zu diskutieren. Eine elektronische Kopie des Programms zur Weiterleitung an Interessierte finden Sie auf der Internetseite des Umweltbundesamtes unter der Adresse www.umweltbundesamt.de.

Wir würden uns freuen, Sie in Berlin begrüßen zu können.

Mit freundlichem Gruß,

Prof. Dr. Andreas Troge

Arzneimittel in der Umwelt – Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt

Recht & Leitfaden

Moderation Jan Koschorreck

- Alexander Campenhausen, Umweltbundesamt - EU Arzneimittelreform
- Joop de Knecht, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) – VICH-Leitfäden für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln
- Petra Apel, Umweltbundesamt - EU-Leitfaden für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln
- Mark Montforts, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) - Auflagen zum Schutz der Umwelt bei Tierarzneimitteln
- Thomas Knacker, ECT GmbH - EU-Projekt ERAPharm - Impulse für die Leitfadengestaltung?

Verbrauchsmengen

Moderation Klaus Kümmerer

- Johannes Boers, praktischer Tierarzt - Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht -Applikation und Umweltrelevanz
- Martin Schneiderei, Bundesverband für Tiergesundheit - Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln
- Jutta Klein-Goedicke, Umweltbundesamt - Arzneimiteleininsatz in der intensiven Tierhaltung
- Radka Alexy, Universitätsklinik Freiburg - Verbrauch und Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt
- Gerd Huschek, IUQ Dr. Krengel GmbH – Verbrauchsmengen von Humanarzneimitteln
- Ines Rönnefahrt, Umweltbundesamt - Verbrauchsmengen in der Risikobewertung

Exposition

Moderation Thomas Knacker

- Thomas Ternes, Bundesamt für Gewässerkunde – Arzneimittelrückstände - ein Problem für die nächste Generation?
- Udo Rohweder, Institut für Hygiene und Umwelt Hamburg – Das BLAC-Monitoring
- Ralf Schmidt, Umweltbundesamt – Arzneimittel-Metabolite in Gewässern des Ballungszentrums Berlin
- Dirk Löffler, ECT GmbH – Arzneimittel in Wasser-Sediment-Systemen
- Robert Kreuzig, Universität Braunschweig – Abschwemmung von Tierarzneimitteln von Ackerland und Weide
- Gerd Hamscher, TIHO Hannover – Tierarzneimittel in Böden - eine Grundwassergefährdung?

Abbau & Wirkungen

Moderation Marike Kolossa-Gehring

- Elisabeth Thumm, Umweltbundesamt -
Persistenz von Arzneimitteln
- Klaus Kümmerer, Universitätsklinik Freiburg –
Verhalten von Antibiotika in Testsystemen und Kläranlagen
- Werner Kloas, Leibnitz-Institut für Gewässerbiologie und Binnenfischerei –
Welche Wirkungen können Arzneimittel in der aquatischen Umwelt hervorrufen?
- Ina Ebert, Umweltbundesamt –
Wie weit können klassische Wirkungstest die Umweltsicherheit von Arzneimitteln absichern?
- Reinhard Länge, Schering AG –
Umweltrisikobewertung von Arzneimittelwirkstoffen: Beispiele aus der Praxis eines Herstellers
- Julia Schwaiger, Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft –
Subletale Wirkungen von Arzneimitteln bei aquatischen Organismen

Risikomanagement

Moderation Ines Rönnefahrt

- Jan Koschorreck, Umweltbundesamt -
Die Notwendigkeit eines Altstoffprogramms für Tierarzneimittel
- Michael Jung, Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände –
Rückgabe von Altmedikamenten über die Apotheke
- Helmut Schröder, Wissenschaftliches Institut der AOK –
Wie viel Arzneimittel (ver)braucht der Mensch?
- Marike Kolossa-Gehring, Umweltbundesamt –
Risikominderung - Was bleibt zu tun?

Diskussion

Moderation Petra Greiner

- Umweltbewertung von Arzneimitteln in Deutschland - quo vadis?

2004- ein wichtiges Jahr für die Umweltsicherheit von Arzneimitteln

- Grußwort -

Thomas Holzmann

Vizepräsident des Umweltbundesamtes

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach stetig zunehmenden Nachweisen von Arzneimitteln in der Umwelt erweitern sich unsere Kenntnisse über deren Umweltwirkungen: Aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen aber auch aus den seit 1998 im UBA durchgeführten Risikobewertungen wird die Notwendigkeit von Risikominderung und vorbeugenden Vorgehens deutlich. Dies spiegelt sich nicht zuletzt in der europäischen Gesetzgebung einschließlich der Bewertungsvorgaben wieder, an deren Ausgestaltung sich das UBA engagiert beteiligt und in die es seine umfangreiche Kompetenz bei der Umweltbewertung von Stoffen eingebracht hat.

Das UBA identifiziert sich mit den Grundsätzen einer modernen Verwaltung, die transparent und dienstleistungsorientiert arbeitet- und möchte daher die UBA Aktivitäten, die beteiligten Arbeitseinheiten und Akteurinnen wie Akteure sowie vom UBA in Auftrag gegebene Forschung vorstellen: Auch daher diese Veranstaltung.

Die wichtigsten neuen Entwicklungen lassen sich den fünf Anstrichen die auf der Tagung diskutiert werden, zuordnen: *Neue rechtliche Regelungen*, Arbeit an der Kenntnisbasis- *Forschungsprojekte*, *Neue, international harmonisierte Bewertungs-Leitfäden*, *neue wissenschaftliche Veröffentlichungen* und *Ausblick*.

- Neue rechtliche Regelungen.

Im Frühjahr wurden auf EU Ebene Änderungsrichtlinien verabschiedet, die die Gewährleistung der Umweltsicherheit von wohl Human- und Tierarzneimitteln in Europa entscheidend verbessern. Bislang hatten insbesondere Humanarzneimittel einen Sonderstatus in der EU. Detaillierte Umweltprüfungen wurden nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Damit ist jetzt Schluss. Vom 01. September 2005 an, muss jedes neue Arzneimittel einer Umweltprüfung unterzogen werden.

Auch bei der Zulassung von Tierarzneimitteln gibt es Verbesserungen. Das Kriterium Umweltsicherheit wird in der abschließenden Risiko-Nutzen Abwägung den gleichen Stellenwert wie die Verbrauchersicherheit erhalten und kann nun über Zulassung oder Nicht-Zulassung eines neuen Tierarzneimittels entscheiden.

- **Arbeit an der Kenntnisbasis - Forschungsprojekte.**
Drei besonders wichtige Verbundprojekte können hier hervorgehoben werden:
 - **Auf Bundesebene:**
Das Bund-Länder-Arbeitsprogramm für Chemikaliensicherheit (BLAC) hat die Ergebnisse eines breit angelegten Untersuchungsprogramms zum Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt vorgelegt. Diese wichtige Aufgabe wurde durch Herrn Rohweder (Institut für Hygiene und Umwelt Hamburg- einer unserer Referenten) koordiniert).Wie in anderen Ländern (USA, UK, NL), so die Schlussfolgerung der Studie, findet sich auch in deutschen Böden, Oberflächen- und Grundwässern eine ganze Bandbreite von Human- und Tierarzneimitteln, mittlerweile wurden mehr als 100 unterschiedliche Arzneimittel-Wirkstoffe nachgewiesen..
 - **Auf EU Ebene:**
Drei europaweit durchgeführte Projekte zu dem Verbleib und den Effekten von Arzneimitteln in der Kläranlage und der Umwelt, verdeutlichen, dass wir derzeit viel zu wenig über die Wirkungen von Arzneimitteln in Ökosystemen wissen, um eine gesicherte Einschätzung der Umweltgefährdung durch Arzneimittel geben zu können.
In diesen Wochen startet ein weiteres EU Projekt, das auf den erzielten Ergebnissen aufbaut und sich nun der Verbesserung der Risikocharakterisierung von Arzneimitteln in der Umwelt widmen soll. Wir werden uns aktiv an diesem Projekt beteiligen.
 - **Auf UBA Ebene:**
Gleich über fünf Jahre hinweg hat ein vom UBA gefördertes Forschungsvorhaben den Verbleib und die Wirkungen von Antibiotika in kommunalen Abwassersystemen untersucht. Die Wirkung von Antibiotika auf die Umwelt ist nicht nur ein Umweltproblem Gleichzeitig ist die Entstehung von Antibiotikaresistenzen eines der drängenden Probleme für das öffentliche Gesundheitswesen. Der umweltoffene Einsatz von Antibiotika bedarf daher einer gründlichen Bewertung im Hinblick auf seine Umwelt- und Gesundheitswirkungen. Gleichzeitig können an dieser Schnittstelle zwischen Umwelt-, Gesundheits- und Verbraucherschutz die Informationen und Kenntnisse aller drei Bereiche zusammengeführt werden. Welche Rolle Antibiotikarückstände in der Umwelt spielen, ist nach wie vor unklar. In den letzten Jahren hat das UBA gleich mehrere Vorhaben zu Arzneimitteln in der Umwelt gefördert. Auch das war ein Grund für diese Veranstaltung. Wir wollen die Ergebnisse der Vorhaben vortragen und gemeinsam mit Ihnen diskutieren.
- **Neue Leitfäden zur Umweltbewertung**
Abgestimmte und international harmonisierte Bewertungskonzepte geben den gesetzlichen Vorgaben für Umweltprüfungen in der Zulassung Gestalt. Sie fassen die Testvorschriften und die Kriterien für das schrittweise Vorgehen in der Risikobewertung zusammen. Auch hier hat sich in diesem Jahr viel getan:

- Knapp zehn Jahre nach der Verabschiedung des ersten europäischen Bewertungskonzeptes für die Umweltprüfung von Tierarzneimitteln wird noch in diesem Jahr ein neuer Leitfaden erwartet. Leitfäden sind keine starren Konzepte, sondern müssen regelmäßig dem Stand von Wissenschaft und Technik angepasst werden. Bei den Tierarzneimitteln ist dies in einem harmonisierten Prozess geschehen, der Behörden- und Industrievertreter aus den Regionen Europa, Japan und USA sowie mehrere Beobachterstaaten als Partner einschloss. Erfreulich ist, dass unter allen Beteiligten Einigkeit darüber erzielt werden konnte, dass zukünftig strengere Anforderungen an die Umweltprüfung zu stellen sind. Das bedeutet in der Bewertungspraxis ein Mehr an Prüfanforderungen und strengere Kriterien für weitergehende Untersuchungen.
- Im Vergleich zu den Tierarzneimitteln steht die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln in der Zulassung noch am Anfang. Ein wesentlicher Grund für diesen Missstand ist, dass es ein abgestimmtes Bewertungskonzept für die Prüfung der Umweltsicherheit von Medikamenten für den menschlichen Gebrauch bislang fehlte. Die Entwicklung eines europäischen Humanarzneimittel-Leitfadens zieht sich seit über zehn Jahren hin. In den letzten zwei Jahren sind jedoch große Fortschritte gemacht worden. Das Ergebnis wurde in diesem Jahr der Fachöffentlichkeit in einer Internetkonsultation präsentiert. Der Leitfaden befindet sich nun im Zieleinlauf, mit seiner Verabschiedung kann in Kürze gerechnet werden. Die kommenden Jahre werden davon geprägt sein, die in der Zulassung eingehenden ökotoxikologischen Befunde auszuwerten und Stück für Stück das Bild von dem Verhalten und den Effekten von Humanarzneimitteln in der Umwelt zusammen zu setzen.
- **Neue wissenschaftliche Veröffentlichungen**
 Das mögliche Umweltrisiko der synthetischen Hormone für Fischpopulationen ist der Fachöffentlichkeit bereits einer Reihe von Jahren bekannt. Jetzt erregen weitere Arzneimittel-Wirkstoffe Aufmerksamkeit: Wie bei Ethinylestradiol, dem Wirkstoff der „Pille“ zeigt sich auch bei β -Blockern, Lipidsenkern, Antiepileptika und Antidepressiva dass die Dauerbelastung in Oberflächengewässern ein Risiko für wasserlebende Organismen darstellen kann.
 Asien ist derzeit Schauplatz eines dramatischen, massenhaften Geiersterbens. Der Auslöser ist der entzündungshemmende Wirkstoff Diclofenac, der dort in der Tiermedizin in großem Umfang angewendet wird. Die Geier vergiften sich, wenn sie die Kadaver von Rindern fressen, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden. Erstmals zeigten Wissenschaftler, dass ein Arzneimittel schwere ökologische Schäden in einer ganzen geografischen Region auslösen kann.
 Vogelschutzorganisationen starten nun verzweifelte Versuche, die letzten Bestände der Aasfresser in Gefangenschaft zu stabilisieren.
 Noch vor zehn Jahren gehörten die Geier zum Landschaftsbild von Indien und Pakistan. Ihre Zahl ging in die Millionen. Heute jedoch sind der Bengalgeier sowie zwei verwandte Arten kaum noch zu finden. Ihre Populationen sind auf wenige tausend Tiere eingebrochen. Das Szenario erinnert an das DDT Drama der 60er Jahre. Das Pflanzenschutzmittel hatte sich damals in Nahrungsketten angereichert. Eine der Folgen war, dass der Bruterfolg von Raubvögeln dramatisch abnahm und viele Bestände plötzlich stark gefährdet waren. Erst ein

DDT-Verbot in mehreren Ländern konnte große Greifvögel wie den Weißkopfseeadler vor dem Aussterben retten.

- **Ausblick**

Das UBA ist seit 1998 im Einvernehmen mit den Bundesoberbehörden an der Zulassung von Arzneimitteln beteiligt. Die gesetzliche Aufgabe des UBA ist, im Fall von Risiken für die Umwelt die Zulassung eines Medikaments mit praktikablen Auflagen zum Schutz der Umwelt zu verknüpfen. Bei Tierarzneimitteln ist das in der Vergangenheit in Dutzenden von Fällen gelungen. Bei Humanarzneimitteln gibt es für diese Art von Auflagen noch einen großen Entwicklungsbedarf. Hier müssen die Ressourcen von UBA, Forschung und Industrie gebündelt werden, um die umweltpolitischen Ziele des Arzneimittelgesetzes erfolgreich umsetzen zu können.

Trotz aller Erfolge bei der Verbesserung der Umweltsicherheit von Arzneimitteln in diesem Jahr, bleibt eine Regelungslücke bestehen. So genannte Altarzneimittel, die zugelassen wurden, bevor eine geregelte Umweltbewertung in der EU installiert wurde, werden nach wie vor ohne eine Gewährleistung der Umweltsicherheit vermarktet. Das UBA wird sich weiterhin dafür einsetzen, dass auch diese Medikamente einer geregelten Umweltbewertung unterzogen werden.

Umweltbewertung von Arzneimitteln in Deutschland- ein kurzer Abriss

- Grußwort -

Jutta Schlimm

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit,
Robert-Schumann-Platz 3, 53175 Bonn

Meine Damen und Herren,

mit Arzneimitteln verbindet kaum jemand Umweltprobleme. Vielmehr denkt man bei Arzneimitteln in erster Linie an deren Nutzen zur Heilung von Krankheiten, eventuell noch an mögliche Risiken für den Patienten durch die Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Das Thema Umweltschutz und Umweltverträglichkeit wurde hingegen lange Zeit bei der Ausgestaltung des Arzneimittelrechts vernachlässigt, ein Fehler, der jetzt nach und nach korrigiert wird.

Arzneistoffe sind biologisch hochaktive Stoffe: Sie bekämpfen als Antibiotika pathogene Bakterien; als Antiparasitika wirken sie gegen Protozoen, Würmer und Insekten; sie beeinflussen den Stoffwechsel, verschieben das hormonelle Gleichgewicht, modulieren die Signalübertragung innerhalb eines Organismus oder töten als Zytostatika schnell wachsende entartete Zellen ab, um nur einige Beispiele ihrer möglichen Wirkpotenz zu nennen. Dass Arzneistoffe auch unerwünschte Nebenwirkungen beim Patienten (oder als Tierarzneimittel beim behandelten Tier) hervorrufen können, ist bekannt; dass sie ebenso Wirkungen auf sonstige Lebewesen haben können, ist, wenn Arzneistoffe in die Umwelt gelangen, aufgrund ihrer biologischen Aktivität wahrscheinlich.

Vor nunmehr fast einem Jahrzehnt brachte ebenfalls ein Presseartikel das Thema „Arzneimittel und Umwelt“ in das öffentliche Bewusstsein. Es war der Artikel „*Pille im Brunnen*“ und er wurde im SPIEGEL veröffentlicht. Schon Jahre vor Erscheinen dieses Artikels hatte uns das Umweltbundesamt wieder und wieder darauf hingewiesen, dass es aus wissenschaftlicher Sicht nicht vertretbar sei, eine so große und heterogene Produktklasse pauschal von der Notwendigkeit einer Umweltbewertung freizusprechen. Aber erst die *Pille im Brunnen* und etwa zeitgleich Arzneimittelfunde nicht nur in Berliner Gewässern brachten die politische Ebene ins Spiel und vor allem: in Bewegung.

Seither ist viel geschehen: Es hat deutliche Verbesserungen zugunsten des Umweltschutzes im deutschen Arzneimittelrecht gegeben: Seit dem Inkrafttreten des Siebten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 25. Februar 1998 Arzneimittelgesetzes wird sowohl für Human- wie für Tierarzneimittel vorgeschrieben, dass den Zulassungsunterlagen nach § 22 Angaben über Vorsichtsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des betrachteten Arzneimittels, seiner Verabreichung oder Beseitigung seiner Abfälle beizufügen sind. Weiterhin wurden in das Siebte Änderungsgesetz die EG-Vorschriften zur Gegenseitigen Anerkennung von

Zulassungen übernommen. Bezogen auf Tierarzneimittel wurde diese Vorschrift konform mit dem EG-Recht so ausformuliert, dass die von einem anderen Mitgliedstaat erteilte Zulassung verweigert werden kann, wenn *„Anlass zu der Annahme besteht, dass die Zulassung bei Arzneimitteln zur Anwendung bei Tieren eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt darstellen kann.“*

Auf welche Unterlagen sich diese Gefahrenvermutung stützt, wird durch entsprechende Vorschriften über Prüfnachweise konkretisiert: Die EG-Vorschriften für Tierarzneimittel über die Anforderungen an Prüfungen zur Ökotoxizität gemäß Richtlinie 92/18/EWG sind seit 1995 durch einen gleitenden Verweis in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Tierarzneimittelprüfrichtlinien in deutsches Recht übernommen worden.

Einen weiteren wichtigen Fortschritt für den Umweltschutz brachte das Achte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Durch eine entsprechende Vorschrift im Achten Änderungsgesetz wird sichergestellt, dass Erkenntnisse, die aus den vorzulegenden Prüfnachweisen zur Ökotoxizität gewonnen wurden, für die Risikominderung genutzt werden. Dazu wird vorgeschrieben, dass Arzneimittelverpackungen, Packungsbeilagen und Fachinformationen Hinweise und Warnhinweise über Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Umwelt insbesondere bei der Anwendung enthalten sollen.

Die Übereinstimmung dieser (Warn-)Hinweise auf Arzneimittelverpackungen sowie in Packungsbeilagen und Fachinformationen mit dem tatsächlichen Gefahrenpotential des jeweils betrachteten Arzneimittels wird durch Auflagen, die an die Zulassung erteilt werden, sichergestellt. Die Auflagenbefugnis nach § 28 wurde daher im Achten Änderungsgesetz um Auflagen zum Schutz der Umwelt ergänzt. Über die Erteilung von Auflagen entscheidet die für die Zulassung zuständige Behörde.

Seit 1998 bewertet das Umweltbundesamt die Umweltauswirkungen von Human- und Tierarzneimitteln. Das UBA erhält, um diese Aufgabe erfüllen zu können, alle für die Beurteilung der Umweltrisiken relevanten Angaben und Unterlagen. In Bezug auf die Erteilung von Auflagen zum Schutz der Umwelt im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Tierarzneimittel ist das Umweltbundesamt über eine Einvernehmensregelung eingebunden. Für Dritte mag diese Zuständigkeitsfrage nachrangig sein. Für das BMU war es ein großer Erfolg, da wir hierdurch die Belange der Umwelt in den richtigen - also den kompetenten Händen - wussten.

Wir haben bei der Konzeption dieser Vorschriften den Rahmen des EG-Rechts nie verlassen - wir haben ihn nur voll ausgeschöpft. Den nötigen Schub für die Durchsetzbarkeit solcher Vorschriften gab bestimmt auch die immer größer werdende Sensibilität der Länder für dieses Thema: an späterer Stelle im Programm werden wir dazu auch einen Vortrag über die fundierten und viel beachteten Berichte des Bund-Länder-Ausschusses für Chemikaliensicherheit (BLAC) hören.

Den EG-Rahmen - den wir nie überschritten haben - habe ich gerade angesprochen. Wir - das BMU - fanden diesen Rahmen ganz einfach vor; durch uns ist er nicht zustande gekommen.

Seit einigen Jahren wird auch auf EG-Ebene wieder intensiv über Arzneimittel und deren Auswirkungen auf die Umwelt diskutiert - zwar weniger auf der politischen Ebene, dafür auf der wissenschaftlich/technischen Ebene: Harmonisierte Leitfäden zur Umweltbewertung von Tier- und Humanarzneimitteln haben große Fortschritte gemacht. Diese Leitlinienpapiere sind keine Papiertiger und schlagen inzwischen auch auf das Management zur Minderung von Risiken bei der Anwendung von Arzneimitteln durch, vor allem bei solchen Tierarzneimitteln, die Biozid-Produkten ähnlich sind.

Eine große Lücke im EG-Arzneimittelrecht sehen wir jedoch noch immer: Die Umweltprüfung und Bewertung gilt nur für neu zuzulassende Arzneimittel, die ihre Zulassung vor dem Inkrafttreten der EG-Vorschriften zu Umweltprüfungen erhalten haben, brauchen die Umweltprüfungen nicht nachzuholen. Die Hersteller und Entwickler neuer Produkte sind dadurch benachteiligt - SIE sollten dagegen angehen.

Dass ein umgekehrter Weg beschritten wird - nämlich dass die Umweltprüfung nach EG-Recht wieder gelockert wird - ist nicht zu befürchten: Schließlich wird die Ausnahme der Arzneistoffe aus dem Anwendungsbereich der REACH-Verordnung - dem künftigen allumfassenden EG-Regelwerk für chemische Stoffe - nur dadurch legitimiert, dass *„sich abzeichne, dass die Umweltkomponente im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Arzneimittel gestärkt würde“* (Zitat aus Ratsarbeitspapier 37/04/Non paper der Kommission). Die EU-Kommission sollte sich gerade durch ihre eigene Begründung ermuntert sehen, die Regelungslücke bei alten Arzneimitteln zu stopfen.

Trotz dieser kritischen letzten Worte bin ich mir sicher, dass wir auf dieser Tagung viel zu hören bekommen werden, was uns Anlass zu Optimismus geben kann. Ich wünsche Ihnen zwei anregende Sitzungstage in Berlin, die uns beim Thema ARZNEIMITTEL UND UMWELT ein weiteres Stück nach vorn bringen sollten.

Recht & Leitfaden



Arzneimittel in der Umwelt

Europarechtlicher Hintergrund

Alexander v. Campenhausen
Umweltbundesamt

Entwicklung des europäischen Arzneimittelrechts

1965 Erste Arzneimittelrichtlinie (65/65/EG)

1981 Richtlinien zur Zulassung von Tierarzneimitteln (81/851/EWG und 81/852/EWG)

1995 Festlegung von Gemeinschaftsverfahren, Einführung des zentralen Zulassungsverfahrens und Gründung der EMEA (Verordnung EWG 2309/93)

2001 Konsolidierung der Richtlinien (2001/82/EG und 2002/83/EG)

2004 Abschluß des Pharmareview mit Änderungen

Nachfolgende Änderungen

Berichtigt durch [38110851R\(01\)](#)

Berichtigt durch [38110851R\(02\)](#)

Geändert durch [390L0676](#) Zusatz

ART 50 QUATER ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Zusatz

ART 50 TER ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Zusatz

ART 5 BI ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Zusatz

ART 5 TER ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Zusatz

ART 9 4 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Zusatz

CH 9 BI ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Änderung

ART 2 2 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Änderung

ART 34 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Änderung

ART 43 1 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Änderung

ART 48 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Änderung

ART 7 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 1 5 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 14 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 15 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 16 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 17 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 18 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 19 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 20 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 21 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 22 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 23 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 24 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 25 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 26 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 27 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 22 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 23 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 24 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 25 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 26 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 27 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 28 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 29 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 30 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 31 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 32 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 33 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 34 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 35 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 36 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 37 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 38 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 39 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 40 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 41 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 42 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 43 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 44 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 45 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 46 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 47 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 48 ab 18/12/1990

Geändert durch [390L0676](#) Ersetzung

ART 49 ab 18/12/1990

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 QUINQUES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 SEPTIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 SEXIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 OCTES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 UNDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 DUODECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 TREDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 QUATDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 QUINTDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 SEXDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 SEPTDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 OCTIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 NONIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 DECIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 UNDECIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 DUODECIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 TREDECIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 QUATRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 QUINTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 SEXTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 SEPTTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 OCTOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 NONOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 DECOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 UNDECOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 DUODECOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 TREDECOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Zusatz

ART 42 QUATRODECOTRIDECIES

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 23 BI

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 23 TER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 24 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 25 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 26 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 27 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 28 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 29 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 30 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 31 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 32 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 33 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 34 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 35 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 36 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 37 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 38 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 39 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 40 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 41 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 42 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 43 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 44 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 45 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 46 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

ART 47 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

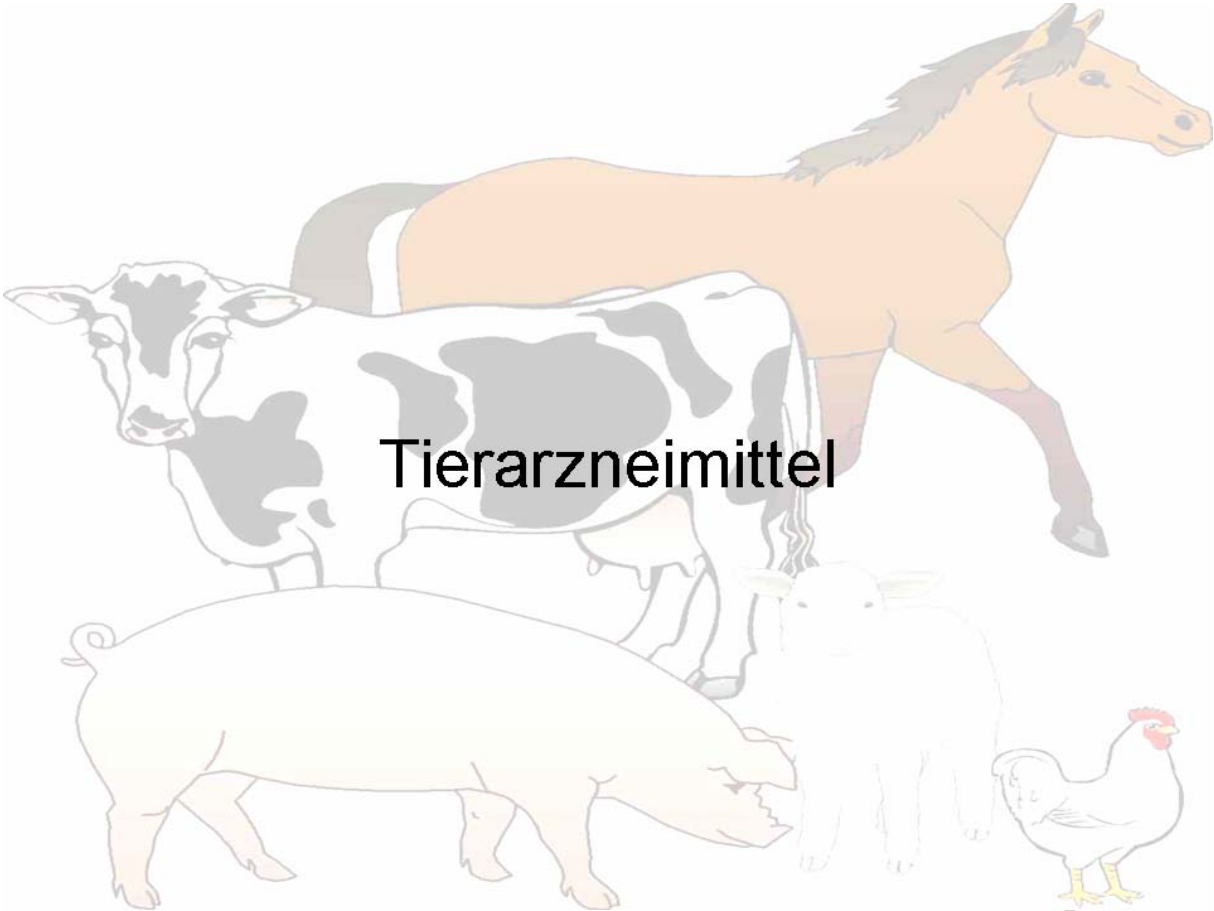
ART 48 QUATER

Geändert durch [393L0040](#) Ersetzung

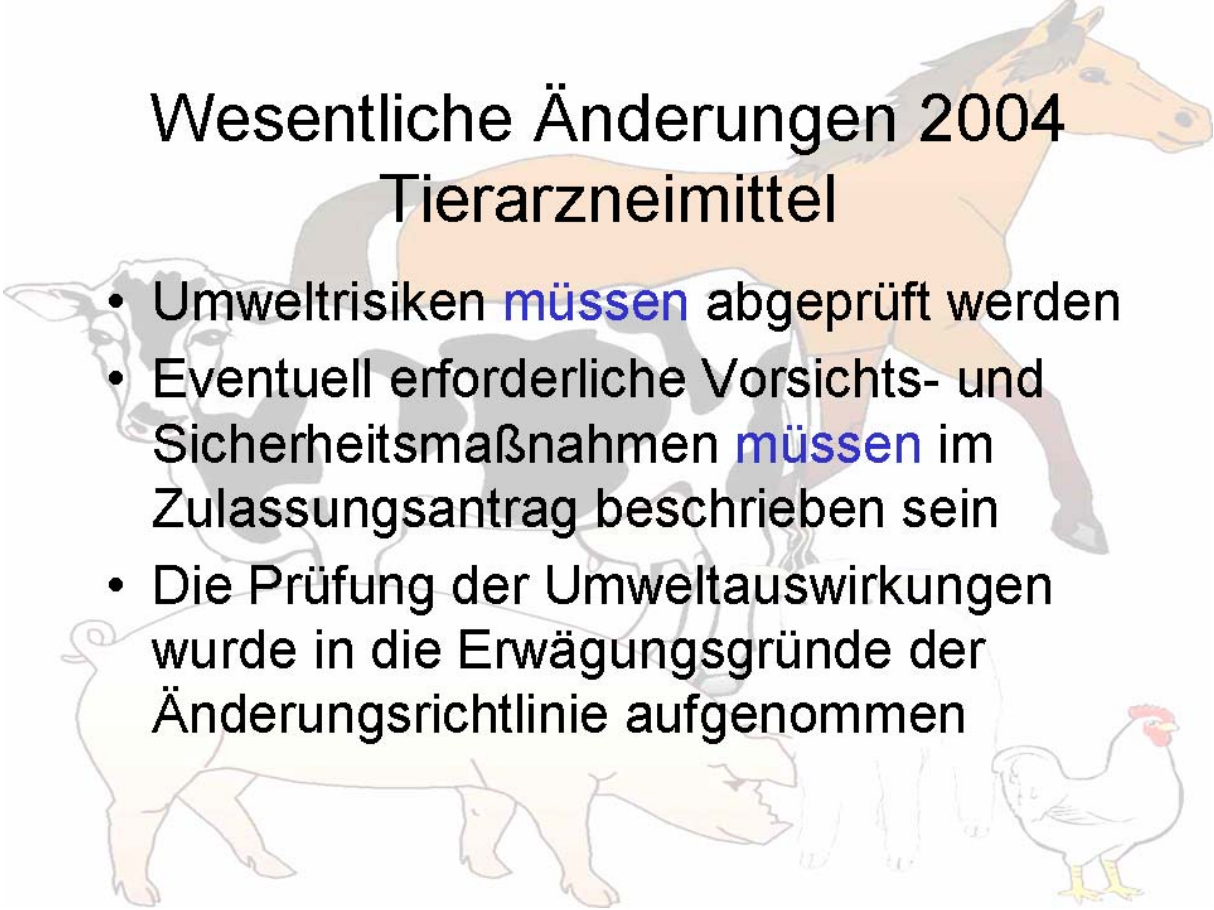
ART 49 QUATER

Aufgrund der bis zum Pharmareview erfolgten vielzähligen Änderungen der Ursprungsrichtlinien war eine Konsolidierung der bis 2001 bestehenden Rechtsvorschriften erforderlich.

(Im Hintergrund das Beispiel der Richtlinie 817851/EWG)



Tierarzneimittel



Wesentliche Änderungen 2004 Tierarzneimittel

- Umweltrisiken **müssen** abgeprüft werden
- Eventuell erforderliche Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen **müssen** im Zulassungsantrag beschrieben sein
- Die Prüfung der Umweltauswirkungen wurde in die Erwägungsgründe der Änderungsrichtlinie aufgenommen

Wesentliche Änderungen 2004 Tierarzneimittel

- Umweltrisiken wurden in das Nutzen-Risikoverhältnis aufgenommen
- Die Definition einer schwerwiegenden Gefahr wird von der KOM durch Leitlinien erlassen
- Die Abgrenzung zu andern Produkten (z.B. Biozide) wurde klargestellt

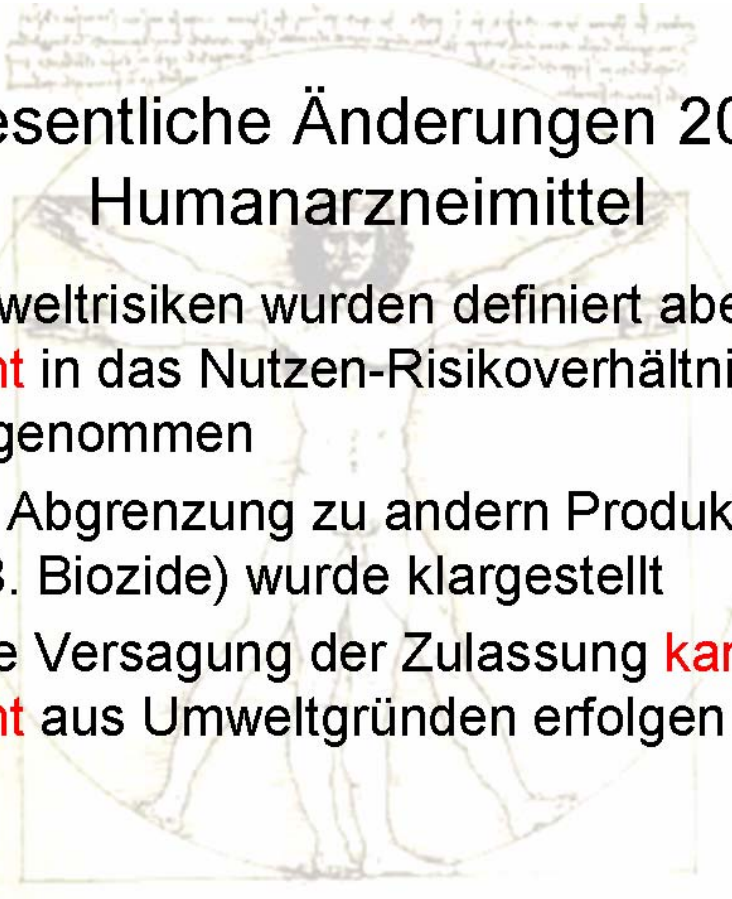
Wesentliche Änderungen 2004 Tierarzneimittel

- Eine Versagung der Zulassung kann aus Umweltgründen erfolgen
- Besondere Entsorgungshinweise müssen auf der Packung angegeben werden
- In den Mitgliedstaaten sind Sammelsysteme für nicht gebrauchte Arzneimittel zu etablieren



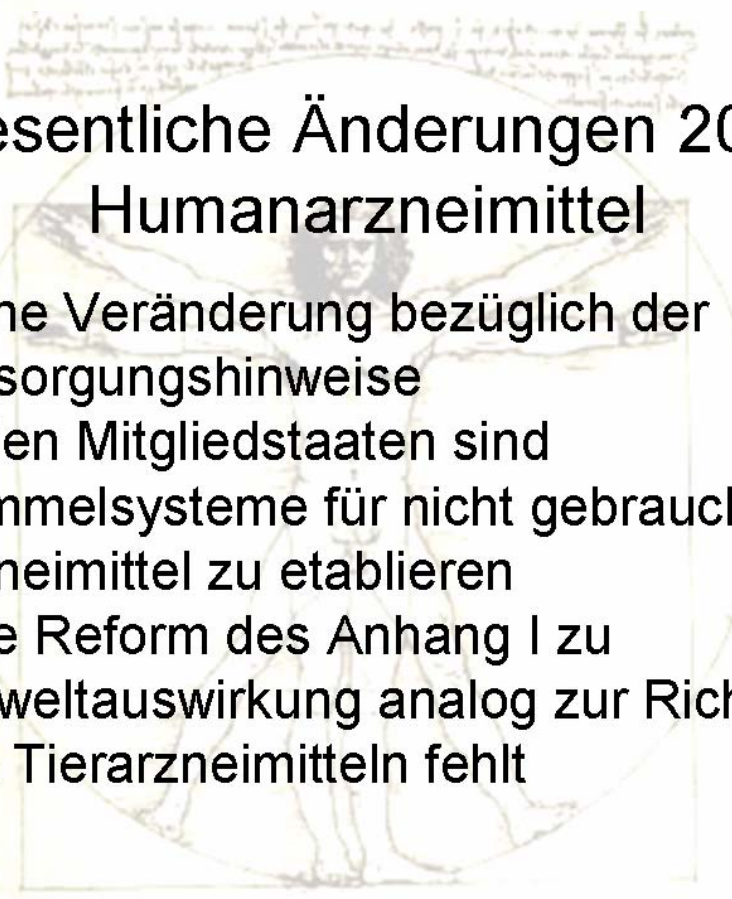
Wesentliche Änderungen 2004 Humanarzneimittel

- Umweltrisiken **müssen** abgeprüft werden
- Eventuell erforderliche Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen **müssen** im Zulassungsantrag beschrieben sein
- Die Prüfung der Umweltauswirkungen wurde in die Erwägungsgründe der Änderungsrichtlinie aufgenommen



Wesentliche Änderungen 2004 Humanarzneimittel

- Umweltrisiken wurden definiert aber **nicht** in das Nutzen-Risikoverhältnis aufgenommen
- Die Abgrenzung zu andern Produkten (z.B. Biozide) wurde klargestellt
- Eine Versagung der Zulassung **kann nicht** aus Umweltgründen erfolgen



Wesentliche Änderungen 2004 Humanarzneimittel

- Keine Veränderung bezüglich der Entsorgungshinweise
- In den Mitgliedstaaten sind Sammelsysteme für nicht gebrauchte Arzneimittel zu etablieren
- Eine Reform des Anhang I zu Umweltauswirkung analog zur Richtlinie von Tierarzneimitteln fehlt

Gegenwärtiges Verfahren zu Umweltbewertung von Tierarzneimitteln nach Anhang I

1. Feststellen der Exposition unter Berücksichtigung der:

- Zieltierarten
- Verabreichungsart
- Ausscheidungen
- Abfallbeseitigung

2. Abhängig von der Exposition und der bekannten Stoffeigenschaften wird entschieden, ob weitere umweltspezifische Daten erforderlich sind

Änderung der Verfahren

- Neue Rechtsgrundlage für Die Verordnung mit geringeren Mehrheitserfordernissen (Artikel 95 EGV statt Art. 308 EGV)
- Nationale Zulassungen nur noch in einem Mitgliedstaat

Änderung der Verfahren

Zwingend sind im zentralen Verfahren:

- Arzneimittel aus GVO,
- Tierarzneimittel zu Leistungssteigerung, Wachstumsförderung etc.
- Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen für besonders schwere Krankheiten
- Arzneimittel für seltene Leiden

Zusätzlich besteht die Möglichkeit freiwillig das zentrale Verfahren in Anspruch zu nehmen

VICH- Leitfäden für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln

Joop de Knecht

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), PO Box 1, NL- 3720 Bilthoven

Slide 1

Zuerst möchte ich den Organisatoren für die Einladung danken und dass Sie mir die Gelegenheit geben, die weltweit harmonisierten Leitfäden für die Umweltbeurteilung von Tierarzneimitteln darzustellen: Sie wurden in diesem Monat von der VICH Arbeitsgruppe angenommen. Bevor ich eine Übersicht des Leitfadens gebe, möchte ich zuerst den VICH Prozess selbst erklären.

Slide 2

Die Entwicklung der weltweit harmonisierten Leitfäden für die Zulassung der Tierarzneimittel ist durch das so genannte VICH organisiert.

VICH bedeutet: International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medical Products.

Es ist ein gemeinsames Regierungs-Industrie Programm mit den Regionen EU, USA und Japan als Mitglieder und Australien/Neuseeland und Kanada als Beobachter.

Das Hauptziel des VICH ist, dass in jeder VICH- Region der gleiche Datensatz für die Zulassung von Tierarzneimitteln gilt.

Slide 3

Der VICH Prozess basiert auf einem schrittweisen Vorgehen: Zuerst installiert der Koordinationsausschuss - das sogenannte VICH Steering Committee - eine Arbeitsgruppe, die einen Leitfadenentwurf erarbeitet. Dieser Leitfadenentwurf wird dann vom Koordinationsausschuss zur allgemeinen öffentlichen Kommentierung freigegeben. Die empfangenen Kommentare gehen zurück an die Arbeitsgruppe, die dann einen korrigierten Leitfadenentwurf vorbereitet und dem Koordinationsausschuss zur abschließenden Zustimmung vorlegt. Einmal genehmigt, wird der Leitfaden mit einem Datum für seine Implementierung an die Aufsichtsbehörden der am VICH Prozess beteiligten Regionen verteilt. Danach sind die vorangegangenen Leitfäden nicht mehr anwendbar.

Slide 4

Die Struktur der VICH-Leitfäden für die Umweltbewertung gestaltet sich wie folgt: In die erste Phase (Phase I) wird allein die Exposition der Umwelt durch Wirkstoffe und Metabolite ermittelt. In dieser Phase werden Mittel identifiziert, die von der weiteren Prüfung befreit werden können, weil die Umweltexposition so niedrig ist, dass infolgedessen kein Risiko für die Umwelt erwartet wird.

Phase II wird in zwei Teile geteilt, eine sogenannte Tier A und B. Phase II Tier A ist eine komplette Risikobeurteilung einschließlich Emission, Verteilung, Exposition, Effekte und Gefahrkennzeichnung. Für Tier A, werden einfachere, weniger kostspielige Studien verlangt, die eine konservative Beurteilung ermöglichen. Wenn die Beurteilung zeigt, dass der Gebrauch des Tierarzneimittels ein Risiko für die Umwelt darstellt, dann ist eine zweite Phase -Tier B - notwendig. In Tier B werden chronische Studien oder zusätzliche spezifische Tests verlangt, die die Unsicherheit

der Risikoschätzung reduzieren. Kann auch in Tier B ein Risiko nicht ausgeschlossen werden, dann folgen komplizierte Feldstudien oder Risiko-Minderungsmaßnahmen.

Slide 5

In der VICH Phase I arbeitet sich der Bewerber zuerst durch eine Anzahl von Fragen, um zu entscheiden, ob sich das Produkt für einen Phase II Bewertung qualifiziert. Die Befreiung von weiteren Prüfungen in Phase II ist prinzipiell annehmbar für

- natürliche Substanzen
- Produkte für Hobbytiere (z.B. Hunde und Katzen)
- wo ein relevantes ERA/EIA vorhanden ist
- wo nur eine kleine Anzahl von den Tieren behandelt wird
- wo die Tierarzneimittel umfassend metabolisiert werden

Slide 6

Die Phase I wird dann fortgesetzt mit einer Bewertung für Mittel die in der Aquakultur, der Intensiv-Tierhaltung und an Weidetieren angewendet werden.

Slide 7

Ich möchte nicht ins Detail einsteigen. Am wichtigsten ist, dass für alle Mittel, die für offene aquatische Systeme bestimmt sind, eine Phase II Bewertung durchgeführt werden muss. Nur wenn die Konzentration im Abfluss von geschlossenen Aquakulturen kleiner ist als 1 µg/l wird die Exposition der Umwelt als irrelevant beachtet. Andernfalls wird eine Phase II Beurteilung gefordert.

Für Antiparasitika, die an Weidetieren angewendet werden, ist immer eine Phase II Bewertung notwendig, weil diese Mittel gegen Organismen pharmakologisch aktiv sind, die biologisch mit Wirbellosen im Biotop Weide verwandt sind.

Für andere Mittel der Intensiv- oder Weidehaltung stoppt die Phase I Bewertung, wenn die vorausgesagte Konzentration im Boden kleiner als 100 µg/kg ist. Ist die Konzentration größer als 100 µg/kg, ist eine Phase II Bewertung gefordert.

Slide 8

Die Intention von Phase II ist zuerst Harmonisierung der Datenanforderung. Zusätzlich gibt es auch regionale Richtlinien für die Risikobewertung, die in der EU auf dem OECD SIDS und dem TGD für Chemikalien und Biozide basieren.

Eine VICH Harmonisierung der PEC Berechnung war aufgrund der regionalen Unterschiede in der Viehwirtschaft, der veterinärmedizinischen Praxis und der Umweltbedingungen nicht möglich. Folglich enthält die VICH Phase II keine Beispiele der PEC Berechnung, sondern lediglich allgemeine qualitative Anleitungen für die Expositionsabschätzung.

Wie erwähnt, enthält der VICH Leitfaden zwei Stufen: Tier A und Tier B.

In manchen Fällen ist es notwendig, über Phase II Tier B hinaus zu gehen, um die Risikobeurteilung um ein Tier C zu erweitern. Die Testforderungen in Tier C adressieren komplexe, spezifische Szenarien, die nicht in dem weltweit harmonisierten VICH Leitfaden abgehandelt werden können. Folglich fallen solche Prüfungen auf einer sogenannten „case-by-case“ Grundlage ebenfalls in die

regionalen Richtlinien, die mit der regionalen Aufsichtsbehörde abgestimmt werden sollten. Auch das Risikomanagement ist kein Bestandteil des VICH Dokumentes.

Slide 9

Der Tier A Basisdatensatz beinhaltet die folgenden Studien:
Hinsichtlich der physikalisch- chemischen Eigenschaften

- Wasserlöslichkeit
- Auflösung-Konstante
- UV-Spektrum
- Schmelztemperatur
- Dampf-Druck
- Oktanol/Wasser Partition

Slide 10

Hinsichtlich des Umweltverhaltens von Tierarzneimitteln müssen Information eingereicht werden über

- Bodenadsorption/ -desorption
- Bioabbau im Boden für Tierarzneimittel in der Intensivtierhaltung oder Weidehaltung
- Bioabbau in Wasser/Sediment für Fischarzneimittel
- Fotolyse (optional)
- Hydrolyse (optional)

Slide 11

Hinsichtlich der Effekte auf das aquatische Ökosystem müssen akute Effektstudien eingereicht werden für

- Algen
- Daphnia
- Fische

Slide 12

Hinsichtlich der Effekte auf das terrestrische Ökosystem müssen Effektstudien eingereicht werden für

- Mikroorganismen
- Pflanzen
- Regenwürmer

Slide 13

Hinsichtlich der Effekte auf die Dung Fauna müssen Effektstudien eingereicht werden für

- Dung-Fliege
- Dung-Käfer

Slide 14

In dem VICH-Leitfaden wird das PNEC für jede taxonomische Gruppe separat festgestellt, wie es in der Risikobeurteilung für Pestizide getan wird. Die angewandten Sicherheitsfaktoren (SFs) sind anders als in den alten EU Leitfäden. In Tier A wird zum akuten Endpunkt von Algen ein Sicherheitsfaktor von 100 und zum akuten Endpunkt von Daphnia und Fisch ein Faktor von 1000 hinzu gerechnet. Für Antibiotika wird empfohlen, die blaugrünen Algen anstelle der Grünalge zu prüfen.

Slide 15

Für die Risikobeurteilung des Bodenkompartmentes sind alle empfohlenen Tests chronisch oder subchronisch. Für Pflanzen und Mikroorganismen gibt es keine anderen vorhandenen OECD Tests. Für Regenwürmer wurde eine Reproduktions-Studie empfohlen, weil der akute Test als zu unempfindlich betrachtet wurde.

Für Pflanzen wird ein SF von 100 auf den niedrigsten EC50 von drei geprüften Arten gerechnet. Die PNEC für Regenwürmer wird aus der NOEC und einem SF von 10 abgeleitet.

Das Risiko für Mikroorganismen wird auf die gleiche Weise ausgewertet, wie in der Risikobeurteilung für Pestizide. Wenn die Nitrifikation durch weniger als 25% von der Kontrolle nach 28 Tagen gehemmt wird, dann gilt das Risiko für Mikroorganismen als annehmbar.

Hinsichtlich die Risikobeurteilung von Antiparasitika für Weidetiere, wird das PNEC für Dung-Fauna mit dem EC50 und einem SF von 100 festgelegt. Im speziellen Fall, dass ein End-Ektoparasitikum nur bei intensiver Tierhaltung angewendet wird, wird kein Test an der Dung-Fauna sondern ein chronischer Collembolatest empfohlen, um den Effekt auf Grasland-Invertebraten festzustellen.

Slide 16

Der Expositionsbewertung in Tier A beginnt mit einer PEC Berechnung, die auf dem sogenannten Total Residue basiert. Das bedeutet, dass kein Metabolismus im Zieltier oder Bioabbau in der Gülle angenommen wird. Somit wird eine Emission von 100% der Dosis in das Wasser oder via Gülle in den Boden angenommen.

Die PEC basiert auf 1-jähriger Anwendung der Gülle. Wenn jedoch ein Wirkstoff persistent zu sein scheint, basiert die PEC auf mehrjähriger Anwendung. Ein DT90 von 1 Jahr sollte hier als Triggerwert verwendet werden

Alle Tests werden mit dem Wirkstoff durchgeführt, die dann mit dem PEC verglichen werden, der auf dem Total Residue basiert. Indem wir das tun, nehmen wir an, dass die Metaboliten gleich oder weniger giftig als der Wirkstoff sind. Es gibt jedoch Ausnahmen, zum Beispiel Prodrugs, die schnell und leistungsfähig im Zieltier in ein einzelnes Produkt umgesetzt werden. In diesem Fall ist es angebracht, den Metaboliten zu testen.

Falls das PEC/PNEC Verhältnis kleiner 1 ist, dann stoppt die Risikobewertung.

Slide 17

Falls das PEC/PNEC größer als 1 ist, dann sollten die Pharmakokinetik und/oder Bioabbaudaten betrachtet werden, um den PEC zu verfeinern.

Slide 18

Ich möchte hervorheben, dass die Risikobeurteilung der Tierarzneimittel sehr schwierig sein kann, da diese gleich mehrfach im Zieltier und/oder während der Güllelagerung umgewandelt werden können, bevor sie ein bestimmtes Umweltkompartiment erreichen, wo sie weiter abgebaut werden können oder weitere Umweltkompartimente erreichen. Ich denke, es ist fast eine unmögliche Aufgabe, die mögliche Gefahr aller gebildeten Metaboliten festzusetzen.

Slide 19

Für die PEC Verfeinerung wurde vereinbart, dass im Vergleich zu der Risikobeurteilung der Pestizide, alle Metaboliten, die in weniger als 10% von der applizierten Dosis ausgeschiedenen werden, als weniger relevant gelten und folglich vom Totale Residue subtrahiert werden können.

Wir müssen auch realisieren, dass Metabolite kleiner 10 Prozent schwierig zu identifizieren sind und auch beinahe nicht synthetisierbar sind.

Die PEC kann auch verfeinert werden, wenn der Abbau während der Ablage des Gülle oder zwischen den Düngeereignissen in Betracht gezogen wird. Diese PEC-Verfeinerung könnte auch auf Mineralisierung, Bildung von sogenannten Bound Residues oder dem Abbau zu Substanzen, die Teil eines biochemischen Kreislaufes sind, basieren.

Slide 20

Wenn, nach der PEC Verfeinerung das PEC/PNEC Verhältnis für eine der taxonomischen Gruppen noch größer 1 ist, muss die Risikobeurteilung in Tier B fortgesetzt werden, wo chronische Studien gefordert werden. Weitere Einschätzung kann auch benötigt werden, wenn für die Substanz der log Kow größer als 4 ist. Wenn ein Risiko für 2ndary Poisoning wahrscheinlich ist, kann sie eine BCF Studie erfordern, um das Potential der Biokonzentration zu untersuchen. Wenn ein Tierarzneimittel sich als toxisch für Daphnia erweist, was besonders für Antiparasitika möglich ist, dann wird auch empfohlen, die Toxizität gegenüber Sedimentorganismen zu prüfen.

Slide 21

Es liegt auf der Hand, in Tier B zunächst die chronische Toxizität des Wirkstoffes zu untersuchen und das PNEC, basierend auf dem chronischen Endpunkt, mit der chronische Exposition zu vergleichen. Es ist jedoch auch möglich, die Toxizität der Metaboliten zu untersuchen. In diesem Fall wird jede PNEC der Metaboliten mit seiner PEC in der Umwelt verglichen.

Slide 22

Für die Risikobeurteilung des aquatischen Ökosystems wird die PNEC aus der NOEC der chronischen Studien und einem SF von 10 abgeleitet. Hinsichtlich der Beurteilung des terrestrischen Ökosystems wird kein weiterer Test für Regenwürmer empfohlen. Für Pflanzen sollten 3 weitere Sorten untersucht werden; anschließend wird die PNEC aus der niedrigsten NOEC und einem SF von 10 ermittelt. Für Mikroorganismen sollte der Test auf 100 Tage verlängert werden und in Tier B

ausgewertet werden. Wenn die Nitrifikation durch weniger als 25% von der Kontrolle nach 100 Tagen gehemmt wird, dann gilt das Risiko für Mikroorganismen als annehmbar.

Slide 23

Wie gesagt, gibt der VICH-Phase II Leitfaden keine technische Hilfe für die Expositionsbewertung. Deshalb ist es notwendig, europäische technische Leitfäden zu entwickeln. Hierfür müssen wir zuerst die PEC Algorithmen und Modelle für Boden, Oberflächenwasser und Grundwasser harmonisieren mit Vorgaben beispielsweise für Gülleproduktion, Lagerzeit, Stickstoffemission und Pflugtiefe im Boden. Für Oberflächenwasser und Grundwasser ist es notwendig, dass wir Modelle entwickeln für die sogenannten "Leaching-, Drainage- und Run-off"- Prozesse.

Für einige Endpunkte sind keine OECD Richtlinien vorhanden, wie für Dungfauna, Meerwasserorganismen, Abbau im Dünger. Folglich ist es auch notwendig, dass für diese Endpunkte neue technische Richtlinien entwickelt werden. Für Dunginsekten ist die Entwicklung solcher Richtlinien bereits von der DOTTS Gruppe eingeleitet worden. Außerdem sollten wir auch Technische Leitfäden für die Risikobeurteilung des 2ndary Poisoning erarbeiten.

EU-Leitfaden für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln

Petra Apel, Jan Koschorreck

Umweltbundesamt, PF 1406, D- 06813 Dessau,
e-mail: petra.apel@uba.de

Neue Humanarzneimittel sind nach EU Recht seit 1993 auch hinsichtlich möglicher Umweltrisiken bei ihrer Anwendung, Lagerung und Entsorgung zu prüfen. Der entsprechende Art. 8 Abs. 3 Buchst. g) der Richtlinie (RL) 2001/83 /EG, geändert durch RL 2004/27/EG, sieht vor, etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen zu begründen und potentielle Risiken, die das Humanarzneimittel für die Umwelt birgt, anzugeben.

Unterstützt wird diese Vorgabe durch Art. 8 Abs. 3 Buchst. ca) der RL 2004/27/EG, nach dem eine Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels nun ausdrücklich dem Zulassungsantrag beizufügen ist; Auswirkungen sind zu prüfen und im Einzelfall Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen.

Die genannten gesetzlichen Vorschriften veranlassten den wissenschaftlichen Beirat der EMEA, die Arbeitsgruppe Arzneimittelsicherheit mit der Erarbeitung eines Leitfadens zu beauftragen. Dieser Leitfaden soll einheitliche Anforderungen für die Umweltrisikoprüfung festschreiben und somit in transparenter Weise sowohl Antragstellern als auch Zulassungsbehörden die Umweltrisikobewertung erleichtern. Erste Leitfaden-Entwürfe wurden wegen fehlender Übereinstimmung mit der Umweltrisikoprüfung von Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln sowie nicht adäquater Fokussierung auf Kurzzeittests kritisiert. Nach mittlerweile über 10jähriger intensiver Diskussion unter Einbindung verschiedenster Interessenvertreter und wiederholter Überarbeitung wurde im Januar 2005 ein weiterer Entwurf zur Kommentierung veröffentlicht. Dieser soll möglichst noch 2005 verabschiedet werden, bevor er dann mit einer Umsetzungsfrist von 6 Monaten implementiert wird.

Anwendungsbereich und Struktur des Leitfadens (Stand Januar 2005)

Der Leitfaden bezieht sich lediglich auf neue Humanarzneimittel. Ausgenommen vom Anwendungsbereich des Leitfadens sind neben einer Vielzahl von Altarzneimitteln solche Arzneimittel, die aufgrund ihrer Indikation lediglich von einem kleinen Patientenkreis eingenommen werden (Orphan Drugs). Außerdem wird die Herstellung, Lagerung und Abfallverbringung von Humanarzneimitteln nicht betrachtet.

Analog zur Prüfung von Tierarzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen ist eine 2phasige Prüfung vorgesehen, die dann beendet ist, wenn die Datenlage ausreicht, ein Umweltrisiko entweder auszuschließen oder zu identifizieren und ausreichend zu charakterisieren. Die Risikocharakterisierung und –bewertung bildet die Basis für entsprechende Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen. Trotz der deutlichen Aufwertung der Umweltbelange durch die EU-Richtlinie 2004/27/EG werden mögliche Umweltauswirkungen von Humanarzneimitteln auch künftig kein Grund für eine Zulassungsverweigerung sein, da die von der Verwendung dieser Präparate ausgehenden Risiken für die Umwelt weiterhin nicht Bestandteil der über die Zulassung entscheidenden Risiko-Nutzen Analyse sind.

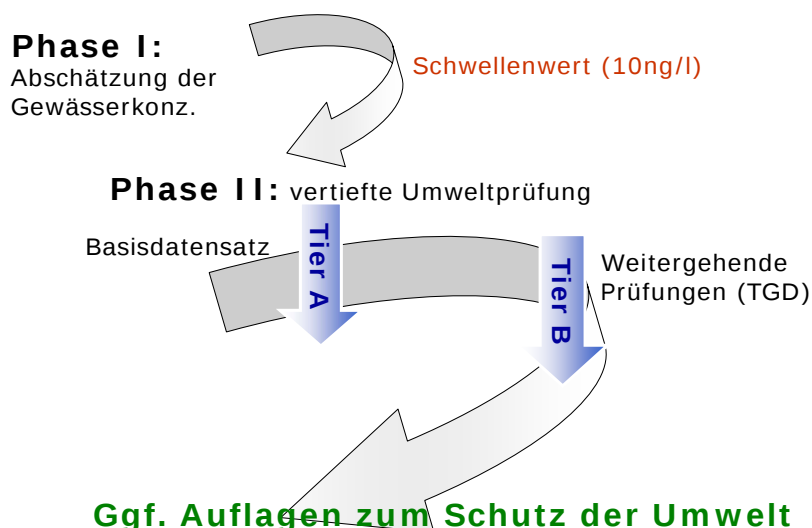
Die Umweltrisikoprüfung der Humanarzneimittel soll sich hauptsächlich auf den Wirkstoff und/oder dessen Metabolite konzentrieren, ggf. aber auch Beistoffe berücksichtigen. Als Schutzgüter sind in der Regel aquatische und terrestrische Ökosysteme sowie Mikroorganismen in Abwasserbehandlungsanlagen in die Prüfung einzubeziehen.

Kernstück des aktuellen Prüf- und Bewertungskonzepts für Humanarzneimittel ist ein konzentrationsbezogener Schwellenwert ("Trigger"), der eine eher oberflächliche Stoff- und Expositions Betrachtung (Phase I) von einer vertieften Umweltbewertung (Phase II) trennt: In Phase I wird die Wirkstoff-Konzentration, die für Oberflächengewässer erwartet werden kann, kalkuliert. Liegt dieser Wert unter dem Schwellenwert von 10 ng/l, wird angenommen, dass das spezifische Produkt kein Risiko für die Umwelt darstellt. Die Bewertung kann bereits an dieser Stelle abgeschlossen werden. Im Falle einer Überschreitung des Schwellenwertes erfolgt in Phase II eine vertiefte Bewertung des Humanarzneimittels auf der Grundlage von Studien zum Verbleib und zu ökotoxischen Wirkungen des Arzneimittels in aquatischen und gegebenenfalls terrestrischen Systemen. Letztgenannte können durch die Ausbringung von Klärschlamm exponiert werden.

Bestimmte hochwirksame Substanzen, wie z.B. Hormone, besitzen das Potential, auch in Konzentrationen unterhalb des Trigger-Wertes von 0,010 µg/l ökotoxische Wirkungen auf die Umwelt zu entfalten. Derartige Substanzen unterliegen unabhängig von der abgeschätzten Umweltkonzentration und dem Trigger-Wert immer einer vertieften Risikobewertung in Phase II. Kriterien zur weiteren Ausgestaltung dieser sog. „However-Klausel“ müssen zukünftig noch erarbeitet werden, ebenso entsprechende Test-Strategien.

Andere Stoffe wie z.B. Vitamine und Aminosäuren, von denen bekannt ist, dass sie im Körper verstoffwechselt werden oder von denen keine Umweltauswirkungen zu erwarten sind, sind gänzlich von einer Umweltprüfung ausgenommen.

Prinzip des Prüfansatzes



Anforderungen und Aussagekraft der einzelnen Bewertungsstufen

Phase I, Expositionsabschätzung für Oberflächengewässer:

Die Phase I der Umweltrisikoprüfung besteht aus einer groben Expositionsabschätzung für Oberflächengewässer, da ein wesentlicher Eintrag von Humanarzneimittel-Rückständen in die Umwelt nach bestimmungsgemäßer Verwendung über die Ausscheidungen des Menschen erfolgt. Die zu erwartende Konzentration eines Arzneimittel-Wirkstoffes in Oberflächengewässern wird in einem worst case - Szenario auf Basis der verabreichten täglichen Dosis, des durchschnittlichen Wasserverbrauchs pro Kopf und der Annahme, dass 1 % der Bevölkerung täglich das Arzneimittel einnehmen, abgeschätzt. Hierbei wird davon ausgegangen, dass das Humanarzneimittel gleichmäßig verteilt über das Jahr und die geographische Region eingenommen wird. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass 100 % des von den Patienten eingenommenen Wirkstoffes auch wieder ausgeschieden werden und keine Rückhaltung durch Abwasserbehandlungsanlagen (viele EU Städte haben unzureichende oder gar keine Kläranlagen) sowie kein Abbau in der Umwelt erfolgt. Dieser so genannte „total residue approach“ nimmt die gleiche Toxizität von Wirkstoff und Metaboliten an, so dass auf eine intensive Metaboliten-Testung verzichtet werden kann.

Die Konzentration des Arzneimittel-Wirkstoffes in Oberflächengewässern (PEC_{OG}) wird entsprechend folgender Formel ermittelt:

$$PEC_{OG} = \frac{\text{max. tägl. Wirkstoff-Dosis [mg Einw.}^{-1}\text{d}^{-1}] * F_{pen} [1 \%]}{200 \text{ l Abwasser Einw.}^{-1}\text{d}^{-1} * 10 (\text{Verdünnung}) * 100}$$



Wie bereits oben erwähnt, ist eine vertiefte Umweltbewertung im Allgemeinen immer dann anzuschließen, wenn die ermittelte Oberflächengewässerkonzentration oberhalb von 10 ng/l liegt.

Phase II, vertiefte Umweltbewertung

In Phase II erfolgt eine stufenweise, vertiefte Umweltbewertung des zuzulassenden Arzneimittels, wobei Daten zu physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes, zum Verhalten in der Umwelt (Verteilung, Abbau) und zu Effekten vorzulegen sind. Alle Studien sollten nach Möglichkeit in Übereinstimmung mit EU-,

OECD- oder ISO- Testmethoden durchgeführt werden. Es sollten nur valide und plausible Testergebnisse in die Umweltrisikobewertung eingehen.

Phase II – Stufe A, Screening auf Risiken für die Umwelt

Mittels eines Basisdatensatzes soll das Bioakkumulationspotential und das Sorptionsverhalten sowie die Abbaubarkeit des Wirkstoffes in Kläranlagen und Oberflächengewässern ermittelt werden. Weiterhin soll eine erste Einschätzung der Toxizität des Humanarzneimittelwirkstoffes für aquatische Organismen sowie Mikroorganismen in Kläranlagen ermöglicht werden. Folgende Daten sind vorzulegen:

Erforderliche Daten	Test-Richtlinie
Wasserlöslichkeit	OECD 105
n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient (K _{ow})	OECD 107 oder 117
Adsorption - Desorption	OECD 106/ OECD 121/OPPTS 835.1110*
Aerober und anaerober Abbau im Wasser/Sediment-System	OECD 308
Alge, Wachstumshemmtest	OECD 201
<i>Daphnia sp.</i> , Reproduktionstest	OECD 211
Fisch, Early Life Stage-Test	OECD 210
Mikroorganismen, Atmungshemmtest	OECD 209

* Alle drei Methoden sind akzeptabel, die gewählte Methode sollte begründet werden

Ein Indikator für das Bioakkumulationspotential eines Wirkstoffes ist der n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient K_{ow}. Substanzen mit hohem K_{ow}-Wert werden als bioakkumulierend eingestuft. Diese Substanzen könnten ein zusätzliches Risiko für solche Organismen darstellen, die am Ende der Nahrungskette stehen.

Das Sorptionsverhalten einer Substanz in Boden und Klärschlamm wird durch den Adsorptionskoeffizienten beschrieben. Es wird angenommen, dass eine Substanz mit hohem K_{oc}-Wert in der Kläranlage zurückgehalten wird und möglicherweise das terrestrische Kompartiment über die Ausbringung von Klärschlamm auf Böden erreicht.

Zur Ableitung der Konzentration, bei der im aquatischen Bereich keine Effekte erwartet werden (predicted no-effect concentration, PNEC) wird ein Standardset verlängerter Tests an Fisch, Daphnie und Alge gefordert. - Kurzfristige Tests sind generell nicht akzeptabel für Humanpharmazeutika, da von einer kontinuierlichen Exposition des aquatischen Kompartimentes über Kläranlagenabläufe ausgegangen werden muss. - Der niedrigste NOEC-Wert (no observed effect concentration) sollte für die Risikocharakterisierung verwendet werden.

Darüber hinaus dient die NOEC des Atmungshemmtests an Mikroorganismen (OECD 209) der Ermittlung einer PNEC für Kläranlagen.

Um die PNEC für Oberflächengewässer und Kläranlagen auf Basis der genannten NOEC-Werte festzulegen, werden die NOEC-Werte durch einen sog. Assessment-Faktor von 10 dividiert. Hiermit soll den Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der

Testergebnisse innerhalb und zwischen verschiedenen Spezies sowie vom Labor auf reale Gegebenheiten Rechnung getragen werden.

Die Wasser/Sediment-Studie ist bereits in Phase I, Stufe A erforderlich, um eine mögliche Exposition von Sedimentorganismen abzuklären.

Eine mögliche Beeinträchtigung des Grundwassers ist vereinfachend über die Annahme $PEC_{\text{PORENWASSER}} = PEC_{\text{GRUNDWASSER}}$ abzuschätzen. Sofern von einer Exposition des Grundwassers auszugehen ist, sollte $PEC_{\text{GRUNDWASSER}}$ mit $PNEC_{\text{Daphnia}}$ verglichen werden.

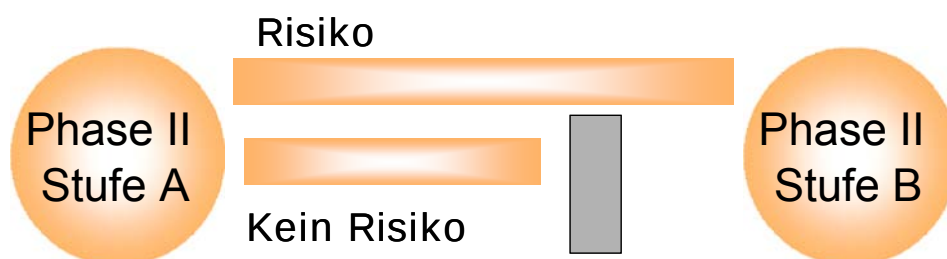
Die Ergebnisse aus Stufe A legen Notwendigkeit und Umfang von Prüfungen in Stufe B fest. Sollte in Stufe A kein Risiko offenkundig werden, kann die Bewertung abgeschlossen werden. Umgekehrt, bei festgestelltem Risiko, sind in Stufe B weitere Daten vorzulegen, um Unsicherheiten zu vermindern und Datenlücken zu schließen.

$PEC_{\text{OG}}/PNEC_{\text{aquatisch}} > 1$: Detailliertere Prüfung

$\log K_{\text{oc}} > 4$: Bodenpfad ist zu prüfen

$\log K_{\text{ow}} > 3$: Biokonzentration ist zu prüfen

Wasser-Sediment-Studie: vPvB und PBT-Substanz?



Der PNEC - Wert für das aquatische Kompartiment und die Kläranlagen wird mit der kalkulierten Konzentration des Wirkstoffs im Gewässer (predicted environmental concentration, PEC) verglichen. Hierbei wird bereits eine verfeinerte Expositionsabschätzung zugrunde gelegt, die die tatsächlich zu erwartende Vermarktungsmenge des Präparates berücksichtigt. Ist das Verhältnis $PEC/PNEC > 1$ werden weitergehende Prüfungen und eine detailliertere PEC- und PNEC- Bestimmung (refinement) in Stufe B erforderlich. Zusätzliche Prüfungen sind auch dann durchzuführen, wenn der $\log K_{\text{oc}} > 4$ ist und somit Beeinträchtigungen des terrestrischen Kompartimentes möglich sind, oder wenn der $\log P_{\text{ow}} > 3$ ist und somit ein Bioakkumulationspotential besteht. Zusammen mit den Ergebnissen der

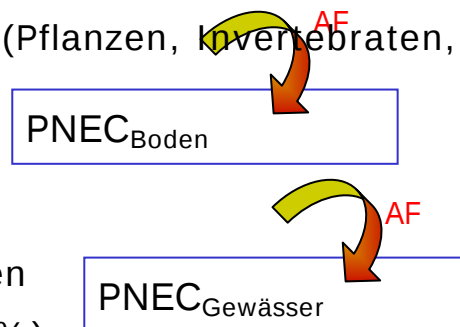
Wasser/Sediment-Studie können solche Substanzen identifiziert werden, die nach Chemikalienrecht als sehr persistent und sehr stark bioakkumulierend (vPvB) oder als persistent, bioakkumulierend und toxisch (PBT) einzustufen sind. Sollte die Wasser/Sediment-Studie eine signifikante Verlagerung des Wirkstoffes ins Sediment belegen (10% Verlagerung), so sind in Stufe B Effekte auf Sedimentorganismen abzutesten.

Phase II - Stufe B

Um konsistente Entscheidungen zu gewährleisten, folgt Stufe B den Standardverfahren der Risikoprüfung, so wie es das TGD (technical guidance document) nach EU-Chemikalienrecht vorsieht. Die durchzuführenden Tests werden je nach Datenlage von Fall zu Fall ausgewählt.

Spezifische Datenanforderungen

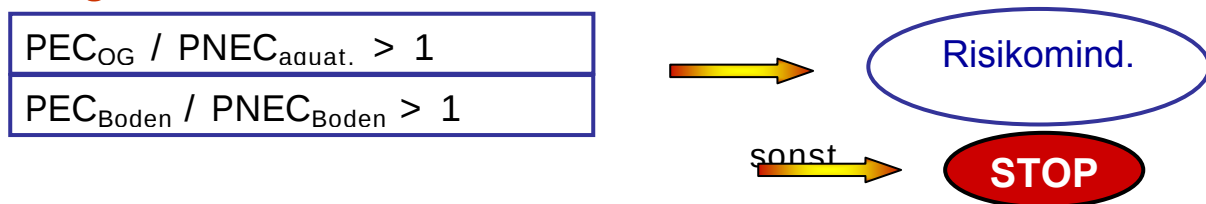
- Abbau im Boden (OECD 307)
- Tests an Bodenorganismen (Pflanzen, Invertebraten, Mikroorganismen)
- Test an Sedimentorganismen
- Tests mit Metaboliten (>10%)
- Test zur Biokonzentration



PEC_{OG}-Refinement bzgl.

- Metabolismus im Patienten
- Adsorption an Klärschlamm
- Abbau/Verlagerung im Gewässer

Ergebnis:



Ist der $K_{OC} > 10\,000$ l/kg, muss die Konzentration des Humanarzneimittelwirkstoffes im Boden kalkuliert und die biologische Abbaubarkeit des Wirkstoffes im Boden getestet werden.

Für Oberflächengewässer erfolgt in Phase II, Stufe B eine weitere Präzisierung der Expositionsabschätzung, indem ein etwaiger Abbau des Wirkstoffes im Körper des Patienten oder in der Umwelt in die Expositionsbetrachtung einbezogen wird. Hierzu müssen die vom Patienten ausgeschiedenen Substanzen chemisch charakterisiert werden, sowie die Verteilung und Abbauewege des Wirkstoffes in der Umwelt (Abwasser, Oberflächenwasser und Boden) ermittelt werden. Relevante Metabolite, die 10 % der ursprünglichen Konzentration ausmachen, müssen hinsichtlich ihres ökotoxischen Potentials getestet werden. Hierfür reicht eine Brückenstudie, mittels derer die Toxizität des Metaboliten für die taxonomischen Gruppe festgestellt wird, die sich gegenüber dem ursprünglichen Wirkstoff als am empfindlichsten erwiesen hatte.

Weitergehende ökotoxische Tests mit dem Wirkstoff orientieren sich an der ermittelten Exposition der verschiedenen Kompartimente und können Tests mit Sedimentorganismen, mit Mikroorganismen (OECD 216), Pflanzen (OECD 208), Regenwürmern (OECD 207) oder Collembolen (ISO 11267) umfassen.

Die Bioakkumulationsstudie sollte, falls erforderlich, nach OECD-Testrichtlinie 305 durchgeführt werden.

Die Risikobeurteilung erfolgt dann unter Verwendung der präzisierten PEC-Werte für Boden und Wasser, denen die entsprechenden PNEC-Werte für den Wirkstoff bzw. die Metabolite gegenübergestellt werden.

Ist das Verhältnis PEC/PNEC noch immer > 1 muss die bestimmungsgemäße Verwendung des Arzneimittels mit Auflagen zum Schutz der Umwelt verbunden werden.

Ausblick

Mithilfe des hier vorgestellten Leitfadens müssen in den nächsten Jahren zunächst konsequent Daten gesammelt und ausgewertet werden, um die Umweltrisikobewertung von Humanarzneimitteln überhaupt erstmal auf eine verlässliche Basis zu stellen. Kriterien zur weiteren Ausgestaltung der sog. „However-Klausel“ müssen zukünftig noch erarbeitet werden, ebenso entsprechende Test-Strategien. Der Tigger für eine vertiefte Prüfung von Humanarzneimittelwirkstoffen (10 ng/l Oberflächengewässer) ist kritisch zu hinterfragen.

Vorsorge vor Umweltrisiken in der Produktinformation von Veterinärpharmaka: Juristische Fallstricke und Methodologische Herausforderungen

Mark Montforts

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), PO Box 1, NL- 3720 Bilthoven;
e-mail: Mark.Montforts@rivm.nl

Die Europäische Richtlinie 2001/82/EC verpflichtet Antragsteller und Behörden, das Umweltrisiko von veterinärmedizinischen Produkten zu bewerten. Diese Bewertung ist durch ein wissenschaftliches Komitee auszuführen (Blasius und Cranz, 1998). Zur Methodologie der Bewertung des Umweltrisikos bei Gebrauch des Produktes unter repräsentativen Bedingungen hat das CVMP einen Leitfaden herausgebracht (EMA, 1997; VICH, 2000). In diesem Leitfaden ist das Risiko der indirekten Exposition durch den Austrag von kontaminierten Medien wie Gülle und Dung enthalten.

Zweifel über die Akzeptabilität des Umweltrisikos können dazu führen, dass der Antragsteller Änderungen an Produktmerkmalen oder dem Anwendungsbereich vornimmt, oder dass die Behörde die Zulassung verweigert. Der vorliegende Artikel behandelt eine Alternative - die Möglichkeit, dass die Produktinformation Anwendungsvorschriften zur Vorsorge gegen Umweltrisiken enthält, und damit das Risiko auf ein akzeptables Niveau begrenzt (Koschorreck et al. 2002). Die hier untersuchten Vorschriften betreffen den Umgang mit behandelten Tieren oder kontaminierten Exkreten und versuchen eine Umweltexposition zu vermindern oder zu verhindern. Im Einzelnen betreffen die Vorschriften das Grasens von behandelten Tieren auf Weiden in der Nähe von Oberflächengewässern, die Aufbewahrung von Gülle und die Verteilung von Gülle in der Nähe von Oberflächengewässern. Die Adressaten dieser Vorsorgemaßnahmen sollen damit die Tierhalter und die Verantwortlichen für den Umgang mit der Gülle sein. Für den Fall, dass sich die Adressaten nicht angesprochen oder an die Vorschriften gebunden fühlen, muss akzeptiert werden, dass die Anwendungsvorschriften das Risiko nicht vermindern. Im Falle, dass die angestrebte Risikoreduktion in der Bewertung nicht zu demonstrieren ist, sollten die Vorschriften nicht als Vorsorgemaßnahmen in die Produktinformation aufgenommen werden.

Es sind mehrere Einschränkungen bekannt, die die technische oder gesetzliche Effektivität von Vorsichtsmaßnahmen herabsetzen, und diese damit für Begleitzettel oder Verpackungsaufschriften ungeeignet machen (siehe Tabelle 1). Zum Ersten sind aufgrund der Richtlinie getroffene Maßregeln für Tierärzte und Bauern (also die Konsumenten) nicht gesetzlich bindend. In diesem Sinne kann diese Maßregel nicht als effektive Risikoreduktionsmaßnahme angesehen werden. Die Formulierung der Maßregeln in Bezug auf die nationale Gesetzgebung bestimmt weiter deren gesetzliche Verbindlichkeit und damit die Effizienz der Risikoreduktion. Es ist daher zwingend erforderlich, dass die Grundlage von Anwendungsvorschriften sowie deren Adressaten in europäisch harmonisierter nationaler Gesetzgebung festgelegt wird. Eine Möglichkeit dafür ist eine Festlegung der Verbindlichkeit in der Richtlinie 2001/82/EC, mit der Verpflichtung, diese in nationaler Gesetzgebung umzusetzen. Alternativ würde eine Verordnung zu direkter Wirksamkeit auf Anwender in allen Mitgliedsstaaten führen.

Zum Zweiten können Vorschriften eingesetzt werden, um das Schicksal der behandelten Tiere und der mit Rückständen belasteten Gülle zu kontrollieren – falls der Anwender als juristische Person auch verantwortlich für die Tierhaltung ist (CBB, 2000). Falls das Produkt durch einen Tierarzt appliziert wird, sind solche Maßregeln also nicht gesetzlich bindend. In der heutigen Gesetzgebung ist bisher nicht vorgesehen, die Verbindlichkeit von Maßregeln, die die behandelten Tiere oder ihre Gülle betreffen, auf Dritte zu übertragen. Eine Lösung kann daher darin bestehen, erstens die Verbindlichkeit auch auf Zweite und Dritte zu übertragen – entweder in der Auflistung der Maßregeln selbst oder im Gesetzestext - und zweitens, den Handel und die Nutzung von Tieren und Gülle in der beschränkten Zeit zu verbieten.

Zum Dritten sind Maßregeln laut Richtlinie allein dann akzeptabel, wenn ihr potentieller Effekt mithilfe von Risikobewertungs-Methodologien nachgewiesen werden kann. Maßregeln, die die Freisetzung von behandelten Tieren oder von kontaminierter Gülle verbieten, sind daher technisch effektiv, weil sie einen nachweisbaren Effekt haben. Der Einfluss der temporären Aufbewahrung von rückstandsbelasteter Gülle kann hingegen nicht quantifiziert werden, weil keine standardisierten Bedingungen für den Einsatz von Modellen existieren (Montforts und Tarazona, 2003). Genauso wenig können mit der heutigen Expositionsbewertung Vorsichtsmaßregeln zur Einhaltung von Sicherheitsabständen von Gewässern bewertet werden. Es ist daher notwendig, die Flexibilität der Risikobewertungs-Methodologie in Hinblick auf temporale und räumliche Variabilität in der Expositions- und Effektbewertung zu verbessern.

Zum vierten ist fraglich, ob Maßregeln zur räumlichen Trennung von Tieren oder von Gülle, sei es temporär oder zeitlich unbegrenzt, proportional sind und Tierhaltern vernünftige Alternativen offenlassen. Maßregeln, die nicht in die Gute Landwirtschaftliche Praxis zu integrieren sind, sollten vermieden werden.

Die Ausbringung von Gülle und chemischen Substanzen wird in der EU noch durch andere Gesetzestexte reguliert – so z.B. durch die Nitratrichtlinie, die Emissionsrichtlinie zur Einleitung gefährlicher Stoffe (76/464/EEG), die Grundwasserrichtlinie (80/86/EEG) und in der nahen Zukunft die Wasserrahmenrichtlinie (2000/60/EG). Diese Gesetzgebung geht davon aus, dass alle zu einer Belastung führenden Handlungen verboten sind, falls die nationale kompetente Behörde keine Genehmigung erteilt. Weiter sind im Vergleich zur Richtlinie 2001/82/EC andere Behörden mit der Ausführung betraut. Das Ziel einer Genehmigung ist es, z.B. durch verpflichtende Applikations- oder Reinigungstechniken die Emission zu regulieren, und die maximal zulässige Umweltkonzentration einzuhalten. Eine Marktzulassung ist keine Genehmigung in diesem Sinne, sie kann aber als solide Basis für die Entscheidungsfindung der kompetenten Behörden dienen.

Eine ineffektive Anwendungsvorschrift zwingt die kompetenten Behörden zu einer Regulierung der Emission von Rückständen. Eine behördliche Zustimmung ist auch erforderlich für die Anwendung eines Produktes oder die Emission von Rückständen, wenn das Produkt trotz eines vorhandenen Umweltrisikos ein positives Risiko/Nutzen-Verhältnis aufweist. Zum Beispiel ist für die Anwendung von Slice (enthält Emamectin) in England eine Genehmigung der lokalen Umweltbehörde notwendig (Anonymous, 2003). Mittlerweile gehören Zonen mit

Gülleausbringungsverbot zur Guten Landwirtschaftlichen Praxis in einigen Mitgliedsstaaten, z.B. in England (DEFRA, 2002). Alternativen zum Gebrauch von Vorsichtsmaßnahmen in der Produktinformation liegen also in Vorsichtsmaßnahmen als Teil von Genehmigungen oder Codizes zur Guten Landwirtschaftlichen Praxis (Van Rijswijk, 2003). Es ist unvermeidlich, dass die wissenschaftliche und rechtliche Unterbauung der Vorsichtsmaßnahmen in diesem Rahmen genauso kritisch erfolgen muss wie im Rahmen der Zulassung. Auch die Risikobewertungsmethodologie muss ähnlich flexibel sein, um die Auswirkungen der räumlichen und zeitlichen Variabilität von Rückstandsemissionen quantifizieren zu können.

Tabelle 1 Auswahl von auf Beipackzetteln erwähnten Vorsorgemaßnahmen für Umweltrisiken von Tierarzneimitteln.

Produkt	Vorsichtsmaßnahme	Problem	Lösung
Eprinex Pour On	Behandelte Tiere sollen keinen direkten Zugang zu Gewässern haben	Adressat, Verhältnismäßigkeit	Übertragung von Verbindlichkeit auf Dritte; Festlegung von Wartezeiten
Equimax oral Gel für Pferde ; Noromectin 1.87% oral paste for Horses	Behandelte Tiere sollten keinen direkten Zugang zu Oberflächengewässern oder Wassergräben erhalten während der Behandlung	Adressat, Effizienz	Übertragung von Verbindlichkeit auf Dritte; Festlegung von Wartezeiten
Triclaben 10%	Die Rinder dürfen innerhalb von 7 Tagen nach der Behandlung keinen Zugang zu Oberflächengewässern wie Bächen, Teichen oder Wassergräben haben	Adressat	Übertragung von Verbindlichkeit auf Dritte
Clik 5% Pour-on	Die behandelte Schafe sind in der ersten Stunde nach der Behandlung von Wasserläufen fernzuhalten	Adressat	Übertragung von Verbindlichkeit auf Dritte

Sebacil Pour-on	Wenn Gülle von mit Sebacil Pour-on behandelten Tieren auf landwirtschaftliche Nutzflächen ausgebracht wird, muß auf Grund der Gefahr der Abschwemmung ein Mindestabstand von 10 m zu Oberflächengewässern eingehalten werden	Adressat, Effizienz	Übertragung von Verbindlichkeit auf Dritte; verbesserte Methodologie zur Bewertung der Umweltkonzentrationen
Nuflor Drinking Water Concentrate for Swine	Mist von behandelten Schweinen muss für 3 Monate vor der Ausbringung eingelagert werden	Adressat, Effizienz	Übertragung von Verbindlichkeit auf Dritte; verbesserte Methodologie zur Bewertung der Umweltkonzentrationen
Die Deutsche Zulassungsnummer für Eprinex Pour On ist 400629.00.00, für Triclaben 10% 400661.00.00, für Sebacil Pour-on 12201.00.00, für Clic 5% Pour-on 400562.00.00. Die übrigen Zulassungsbescheide sind zu finden auf: http://www.hevra.org/vmri_spc/.			

Danksagung

Der vorliegende Artikel ist eine Zusammenfassung einer künftigen Publikation in Regulatory Toxicology and Pharmacology, Elsevier Inc., San Diego. Ich bin Heike Schmitt sehr verbunden für die Übersetzung aus dem Englischen.

Literaturverzeichnis

- Anonymous. Council Directive 76/464/EEC of 4 May 1976 on pollution caused by certain dangerous substances discharged into the aquatic environment of the Community 1976.
- Anonymous. Council Directive 80/68/EEC of 17 December 1979 on the protection of groundwater against pollution caused by certain dangerous substances. 1979.
- Anonymous. Council Directive 91/676/EEC of 12 December 1991 concerning the protection of waters against pollution caused by nitrates from agricultural sources. 1991.
- Anonymous. Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy. 2000.
- Anonymous. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. 2001. As amended by Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products.
- Anonymous. Guidance notes for the use of SLICE® in aquaculture. New Jersey: The Animal Pharm Consulting Group, 2003. Technical Report No 1.
- Blasius H and Cranz H. Arzneimittel und Recht in Europa. Stuttgart: WVG, 1998.
- CBB. Case AWB 00/512 (Vorschriften) 's-Gravenhage: College van Beroep voor het Bedrijfsleven, 2000. LJN-number: AA9088 .
- DEFRA. Guidelines for Farmers in NVZs - England. UK: Department for Environment, food and rural affairs., 2002. PB5505.

- EMA. Note for guidance: environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. London, UK.: EMA, 1997. EMA/CVMP/055/96.
- Koschorreck J, Koch C, Rönnefahrt I. Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU-a regulatory perspective. *Toxicology Letters* 2002;131:117-124.
- Montforts MHMM, Tarazona JV. Environmental risk assessment for veterinary medicinal products Part 4. Exposure assessment scenarios. Bilthoven: RIVM, 2003. 601450017/2003.
- Van Rijswijk HFMW. EC Water Law in Transition: The Challenge of Integration. In: Anon., *The Yearbook of European Environmental Law*, Volume 3. Oxford University Press, 2003. pp. 249-304.
- VICH. Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products (VMPs) - Phase I. London: CVMP/VICH, 2000. CVMP/VICH/592/98-final.

Das EU-Projekt *ERAPharm* – Impulse für die Leitfadengestaltung?

Thomas Knacker & Karen Duis

ECT Oekotoxikologie GmbH, Böttgerstr. 2-14, D-65439 Flörsheim/Main
e-mail: k-duis@ect.de

Einleitung

In den letzten Jahren ist das Thema ‚Pharmaka in der Umwelt‘ zunehmend in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gerückt. Dazu haben vor allem zwei Tatsachen beigetragen: der Nachweis von Rückständen einer Vielzahl verschiedener Pharmaka in Oberflächengewässern, Grundwässern und Böden (z.B. Halling-Sørensen et al., 1998; Daughton & Ternes, 1999; Jones et al., 2001; Heberer, 2002) und das Vorkommen endokrin wirksamer Substanzen und entsprechender Effekte in der Umwelt (z.B. Purdom et al., 1994; Tyler et al., 1998; Vethaak et al., 2002). Unser Kenntnisstand hinsichtlich Verhalten, Verbleib und Wirkungen von Pharmaka in der Umwelt hat sich durch die im 5. Rahmenprogramm der Europäischen Union durchgeführten Projekte ERAVMIS, POSEIDON und REMPHARMAWATER sowie durch nationale Projekte deutlich verbessert. Es gibt jedoch noch immer erhebliche Wissenslücken, die sowohl die Expositionsabschätzung als auch die Erfassung potenzieller Effekte von Pharmaka auf die Umwelt betreffen. Das EU-Projekt *‘Environmental risk assessment of pharmaceuticals’ (ERAPharm)* soll dazu beitragen, diese Wissenslücken zu füllen. Bei dem Projekt handelt es sich um ein sog. *‘specific targeted research project’*, das innerhalb des Themenschwerpunkts *‘Global change and ecosystems’* des 6. EU-Rahmenprogramms durchgeführt wird. Das Projekt wird am 1. Oktober 2004 beginnen, die Projektdauer beträgt 3 Jahre.

Das *ERAPharm*-Konsortium

Das *ERAPharm*-Konsortium besteht aus 14 Partnern, die aus sieben europäischen Ländern und Kanada kommen (siehe Tab. 1). Es umfasst Vertreter von Behörden und pharmazeutischer Industrie, unabhängige Wissenschaftler aus verschiedenen Universitäten und Forschungseinrichtungen sowie zwei sog. Kleine und Mittlere Unternehmen (KMUs). Das Projekt wird von der ECT Oekotoxikologie GmbH koordiniert.

Tab. 1: Das *ERAPharm*-Konsortium.

Projektpartner	Akronym	Land
ECT Oekotoxikologie GmbH	ECT	Deutschland
AstraZeneca UK Ltd.	AstraZeneca	Großbritannien
Brunel University	UBRUN	Großbritannien
Bundesanstalt für Gewässerkunde	BfG	Deutschland
Centre National du Machinisme Agricole du Génie Rural des Eaux et des Forêts	Cemagref	Frankreich
University of York	UoY	Großbritannien
The Danish University of Pharmaceutical Sciences	DFU	Dänemark
Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz	EAWAG	Schweiz
Geotechnisches Institut AG	GI AG	Schweiz
Utrecht University	UU	Niederlande
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria	INIA	Spanien
National Environmental Research Institute	NERI	Dänemark
Umweltbundesamt	UBA	Deutschland
Canadian Water Network	CWN	Kanada

Zielsetzung des Projekts

Das Gesamtziel von *ERAPharm* ist es, die wissenschaftliche Grundlage für die Umweltrisikoprüfung von Human- und Veterinärpharmaka zu verbessern. Damit soll das Projekt einen Beitrag zur Weiterentwicklung existierender Verfahren zur Umweltrisikoprüfung von Arzneimitteln leisten. In dem Projekt werden folgende Bereiche der Umweltrisikoprüfung von Pharmaka behandelt:

- Expositionsabschätzung,
- Wirkungsabschätzung,
- Umweltrisikoprüfung.

Abb. 1 gibt eine Übersicht über die Struktur des Projekts.

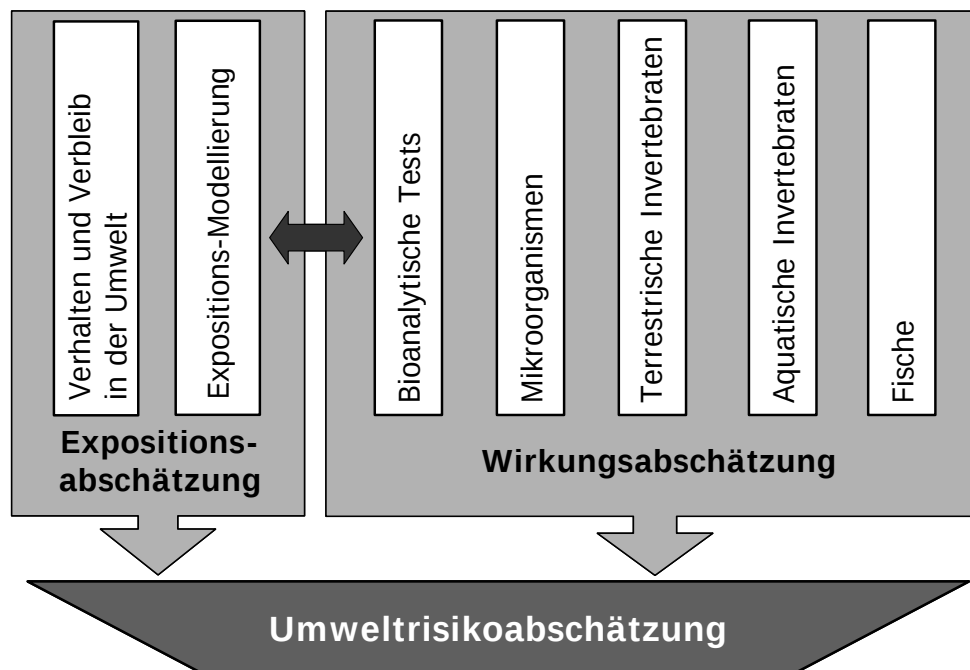


Abb. 1: Übersicht der Struktur des Projekts *ERAPharm*.

Auf vorliegende Richtlinien bzw. Leitfäden zur Umweltrisikoprüfung von Human- und Veterinärpharmaka und auf die Ergebnisse vorangegangener Projekte aufbauend werden innerhalb von *ERAPharm* die folgenden Themen behandelt werden.

Expositionsabschätzung

In *ERAPharm* werden Expositionspfade von Pharmaka betrachtet, die bisher nicht oder kaum untersucht wurden: Einträge durch Weidetiere und durch die Ausbringung von Dung bzw. Gülle und Klärschlamm. Die Faktoren und Prozesse, die das Verhalten von Arzneimitteln und ausgewählten Metaboliten bzw. Abbauprodukten in den Umweltmatrizes Wasser, Sediment, Boden und Dung beeinflussen, werden in einer Reihe von Labor-, Halbfreiland- und Freilandstudien untersucht. Sorptionsverhalten und Persistenz der Pharmaka werden in Abhängigkeit von verschiedenen Umweltbedingungen wie z.B. unterschiedliche Boden- und Sedimentcharakteristika und unterschiedliche mikrobielle Diversität erfasst. Dabei werden die Auswirkungen der Applikationsmatrix (z.B. Dung, Klärschlamm) auf das Verhalten der Substanzen berücksichtigt. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Untersuchungen werden Empfehlungen erarbeitet, wie die im Rahmen der Expositionsabschätzung eingesetzten Testverfahren verbessert werden können.

Eines der Hauptziele des Projekts ist die Entwicklung eines Szenario-gestützten Systems zur Expositionsabschätzung. Dieses System soll zur Vorhersage der Konzentrationen von Human- und Veterinärpharmaka in Böden, Oberflächengewässern und Sedimenten sowie der Gefahr des Eintrags von Pharmaka ins Grundwasser dienen. Ausgangspunkt für die Entwicklung des Systems

sind dabei die FOCUS-Modelle, die für die Umweltrisikoprüfung von Pestiziden eingesetzt werden. Das System wird aus einer Reihe von Standardszenarien für die Exposition der aquatischen und terrestrischen Umwelt gegenüber Pharmaka und aus adaptierten Verhaltens- und Transportmodellen für Böden, Oberflächengewässer und Versickerungsverhalten/Oberflächenabfluss bestehen. Dabei werden Szenarien ausgewählt, die für charakteristische Regionen von EU-Mitgliedsstaaten und Beitrittsländern (einschließlich mediterraner und osteuropäischer Regionen) repräsentativ sind. Das System zur Expositionsbeurteilung soll anhand der Datensätze validiert werden, die in den oben genannten experimentellen Untersuchungen generiert werden.

Wirkungsabschätzung

ERAPharm wird einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob umweltrelevante Konzentrationen von Human- und Veterinärarzneimitteln Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen haben. Viele Pharmaka besitzen mehrere funktionale Gruppen, so dass multiple Wirkmechanismen zu erwarten sind (Escher & Hermens, 2002). Pharmaka, deren Entwicklung auf spezifische Rezeptorstrukturen von Säugern und anderen Zielorganismen wie Krankheitserregern und Parasiten ausgerichtet ist, können zudem in Nicht-Zielorganismen andere Wirkungen entfalten als in den Zielorganismen (Seiler, 2002). Zu den Wirkmechanismen von Arzneimitteln in Nicht-Zielorganismen ist bisher sehr wenig bekannt. Zur Erfassung und Bewertung des durch Pharmaka hervorgerufenen Gefährdungspotenzials für die Umwelt werden daher Testsysteme bzw. Testbatterien benötigt, die möglichst viele relevante Wirkmechanismen abdecken. Dies lässt sich z.B. durch den Einsatz verschiedener Testorganismen aus unterschiedlichen taxonomischen Gruppen und mit unterschiedlichen Reproduktionsstrategien verwirklichen (Sanchez & Tarazona, 2002). Unter Berücksichtigung dieses Aspekts sollen in *ERAPharm* ökotoxikologische Testmethoden und -strategien weiterentwickelt und verbessert werden. Diese Testverfahren sollen die Erfassung der Effekte von Human- und Veterinärarzneimitteln aus unterschiedlichen therapeutischen Gruppen auf Bakterien, aquatische und terrestrische Invertebraten und Fische auf unterschiedlichen biologischen Organisationsebenen (Individuum, Population, Lebensgemeinschaft) ermöglichen. Anhand von Mikro-/Mesokosmos- und Freilanduntersuchungen wird überprüft, ob sich Einzelspezies-Tests zur Vorhersage von Effekten auf höheren Organisationsebenen eignen.

Alle Pharmaka werden zunächst einem *Screening* mit einer überwiegend aus *in vitro*-Tests bestehenden Wirkmechanismus-basierter Testbatterie unterzogen. Mit dieser Testbatterie werden die primären Interaktionen der Pharmaka mit Zielstrukturen in den Zellen und die Induktion von Abwehr- und Reparaturmechanismen erfasst. Die Testergebnisse ermöglichen eine erste Abschätzung des Gefährdungspotenzials und eine Klassifizierung bezüglich toxischer Wirkmechanismen und geben damit Hinweise auf möglicherweise in den *in vivo*-Tests mit Invertebraten und Fischen zu erwartende Effekte. Mit der Wirkmechanismus-basierten Testbatterie sollen auch Abbauprodukte und/oder Metabolite der Pharmaka geprüft werden.

Die Auswirkungen von Antibiotika auf die Struktur und Funktion mikrobieller Lebensgemeinschaften werden sowohl für den terrestrischen als auch für den aquatischen Lebensraum untersucht. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Erfassung der Induktion von Antibiotikaresistenz gelegt. Dieser Aspekt wurde in

Umweltrisikoaabschätzungen bisher nicht berücksichtigt, obwohl Veränderungen mikrobieller Lebensgemeinschaften in Richtung auf eine erhöhte Antibiotikaresistenz mit dem Verschwinden sensibler Arten einhergehen können (van Beelen & Doelman, 1997). Innerhalb von ERAPharm soll die Eignung verschiedener mikrobieller Testsysteme für die Umweltrisikoaabschätzung von Pharmaka überprüft werden.

Die Effekte von Human- und Veterinärarzneimitteln auf terrestrische Invertebraten sollen in Labor-, Halbfreiland- und Freilandstudien untersucht werden, wobei die unterschiedlichen Umweltbedingungen in verschiedenen europäischen Regionen berücksichtigt werden. Es werden sowohl strukturelle als auch funktionelle Endpunkte erfasst. Ein Schwerpunkt liegt auf der systematischen Auswertung der Wirkung von Parasitiziden auf Dungorganismen.

Die Auswirkungen von Human- und Veterinärpharmaka auf aquatische Invertebraten werden unter Berücksichtigung der Exposition über die Wasserphase und über das Sediment untersucht. Während terrestrische Organismen lokal und temporär gegenüber erhöhten Arzneimittelkonzentrationen exponiert sein können (z.B. wenn Weidetieren Parasitizide verabreicht werden), sind aquatische Organismen typischerweise kontinuierlich relativ konstanten, aber niedrigen Pharmakakonzentrationen ausgesetzt, besonders was die Humanpharmaka betrifft. Aus diesem Grund werden in ERAPharm vor allem *Life-cycle*- und Multigenerations-Tests eingesetzt, um die Auswirkungen von Arzneimitteln auf aquatische Invertebraten zu erfassen. In diesen Tests kann ein breites Spektrum ökologisch relevanter Endpunkte und indirekter Effekte ausgewertet werden. Mittels Energie-basierter Modelle (Péry et al., 2003) werden Effekte auf Populationsebene vorhergesagt. Die Auswirkungen von Pharmaka werden in Einzelspezies-Tests und Mikrokosmen untersucht. In das Projekt werden außerdem die Ergebnisse von Langzeit-Mesokosmos-Studien mit aquatischen Invertebraten einfließen, die vom *Canadian Water Network* durchgeführt werden.

Des Weiteren werden chronische Effekte von Humanpharmaka auf Fische untersucht. Fische weisen als Vertebraten oft ähnliche Zielstrukturen auf wie Menschen. Daher ist es wahrscheinlich, dass entsprechende Humanpharmaka Auswirkungen auf Fische haben, wie am Beispiel des Ethinylöstradiols gezeigt wurde (z.B. Larsson et al., 1999). Im Rahmen von ERAPharm werden Informationen aus pharmako- und toxikodynamischen Studien an Säugetieren und aus mechanistischen (molekularbiologischen) Studien an Fischen ausgewertet, um Rückschlüsse auf mögliche Effekte von Humanarzneimitteln auf Fische zu ziehen. Fischtests werden um zusätzliche, spezifische Endpunkte ergänzt, um durch Humanpharmaka verursachte chronische Effekte zu erfassen. Es wird überprüft, ob und in welchem Maße an Säugern gewonnene pharmako- und toxikodynamische Daten herangezogen werden können, um potenziell schädliche Umweltkonzentrationen und die Art der bei Fischen (und möglicherweise bei anderen Organismen) zu erwartenden Effekte vorherzusagen.

Umweltrisikoprüfung

Ausgehend von den Erkenntnissen zu Verhalten, Verbleib und Wirkungen von Pharmaka in der Umwelt, die in den o.g. Untersuchungen gewonnenen wurden, und von den im Projekt erarbeiteten verbesserten Verfahren zur Expositions- und Wirkungsabschätzung werden Vorschläge zur Weiterentwicklung bestehender Verfahren zur Umweltrisikoprüfung von Human- und Veterinärpharmaka (CVMP/VICH, 2000 und 2003, EMEA/CPMP, 2003) gemacht. Es sollen Ansätze für eine gezielte Testung (*'targeted testing'*) entwickelt werden. So soll ermittelt werden, (1) welche Substanzen bzw. Metabolite/Abbauprodukte getestet werden müssen, (2) welche Umweltkompartimente und Organismen dem größten Risiko ausgesetzt sind und (3) wie hoch das Potenzial zur Bioakkumulation ist. Außerdem sollen die in den bestehenden Leitfäden zur Umweltrisikoprüfung von Human- und Veterinärpharmaka vorgegebenen expositionsbezogenen Schwellenwerte (*'action limits'*) und Triggerwerte anhand der im Projekt generierten Datensätze überprüft werden. Nicht zuletzt sollen pragmatische Ansätze zur Abschätzung des durch Metabolite/Abbauprodukte entstehenden Gefährdungspotenzials entwickelt werden. Diese Ansätze werden sich auf aktuelle Arbeiten im Bereich der Pestizide stützen. Dort werden derzeit Methoden entwickelt, mit denen Verhalten, Verbleib und Effekte von Metaboliten/Abbauprodukten anhand der Struktur sowie der physikalischen und chemischen Eigenschaften von Transformationsprodukten und Ausgangssubstanzen abgeschätzt werden (z.B. Fenner, 2001; Sinclair & Boxall, 2003).

Innerhalb von *ERAPharm* wird eine Internet-gestützte Datenbank mit Informationen zu Verhalten, Verbleib und Wirkungen von Pharmaka in der Umwelt erstellt. Es wird ein Internet-gestütztes System entwickelt, das eine erste Abschätzung des Gefährdungspotenzials ermöglicht. Außerdem werden Fallstudien durchgeführt, d.h. sowohl die bestehenden als auch die im Rahmen des Projektes entwickelten Verfahren zur Umweltrisikoprüfung werden an zwei ausgewählten Pharmaka, an einem Human- und einem Veterinärpharmakon, angewendet. Auf der Grundlage der Ergebnisse werden Empfehlungen zur Umweltrisikoprüfung von Human- und Veterinärpharmaka erarbeitet, die Behörden, Industrievertretern und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Danksagung

Wir danken allen *ERAPharm*-Partnern, insbesondere Jason Snape, Thomas Hutchinson (AstraZeneca), John Sumpter (UBRUN), Thomas Ternes, Dirk Löffler (BfG), Jeanne Garric, Alexandre Péry (Cemagref), Alistair Boxall (UoY), Bent Halling-Sørensen (DFU), Kathrin Fenner, Alfredo Alder, Beate Escher (EAWAG), Christian Zipper (GI AG), Heike Schmitt, Joop Hermens (UU), José Tarazona (INIA), John Jensen (NERI), Ines Rönnefahrt (UBA) und Mark Servos (CWN) sowie Markus Liebig, Jörg Römke und Johann Moltmann (ECT).

Literaturverzeichnis

- CVMP/VICH (2000). VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) Step 7. Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I (CVMP/VICH/592/98).
- CVMP/VICH (2003). Note for guidance: Environmental impact assessments (EIAS) for veterinary medicinal products (VMPs) – phase II. Released for consultation (CVMP/VICH/790/03-CONSULTATION).
- Daughton, C.D. & Ternes, T. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? A review. *Environ. Health Perspect.* 107, 907-938.
- EMA/CPMP (2003). Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. Draft (CPMP/SWP/4447/00 draft).
- Escher, B.I. & Hermens, J.L. M. (2002). Modes of action in ecotoxicology: their role in body burdens, species sensitivity, QSARs, and mixture effects. *Environ. Sci. Technol.* 36, 4201-4217.
- Fenner, K. (2001). Transformation products in environmental risk assessment: joint and secondary persistence as new indicators for the overall hazard of chemical pollutants. Dissertation, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, Switzerland.
- Halling-Sørensen, B., Nielsen, S.N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten-Lützhof, H.C. & Joergensen, S.E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review. *Chemosphere* 36, 357-393.
- Heberer, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Letters* 131, 5-17.
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N. & Lester, J.N. (2001). Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review. *Environ. Technol.* 22, 1383-1394.
- Larsson, D.G.J., Adolfsson-Erici, M., Parkkonen, J., Pettersson, M., Berg, A.H., Olsson, P.-E. & Förlin, L. (1999). Ethinylloestradiol – an undesired fish contraceptive. *Aquat. Toxicol.* 45, 91-97.
- Péry, A.R.R., Ducrot, V., Mons, R. & Garric, J. (2003). Modelling toxicity and mode of action of chemicals to analyse growth and emergence tests with the midge *Chironomus riparius*. *Aquat. Toxicol.* 65, 281-292.
- 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.
- Sanchez, P. & Tarazona, J.V. (2002). Development of a multispecies system for testing reproductive effects on aquatic invertebrates. Experience with *Daphnia magna*, *Chironomus prasinus* and *Lymnaea peregra*. *Aquat. Toxicol.* 60, 249-256.
- Seiler J.P. (2002). Pharmacodynamic activity of drugs and ecotoxicology – can the two be connected? *Toxicol. Letters* 131, 105-115.
- Sinclair, C.J., Boxall, A.B.A. (2003). Assessing the ecotoxicity of pesticide transformation products. *Environ. Sci. Technol.* 37, 4617-4625.
- Tyler, C.R., Jobling, S. & Sumpter, J.P. (1998). Endocrine disruption in wildlife, a critical review of the evidence. *Crit. Rev. Toxicol.* 28, 319-361.
- van Beelen, P. & Doelman, P. (1997). Significance and application of microbial toxicity tests in assessing ecotoxicological risks of contaminants in soil and sediment. *Chemosphere* 34, 455-499.
- Vethaak, A.D., Rijs, G.B.S., Schrap, S.M., Ruiter, H., Gerritsen, A., Lahr, J., Belfroid, A.C., de Boer, J., Bulder, A.S., Kuiper, R.V., Legler, J., Murk, A.J., de Voogt, P., van der Velde, E.G. & Verhaar, H.J.M. (2002). Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, potency and biological effects. RIZA/RIKZ-Report Nr. 2002.001.

Verbrauchsmengen

Dr. med. vet. Johannes Boers

Oldenburg in Olbg.

**Ausgewählte Therapeutika
in der Tierzucht -
Applikation und Umweltrelevanz**

Vortrag zur

Veranstaltung des Umweltbundesamtes

Arzneimittel in der Umwelt –

Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt

im Harnack-Haus, Berlin

06.07.2005

1

Übersicht des Vortrages

- ✓ **drei Stoffgruppen im Fokus dieser Betrachtung**
- ✓ **Verbreitung der Medikamente**
- ✓ **Zusammenfassung**
- ✓ **Forderungen aus Sicht des Tierarztes**

06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

2

Antiparasitika bergen hohes Risiko

- ✓ Informationen nur für die direkte Anwendung
- ✓ zu wenig oder keine Mitteilung der toxikologischen und ökologischen Relevanz
- ✓ fehlende Schulung des Tierarztes und der Endanwender wie Landwirte und Tierhalter
- ✓ Beherrschbarkeit der Auswirkungen ist letztlich nicht gegeben

06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

3

1.Beispiel: Pyrethroide

- ✓ toxikologische Erkenntnisse fehlen oder werden nicht veröffentlicht
- ✓ Synthetisierung von Pyretrum führt zur Persistenz
- ✓ 50% aller Haushalte nutzen Pyrethroide
- ✓ Verwendung auch in Umgebungssprays



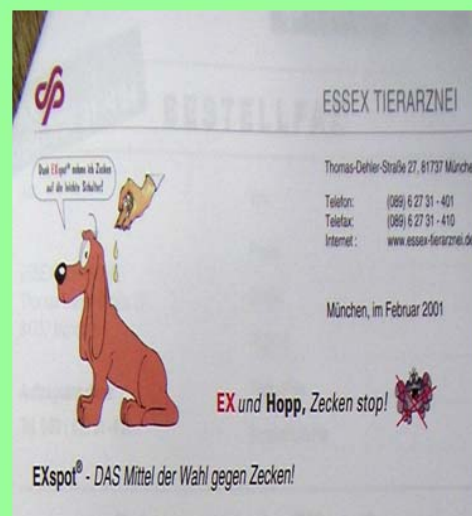
06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

4

1.Beispiel: Pyrethroide

- ✓ bei Hund und Katze Anwendung über Halsband
- ✓ Aerosolbildung und direkter Kontakt überträgt Wirkstoff auf Menschen
- ✓ keine Entsorgungssicherheit



06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

5

1.Beispiel: Pyrethroide

- ✓ bei nicht laktierenden Rindern Einsatz als Ohrmarke
- ✓ der Ausschluss des Verbleibs in Rinderprodukten ist nicht gesichert



2.Beispiel: Ivermectin

- ✓ die GABA-Hemmung geht über den Zielparasit hinaus
- ✓ ca. 90% Ausscheidung von Metaboliten über den Kot
- ✓ Anwendung als Bolus bewirkt bei Kot abbauenden Insekten ständige GABA-Hemmung
- ✓ wirtschaftliche Nutzungseinbußen durch flächendeckende Verzögerung des Kotabbaus
- ✓ Abschwemmung in Gewässer



06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

9

2.Beispiel: Ivermectin



Vergleich zwischen von Insekten abgebautem Kuhdung
(Fraßspuren von Vögeln) und
nicht abgebautem Kuhdung je nach einer Woche

06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

9

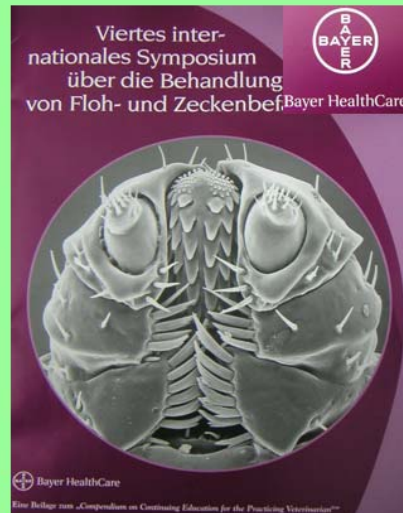
3.Beispiel: Lindan

- ✓ Neuzulassung von Lindan bei Ohrmilben
- ✓ Gefährdung der Endanwender
- ✓ Entsorgung über den Hausmüll
- ✓ Gefahr der Persistenz



Verbreitung der Medikamente (Vertriebsmethoden)

- ✓ Markteinführungen unter starken Ökonomischen Zwängen
- ✓ Verharmlosung der toxikologischen und ökologischen Relevanz
- ✓ Schulungen der Tierärzte mit einseitiger Ausrichtung
- ✓ Unwesen des Natural-Rabattes
- ✓ mangelnde Verbraucheraufklärung und Thekenverkauf



06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

10

Verbreitung der Medikamente (Rolle der staatlichen Stellen)

- ✓ Lobbyistentätigkeit in Politik und Verwaltung
- ✓ Kontrolle der staatlichen Stellen lückenhaft bei Zulassung und Überwachung
- ✓ fehlende Sensibilität gegenüber Hinweisen aus der Praxis



06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

11

Zusammenfassung

- ✓ Informationsmangel der toxikologischen und ökologischen Relevanz
- ✓ starke ökonomische Zwänge mit Verharmlosung und mangelnder Verbraucheraufklärung
- ✓ Kontrolle der staatlichen Stellen lückenhaft bei fehlender Sensibilität gegenüber den Erfahrungen der Praxis
- ✓ Beherrschbarkeit der Auswirkungen ist letztlich nicht gegeben

06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

12

Forderungen aus Sicht des Tierarztes

- ✓ Überprüfungen bestehender Zulassung von Medikamenten in ihrer umweltrelevanten und toxikologisch Gesamtwirkung
- ✓ deutliche Gefahrenhinweise für Endanwender bzgl. der Gesamtwirkung
- ✓ personelle Aufstockung der Überwachungsbehörden, um die regelmäßige Überwachung der gesetzlichen Vorgaben zu gewährleisten

06.07.2005

UBA 29.9.2004 Dr. Boers: Ausgewählte Therapeutika in der Tierzucht - Applikation und Umweltrelevanz

13

Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln

Martin Schneidereit

Bundesverband für Tiergesundheit, Aennchenplatz 6, 53173 Bonn
e-mail: m.schneidereit@bft-online.de

Zusammenfassung

In einer Follow-up-Untersuchung zum Jahr 1998 wurden auf der Basis von Panelerhebungen Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln im Jahre 2003 in Deutschland abgeschätzt. Mit 51 Tonnen an Veterinärpharmazeutika unterschied sich die erfasste Gesamtmenge kaum von den Mengen, die für das Jahr 1997/98 errechnet wurden. Unter Berücksichtigung einer präzisierten Methodik und etwas erweiterter Indikationen ergibt sich eine eher rückläufige Tendenz beim Einsatz von Veterinärpharmazeutika. Zurückzuführen ist dies zu wesentlichen Teilen auf die Einführung neuer, spezifischer und hochwirksamer Moleküle in die Veterinärtherapie, in deren Folge die absoluten Mengen abnehmen. Antiinfektiva wurde als Schätzzahl in 2003 erstmalig erhoben, Vergleichsdaten aus früheren Jahren liegen nicht vor.

Ausgangssituation

Tierarzneimittel werden vor ihrer Zulassung nach den Kriterien Sicherheit, Wirksamkeit, Qualität und Umweltverträglichkeit geprüft. Diese vier Kriterien sind zwingender Bestandteil des Zulassungsverfahrens. Je nach Indikation, Zieltierarten und voraussichtlicher Verabreichungsart umfasst die Umweltsicherheitsprüfung mehrere Phasen. Nachdem die Prüfung auf Umweltsicherheit nur das individuelle Produkt umfasst, das Umweltbundesamt jedoch für Risikoabschätzungen auch das Volumen von Stoffgruppen kennen möchte, wurde der Bundesverband für Tiergesundheit 1998 angefragt, ob es möglich wäre, einige orientierende Verbrauchsmengen von verschiedenen Arzneimittelgruppen zu erfassen.

Die ersten Erhebungen stammten aus dem Jahr 1997/98 und ergaben eine Gesamtwirkstoffmenge der untersuchten Produktgruppen von rund 50 Tonnen pro Jahr. Im Vorfeld der heutigen Veranstaltung wurde seitens des Umweltbundesamtes angefragt, ob wir bereit wären, eine Follow-up-Untersuchung nach vergleichbarer Methodik 6 Jahre nach der ersten Erhebung durchzuführen. Ergebnisse der im August des Jahres durchgeführten Erfassung sollen im Folgenden dargestellt werden.

Methodik

Bei beiden Erfassungen wurden die Basisdaten dem Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg entnommen. Bei der GfK darf ich mich an dieser Stelle für die Erlaubnis zur Nutzung der Daten ausdrücklich bedanken. Das Veterinärpanel basiert auf einer Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens der niedergelassenen Tierärzte, vergleichbar anderen Panelerhebungen, die im Konsumgüter- oder Lebensmittelsektor durchgeführt werden. Die Stichprobe versucht möglichst repräsentativ die bezogenen Tierarzneimittelmengen zu erfassen und rechnet auf die Grundgesamtheit der niedergelassenen Tierärzte hoch. Das Panel erfasst nicht Verkäufe über die öffentlichen Apotheken, die allerdings im Tierarzneimittelmarkt in Deutschland vom gehandelten Volumen eine sehr

untergeordnete Rolle spielen. Das Panel untersucht als zentrale Fragestellung die Euro-Umsätze und generiert sehr präzise Umsatzschätzungen. Die Fragestellung unserer Untersuchung war eine daraus abgeleitete Mengenkalkulation, die naturgemäß eine höhere Fehlerabweichung hat. Gleichwohl gehen wir davon aus, dass die erhaltenen Kilogramm-Mengen mit einem Fehler von $< 10\%$ abgeschätzt wurde. Untersuchungszeitraum war das gesamte Jahr 2003. Basis waren die Tierarzneimittelumsätze in Deutschland und die daraus abgeleiteten verkauften Einheiten mit der Angabe Milliliter, Gramm oder Stück.

Aus diesen verkauften Einheiten wurde über die angegebenen Konzentrationen auf die Wirkstoffmengen rückgerechnet. Die Erhebung wurde durchgeführt durch Mitarbeiter unserer Mitgliedsfirmen, einer Task Force des Technischen Wissenschaftlichen Ausschusses unseres Verbandes. Die Einzelwirkstoffe wurden zu Wirkstoffklassen bzw. Produktgruppen zusammengeführt, so dass kein Rückschluss auf ein einzelnes Produkt möglich wurde. Diese Anonymisierung durch Aggregation zu Wirkstoffgruppen war aus Wettbewerbs- und Datenschutzgründen notwendig, da ansonsten eine Drittnutzung, wie diese jetzige Erfassung, durch die vertraglichen Vereinbarungen zwischen Unternehmen und GfK, ausgeschlossen wäre. Im Unterschied zur ersten Erfassung 1998, die auf der Basis von Hochrechnungen aus den reinen DM-Umsätzen erfolgte, konnten in der Erfassung 2003 direkt Schätzzahlen der verkauften Einheiten genutzt werden. Die untersuchten Produktgruppen wurden in der neueren Untersuchung teilweise erweitert. Die Erweiterung des therapeutischen Spektrums, vor allem im Herz-Kreislauf- und Schmerzbereich wurde bei der Erfassung in den jeweiligen Gruppen berücksichtigt. Zusätzlich wurde für 2003 erstmalig eine Schätzung der Antibiotikamengen durchgeführt.

Ergebnisse und Bewertung

Die Wirkstoffklassen wurden entsprechend ihrer Bedeutung in der Therapie zusammengefasst und aggregiert. Dabei muss nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den Angaben um die Summe einer Vielzahl von Einzelwirkstoffen handelt, die in ihrem pharmakokinetischen und metabolischen Verhalten sehr unterschiedlich sein können. Alle Mengenangaben dieser Untersuchung beziehen sich auf verkaufte Einheiten, nicht auf potentielle Exposition in der Umwelt.

Die Gesamtmenge aller über den Tierarzt abgegebenen Antiinfektiva wird auf 668 Tonnen geschätzt. Vergleichszahlen aus dem Jahr 1998 liegen nicht vor. Diese im Vergleich zu anderen Wirkstoffmengen große Gesamtmenge erklärt sich durch die notwendigen wirksamen Dosen und die sehr großen Tierzahlen, die in Deutschland gehalten werden. Antibiotika werden im Bereich von 10 bis 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht dosiert. In Deutschland werden pro Jahr 41,5 Mio. Mastschweine zu 100 kg Körpergewicht gemästet und über 1 Mio. Tonnen Geflügelfleisch produziert. Dies entspricht 1 Milliarde Masthähnchen. Hinzukommen über 3 Mio. Mastbullen, Kälber, Schafe und verschiedene andere Tierarten, die dem Verzehr dienen.

Die Gruppe der Endoparasitika, der klassischen Wurmmittel, hat sich mit 31 Tonnen kaum verändert.

Eine nach Gewichtsmenge kleine, aber wirtschaftlich sehr wichtige Gruppe stellt die Wirkstoffklasse der Endektoparasitika dar. Diese modernen Wirkstoffklassen, mit denen es möglich ist, gleichzeitig Ekto- und Endoparasiten (Läuse und Würmer) zu bekämpfen, haben sich in den vergangenen 3 Jahren verdreifacht. Dieser Zuwachs ging zu Lasten der Gesamtmenge der eingesetzten Ektoparasitika. Es zeigt sich hier, dass wissenschaftlicher Fortschritt mit dem Einsatz von neuen, modernen Wirkstoffen auch zu einer Verminderung der Gesamtwirkstoffmengen führt.

Die Gruppe der Hormone stellt eine nach Gewichtsmengen mit 670 kg sehr kleine und darüber hinaus sehr heterogene Wirkstoffgruppe dar. Der größere Teil der Hormone, nämlich die Gonadotropine und Prostaglandine sind Hormone auf der Basis von Proteinen bzw. von Fettsäurestrukturen, die sehr rasch vom Organismus verstoffwechselt werden und keinerlei Umweltrelevanz besitzen. Die Gruppe der Steroide, die in der Politik immer wieder mit Argwohn betrachtet werden, stellen mit 160 kg Gesamtmenge eine zu vernachlässigende Größe dar im Vergleich zu der Steroidhormonmenge, die von männlichen und weiblichen Säugern natürlicherweise ausgeschieden wird. So beträgt die Gesamttestosteronmenge der in Deutschland gemästeten Bullen pro Jahr schon etwa 35 – 40 Tonnen.

Die herzwirksamen Arzneimittel, im Wesentlichen sind dies ACE-Hemmer und Herzglycoside haben in den vergangenen 5 Jahren in der Hobbytierbehandlung einen enormen Aufschwung erfahren. Dies zeigt sich auch in den deutlich gestiegenen Verbrauchsmengen von 280 kg. Insgesamt handelt es sich bei der Gruppe nach wie vor um ein mengenmäßig sehr kleines Segment.

Die Zunahme der Verbrauchsmengen an nichtsteroidalen Antiphlogistika von 2,8 auf 4,49 Tonnen verdeutlicht ebenfalls die zunehmende Bedeutung der Schmerztherapie beim Tier. Sowohl beim Hobbytier als auch beim Nutztier wird zunehmend mit neu entwickelten NSAIDS therapiert. Schmerzstillung und Entzündungshemmung gewinnen auch unter Tierschutzaspekten zunehmend an Bedeutung.

Insgesamt ist die Menge der erfassten pharmazeutischen Wirkstoffe seit der ersten Erhebung 1998 nur wenig gestiegen. Zieht man in Betracht, dass durch die Verbesserung der Erhebungsmethode und die Erweiterung der Wirkstoffgruppen zusätzliche Verbrauchsmengen erfasst werden, zeigt der Wirkstoffeinsatz in der Veterinärmedizin eher rückläufige Tendenz.

Arzneimiteleinsatz in der intensiven Tierhaltung

Jutta Klein-Goedicke

Umweltbundesamt, PF 1406, D- 06813 Dessau
e-mail: jutta.klein-goedicke@uba.de

Zusammenfassung

In einer vom Umweltbundesamt vergebenen Studie wurden Daten zu den in Deutschland in der intensiven Tierproduktion (Rinder, Schweine, Schafe und Geflügel) eingesetzten Tierarzneimitteln hinsichtlich Präparat und Verbrauchsmenge mittels eines Fragebogens von Tierärzten erhoben. Die Tierarzneimittelmengen wurden tierspezifisch erfragt und aus den Präparatemenen wurden die Wirkstoffmengen für die entsprechenden Tierarten ermittelt. Bezugspunkt der tierärztlichen Befragung war gleichfalls die Größe der von den Tierärzten betreuten Bestände. Daraus erfolgte als Trenderaussage eine Hochrechnung für den Gesamtverbrauch an Tierarzneimitteln in der Tierart Rind, Schwein, Schaf und Geflügel in Deutschland.

Die Studie „In Deutschland eingesetzte Tierarzneimittel inklusive der Verbrauchsdaten“ wurde im Zeitraum von April 2000 – Juli 2001 erstellt. Erfasst wurden nur die per Beleg von den Tierärzten verschriebenen Präparate.

Ausgangssituation

Mit dem Inkrafttreten des 8. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes 1998 ist das Umweltbundesamt im Rahmen der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln zur Erteilung von Auflagen zum Schutz der Umwelt von der zuständigen Bundesoberbehörde im Einvernehmen zu beteiligen.

Im Rahmen der Zulassung werden aber keine Produktionsmengen mitgeteilt. Arzneimittel wurden aber bereits zu diesem Zeitpunkt in Oberflächengewässern nachgewiesen. Anhand der aus gemessenen Daten von der BLAC-AG „Arzneimittel in der Umwelt“ erstellten Liste war nicht zu erkennen, welche Wirkstoffe vor allem in der intensiven Tierhaltung eingesetzt werden und bei der Beurteilung des Eintrags von Tierarzneimitteln in die Umwelt war eine Abschätzung des Anteils von Tierarzneimitteln gegenüber den Mitteln aus dem Humanbereich nicht möglich. Arzneimittel werden sowohl im Human- als auch im Tierbereich eingesetzt, aber die Eintragspfade von Human- und Tierarzneimitteln sind grundsätzlich verschieden. Humanarzneimittel gelangen über die Kläranlage in das Gewässer, Tierarzneimittel über die Ausbringung von Gülle/Mist/Dung auf landwirtschaftliche Nutzflächen und durch Regenereignisse mit möglichem anschließenden Austrag von diesen Flächen ins Gewässer oder bei Weidehaltung durch direkten Eintrag. Während der Verbrauch an Humanarzneimitteln zentral im Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt/M erfasst wird, waren Verbrauchszahlen von Tierarzneimitteln vor allem von denen, die in der intensiven Tierproduktion eingesetzt werden, nicht zu erhalten. Diese Situation war sehr unbefriedigend, aber es war bekannt, dass für Tierärzte eine Nachweispflicht besteht und sie ihre verabreichten Mengen schriftlich niederlegen. Aus diesem Grund wurde vom Umweltbundesamt der Auftrag einer Studie „In Deutschland eingesetzte Tierarzneimittel inklusive der Verbrauchsdaten“ an die

Firma Dr. Hirsch und Gayer Consulting vergeben. In dem Zeitraum von April 2000 bis Juli 2001 wurde diese Studie erstellt.

Die Erfassung der wichtigsten Wirkstoffe mit dieser Studie bildete gleichzeitig die Grundlage für weitere Untersuchungen über das Verhalten von Tierarzneimitteln in der Umwelt im Rahmen von Forschungsprojekten, z.B.

FKZ 299 67 401/01 „Verhalten von Arzneimitteln im Modellsystem Wasser/Sediment“

FKZ 201 67 401/02 „Verhalten von Arzneimitteln im Modellsystem Boden“

FKZ 202 67 435 „Abschwemmverhalten von landwirtschaftlichen Nutzflächen“

Methodisches Vorgehen und Rahmenbedingungen

Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt.

Phase I

Recherche zu: 1. Welche Institutionen beschäftigen sich mit der Materie?
2. Inwieweit wurde bereits Literatur zu dieser Thematik publiziert?

Phase II

Primärstatistische Erhebung der benötigten Daten durch:

1. Auswahl der Tierärzte durch Kontaktaufnahme
2. Erstellung eines Fragebogens und Versendung an die Tierärzte
3. Auswertung der Angaben und Darstellung in Verbrauchsmenge Wirkstoff pro Tierart
4. Einteilung der Datenerfassung in die Gruppe der Antibiotika, Antiparasitika und sonstige

In der Phase I wurden on-line-Recherchen durchgeführt, 19 staatliche Institutionen (Landesämter, Landestierärztekammern), 9 Verbände, Standesorganisationen und 7 Universitäten sowie ein Marktforschungsinstitut kontaktiert, unter anderem der BfT (Bundesverband für Tiergesundheit) und das Marktforschungsinstitut GfK (Gesellschaft für Konsumforschung) in Nürnberg.

Nach Auskunft des BfT verfügen sie über Zahlen zu Produktionsmengen, diese werden aber vertraulich gehandhabt und konnten für diese Studie nicht zur Verfügung gestellt werden. Die GfK unterhält ein Panel mit 750 Tierärzten und erfasst verbrauchte Packungen, Applikation pro Tierart sowie Bezifferung in Mengen und Umsatz. Die Zuordnung auf Tierart erfolgt gemäß Produktbeschreibung, also keine eindeutige Zuordnung von Verbrauch pro Tierart. So hilfreich diese Unterlagen für diese Studie auch gewesen wären, eine Weitergabe der Daten wurde nicht genehmigt.

Die Ergebnisse der im Auftrag des Umweltbundesamtes durchgeführten Weser/Ems-Studie „Charakterisierung und Verwendung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden“ sollte nicht für eine Hochrechnung herangezogen werden, da in diesem Gebiet überaus intensive landwirtschaftliche Tierproduktion betrieben wird.

In der Phase II wurden rund 670 Tierärzte kontaktiert, eine wesentlich geringere Anzahl antwortete und von 60 Tierärzten konnten die Unterlagen für die Erstellung der Studie verwendet werden. Das Adressenmaterial der zu kontaktierenden Tierärzte wurde freundlicherweise vom Arbeitskreis Groß-Tierarztpraxis (AKG) e.V., Institut für Geflügelkrankheiten der FU Berlin, der Klinik für Groß- und Kleintiere in Gießen sowie dem Institut für Tierzucht und Tierhaltung der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Verfügung gestellt.

Die Befragung behindernde Ereignisse dieser Zeit waren:

- die BSE-Krise (die Folge war einerseits eine höhere Belastung der Tierärzte und eine verstärkte Skepsis gegenüber der Befragung),
- der Schweinemastskandal in Niedersachsen und Bayern (Einsatz von Antibiotika, graue Apotheken), dabei erwies sich die Nähe von Antibiotika als Mastbeschleuniger für die Befragung als hemmend,
- die Ausbreitung der Maul- und Klauenseuche, auch diese wirkte sich erschwerend auf die Befragung aus.

Die Aussagen dieser Studie umfassen die Verbrauchsdaten der Tierärzte, die abgegebene Mengen von Präparaten, die jeweils betreuten Beständen fest zugeordnet werden konnte. Denn spätestens an dieser Stelle wurde deutlich, dass die Tierärzte zwar eine Nachweispflicht in ihrer Rolle als Apotheker haben, doch fehlen Zahlen zu der behandelten Anzahl von Tieren bzw. Beständen. Ferner konnten auf diesem Weg auch keine Angaben zu Wirkstoffmengen erhalten werden, die auf der Basis des Futtermittelgesetzes in den Umlauf gelangen.

Darstellung der Ergebnisse und Bewertung

Es wurden hinsichtlich Verbrauch nur vier Tierarten Rind, Schwein, Schaf und Geflügel betrachtet. Nicht berücksichtigt sind die Verbräuche von Pferden, Haus-/ Kleintieren sowie von weiteren Tierarten.

Die betreuten Tierbestände der befragten Tierärzte wurden dem gesamten Tierbestand in der Bundesrepublik Deutschland gegenübergestellt. Der prozentuale Anteil in den vier Tierarten am Gesamtbestand der Bundesrepublik Deutschland ist durch die geringe Beteiligung von Tierärzten klein und bewegt sich zwischen 1 und 14%.

Tab.1: Betreute Tierbestände der befragten Ärzte

	Rind		Schwein		Schaf		Geflügel	
		%		%		%		%
Gesamtbestand D	14.480.144	100	25.774.050	100	2.743.000	100	115.979.000	100
Brutto	160.000	1,10	450.000	1,75	130.000	4,74	17.000.000	14,66
Netto	72.872	0,50	294.882	1,14	28.450	1,04	15.985.000	13,78

Aus den Tierarzneimittelpräparaten wurden die Wirkstoffe errechnet und in drei Gruppen erfasst, als Antibiotika, Antiparasitika und in Abhängigkeit von Umfang und Häufigkeit des Einsatzes als Sonstige. Wirkstoffmengen kleiner 1 kg pro Jahr, Augenpräparate, Diagnostika, Euthanasiemittel, homöopathische Mittel, Impfstoffe, Infusionslösungen und Vitamine/Mineralien wurden nicht erfasst.

Ausgehend von diesen Zahlen erfolgte eine Hochrechnung auf den Gesamtbestand. Bei den Antibiotika wurde 41 Wirkstoffe erfasst, davon waren die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe Chlortetracyclin > Tetracyclin > Sulfadiazin > Amoxicillin > Sulfadimidin. Alle liegen in einer Größenordnung über 100 000 kg pro Jahr. Die Spitze bildet Chlortetracyclin mit > 1 Million kg pro Jahr. Der Gesamtbedarf an Antibiotika wurde für ein Jahr zu 2.126.691 kg wie folgt ermittelt.

Tab.2: Verbrauch an Antibiotika

Rind	Schwein	Schaf	Geflügel
676.664 kg	1.436.865 kg	2.126 kg	11.036 kg
31,8 %	67,6 %	0,1 %	0,5 %

Von den Antiparasitika wurden 14 Wirkstoffe erfasst mit Mengen je Stoff kleiner 9 000 kg/Jahr. Als führend erwies sich hierbei der Wirkstoff Phoxim mit 9 178 kg pro Jahr.

Insgesamt konnten 21 764 kg Antiparasitika pro Jahr ermittelt werden, wobei für den Einsatz bei den Tierarten die in Tabelle 3 aufgeführten Werte stehen.

Tab. 3: Verbrauch an Antiparasitika

Rind	Schwein	Schaf	Geflügel
3.111 kg	16.000 kg	2.541 kg	112 kg
14,3 %	73,5 %	11,7 %	0,5 %

Unter den sonstigen erfassten Wirkstoffen befinden sich solche Stoffe wie Acetylsalicylsäure mit 147 434 kg pro Jahr an der Spitze. Weitere Stoffe sind aber mit wesentlich geringeren Mengen Dihydrostreptomycin, Erythromycin und Cefitiofur. Insgesamt wurden 19 Wirkstoffe mit 69 933 kg pro Jahr aufgenommen ,die sich auf die vier Tierarten wie nachstehend verteilen.

Tab. 4: Verbrauch an „Sonstigen“ Wirkstoffen

Rind	Schwein	Schaf	Geflügel
37.584 kg	131.416 kg	406 kg	526 kg
22,1 %	77,3 %	0,2 %	0,3 %

Als Ergebnis der Hochrechnung wurden als Verbrauchsmenge für die Tierarten Rind, Schwein, Schaf und Geflügel 2 318 388 kg, d.h. 2,3 Tonnen ermittelt.

Der Verbrauch 1995 von Antibiotika in den EU-Mitgliedstaaten wird durch FEDESA in der Summe mit 3 474 Tonnen und für Deutschland mit 488 Tonnen beziffert.

Für das Land Brandenburg werden durch Abbas et al. 2000 für den Zeitraum 07/98-06/99 allein für Chlortetracyclin und Tetracyclin 4,2 Tonnen nur als Herstellungsaufträge angeführt.

In der Weser/Ems-Studie wurden als Fütterungsarzneimittel 69,2 Tonnen Antibiotika für sechs Landkreise ausgewiesen. Eine Hochrechnung der eingesetzten pharmakologisch wirksamen Futterzusatzstoffe lieferte 112 Tonnen. Die direkte Abgabe über die Tierärzte wird als höher eingeschätzt und auf 150-200 Tonnen beziffert.

Würden die für die sechs Landkreise gewonnenen Daten der Gesamt tierzahl an Rindern, Schweinen, Schafen und Geflügel in Niedersachsen zugeordnet und auf die Gesamt tierzahl dieser Tierarten in Deutschland hochgerechnet, so ergäbe sich eine Summe von 795 Tonnen eingesetzten Tierarzneimitteln in Deutschland. Dieser Aussage stehen 2.316 Tonnen aus der Studie gegenüber.

Mögliche Fehlerquellen

1. Die Stichprobe von 60 Tierärzten ist für eine Hochrechnung zu klein.
2. Die Datenangaben der Tierärzte über Arzneimittel und behandeltem Bestand ist nicht genau genug erfasst.
3. Die von den Tierärzten abgegebenen Listen der erfassten Tierarzneimittel umfassten einen größeren Zeitraum als ein Jahr.
4. Es wurde möglicherweise die Konzentration eines Wirkstoffes aus mehreren Präparaten erfasst.

Verbrauch und Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt¹

Radka Alexy

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg
e-mail: radka.alexey@uniklinik-freiburg.de

Einleitung

Antibiotika gehören zu den wichtigsten Wirkstoffgruppen, die in der Medizin Anwendung finden. Obwohl die Arzneimittelwirkstoffe beginnend mit den 70er Jahren und dann hauptsächlich in den 90er Jahren als persistente, d.h. stabile und zum Teil wirksame Verbindungen in der Umwelt erkannt wurden, liegen zur ökotoxikologischen Bewertung von Antibiotika wie auch anderer Arzneimitteln kaum Daten vor.

Es wurde daher aufbauend auf ersten Vorarbeiten zunächst eine exakte Bilanzierung der Verbrauchsdaten von Antibiotika in der Kleinstadt Kenzingen durchgeführt, um die Eliminationsraten genauer zu beleuchten. Diese Daten wurden mit gemessenen Zulauf-, Ablauf-, Belebtschlamm- und Überschussschlammkonzentrationen der Kläranlage Kenzingen verifiziert und mit bundesweiten Verbrauchsdaten verglichen. Damit konnte die Abbauleistung einer mit Antibiotika durchschnittlich belasteten kommunalen Kläranlage festgestellt werden.

Methode

Bilanzierung des Antibiotikaverbrauches

Die Bilanzierung der Antibiotikaverbräuche bzw. der Antibiotikaeinträge in die kommunale Kläranlage der Stadt Kenzingen (nördlicher Breisgau, ca. 8000 Einwohner) wurde über 16 Monate hinweg durchgeführt. Es wurde eine kleinere Gemeinde gewählt, da in diesem Fall alle „Quellen“ für Antibiotika (Apotheken, Praxen und gegebenenfalls Krankenhäuser) in einem überschaubaren Rahmen sind. Es ist zwar wahrscheinlich, dass einige Einwohner ihre Medikamente außerorts bezogen haben oder die in Kenzingen bezogenen Wirkstoffe nicht in die lokale Kläranlage gelangten (Pendler), aber es wurde für die Bilanzierung angenommen, dass sich diese Anteile durch Nicht-Ortsansässige kompensieren.

In der Stadt gibt es drei Apotheken (Rathaus-, Üsenberg- und Stadt-Apotheke), siebzehn niedergelassene Ärzte und zwei Altersheime, die aber ihre Medikamente über die Apotheken beziehen. Krankenhäuser gibt es keine.

Als Grundlage der Bilanzierung wurden von den ortsansässigen Apotheken Verkaufsdaten über antibiotische Medikamente für den Zeitraum von Oktober 2000 bis Januar 2002 bereitgestellt. Ebenso wurde bei sämtlichen Ärzten in Kenzingen angefragt, ob, welche und wie viele Antibiotikamuster sie an ihre Patienten verteilt

¹ Soweit im folgenden nicht explizit Literaturangaben gemacht wurden, handelt es sich um Ergebnisse aus dem Forschungsprojekt „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 (F&E-Vorhaben 298 63 722), das bearbeitet wurde von: Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Freiburg, ECT Ökotoxikologie GmbH, Universität Dortmund - Lehrstuhl für Computergestützte Statistik, Hydrotex GmbH, DVGW-Technologiezentrum Wasser (TZW), Vermicon AG (Kümmerer et al. 2003)

haben. Mit Hilfe der Roten Liste (Rote Liste® 1997, Rote Liste® 2001) konnte für jedes ausgegebene Medikament ermittelt werden, welcher Wirkstoff in welcher Menge enthalten ist. Berücksichtigte man die einzelnen Packungsgrößen, konnte mit den Verkaufsdaten eine Mengenaufstellung aller Wirkstoffe erstellt werden, die im Laufe eines Jahres (Oktober 2000 bis September 2001) in Kenzingen abgegeben wurden. Unter Berücksichtigung der Ausscheidungsraten der einzelnen Wirkstoffe (Kümmerer und Henninger 2003) wurden die Wirkstoffmengen ermittelt, die im Abwasser zu erwarten sind. Eine Elimination nach Verlassen des Körpers (z.B. Hydrolyse, Adsorption an Organismenbewuchs in Kanälen etc.) wurde nicht berücksichtigt.

Berechnung des PEC Wertes

Zur Berechnung des PEC-Wertes für die einzelnen Wirkstoffe wurde Gleichung (1) [EU Draft Guideline III/5504/94] verwendet.

$$PEC [g/l] = \frac{A \cdot (100 - E)}{365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100} \quad (1)$$

mit A = Verbrauch in kg/a
 E = Elimination in %
 P = Anzahl der Einwohner (Kenzingen ohne Nordweil: 8220)
 V = Abwasservolumen pro Einwohner in m³/d (Annahme: 0,13m³/d)
 und D = Verdünnungsfaktor mit Oberflächenwasser (D = 10)

Dies ermöglichte die Abschätzung der zu erwartenden Umweltkonzentration (PEC) eines Wirkstoffes und der Zulaufkonzentration in der Kläranlage.

Für die Berechnung des durchschnittlichen Abwasseranteils in Oberflächenwasser wird das Verdünnungsverhältnis 1:10 für das kommunale Abwasser in Oberflächenwasser in Mitteleuropa angesetzt (EU 1994, Gartiser 1999).

Als Abwasservolumen wurde der tägliche Trinkwasserverbrauch pro Kopf gewählt. Die ermittelten PEC-Werte stellen somit Maximalwerte dar, da in der Realität das Abwasservolumen aufgrund von Niederschlägen und zusätzlichem industriellem Abwasser größer ist. Zur Berechnung der Zulaufkonzentrationen in der Kläranlage Kenzingen wird der PEC-Wert mit 10 multipliziert bzw. der Verdünnungsfaktor D in Gleichung 1 auf 1 gesetzt.

Zur Abschätzung der Risikofelder werden die Quotienten Zulaufkonzentration/MHK₅₀ sowie PEC/MHK₅₀ gebildet.

Beprobung und Analytik der kommunalen Kläranlage Kenzingen

An der Kläranlage der Stadt Kenzingen wurden insgesamt drei Probenahmekampagnen durchgeführt: eine im Sommer (22.08.01 - 28.08.01), eine im Herbst (27.11. 01 - 03.12.01) und eine im Winter (19.01.02 - 04.02.02). Es wurden von der Kläranlage während dieser Beprobungsphasen täglich Proben (Zulauf/Ablauf zeitversetzt gemäß hydraulischer Verweildauer, Belebtschlamm, Überschussschlamm, s. Abb. 1) genommen und zu einer Wochenmischprobe vereinigt. Die Proben wurden mit Natriumazid fixiert.

Die kommunale Kläranlage in Kenzingen ist für 13.000 Einwohnergleichwerte ausgelegt.

Um einen Überblick über die tatsächlichen Werkstoffeinträge in Kenzingen zu erhalten, wurden die Proben vom DVGW – Technologiezentrum Wasser in Karlsruhe auf verschiedene Arzneistoffe untersucht. Die Methoden sind von Lange et al. (2001) und Sacher et al. (2001) ausführlich beschrieben.

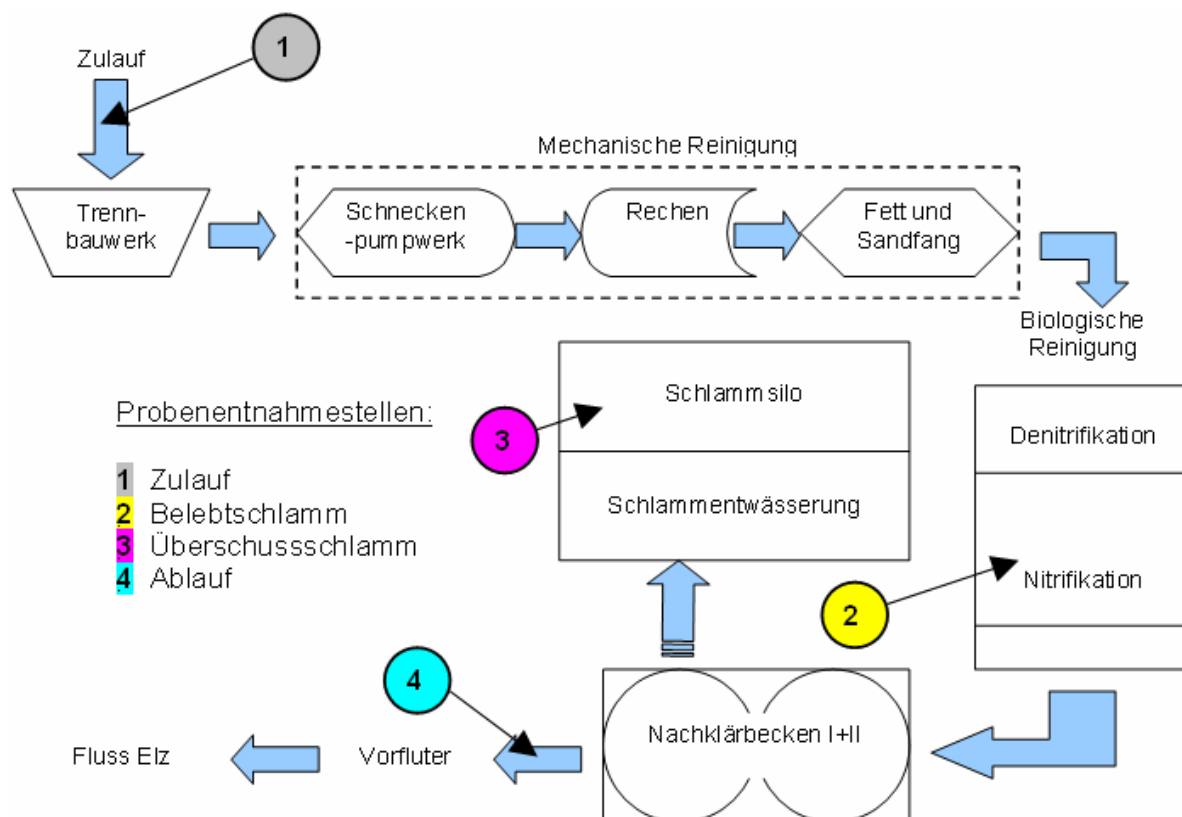


Abb. 1: Schema der Kläranlage Kenzingen mit markierten Probenentnahmestellen

Ergebnisse

Bilanzierung des Antibiotikaverbrauches in Kenzingen

Im Rahmen der Bilanzierung wurden 42 antibiotische und 15 antimykotische Wirkstoffe betrachtet, die von den Apotheken und Ärzten vor Ort an Patienten abgegeben wurden. Für die untersuchten Wirkstoffgruppen ergaben sich folgende Werte (s. Tab. 1). Die Gesamtmenge ($Menge_{\text{Gesamt}}$) stellt den Gesamtverbrauch in kg/a dar, während $Menge_{\text{Abwasser}}$ die Menge ist, die nach Berücksichtigung der Ausscheidungsrate jährlich ins Abwasser eingetragen wird.

Tab. 1: Antibiotika- und Antimykotikaverbräuche in Kenzingen

Wirkstoffgruppe	$Menge_{\text{Gesamt}}$ [kg/a]	$Menge_{\text{Abwasser}}$ [kg/a]
Penicilline	12,252	8,597
Cephalosporine	1,523	1,257
Carbapeneme	< 0,001	< 0,001
Aminoglykoside	0,006	0,005

Tetracycline	0,537	0,212
Makrolide	2,138	0,203
Glykopeptide	< 0,001	< 0,001
Chinolone	0,486	0,228
Lokalantibiotika	0,003	0,001
Sonstige	1,105	0,410
Sulfonamide	3,054	2,595
Antibiotika gesamt	21,105	13,509
Antimykotika gesamt	0,395	0,379

Umweltkonzentrationen

Der Kläranlagenzulauf und –ablauf, Belebtschlamm sowie Überschussschlamm der KA Kenzingen wurde auf 45 Antibiotika, 4 Röntgenkontrastmittel und 16 Betablocker hin untersucht. In der ersten Probenahmewoche (22.08.-28.08.2001) konnten von den Antibiotika 6 im Zulauf, 7 im Ablauf und 4 im Belebtschlamm sowie im Überschussschlamm nachgewiesen werden, in der zweiten Probenahmewoche (27.11.-03.12.01) 8 im Zulauf, 7 im Ablauf, 5 im Belebtschlamm und 8 im Überschussschlamm und in der letzten Probenahmewoche im Winter (29.01.-04.02.2002) fanden sich 7 z. T. unterschiedliche Antibiotika im Zu-, Ablauf, Belebtschlamm sowie im Überschussschlamm (vgl. Tab. 2 und 3).

Wegen der Zielsetzung der Arbeit wurden in den Tabellen 2 und 3 nur die nachgewiesenen Konzentrationen der Antibiotika dargestellt, obwohl auch 4 Röntgenkontrastmittel (Iopamidol, Iopromid, Iomeprol, Amidotrizoesäure), 5 Betablocker (Atenolol, Sotalol, Propanolol, Metoprolol, Bisoprolol) und 2 Schmerzmittel (Phenazon, Propyphenazon) in mindestens einem der untersuchten Kompartimente nachgewiesen wurden. Zum besseren Vergleich der gemessenen Konzentrationen mit den bilanzierten Daten wurden diese auf die im Jahr 2001 behandelte Abwassermenge umgerechnet ($1.283.914 \text{ m}^3$), da zur Berechnung der Zulaufkonzentrationen nur der abgeschätzte Trinkwasserverbrauch (390.039 m^3) angenommen wurde. In der Bilanzierung wurden die eingetragenen Mengen bewusst auf den Trinkwasserverbrauch und nicht auf die gesamt behandelte Abwassermenge bezogen, um sogenannte „worst-case“ Konzentrationen zu erhalten. Die Risikoabschätzung für einen Wirkstoff beinhaltet nur dann alle Risikofelder, wenn auch der Extremfall berücksichtigt wird.

Der Vergleich ist in folgender Tabelle dargestellt. Als Vergleichswert wurden die mittleren jährlichen Zulaufkonzentrationen herangezogen. Ein Vergleich der Messwerte mit bilanzierten Zulaufkonzentrationen aus den Wochen vor der Probennahme (z.B. Vergleich der Werte der ersten Probenahme mit dem bilanzierten Gesamtverbrauch im August 2001) erbrachte keine verwertbaren Informationen.

Tab. 2: Ergebnisse der Antibiotika-Bestimmungen in den Zu- und Abläufen (Wochenmischproben) der Kläranlage Kenzingen; alle Angaben in ng/l; Mittelwerte sind nur für die Wirkstoffe angegeben, die in allen Zu- und Abläufen einer Kläranlage nachweisbar waren.

KA Kenzingen	22.08.01-28.08.01		27.11.01-03.12.02		29.01.02-04.02.02		Mittelwert	Mittelwert	bilanz. Werte
	Zulauf	Ablauf	Zulauf	Ablauf	Zulauf	Ablauf	Zulauf	Ablauf	Zulauf
Chloramphenicol	n.n.	n.n.	5	n.n.	190	68			0
Clarithromycin	84	30	37	15	28	38	50	28	30
Clindamycin	54	110	3	20	n.n.	n.n.			168
Dehydrato-Erythromycin A	120	71	230	110	340	400	230	194	90*)
Metronidazol	n.n.	n.n.	53	n.n.	n.n.	n.n.			151
Ofloxacin	n.n.	41	n.n.	82	220	75			55
Roxithromycin	99	53	56	35	26	68	60	52	35
Sulfamethoxazol	660	370	150	73	220	180	343	208	1.783
Trimethoprim	130	3	140	10	110	38	127	17	239

Erläuterungen: Werte in Fettdruck: Konzentration über der analytischen Bestimmungsgrenze (abhängig von der Verdünnung)
Werte in Normaldruck: Konzentration unter der analytischen Bestimmungsgrenze (abhängig von der Verdünnung)
n.n.: nicht nachweisbar
*) Bilanzierung für Erythromycin

Tab. 3: Ergebnisse der Antibiotika-Bestimmungen in den Beleb- und Überschussschlammproben (Wochenmischproben) der Kläranlage Kenzingen; alle Angaben in µg/kg; die Proben wurden mit dem in Methodenteil beschrieben operationell definierten Verfahren analysiert.

KA Kenzingen	Verfahrens-variante	22.08.01-28.08.01		27.11.01-03.12.02		29.01.02-04.02.02	
		Belebt-schlamm	Überschuss-schlamm	Belebt-schlamm	Überschuss-schlamm	Belebt-schlamm	Überschuss-schlamm
Ciprofloxacin	a)	+ (23)	+ (22)	+ (16)	+ (140)	+ (84)	+ (24)
Clarithromycin	a)	+ (13)	+ (19)	+ (5)	+ (11)	+ (11)	+ (15)
Dehydrato-Erythromycin A	a)	n.n.	n.n.	+ (7)	+ (14)	+ (18)	+ (36)
Enoxacin	a)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	+ (57)
Norfloxacin	a)	+ (9)	n.n.	n.n.	+ (160)	+ (26)	+ (9)
Ofloxacin	a)	+ (33)	+ (25)	+ (28)	+ (260)	+ (100)	+ (18)
Roxithromycin	a)	n.n.	n.n.	+ (12)	+ (18)	+ (11)	+ (17)
Trimethoprim	a)	n.n.	+ (1)	n.n.	+ (1)	+ (1)	+ (19)

Erläuterungen: „+“: nachgewiesen
n.n.: nicht nachweisbar
Werte in Klammern: halbquantitative Werte

Diskussion

Die Ergebnisse der Bilanzierung zeigen (Tab. 1), dass die Penicilline die größte Gruppe der verkauften Antibiotika ausmachen, gefolgt von Sulfonamiden und Cephalosporinen. Der pro Kopf Verbrauch in Kenzingen (Einwohnerzahl 8220) an Antibiotika (pro Person ca. 2,6 g/a) liegt unter dem Bundesdurchschnitt, der sich aus einer 1998 durchgeführten Bilanzierung (Kümmerer und Henninger 2003) ergibt (ca. 5,1 g/a und Person). Dies liegt zum einen daran, dass es in Kenzingen keine Krankenhäuser gibt. Zum anderen wurden nach der Kassenärztlichen Vereinigung in Südbaden im Vergleich zum bundesweiten Verbrauch um ca. 20% Arzneimittel

weniger verordnet (Kern 2002). Dennoch spiegelt der Antibiotikaverbrauch in Kenzingen durchaus die allgemeinen „Gewohnheiten“ der Antibiotikatherapie wieder. Die Verhältnisse der einzelnen Gruppen zueinander sind in Kenzingen nahezu identisch mit denen aus der bundesdeutschen Bilanzierung. Dies betrifft vor allem die prozentuale Verteilung der Wirkstoffe, die ins Abwasser eingetragen werden. Wenn man die Verbräuche aus den Krankenhäusern vernachlässigt, ergeben sich aus den Daten von 1998 (Kümmerer und Henninger 2003) als größte Gruppe die Penicilline mit 58,1% gefolgt von den Sulfonamiden mit 23,1%. Die restlichen Gruppen sind die Cephalosporine (10,5%), Chinolone (2,8%), Makrolide (2,3%), sonstige (1,9%) und die Tetracycline (1,3%). Die Wirkstoffverteilung in Kenzingen ist dieser sehr ähnlich. Die größte Gruppe stellen in beiden Fällen die β -Lactam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine) dar.

Sie gehören laut Schwabe und Paffrath (1999) aufgrund ihrer starken bakteriziden Wirkung, ihrer geringen Toxizität und ihrer großen therapeutischen Breite zu den am häufigsten verordneten Antibiotika. Simon und Stille (1993) geben als orale Standard-Antibiotika Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin), Amoxicillin, Doxycyclin und Co-Trimoxazol (Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol 1:4) an. Dies bestätigt die Ergebnisse in der Bilanzierung, in der diese Wirkstoffe die meistverwendeten Stoffe in ihrer Gruppe sind. Dass im bilanzierten Zeitraum keine Aminoglykoside verwendet wurden, liegt wahrscheinlich an der Tatsache, dass diese Wirkstoffe vor allem bei schweren Infektionen, wie sie meist nur in Krankenhäusern behandelt werden, eingesetzt werden (Simon und Stille 1993).

Wurden die Eintragsmengen auf die gesamt behandelte Wassermenge bezogen, so liegt die bilanzierte Zulaufkonzentration bei einigen Wirkstoffen unter der ermittelten. Dies könnte auf saisonalbedingte Schwankungen zurückzuführen sein. Andererseits gibt es auch den Fall, dass sich im Ablauf teilweise mehr von einem Wirkstoff findet als im Zulauf (Erythromycin, Clindamycin und Ofloxacin). In den Tagen vor den Messungen könnten größere Mengen dieser Wirkstoffe in die Kläranlage gelangt sein, so dass zwar dann im Zulauf nichts mehr gemessen wurde, aber die sich schon in der Kläranlage befindlichen Mengen während der Probennahme im Ablauf registriert wurden. Bei einer mittleren hydraulischen Verweilzeit von rund 4 Tagen (Hassler 2002) ist dies durchaus denkbar. Andererseits ist es eher unwahrscheinlich, dass dies bei fast allen Probenahmen der Fall war. Eine weitere Möglichkeit wäre eine Rücklösung von am Belebtschlamm nur locker sorbierten oder lediglich physikalisch angeschlossenen Wirkstoffen.

Ein ungeklärter Punkt ist die Tatsache, dass die Zulaufkonzentrationen einiger Wirkstoffe geringer als erwartet sind. Besonders auffällig ist das bei Amoxicillin, welches das meistverwendete Antibiotikum in Kenzingen und bundesweit ist, im Zulauf von Kläranlagen jedoch nicht nachgewiesen werden konnte (Hirsch et al. 1999, Ternes et al. 1999, Scharf et al. 2002). Bislang konnte nur Färber (2002) Penicilline in einem Bereich zwischen 0,02-0,2 $\mu\text{g/l}$ nachweisen. Hirsch et al. (1999) und Ternes et al. (1999) wiesen ebenfalls keine Tetracycline und β -Lactam-Antibiotika in Kläranlagenabläufen nach, obwohl aufgrund der bundesweiten Verbräuche auch dort mit entsprechenden Zulaufkonzentrationen zu rechnen ist. Im Falle von Tetracyclin gehen sie von einer Komplexbildung mit Ca^{2+} und ähnlichen Ionen aus, im anderen Fall führen sie das auf die Instabilität des β -Lactam Ringes zurück (Forth et al. 1992). Genaue Daten fehlen. Trotz aller Ungereimtheiten dieser Ergebnisse werden die meisten Wirkstoffe, die in den Kläranlagenzu- und -abläufen von Kenzingen gefunden wurden, auch von Hirsch et al. (1999) und Ternes et al. (1999) in Kläranlagenabläufen nachgewiesen (Clarithromycin, dehydr. Erythromycin,

Roxithromycin, Chloramphenicol, Sulfamethoxazol und Trimethoprim), was die durchgeführten Untersuchungen bestätigt. Auch Scharf et al. (2002) wiesen Antibiotika in Kläranlagenzu- und -abläufen nach. Von den untersuchten Substanzen (Penicillin V, Benzylpenicillin, Sulfamethoxazol, Erythromycin und Trimethoprim) konnten die letzten drei nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten auch auf eine Elimination der β -Lactam-Antibiotika hin.

Erstaunlich ist die Tatsache, dass Chloramphenicol im Zu- und Ablauf der Kläranlage gefunden wurde. Dieses Antibiotikum ist wegen seiner möglicherweise cancerogenen Wirkung seit August 1994 im Veterinärbereich verboten. Dennoch scheint diese Substanz weiterhin zum Einsatz zu kommen. Laut Bettin (1996) wies ein hoher Anteil der in den Tierbeständen und Schlachthöfen gezogenen Proben im Jahre 1995 Rückstände von Chloramphenicol auf, was auf den illegalen Einsatz dieser Substanz hindeutet. Im Falle der Kläranlage Kenzingen wäre generell eine Anwendung im Veterinärbereich denkbar, jedoch finden sich aus dem Veterinärbereich stammende Antibiotika größtenteils nicht in der Kläranlage, sondern eher in Böden durch die Ausbringung antibiotikahaltigen Mists oder Gülle. In dem bilanzierten Jahr wurde nur 0,05 g Chloramphenicol verschrieben (Humanbereich), was eine vernachlässigbare Menge ist. Dies war nicht während der Probennahme der Fall. Woher der Eintrag von Chloramphenicol stammt, bleibt ungeklärt.

Bei den Chinolonen fällt auf, dass sie vor allem im Belebt- und Überschussschlamm, nicht aber im Zu- und Ablauf nachzuweisen sind. Für Ciprofloxacin ist bekannt, dass es an Sedimente (Hektoen et al. 1995) und Schlamm (Hertle 1999) adsorbiert. Somit ist auch für die anderen Chinolone eine Adsorption an Schlammpartikel anzunehmen, weshalb sie vermehrt im Schlamm nachzuweisen wären. Dies wurde durch Adsorptionsversuche mit Ofloxacin bestätigt. Golet et al. (2001) haben Ciprofloxacin und Norfloxacin auch in Kläranlagenabläufen nachgewiesen.

Da Hirsch et al. (1999) die Stoffe, die sie in Kläranlagenabläufen gefunden haben, auch in Oberflächenwasser nachgewiesen haben, ist anzunehmen, dass diese auch im Kenzinger Oberflächenwasser zu finden sind. Wenn schon in einer durchaus repräsentativen Gemeinde wie Kenzingen, die zudem kein Krankenhaus besitzt, ein Eintrag von Antibiotika stattfindet, kann man durchaus davon ausgehen, dass wohl in der gesamten Bundesrepublik mit solch einem Eintrag in Oberflächengewässer zu rechnen ist. Ein Einfluss auf die Umwelt ist nicht auszuschließen, gerade weil Antibiotika mit dem Ziel entwickelt werden, eine biologische Wirkung zu haben. Halling-Sørensen et al. (1998) beschreiben das Auftreten und die Wirkungen von einigen pharmazeutischen Substanzen, geben aber zu Bedenken, dass weitere Untersuchungen nötig sind, um die Umweltrisiken, die von einem Medikamenteneintrag ausgehen, zu untersuchen. Es ist bislang nicht bekannt, ob und welchen Effekt solche Substanzen haben können, selbst wenn sie nur in sehr geringen Konzentrationen in der Natur zu finden sind. Die Komplexität der Ökosysteme erschwert Untersuchungen auf diesem Gebiet. Es ist fast unmöglich alle Einflussfaktoren in Laborversuchen nachzustellen. Derzeit sind alle noch nicht ausreichend bekannt.

Schlussfolgerungen

- Es werden lokal (Kenzingen) und bundesweit nahezu einheitlich v.a. Penicilline, Sulfonamide, Makrolide und Cephalosporine verordnet.
- Trotzdem wurden Penicilline in keinem der 4 untersuchten Kompartimente der Kläranlage Kenzingen nachgewiesen

- Es wurden 12 andere Antibiotika im Zulauf, Ablauf, Belebtschlamm und Überschussschlamm der Kläranlage Kenzingen nachgewiesen
- Der Verbrauch in Kenzingen (pro Person ca. 2,6 g/a) ist geringer als bundesweit (ca. 5,1 g/a und Person). Dies deutet auf Reduktionspotentiale hin.
- Die bilanzierten Werte stimmen größenordnungsmäßig mit den gemessenen Werten überein. Bilanzierungen können daher die Messprogramme z. T. ersetzen oder zumindest ergänzen.

Literatur

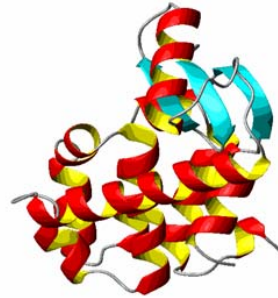
- Bettin, U. (1996): Überwachung des Vertriebes und der Anwendung von Tierarzneimitteln in Schleswig-Holstein. Deutsche tierärztliche Wochenschrift 103, 237-284
- EU Draft Guideline III/5504/94: Assessment of potential risks to the environment for human use: Phase I environmental risk assessment; Ad hoc working party on environmental risk assessments for non GMO containing medical products, Draft
- Färber, H. (2002): Antibiotika im Krankenhausabwasser. Hyg. Med. 27, 35
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (1992): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage, Wissenschaftsverlag, Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich
- Gartiser, S. (1999): Abschätzung des Beitrages kommunaler Kläranlagen an Schadstoffkonzentration in Oberflächengewässern. Z. Umweltchem. Ökotox. UWSF. 11, 157-162
- Golet, E. M., Alder, A. C., Hartman, A., Ternes, T. A., Giger, W. (2001): Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. Analyt. Chem. 73, 3632-3638
- Halling-Sørensen, B., Nießen, N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten-Luthøft, H.-C., Jørgensen S.E. (1998): Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review. Chemosphere 36, 357-393
- Hassler, H. (2002): persönliche Mitteilung. Leiter des Klärwerks der Stadt Kenzingen
- Hektoen, H., Berge, J. A., Hormazabal, V., Yndestad, M. (1995): Persistence of antibacterial agents in marine sediments. Aquaculture 133, 175-184
- Hertle, W. (1999): Ciprofloxacin im Abwasser - Untersuchung der Resistenzausbildung und Elimination in Modellkläranlagen. Diplomarbeit: Universität Freiburg
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K.-I. (1999): Occurrence of Antibiotics in the Aquatic Environment. Science of the Total Environment 225, 109-118
- Kern, W. (2002): persönliche Mitteilung. Abt. Innere Medizin II., Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg
- Kümmerer, K., Henninger, A. (2003): Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluents. Clin. Microbiol. Infect. 9, 1203-1214
- Lange, F. T., Sacher, F., Metzinger, M., Wenz, M. (2001): Quantitative Spurenanalytik von Antibiotika-Wirkstoffen in Wasser mittels HPLC-ESI-MS-MS – gibt es eine Multimethode?. Schriftenreihe des Sonderforschungsbereiches 193 der TU Berlin "Biologische Behandlung industrieller und gewerblicher Abwässer". ISSN 0941-8806, Bd. 16, ISBN 3 7983 1852 2, 193-212
- Rathaus Kenzingen (2001): Mitteilung über Einwohnerzahl
- Rote Liste® (1997): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV – Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf
- Rote Liste® (2001): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV – Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf
- Sacher, F., Lange, F. T., Brauch, H. J., Blankenhorn, I. (2001): Pharmaceuticals in groundwaters Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. J. Chromatogr. 938, 199-210
- Scharf, S., Gans, O., Sattelberger, R. (2002): Arzneimittelwirkstoffe im Zu- und Ablauf von Kläranlagen. UBA Wien
- Schwabe, U., Paffrath, D. (1999): Arzneiverordnungsreport 1998. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Simon, C., Stille, W. (1993): Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 8. neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Schattauer Stuttgart, New York
- Ternes, T., Hirsch, R., Stumpf, M., Eggert, T., Schuppert, B. F., Haberer, K. (1999): Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt – Abschlussbericht. Abschlußbericht eines vom BMBF geförderten Vorhabens (02WU9567/3)

Verbrauchsmengen von Humanarzneimitteln

Gerd Huschek

IUQ Dr. Krengel GmbH

Berlin, 29.09.2004



Mengendaten für Humanarzneimittel-Wirkstoffe

- recherchiert nach dem "International Non-proprietary Name of WHO for drugs" (INN – internationaler Freiname)
- für den deutschen Arzneimittelmarkt beruhend auf Verkaufszahlen der Firma Intercontinental Marketing Services Health AG (IMS Health AG) und auf Angaben zu Verschreibungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO)
- vergleichbar aufgearbeitet nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC) der EphMRA und WHO
- validiert mit definierten Tagesdosen (DDD) der WHO und der Roten Liste® sowie den ATC7-Angaben der WHO



Datenerhebung pro annum nach Hauptanwendungswegen entsprechend der ATC- Klassifizierung

- (1) Krankenhaus
- (2) Verschreibung über Rezept
- (3) Selbstmedikation über den freien Verkauf

Die Datenerhebung wurde für die Jahre 1999-2001 durchgeführt.
Dabei wurden genutzt:

- für den Krankenhausbereich: die GPI (IMS Health)
- für die Verschreibungen über Rezept: Daten des WIdO
- für die Selbstmedikation: DPM (IMS Health) abzüglich der Mengendaten aus den Rezepten (WIdO)



Grundlagen der Datenerhebung - WIdO

- Im Vordergrund steht der therapeutisch begründete Verbrauch von Arzneimitteln, der als Maß die definierte Tagesdosis (DDD) verordneter Arzneimittelmengen verwendet.
- Soweit die WHO-DDD-Liste keine Angaben enthält, wurden vom WIdO die rechnerisch mittleren Tagesdosen der Roten Liste® übernommen.

Grundlage der Auswertungen bilden:

- etwa 470 Mio. zu Lasten der GKV ausgestellte Rezeptblätter
- daraus wird eine 4-Promille-Stichprobe gezogen
- der jährliche Report basiert auf rund 3,6 Mio. einzelnen Verordnungen



Berechnung der Mengen nach den DDD (WHO oder Rote Liste®)

(A): Doxepin ATC7 (WHO/WIdO): N06AA12; DDD: 0,1 g nach WHO, Anzahl der Verschreibungen für das Jahr 2000: 52.2 Mio. DDD (Schwabe & Paffrath, 2001) entspricht einem Mengenverbrauch von 5220 kg für das Jahr 2000

(B) Arzneimittel: Antimyopikum® (68.B.6.1.2. Ophthalmika; Ap (Ursapharm)); Dragees; **Zus.:** 1 Drg. enth.: Troxerutin 0,1 g, α -Tocopherolacetat (Vit. E) 0,05 g). **Dos.:** Kdr. ab 10 J. u. Erw. tgl. 3mal 1 Drg.; DDD = 300 mg.

Pherarutin® (68.B.6.1.1. Ophthalmika; Ap (Kanoldt)); Filmldragees; **Zus.:** 1 Filmldrg. enth.: Troxerutin 300 mg. **Dos.:** 2mal tgl. 1 Filmldrg. Langzeittherapie, initial 3mal tgl. 2 Filmldrg. einnehmen. DDD 2 x 300 mg = 600 mg.

Die rechnerisch mittlere Tagesdosis beträgt somit 450 mg für diese beide Arzneimittel.



Datenerhebung für den Pharmazeutischen Markt (IMS Heath)

- Verkaufszahlen nach dem INN beruhend auf der dreistufigen ATC-Klassifikation der EphMRA
- Die Produkte IDC und CCP des IMS Health setzen sich aus der Datenerhebung für den Pharmazeutischen Markt (DPM) für Apotheken, (Einzelhandel, Abgabe über die Apotheken mit und ohne Verschreibung) und der Datenerhebung des Krankenhaus-Index (GPI) für den Krankenhausmarkt zusammen.



Allgemeine Ergebnisse der Mengenabschätzung

DPM der IMS Health AG (2002) für den Deutschen Markt ergab folgende Verkaufsmengen für den menschlichen Gebrauch entsprechend dem ATC3 :

- für 2001: **37 915 499** kg für alle eingesetzten 2671 Arzneimittel-Wirkstoffe;
- für 2000: **32 573 595** kg
- für 1999: **28 878 351** kg bei 2754 Wirkstoffen

Damit stieg die Verbrauchsmenge im Jahr 2000 um **12,8 %** und im Jahr 2001 um **31,3 %** gegenüber dem Jahr 1999.



Relevante Arzneimittelgruppen nach dem ATC2

relevante Arzneimittelgruppen nach dem ATC2 für das Jahr 2001 sind:

- die Analgetika mit **1 836 880** kg für den ATC2 **N2** (4,84 % der Gesamtverkaufsmenge des Jahres 2001),
- die Antirheumatika mit **633 125** kg für **M1/2** (1,66 %),
- die Antibiotika mit **496 438** kg für **J1** (1,31 %),
- die Antiepileptika mit **204 363** kg für **N3** (0,54 %)
- die β -Rezeptorenblocker mit **160 216** kg **C7** (0,42 %)



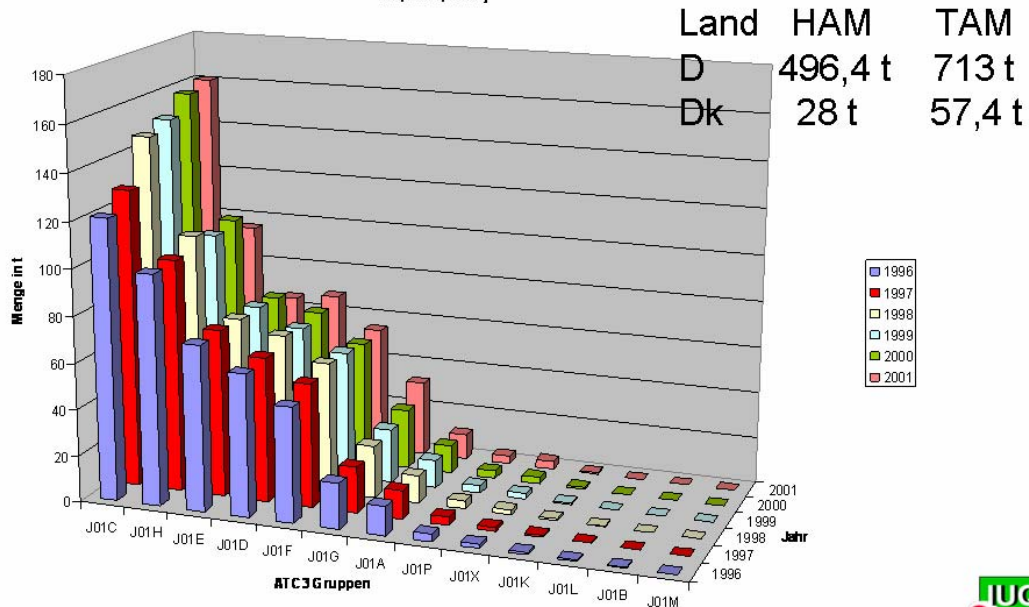
Mengenentwicklung nach dem ATC2

ATC2	description	1999	2000	2001
N2	analgesics	1 904 694	1 882 337	1 836 880
M1/2	anti-inflammatory and anti-rheumatic products	638 007	618 949	633 125
J1	Systemic Antibiotics	485 904	497 084	496 438
N3	Anti-epileptics	177 197	187 976	204 363
C7	Beta-Blocking Agents	134 250	147 638	160 216



Mengendaten für Antibiotika

Verkaufszahlen von ausgewählten Antibiotikawirkstoffen in Deutschland nach dem ATC3-System [IMS Health AG, 2000; 2002]



Auswahl relevanter Wirkstoffe für eine Umweltabschätzung

- physiologische Substanzen wurden aussortiert:
wie Vitamine, Mineralien, Aminosäuren, Kräuter, Bakterien, Enzyme und endogene Proteine
- > 5 t Kriterium, 109+2 Wirkstoffe aus dem Jahr 1999 zur weiteren Untersuchung ausgewählt
- PEC-Berechnung nach Formel der EMEA
- Metabolismusbetrachtung und Exkretionsprofile erstellt



Liste der 111 ausgewählten Wirkstoffe

WIRKSTOFF ¹ (Indikation)	ATC3 nach EphMRA (2000b)	chemische Familie nach IMS Health AG	Verkäufe ² 1999 in [kg]	ERA- Hit ³
ACETYLSALICYLIC ACID (Analgetikum)	A1A, B1C, G2X, M1A, M3B, N2B, N2C, R5A	ACETYLSALIC YLIC ACID	902273	1
PARACETAMOL (Analgetikum)	A3D, M1A, M2A, M3B, N2B, N2C,	ACETANILIDE	654418	2
POVIDONE-IODINE (Antiseptikum, Desinfektionsm.)	A1A, D3A, D8A, G1D	PYRROLIDINE	508694	3
METFORMIN (Antidiabetikum)	A10B	BIGUANIDE	368007	4
IBUPROFEN (Analgetikum, Antirheumatikum)	M1A, M2A, N2B	PROPIONIC ACID AND DERIVATIVES	259846	5
METAMIZOLE SODIUM (Analgetikum)	N2B	3-PYRAZOLIN- 5-ONE	163457	6
THEOPHYLLINE (Broncholytikum, Kardiakum, Diuretikum)	A5B, C1D, C1E, R3A, R3B, R3C, R3D, R3X	XANTHINES AND DERIVATIVES	146431	7
PIRACETAM (Antidementivum, Vasotherapeutikum)	N6D	ACETAMIDE	134048	8
ALLOPURINOL (Gichtmittel)	M4A	PYRIMIDINE	131822	9
AMOXICILLIN (Antibiotikum)	J1C	PENICILLINES	107644	10



Pharmakologische und toxikologische Daten

Wirkstoff	ERA -Hit	Metabolites	PT active	urine [%]	bile/fa- ces [%]	DDD	absorp- tion	bioavail- -ability
ASS	1	parent drug	Yes			3 g	100	70
		-M (desacetyl-)	Yes	10				
		-M (other)	No	70				
		-M (other1)	No					
Beza- fibrat	28	parent drug	Yes	40		0.6 g	95-100	95-100
		-M (HO- alkyl-)	un- known					



Ergebnisse der Datenerhebung nach Hauptanwendungswege

Wirkstoff	KH 1999	Rezept	Verkauf	KH 2000	Rezept 2	Verkauf	Einheit	ERA-Hit
ACETYLSALICYLIC ACID	14945	64499	822829	13996	73211	775398	kg	1
PARACETAMOL	24823	134659	494937	24320	116113	501423	kg	2
POVIDONE- IODINE	476279	6642	25773	452998	6131	26055	kg	3
METFORMIN	4044	322990	40973	4744	377537	51177	kg	4
IBUPROFEN	6337	143377	110132	7112	151960	141012	kg	5
METAMIZOLE SODIUM	47130	49447	66881	54928	53391	74884	kg	6
THEOPHYLLINE	6074	133173	7185	5877	126713	11003	kg	7
PIRACETAM	7496	110028	16525	7335	103968	15180	kg	8
ALLOPURINOL	2638	113798	15386	2588	113911	21580	kg	9
AMOXICILLIN	13052	63883	30709	12908	67934	32339	kg	10



Zusammenfassung

- Mengendaten der Wirkstoffe nach dem INN-Freinamen entsprechend dem ATC
- Daten zu drei Hauptanwendungswegen
- Erstellen einer Liste von 111 Wirkstoffen, die pharmazeutisch therapeutisch und auch für die Umwelt relevant ist



Metabolismusbetrachtung

Exkretionsprofile



Dank

Ich möchte mich besonders beim Umweltbundesamt für die Projektförderung und bei Herrn Prof. Maurer und seiner AG recht herzlich für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken. Herrn Schröder vom WIdO gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung der Verschreibungsdaten.

Ergebnisse in: UBA-FKZ 20067401 „Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gem. § 28 AMG“ (2000-2002);



Verbrauchsmengen in der Bewertung des Umweltrisikos von Humanarzneimitteln

Ines Rönnefahrt

Umweltbundesamt, PF 1406, D- 06813 Dessau,
e-mail: ines.roennefahrt@uba.de

1. Einleitung

Der Nachweis von Arzneimitteln in der Umwelt und das Wissen um ihr ökotoxikologisches Potential haben in den letzten Jahren zu intensiven Arbeiten zur Regelung dieser Stoffeinträge in die Umwelt geführt. Dies betrifft in erster Linie die Weiterentwicklung der nationalen und europaweiten Zulassungsbedingungen für Tier- und Human-Arzneimittel, was sowohl die Gesetzgebung als auch die Ausgestaltung technischer Leitfäden umfasst.

Die Beurteilung der Umweltauswirkungen von Arzneimitteln stellt allein aufgrund ihrer spezifischen Wirkungen eine Herausforderung dar. Hinzu kommt, dass eine Risikobewertung stets auf dem Vergleich möglicher Wirkungen und der zu erwartenden Exposition basiert. Genau hier liegt das Problem: Verbrauchsmengen für einzelne Arzneimittel-Wirkstoffe oder Präparate als Grundlage für die Schätzung der Umweltexposition, für die Verifizierung von Expositionsmodellen, für die Interpretation von Funden in der Umwelt oder für die Identifizierung prioritärer Bereiche der Risikominderung stehen praktisch nicht zur Verfügung.

Auch dem ersten Entwurf eines europäischen Leitfadens zur Umweltbewertung von Humanarzneimitteln aus dem Jahre 2001 lagen der Schätzung der Umweltexposition Verbrauchsmengen zugrunde. Dieser Leitfaden soll jedoch vor allem im Rahmen der Erstzulassung von neuen Arzneimitteln zur Anwendung kommen, für die Verbrauchsmengen lediglich prognostiziert werden können. Mögliche Fehler in der Mengenschätzung würden unmittelbar in die Expositionsberechnung eingehen und könnten das Ergebnis der Risikobewertung maßgeblich beeinflussen. Daher zielte ein neuer Entwurf, der 2003 veröffentlicht wurde, stärker auf eine expositionsgetriggerte, stufenweise Umweltbewertung ab, wobei die Expositionsberechnung zumindest im ersten Schritt unabhängig von tatsächlichen Verbrauchsmengen gestaltet wurde. Dieses neue Konzept der Expositions Betrachtung wurde in einem überarbeiteten Leitfaden-Entwurf Ende 2004 bestätigt. Die Situation bei Tierarzneimitteln ist weit weniger prekär: Obgleich auch hier keine Verbrauchsdaten einzelner Arzneimittel-Wirkstoffe oder Präparate zur Verfügung stehen, basiert die Beurteilung des möglichen Umweltrisikos im Rahmen der Zulassung auf Expositionsszenarien, die unabhängig von Verbrauchsmengen sind [CVMP 2000, CVMP 2004].

2. Verfügbarkeit von Verbrauchsmengen

Bislang sind Arzneimittelhersteller nicht gesetzlich verpflichtet, umfassend über Verbrauchsmengen von Arzneimitteln zu berichten. Daher sind Verbrauchsmengen von Arzneimittel-Wirkstoffen, sei es für Human- oder Tierarzneimittel und gleich auf welcher Ebene, praktisch nicht verfügbar. Seitens der pharmazeutischen Industrie werden in der Regel hoch aggregierte Daten und Statistiken genannt, die aus Umweltsicht nur sehr eingeschränkt Aussagen erlauben und daher auch für die Umweltrisikobewertung von Einzelstoffen nicht oder nur begrenzt nutzbar sind. Es handelt sich hierbei oft um Umsatzzahlen für einzelne Indikationsgruppen (z.B. Antibiotika, Zytostatika, Betablocker) oder für Wirkstoffgruppen (Tetracycline, Fibrate, Statine etc.) und nicht um absolute Mengenangaben einzelner Wirkstoffe.

Für Humanarzneimittel wertet das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO, Bonn) die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen ausgestellten Rezepte aus und gibt alljährlich den „Arzneiverordnungsreport“ heraus [Schwabe, Paffrath, 2004]. Während die Arzneiverordnungsreporte der vergangenen Jahre auf einer Stichprobenerhebung basierten, stützt sich der Arzneiverordnungsreport 2004 auf die Vollerhebung der etwa 400 Mio. einzelnen Rezepte (ca. 680 Mio. Verordnungen), die 2004 von den gesetzlichen Krankenkassen registriert wurden. Damit stellt der „Arzneiverordnungsreport“ den umfassendsten Bericht zu Verbrauchsmengen und Trendentwicklungen verschiedenster Arzneimittelgruppen und –Wirkstoffe dar, der allgemein zugänglich ist. Daneben gibt es professionelle Marktforschungsunternehmen wie die international agierende Intercontinental Marketing Services Health AG (IMS Health AG, Frankfurt/Main), die sich auf Marktforschung im Bereich der Humanarzneimittel spezialisiert hat. Marktforschung für andere Bereiche des Pharmasektors wie z.B. Tierarzneimittel und die Zahnmedizin betreibt die Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) mit Sitz in Nürnberg.

Im Rahmen eines vom Umweltbundsamt geförderten Forschungsvorhabens wurden von der IMS Health AG die Datenbanken „Index of Drug Chemicals Germany“ für die Jahre 1996-1999 und „Chemical Country Profile Germany“ für die Jahre 2000-2001 käuflich erworben und ausgewertet. Damit stehen dem Umweltbundesamt für interne Zwecke Jahres-Verbrauchsmengen für die Jahre 1996-2001 von etwa 2700 Arzneimittelwirkstoffen in Deutschland, untergliedert nach der Verwendung im Krankenhaus und dem Verkauf über die Apotheken (Abgabe mit und ohne Verschreibung) zur Verfügung [UBA 2005]. Diese Datenbasis wurde beispielsweise für die Weiterentwicklung des Expositionsszenarios für Humanarzneimittel, das für die Umweltbewertung entsprechend des aktuellen Leitfaden-Entwurfs der europäischen Arzneimittelagentur Anwendung findet, verwendet (s. Kap. 4) [EMA 2003].

3. Wofür werden Verbrauchsmengen benötigt?

Geht es um mögliche Wirkungen von Stoffen, wird gerne der Lehrsatz, den Paracelsus von Hohenheim schon Anfang des 16. Jahrhunderts prägte, zitiert: „Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht's, dass ein Ding kein

Gift ist.“ Diese Erkenntnis ist einfach und entscheidend: Die Kenntnis von Anwendungsmengen und damit die Kenntnis möglicher Konzentrationen in der Umwelt sind für die verschiedenen Bereiche der Risikobewertung von Stoffen von entscheidender Bedeutung. Verbrauchsmengen von Arzneimitteln werden beispielsweise benötigt für

- die Schätzung der Umweltexposition,
- die Verifizierung und Weiterentwicklung von Expositionsszenarien,
- die Identifizierung umweltrelevanter Stoffe,
- die Gestaltung von Monitoring-Programmen,
- die Interpretation von Funden in der Umwelt,
- die Prioritätensetzung im Rahmen eines Altstoffprogramms und
- die Identifizierung prioritärer Bereiche für die Risikominderung.

Seit dem viel zitierten „Berliner Clofibrinsäurefund“ Anfang der 90er Jahre haben sich sowohl in Deutschland als auch in ganz Europa eine große Zahl von Studien mit dem Nachweis von Arzneimittel-Rückständen in der Umwelt, vornehmlich in Oberflächen- und Grundwässern, befasst. Die Untersuchungen zeichnen ein einheitliches Bild: Arzneimittel-Wirkstoffe und ihre Stoffwechselprodukte (Metabolite) sind praktisch flächendeckend im Ablauf von Kläranlagen, in Oberflächengewässern, aber auch in Böden und teilweise sogar in Grund- und Trinkwasser nachweisbar. Doch wie sind diese Funde in der Umwelt zu interpretieren? Handelt es sich beispielsweise um eine flächendeckende Kontamination, da der detektierte Arzneimittel-Wirkstoff weiträumig und im Jahresverlauf in weitgehend konstanten Mengen angewendet wird, über den Abwasser-Pfad in die Umwelt gelangt und in Kläranlagen nicht oder nur unzureichend abgebaut wird? Oder handelt es sich um eine räumlich oder zeitlich begrenzte Punktquelle, wie es bei saisonal angewendeten Arzneimitteln, bei spezialisierten Kliniken oder bei Altlasten von Deponien oder Produktionsstandorten denkbar ist? Diese Beispiele zeigen, dass die Kenntnis von Verbrauchsmengen und Anwendungsprofilen von Arzneimitteln bzw. Arzneimittel-Wirkstoffen für die Interpretation von Umweltfunden von außerordentlicher Bedeutung ist. Derartige Daten würden helfen, das Verständnis über den Eintrag und das Verhalten von Arzneimittel-Wirkstoffen in der Umwelt zu verbessern und könnten auch für eine Plausibilitätskontrolle von Monitoring-Daten genutzt werden: Zahlreiche Arzneimittel-Rückstände werden in Umweltmedien in Spurenkonzentrationen von einigen ng/l bis zu wenigen µg/l nachgewiesen, die Grenzen der Analysentechnik werden häufig erreicht. Eine Plausibilitätsbetrachtung wäre daher für die Verifizierung von Umweltdaten hilfreich.

Verschiedene Applikationsformen wie z.B. die orale, dermale oder inhalative Anwendung spiegeln unterschiedliche Resorptionswege eines Wirkstoffes in den Körper wieder und haben damit einen maßgeblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik, d.h. auf das Verteilungs-, Abbau- und Ausscheidungsverhalten einer Substanz. Darüber hinaus kann die Art der Arzneimittelapplikation die Exposition der Umwelt auch direkt beeinflussen. Ein Beispiel hierfür sind die sogenannten transdermalen therapeutischen Systeme, die in der Hormon- oder der Schmerztherapie eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um spezielle Pflaster mit einem Wirkstoffreservoir, aus dem der Arzneimittel-Wirkstoff über die Haut in den Blutkreislauf eindringen kann. In der Regel wird nur ein Teil des im Pflaster enthaltenen Wirkstoffes durch den Körper aufgenommen, der Überschuss verbleibt im Pflaster und würde, eine sachgemäße Entsorgung nach Gebrauch über den

Hausmüll mit anschließender Verbrennung vorausgesetzt, nicht in die Umwelt eingetragen werden. Diese Tatsache kann bei der Bewertung des Umweltrisikos eines Arzneimittels von entscheidender Bedeutung sein.

Neben der Applikationsform sind unter dem Anwendungsprofil eines Arzneimittels aber auch Informationen zu räumlichen und jahreszeitlichen Spezifika einer Arzneimittelanwendung zu verstehen. Schmidt et al. (2002) untersuchte beispielsweise das Vorkommen verschiedener Expektorantien im Ablauf einer Berliner Kläranlage über einen Zeitraum von etwa 1,5 Jahren. Dabei konnte die im Winter üblicherweise häufigere Einnahme von Hustenmitteln auch im Ablauf der untersuchten Kläranlage nachgewiesen werden. Im Fokus der Studie standen die Wirkstoffe Bromhexin und Ambroxol, wobei Ambroxol das Hauptabbauprodukt von Bromhexin ist, beide Substanzen jedoch als Wirkstoffe in Arzneimitteln enthalten sind. Die Konzentrationen von Ambroxol und eines Ambroxol-Metaboliten stiegen in den Herbst- und Wintermonaten, in denen Erkältungskrankheiten häufiger auftreten, deutlich an und nahmen im Frühjahr wieder ab. Bromhexin selbst konnte zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden. Kennt man die Verkaufsmengen und die Pharmakokinetik beider Wirkstoffe so wird klar, warum in der Studie Bromhexin praktisch nicht nachgewiesen werden konnte: Ambroxol wird vom menschlichen Körper zu etwa 10 % unverändert ausgeschieden, Bromhexin hingegen nur zu etwa 1 %. Zudem beträgt die jährliche Anwendungsmenge von Ambroxol (15129 kg in 2000) mehr als das 20-fache von Bromhexin (651 kg in 2000) [UBA, 2005].

Expositionsszenarien, wie sie beispielsweise im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln für die Abschätzung der zu erwartenden Umweltkonzentration (PEC) genutzt werden, können praktisch nur auf der Basis von experimentellen Untersuchungen oder von Anwendungsmengen und Monitoringdaten validiert und erforderlichenfalls weiterentwickelt werden. Ein Beispiel, wie außerordentlich wichtig die Kenntnis von Verbrauchsmengen für die Gestaltung von Bewertungskonzepten und die Entwicklung von Expositionsszenarien sein kann, ist der Entwurf des europäischen Leitfadens für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln, der sich derzeit in Diskussion befindet (s. Kap. 4).

Der Bund-Länder-Ausschuss Chemikaliensicherheit (BLAC) beschäftigte sich über mehrere Jahre hinweg in einer eigens eingerichteten Arbeitsgruppe mit der Problematik von Arzneimittel-Rückständen in der Umwelt. Der Ende 1998 veröffentlichte Bericht „Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung“ [BLAC, 1998] resultierte u.a. in einem einjährigen bundesweiten Untersuchungsprogramm zum Nachweis von Arzneimitteln in der Umwelt. Der Abschlussbericht, der umfassend die Belastungssituation in Deutschland in Bezug auf Arzneimittel-Wirkstoffe für die maßgeblichen Eintragspfade und Umweltkompartimente beschreibt, wurde im Herbst 2003 der 61. Umwelt-Minister-Konferenz (UMK) vorgelegt [BLAC, 2003]. Die 61. UMK stellt fest, dass es „besorgniserregend ist, dass bislang nur sehr wenige vermarktete Arzneimittel auf ihre Umweltwirkungen untersucht sind“ und „...hält es daher für notwendig, dass zukünftig Arzneistoffe in Untersuchungsprogrammen der Länder und des Bundes zur Überwachung der Umwelt erheblich stärker berücksichtigt werden.“ Diese Feststellung der Umweltministerkonferenz ist mehr als berechtigt: Bislang ist es den Bundesländern überlassen, ob und in welchem Umfang das Auftreten von Arzneimittel-Wirkstoffen beispielsweise in Oberflächen- und

Grundwässern überwacht wird. Dennoch birgt die Etablierung einheitlicher Messprogramme ein nicht unerhebliches Problem: Welche Stoffe sollten in einem Monitoring-Programm untersucht werden? Welche Substanzen und/oder welche Abbauprodukte sind aus Umweltsicht wichtig, sind in relevanten Konzentrationen in Umweltmedien zu erwarten? Auch für die Beantwortung dieser Fragestellungen wäre neben der Kenntnis der Pharmakokinetik und chemisch-physikalischer Eigenschaften vor allem die Kenntnis von Verbrauchsmengen und Anwendungsprofilen von Arzneimitteln von außerordentlichem Wert.

Ein einfaches Beispiel hierfür ist die Clofibrinsäure, die die Diskussion um das Auftreten von Arzneimittel-Rückständen in der Umwelt so stark beeinflusste. Clofibrinsäure ist das Abbauprodukt dreier verschiedener, als Lipidsenker eingesetzter Arzneimittelwirkstoffe: Clofibrat, Etofibrat und Etofillinclofibrat. Diese Clofibrate werden im menschlichen Körper rasch metabolisiert, so dass in der Umwelt ausschließlich das Abbauprodukt Clofibrinsäure nachzuweisen ist. Aufgrund seiner stoffinhärenten Eigenschaften wie eine hohe Wasserlöslichkeit und eine geringe Sorption ist Clofibrinsäure nicht nur häufig in Oberflächengewässern, sondern auch in Grundwässern nachzuweisen. Aufgrund dessen wurde Clofibrinsäure bislang praktisch auch als „Indikator“ für die hydrogeologische Situation eines Standortes betrachtet, d.h. als Hinweis für eine mögliche Kontamination des Grundwassers auch mit anderen Arzneimittel-Rückständen mit ähnlichen Stoffeigenschaften. Kennt man die Vermarktungsmengen (Tabelle 1) und den allgemeinen Trend, dass in der medizinischen Therapie die Gruppe der Clofibrate immer stärker durch andere Wirkstoffgruppen wie die Statine ersetzt wird, ist Clofibrinsäure in absehbarer Zeit für Monitoring-Programme kaum mehr interessant, da der Eintrag in die Umwelt deutlich zurückgeht.

Tabelle 1: Verbrauchsmengen von Clofibraten [kg/Jahr] [UBA, 2005]

Wirkstoff	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Clofibrat	1785,2	1641,0	1316,8	1158,2	959,8	2,3
Etofibrat	4353,2	3654,1	2988,2	2553,1	2336,1	2160,7
Etofillinclofibrat	4869,2	4112,7	3202,2	2420,4	1910,0	1626,0

Die Kenntnis von Verbrauchsmengen und Anwendungsprofilen von Arzneimittel-Wirkstoffen ist selbstverständlich auch für die Prioritätensetzung, die beispielsweise die Etablierung eines Altarzneimittel-Programms erfordern würde, außerordentlich wichtig. Eine Altstoff-Prüfung von Human- und Tierarzneimitteln ist dringend erforderlich, um die erheblichen Informationslücken, die hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die Umwelt durch die Anwendung von Arzneimitteln bestehen, zu schließen. Besonders problematisch ist, dass es sich bei den etwa 120 Arzneimittel-Wirkstoffen, die bislang in der Umwelt nachgewiesen wurden, praktisch ausschließlich um „alte“ Arzneimittel handelt, d.h. um Arzneimittel, die vor Inkrafttreten der Vorschriften über die Umweltbewertung bereits im Verkehr waren. Daten zu Abbau und Verteilung in der Umwelt und zu möglichen Wirkungen wurden für diese Wirkstoffe nicht erhoben. Mögliche Risiken für die Umwelt, die von der bestimmungsgemäßen Verwendung dieser Arzneimittel-Wirkstoffe ausgehen können, können daher nicht beurteilt werden. Erfahrungen mit der Etablierung von Altstoff-Programmen und der Prioritätensetzung bei der Stoffauswahl gibt es beispielsweise im Bereich der Industriechemikalien und der Pflanzenschutzmittel.

4. Verbrauchsmengen in der Expositionsbeurteilung

4.1. Der Leitfaden für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln

Ein Leitfaden zur Umweltbewertung von Tierarzneimitteln wurde bereits 1998 vom wissenschaftlichen Beirat der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verabschiedet [EMA, 1996]. Ein Bewertungskonzept für Humanarzneimittel wurde jedoch erst Anfang 2001 zur Diskussion gestellt [EMA, 2001]. Kernstück des Konzeptes ist ein konzentrationsabhängiger Schwellenwert, der eine eher oberflächliche Stoff- und Expositionsbeurteilung von einer weitergehenden Umweltbewertung trennt: Nur in den Fällen, in denen die berechnete Umweltkonzentration eines Humanarzneimittels den Schwellenwert von 0,010 µg/L für Oberflächengewässer überschreitet, wird eine Umweltprüfung auf der Basis von weiterführenden Studien zum Verbleib und zu Effekten des Arzneimittels in der Umwelt durchgeführt. In dem ersten Diskussionspapier der EMA [EMA, 2001] wurde die mögliche Konzentration eines Humanarzneimittels in Oberflächengewässern (PEC_{ow}) auf Basis der abgeschätzten Vermarktungsmenge eines Arzneimittel-Wirkstoffs ($Verbrauch_{ai}$) innerhalb einer Region (z.B. Deutschland) und des durchschnittlichen Wasserverbrauchs pro Kopf entsprechend der folgenden Formel berechnet:

$$PEC_{ow} \text{ [mg/l]} = \frac{Verbrauch_{ai} \text{ [kg/Jahr]} * 10^6}{Abwasser \text{ [l/Einw.*Tag]} * Verdünnung * Einwohner * 365 \text{ [Tag/Jahr]}}$$

default-Werte: Abwasser = 200 l / Einwohner * Tag
 Verdünnung = 10

So einfach diese Formel auf den ersten Blick erscheint, birgt sie ein erhebliches Problem: Die Vermarktungsmengen der Arzneimittel-Wirkstoffe ($Verbrauch_{ai}$) sind nicht bekannt. Der Leitfaden der EMA soll nach seiner Verabschiedung für die Umweltbewertung im Rahmen der Erstzulassung von neuen Humanarzneimitteln zur Anwendung kommen. Genau für diese Arzneimittel liegen jedoch keine Verbrauchsmengen vor, sondern sie können lediglich prognostiziert werden. Mögliche Fehler in der Mengenschätzung würden unmittelbar in die Expositionsbeurteilung eingehen und könnten das Ergebnis der Risikobewertung maßgeblich beeinflussen. Dies war im Rahmen der ersten öffentlichen Kommentierung auch einer der Kritikpunkte des wissenschaftlichen Komitees für Toxizität, Ökotoxikologie und Umwelt [CSTEE, 2001], dass generell empfahl, das Bewertungskonzept stärker mit den Grundzügen der europäischen Chemikalienbewertung in Einklang zu bringen. Der wissenschaftliche Beirat der europäischen Arzneimittelagentur (CPMP) griff diese Kritikpunkte auf. Ein neuer Entwurf, der 2003 von der CPMP-Arbeitsgruppe Arzneimittelsicherheit vorgelegt wurde, zielt wesentlich stärker auf eine expositions-getriggerte, stufenweise Umweltbewertung ab, wobei die Expositionsbeurteilung - zumindest im ersten Schritt - unabhängig von tatsächlichen Verbrauchsmengen gestaltet wurde. Diese neue Expositionsbeurteilung für Humanarzneimittel ist konform mit dem im

Technical Guidance Document festgeschriebenen Expositionsszenario für Industriechemikalien, die über Kläranlagen in die Umwelt eingetragen werden [EC, 2003].

$$PEC_{OW} [mg/l] = \frac{Dosis_{ai} [mg/Einw.] * F_{Pen} [\%]}{Abwasser [l/Einw.*Tag] * Verdünnung * 100}$$

default-Werte: Abwasser = 200 l / Einwohner * Tag
Verdünnung = 10

Die mögliche Konzentration eines Humanarzneimittels in Oberflächengewässern (PEC_{OW}) wird auf Basis der maximalen Tagesdosis des Wirkstoffs je Patient ($Dosis_{ai}$) und eines Marktdurchdringungsfaktors (F_{Pen}) berechnet. Letzterer gibt an, welcher prozentuale Anteil der Bevölkerung täglich einen bestimmten Arzneimittel-Wirkstoff einnimmt. In Phase I einer Umweltbewertung gemäß des Leitfaden-Entwurfs wird der Marktdurchdringungsfaktor (F_{Pen}) zunächst mit 1 % angenommen (default). Dieser Wert ist das Ergebnis der umfassenden Auswertung von Verbrauchsmengen, die exemplarisch für einen repräsentativen Arzneimittelmarkt zur Verfügung standen (s. Kap. 4.2.). Überschreitet unter Verwendung eines F_{Pen} von 1 % die Konzentration in Oberflächengewässern (PEC_{OW}) den Schwellenwert von 0,010 µg/L, erfolgt in Phase II des Leitfadens eine vertiefte, stufenweise Risikobewertung. Bei Vorliegen eines bestimmten „Grunddatensatzes“ zu Verhalten und Wirkungen kann im Rahmen dieser vertieften Risikobewertung der default- F_{Pen} von 1 % auch durch einen prognostizierten Marktdurchdringungsfaktor ersetzt werden.

4.2. Die Ableitung des Marktdurchdringungsfaktors F_{Pen}

Für die statistische Ableitung eines default-Wertes für den Marktdurchdringungsfaktor waren möglichst umfassende Daten zum Arzneimittel-Verbrauch in einem Markt, der repräsentativ für die europäische Union ist, erforderlich. Derartig umfassende Daten standen lediglich für Deutschland zur Verfügung, da im Rahmen eines vom Umweltbundsamt geförderten F&E-Vorhabens von der Intercontinental Marketing Services Health AG in Frankfurt/M., (IMS Health AG) die Datenbank „Chemical Country Profil“ käuflich erworben und ausgewertet worden war [UBA 2005]. Diese Datenbank enthält u.a. Verbrauchsmengen von etwa 2700 Arzneimittel-Wirkstoffen in Deutschland im Jahr 2001 (kg/Jahr). Der Arzneimittelverbrauch in Deutschland wurde als repräsentativ für den Arzneimittelverbrauch in der europäischen Union angesehen. Der Marktdurchdringungsfaktor (F_{Pen}) berechnet sich wie folgt:

$$F_{Pen} = \frac{Verbrauch_{ai} [mg/Jahr] * 100}{Dosis_{ai} [mg/*Tag*Einw.] * Einwohner [Einw.] * 365 [Tag/Jahr]}$$

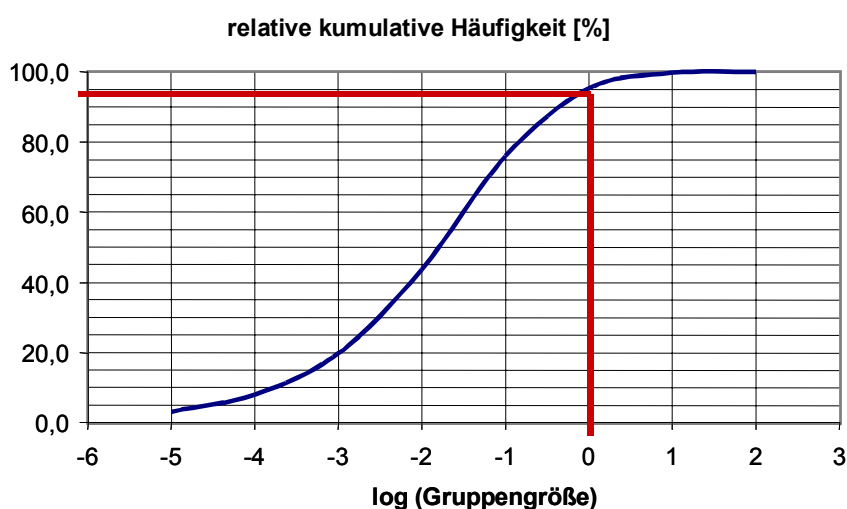
Da einzelne Präparate bzw. Arzneimittel-Wirkstoffe in verschiedenen Dosen angewendet werden können, wurde für die Ableitung eines default- F_{Pen} anstelle der

Dosis die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegte definierte Tagesdosis (DDD-Wert) verwendet. Die WHO hat bislang für etwa 1450 Arzneimittel-Wirkstoff DDD-Werte festgelegt. Einzelne Fpen-Werte wurden für alle Arzneimittel-Wirkstoffe, für die sowohl Verbrauchsdaten als auch ein DDD-Wert vorlagen, berechnet. Diese Schnittmenge umfasste insgesamt 794 Arzneimittel-Wirkstoffe. Der default-Marktdurchdringungsfaktor (Fpen) wurde als 95 % Perzentil der 794 Einzelwerte berechnet und betrug 0,954 % (≈ 1 %). Die Häufigkeitsverteilung der 794 Einzel-Fpen-Werte ist in Tabelle 2 angegeben und die relative kumulative Häufigkeit ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung des Marktdurchdringungsfaktors (Fpen)

Gruppengröße	Häufigkeit	Häufigkeit [%]	Relative kumulative Häufigkeit [%]
0,00001	25	3,1	3,1
0,00005	23	2,9	6,0
0,0001	16	2,0	8,1
0,0005	58	7,3	15,4
0,001	35	4,4	19,8
0,005	121	15,2	35,0
0,01	69	8,7	43,7
0,05	176	22,2	65,9
0,1	81	10,2	76,1
0,5	120	15,1	91,2
1	33	4,2	95,3
5	32	4,0	99,4
10	3	0,4	99,7
50	2	0,3	100,0
Summe	794	100	

Abbildung 1: relative kumulative Häufigkeit der Marktdurchdringungsfaktoren



5. Zusammenfassung

Die Kenntnis von Verbrauchsmengen und Anwendungsprofilen von Arzneimitteln ist für alle Bereiche der Risikobewertung von außerordentlicher Bedeutung. Es ist bedauerlich, dass derartige Daten bislang praktisch weder für den Verbraucher noch für die Fachöffentlichkeit zur Verfügung stehen. Bislang sind Arzneimittelhersteller nicht gesetzlich verpflichtet, umfassend über Produktions- und Absatzmengen von Arzneimitteln zu berichten. Es ist verständlich, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gewahrt bleiben sollten. Dennoch wäre ein offener und sachlicher Dialog über Verbrauchsmengen und Anwendungsprofile von Arzneimitteln, die ein elementarer Bestandteil einer Umweltrisikobewertung sind, wünschenswert. Die Kenntnis von Verbrauchsmengen ist für die Identifizierung umweltrelevanter Arzneimittel-Wirkstoffe, für die Schätzung der Umweltexposition und letztlich für die Identifizierung prioritärer Bereiche der Risikominderung unabdingbar. Derartige Daten sind auch für die Verifizierung und gegebenenfalls Weiterentwicklung von Expositionsmodellen, wie sie im Rahmen der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln Anwendung finden, von hoher Bedeutung.

6. Literatur:

- BLAC (1998): Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC). Bericht and die 50. Umweltministerkonferenz (UMK). Hamburg, 1998
- BLAC (2003): Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC). Bericht and die 61. Umweltministerkonferenz (UMK). Hamburg, 2003
- CSTEE (2001): Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment. Opinion on: Draft CPMP Discussion Paper on Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Opinion expressed at the 24th CSTEE plenary meeting, Brussels, 12 June 2001 (C2/JCD/csteeop/CPMPpaperRAssessHumPharm12062001/D(01))
- CVMP (2000): Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL)
- CVMP (2004): Guideline on Environmental Impact Assessment for veterinary medicinal products – phase II CVMP/VICH/792/03-Final
- EMA (1998): Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological Products. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Rapport no. EMA/CPMP/055/96
- EMA (2001): Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-GMO) containing medicinal products for human use. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Rapport no. CPMP/SWP/4447/00 draft corr., 25.01.2001
- EMA (2003): Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Rapport no. CPMP/SWP/4447/00 draft, 24.07.2003
- EC (2003): Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, Parts I, II and IV. European Communities, 2003. EUR 20418 EN/1.
- UBA (2005): F&E-Vorhaben "Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG" (FKZ 20067401)
- Schwabe, U.; Paffrath, D. (2004): Arzneiverordnungsreport 2004. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- Schmidt, R.; Brockmeyer, R. (2002): Vorkommen und Verhalten von Expektorantien, Analgetika, Xylometazolin und deren Metaboliten in Gewässern und bei der Uferfiltration. Vom Wasser, 98, 37-54, 2003

Exposition

Arzneimittelrückstände: ein Problem für die nächste Generation? Eine zusammenfassende Betrachtung

Thomas A. Ternes¹, Hansruedi Siegrist², Georg Berthold³

- 1: Bundesanstalt für Gewässerkunde (BfG), D-56068 Koblenz, Am Mainzer Tor 1, Germany, Tel. 0261 13065560, e-mail: ternes@bafg.de
- 2: EAWAG, Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz, CH-8600 Dübendorf, Schweiz
- 3: Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie (HLUG), Rheingaustrasse 186, 65203 Wiesbaden

Arzneimittel werden bereits seit Jahrzehnten im medizinischen Bereich im Tonnenbereich je Jahr verwendet. Was geschieht mit den Arzneimitteln nach der Anwendung?

Humanpharmaka gelangen in der Regel über die natürlichen Ausscheidungen wie Urin oder Faeces in das Abwassersystem. Neben der medizinischen Anwendung stellt auch die Entsorgung über die Toilette einen - zwar schwer abschätzbaren - aber sicherlich nicht zu vernachlässigenden Anteil für den Eintrag von Arzneistoffen in das Abwasser dar. Über die kommunalen Kläranlagen können die Arzneistoffe in die Fließgewässer gelangen. Mögliche Kontaminationsquellen für das Grundwasser bestehen sowohl durch die Infiltration von belastetem Oberflächenwasser in den Untergrund als auch durch die weit verbreiteten Leckagen in Abwasserleitungssystemen und Kläranlagen. Auch die Entsorgung von Medikamenten über den Hausmüll kann bei Undichtigkeiten von Deponien zu einer Belastung des Grundwassers führen.

Für *Veterinärpharmaka* und *Futtermittelzusatzstoffe* sind wegen der Güllebehandlung von Feldern schwerpunktmäßig Boden- und Grundwasserbelastungen zu erwarten. Zudem können nach intensiven Regenereignissen durch Abschwemmungen („run-off“) von landwirtschaftlich genutzten Flächen beträchtliche Mengen an Inhaltsstoffen der Gülle in Drainagegräben und von dort in die Oberflächengewässer gelangen. Dies trifft in gleichem Maße auch für die Inhaltsstoffe von Klärschlamm zu, wenn dieser auf landwirtschaftliche Flächen aufgebracht wird. Einen Sonderfall stellt die Verwendung von Antibiotika und Wurmmitteln in Aquakulturen dar, weil deren Wasser in der Regel direkt, d. h. ohne weitere Behandlung, in die Oberflächengewässer eingetragen werden.

Belastungen von Abwasser, Oberflächenwasser, Grund- und Trinkwasser, Belastung von Abwasser und Oberflächenwasser

In einer umfangreichen Studie wurde in 49 Kläranlagenabläufen und den entsprechenden Vorflutern das Auftreten von 55 Pharmaka, 6 Hormonen, 9 Metaboliten, 6 Bioziden und 1 Flammschutzmittel zwischen 1996-1998 untersucht (Ternes, 2000). Hierbei wurden 32 Pharmaka, 4 Hormone, 5 Metabolite und 5 Biozide in den Abläufen von kommunalen Kläranlagen in Konzentrationen von bis zu mehreren µg/L nachgewiesen. In den Fließgewässern wurden Spitzenwerte von über 1 µg/L (z.B. Betablocker, Antiepileptika) gemessen. Insbesondere zeigte sich, dass die Belastung der Gewässer in engem Zusammenhang mit dem jeweiligen Abwasseranteil steht (Ternes, 1998). Vor allem kleinere Bäche und Flüsse mit einem hohen kommunalen Abwasseranteil weisen hohe Konzentrationen auf. Zwischen 1999-2000 fand eine umfangreiche Studie in den USA statt, in der 82 von 95

organischen Spurenstoffen in zumindest einem Fließgewässer detektiert wurden. Hierzu zählten Pharmaka, Antioxidantien, Phytosteroide, Biozide und Flammenschutzmittel (Kolpin et al., 2002). Dies belegt, dass die Belastung mit Pharmaka in Europa und Nordamerika vergleichbar sind. Allerdings stellen beide Monitoringstudien als auch die zahlreichen nachfolgend durchgeführten Studien (z.B. Jones et al., Heberer, 2002, Metcalfe et al., 2003, McArdell et al., 2003; Huang and Sedlak, 2003; Boxall et al., 2004) nur einen kleinen Teil (< 15%) der Pharmaka und weiterer Spurenstoffe dar, welche in die Umwelt gelangen.

Grundwasserbelastungen

Grundwasser ist in Deutschland die entscheidende Trinkwasserressource und sollte daher weitgehend frei gehalten werden von anthropogenen Verunreinigungen. Da es sich bei den Arzneistoffen vielfach um stabile und polare Stoffe mit geringen sorptiven Eigenschaften handelt, ist die Wahrscheinlichkeit recht hoch, dass sie bis in das Grundwasser gelangen. Zur Untersuchung der Grundwässer auf Arzneimittelrückstände wurden gezielt solche Proben ausgesucht, für die aufgrund ihrer Herkunft eine Pharmakabelastung zumindest nicht auszuschließen war. Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen sowohl Grundwässer aus dem Bereich belasteter Fließgewässer als auch in der Nähe von Hausmülldeponien. In ufernahen Grundwässern wurden zum Teil erhebliche Konzentrationen an Pharmaka nachgewiesen (z.B.: bis zu 2,4 µg/l für das Röntgenkontrastmittel Iopamidol). Aus nahezu allen mengenmäßig bedeutsamen Indikationsgruppen konnten in Oberflächengewässern Wirksubstanzen detektiert werden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Auftreten von Pharmaka in deutschen Fließgewässern und Grundwasser (siehe Berthold et al., 1998). Ein grober Vergleich ergibt, dass die in Fließgewässern häufig auftretenden Pharmaka auch in Grundwässern anzutreffen sind. In Flüssen wurden 22 von 49 Pharmaka über der Bestimmungsgrenze nachgewiesen, während in den ufernahen Grundwässern 13 von 49 Pharmaka detektiert wurden. Aufgrund der geringen bakteriellen Aktivität in dem gesättigten Aquifer ist von einer extrem hohen Persistenz der polaren Pharmaka auszugehen. Signifikante Verluste sind durch Sorption nicht zu erwarten.

Tabelle 1a: Auftreten von Pharmaka in deutschen Flüssen und Grundwässern

Medicinal classes	Pharmazeutika	BG (µg/l)	Auftreten in Flüssen	Auftreten in Grundwasser
Betablocker	Metoprolol	0.01	+	+
	Propranolol	0.01	+	-
	Bisoprolol	0.01	+	+
	Carazolol	0.01	+	-
Lipidsenker/Metabolite	Clofibrat	0.01	+	+
	Clofibrat	0.03	-	-
	Fenofibrat	0.03	(+)	-
	Fenofibrinsäure	0.02	-	+
	Bezafibrat	0.03	+	+
	Gemfibrozil	0.02	+	(+)
	Etofibrat	0.03	-	-
Antiphlogistika	Diclofenac	0.01	+	+
	Ketoprofen	0.02	-	-
	Fenoprofen	0.02	-	-
	Ibuprofen	0.01	+	+
	Indometacin	0.01	+	+
	Naproxen	0.01	+	-
	Meclofenaminsäure	0.01	-	-
	Tolfenaminsäure	0.01	-	-
	Acetylsalicylsäure	0.02	-	-
	Phenazon	0.03	+	+
	Dimethylamio-phenazon	0.03	-	+
Tranquillantien	Diazepam	0.03	(+)	(+)
Antiepileptikum	Carbamazepin	0.03	+	+
Vasodilator	Pentoxifyllin	0.03	(+)	-
Zytostatikum	Cyclophosphamid	0.03	(+)	-
	Ifosfamid	0.03	-	-

+ = detektiert, - = nicht detektiert, (+) = identifiziert, aber unter Bestimmungsgrenze

Tabelle 1b: Auftreten von Pharmaka in deutschen Flüssen und Grundwasser

Antibiotika	Pharmaceuticals	BG (µg/l)	Auftreten in Flüssen	Auftreten in Grundwasser
	Tetracyclin	0.05	-	-
	Chlortetracyclin	0.05	-	-
	Doxycyclin	0.05	-	-
	Oxytetracyclin	0.05	-	-
	Phenoxymethylpenicillin	0.05	-	-
	Oxacillin	0.05	-	-
	Nafcillin	0.05	-	-
	Cloxacillin	0.05	-	-
	Methicillin	0.05	-	-
	Dicloxacillin	0.05	-	-
	Roxithromycin	0.05	+	-
	Clarithromycin	0.05	+	-
	Erythromycin	0.05	+	-
	Sulfamethoxazol	0.05	+	+
	Trimethoprim	0.05	+	-
	Chloramphenicol	0.05	-	-

+ = detektiert, - = nicht detektiert, (+) = identifiziert, aber unter Bestimmungsgrenze

In Grundwässern, die in der Nähe von Fließgewässern aus dem hessischen Ried gezogen wurden, waren vergleichsweise hohe Konzentrationen an Arzneimittelrückständen bis zu 1,1 µg/l (Carbamazepin) und iodierter Röntgenkontrastmittel bis zu 2,4 µg/l (Iopamidol) nachweisbar. In einer Probe wurde fast 1 µg/l an Diclofenac detektiert (siehe Bild 1). In der Regel lagen die Konzentrationen jedoch im unteren ng/l-Bereich. Betablocker waren nur vereinzelt und in sehr niedrigen Konzentrationen nachweisbar (siehe Tab. 2). Eine gemeinsame statistische Auswertung der untersuchten Grundwasserkontaminationen auf Carbamazepin, Diclofenac, Clofibrinsäure und Bezafibrat zeigt, dass 1 % der 233 untersuchten Grundwasserproben die Konzentration von 1 µg/l überschreiten, 9 % zwischen 0,1 und 1 µg/l und 15 % über der Bestimmungsgrenze, aber unter 0,1 µg/l liegen (Bild 2). 69 % der Grundwasserproben zeigten für die vier Arzneistoffe keine Rückstände über der Bestimmungsgrenze von 0,01-0,03 µg/l. In einer Grundwasserprobe, die im Grundwasserabstrom einer weitgehend für häuslichen Abfall verwendeten Mülldeponie liegt, konnten sogar 11 µg/l an Clofibrinsäure und 1,0 µg/l an Phenazon detektiert werden. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass Mülldeponien zu beträchtlichen Kontaminationen des Grundwassers mit Arzneimittelrückständen führen können.

Die geltende EU-Richtlinie 91/689/EWG vom 22.12.1994 über gefährliche Abfälle 94/904/EWG, in der festgelegt ist, dass Alt-Arzneimittel nicht zu den gefährlichen Abfällen zählen und daher als Hausmüll entsorgt werden können, sollte aufgrund solcher Ergebnisse dringend revidiert werden.

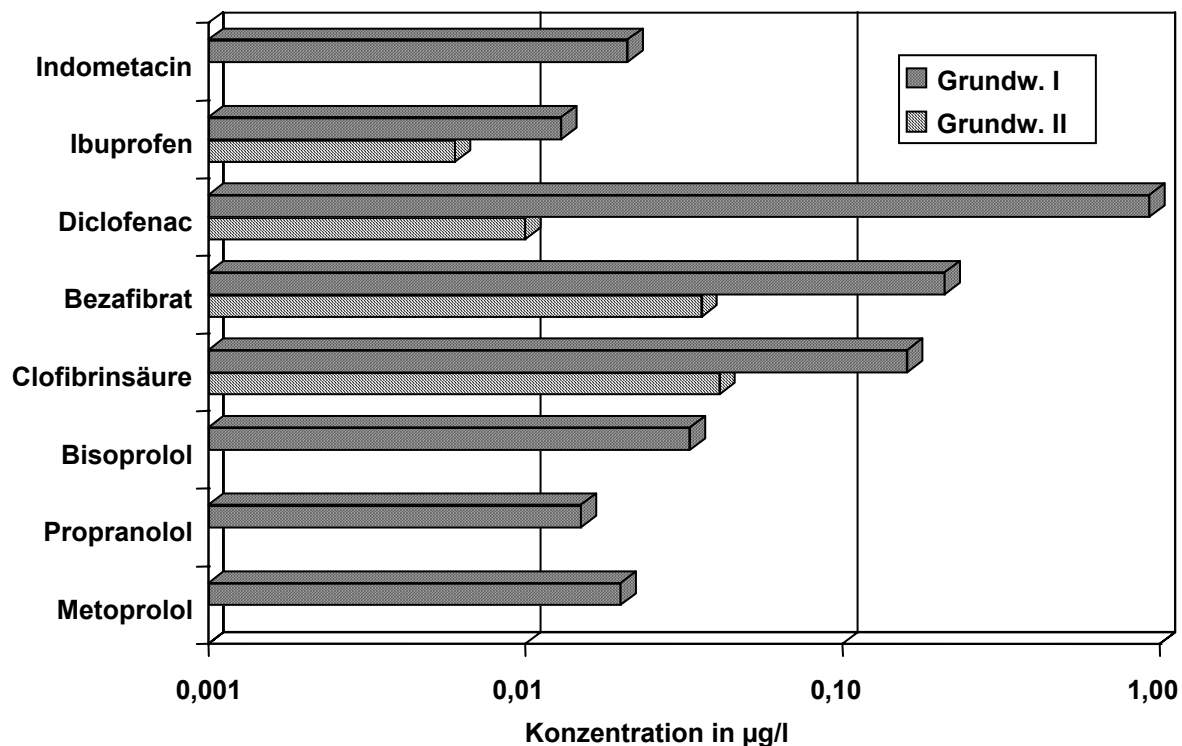


Bild 1: Konzentrationen von ausgewählten Arzneistoffen in zwei ufernahen Grundwasserleitern

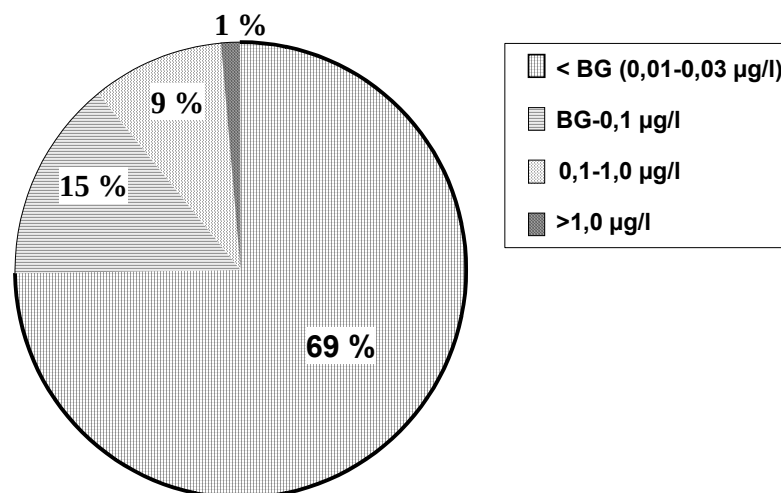


Bild 2: Konzentrationsbereiche von vier ausgewählten Arzneistoffen in deutschen Grundwässern (Carbamazepin, Diclofenac, Clofibrinsäure, Bezafibrat)

Die höchsten Konzentrationen in den ufernahen Grundwässern wurden für die iodierten Röntgenkontrastmittel ermittelt (Tab. 2). Für zwei Kontrastmittel lagen sogar die Medianwerte über der Bestimmungsgrenze, und zwar bei 0,16 µg/l für Iopamidol und 0,03 µg/l für Diatrizoat. Die extrem gute Grundwassergängigkeit der iodierten Röntgenkontrastmittel ist vermutlich die Folge ihrer hohen Polarität und der hohen biochemischen Stabilität.

In den Grundwässern, die nicht mit hochbelasteten Fließgewässern in Kontakt standen, waren die Analyten bis hinunter zu der Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/l nicht nachweisbar. Die Kontaminationen der Pharmaka in den untersuchten Grundwässern stehen daher eindeutig in Zusammenhang mit der in dieser Region bekannten Infiltration von belastetem Oberflächenwasser. Die Belastung des Grundwassers ist ein deutlicher Hinweis, dass Pharmaka in den Aquifer infiltrieren und dort über Jahrzehnte persistieren können. *Eckel et al.* (1993) identifizierten beispielsweise das eher instabile Pharmakon Pentobarbital, das nach Auskunft der Autoren über 21 Jahre in einem Grundwasser nahe bei einer Mülldeponie in Jacksonville, Duval County, Florida vorhanden war.

Tabelle 2: Untersuchung von 20 Grundwasserproben auf Röntgenkontrastmittel und Betablocker

Substanz	BG in µg/l	n > BG	n > 0,1 µg/l	Medianwert in µg/l	Maximalwert in µg/l
Iopamidol	0,010	14	11	0,16	2,4
Diatrizoat	0,010	9	5	0,03	0,17
Iopromid	0,010	9	3	< BG	0,21
Ioxithalaminsäure	0,010	3	0	< BG	0,049
Metoprolol	0,010	3	0	< BG	0,065
Propranolol	0,010	1	0	< BG	< BG
Betaxolol	0,010	0	0	< BG	< BG
Bisoprolol	0,010	2	0	< BG	0,074
Timolol	0,010	0	0	< BG	< BG
Nadolol	0,010	0	0	< BG	< BG
Carazolol	0,010	0	0	< BG	< BG

BG: Bestimmungsgrenze; n: Anzahl der Proben

Die Bilder 3-5 fassen die Konzentrationsbereiche von einigen medizinischen Indikationsgruppen zusammen. Betablocker wurden in 22 % der Probenahmestellen mit Konzentrationen zwischen 0.01-0.05 µg/L nachgewiesen (Berthold et al., 1998). Allerdings lagen 4 % immerhin im Bereich von 0.1-0.5 µg/L. Die im Grundwasser am häufigsten anzutreffenden Pharmaka waren Lipidsenker, Antiphlogistika und einige korrespondierende Metabolite. Nur 32 % der Grundwässer waren völlig unbelastet; dies bedeutet dass in 68 % der untersuchten Grundwässer Spuren von Arzneimittelrückständen nachweisbar waren. Hierbei ist es wichtig zu bemerken, dass 1 % der Grundwässer Belastungen über 5 µg/L aufwiesen, was auf einen Eintrag durch undichte Mülldeponien zurückzuführen war.

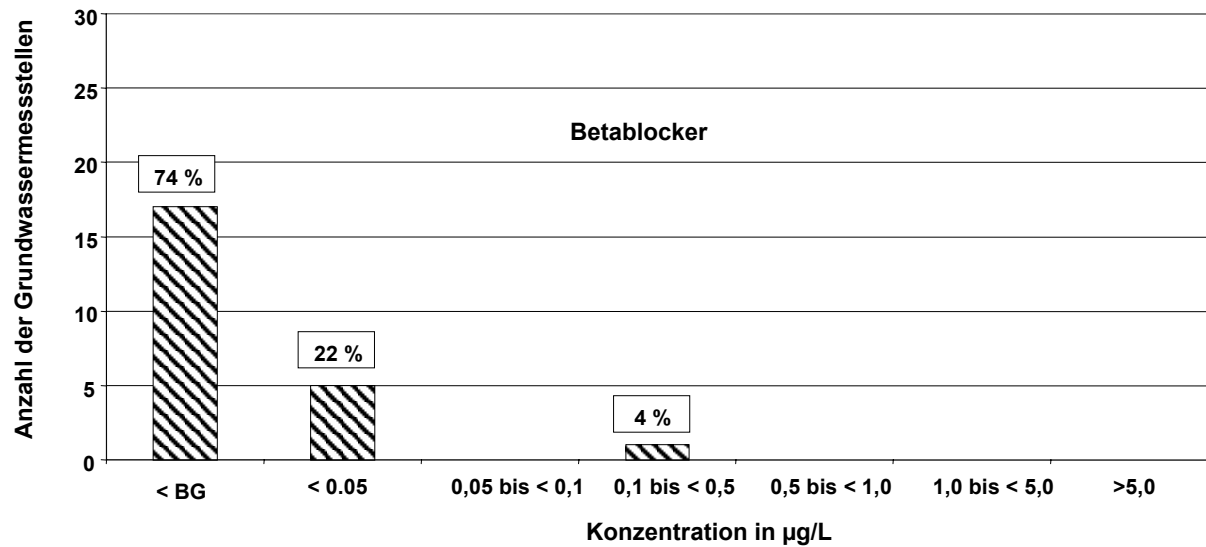


Bild 3: Anzahl der 22 untersuchten Grundwässer, welche mit Betablocker belastet sind.

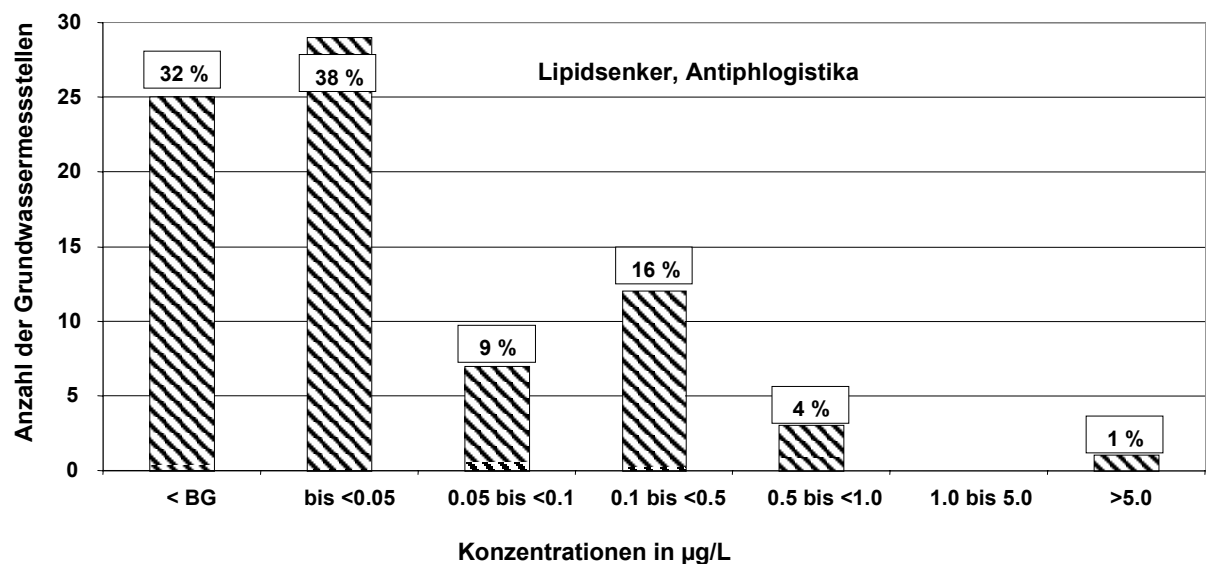


Bild 4: Anzahl der untersuchten 77 Grundwässer, welche mit Lipidsenker und Antiphlogistika belastet sind.

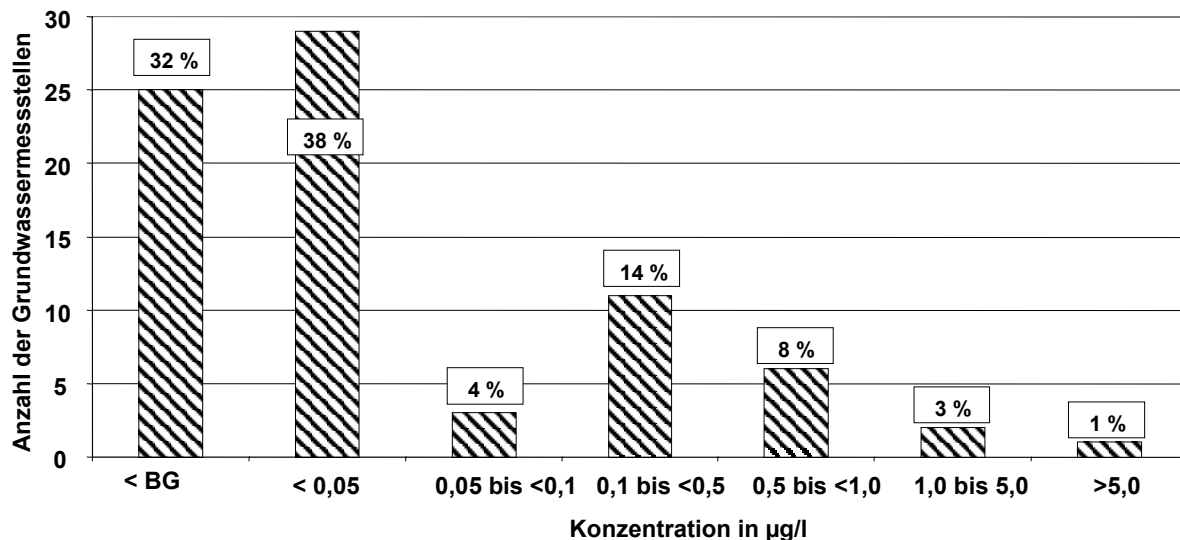


Bild 5: Anzahl der untersuchten 77 Grundwässer, welche mit Pharmaka belastet sind.

Grundwässer aus dem Bereich der Landwirtschaft

Die bereits zwischen 1997-1998 auf Antibiotika untersuchten Grundwasserproben aus landwirtschaftlichen Bereichen stammten ausschließlich aus Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen. Die Proben kamen in der Mehrzahl aus ländlichen Gebieten mit Mastbetrieben, die einen hohen Viehbestand aufwiesen, so dass von einem großen Einfluss der Landwirtschaft auszugehen ist. Dies wird auch durch die hohen Nitratwerte von teilweise über 200 mg/l deutlich.

In den 51 aus ländlichen Gebieten stammenden Grundwasserproben konnte nur in zwei Fällen eine geringe Belastung mit Antibiotika nachgewiesen werden (Hirsch *et al.*, 1999). In den zwei Proben aus einer landwirtschaftlich intensiv genutzten Region wurde Sulfamethazin, ein Sulfonamid-Antibiotikum, detektiert. Die Belastung rührte mit hoher Wahrscheinlichkeit aus veterinärmedizinischer Anwendung her, da diese Verbindung in der Humanmedizin nicht eingesetzt wird. Die Konzentrationen betrugen 0,08 und 0,16 µg/l. Diese Befunde konnten allerdings durch die Untersuchung von später genommenen Proben und von Wässern aus in der Nähe befindlichen Brunnen nicht mehr bestätigt werden, sodass offenbar keine dauerhafte Belastung vorlag.

Nach den bisherigen Ergebnissen besteht in Grundwässern aus ländlichen Gebieten keine oder - wenn überhaupt - nur eine geringe Belastung mit Antibiotikarückständen, selbst wenn in Folge von intensiver Gülle- und Düngebehandlung erhöhte Nitratkonzentrationen auftreten.

Weitere Daten zu Grundwasserkontaminationen mit Pharmaka finden sich in Berthold *et al.* (1998); Sacher *et al.*, 2001; Heberer *et al.* (1997) und dem BLAC-Bericht (2003).

Trinkwasser

Die iodierten Röntgenkontrastmittel treten im Trinkwasser offensichtlich verstärkt auf. In der Hälfte der 10 untersuchten Trinkwasserproben konnten Befunde an Diatrizoat und Iopamidol oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,010 µg/l detektiert werden (Tab. 3). Diese beiden Kontrastmittel wiesen auch schon in Kläranlagenabläufen und Oberflächenwässern die höchsten Konzentrationen auf. Wegen der hohen Polarität und Stabilität können die iodierten Röntgenkontrastmittel offensichtlich einige Prozesse der Trinkwasseraufbereitung passieren, so dass eine Belastung des Trinkwassers resultiert. Neben den Lipidsenker und Antiphlogistika waren in einer Trinkwasserprobe 0,030 µg/l des Antiepileptikums Carbamazepin und 0,050 µg/l des Antiphlogistikums Phenazon detektierbar (Tab. 4). Die Zytostatika Ifosfamid und Cyclophosphamid konnten in den Trinkwässern ebenso wenig nachgewiesen werden wie die Lipidsenker Clofibrat, Etofibrat und Etofillinclofibrat oder das Psychopharmakon Diazepam. Die exemplarisch auf Betablocker und Bronchospasmolytika untersuchten 16 Trinkwasserproben aus verschiedenen Gewinnungsanlagen zeigten keinerlei Befunde an den untersuchten Einzelstoffen trotz Bestimmungsgrenzen von 0,001 bis 0,005 µg/l. Zudem konnten keine Antiseptika und Östrogene in Trinkwässern nachgewiesen werden, obwohl die Bestimmungsgrenzen bis hinunter zu 0,002 µg/l bzw. 0,00005 µg/l (Wenzel et al., 2003) reichten.

Tabelle 3: Ergebnisse der Untersuchung von 10 Trinkwasserproben auf iodierte Röntgenkontrastmittel

Substanz	BG in µg/l	n > BG	n > 0,05 µg/l	Median in µg/l	Maximum in µg/l
Iopamidol	0,010	4	2	< BG	0,079
Diatrizoat	0,010	5	2	0,021	0,085
Iopromid	0,010	1	1	< BG	0,086
Ioxithalaminsäure	0,010	0	0	< BG	< BG
Iothalaminsäure	0,010	1	0	< BG	0,010

BG: Bestimmungsgrenze; n.: Anzahl der Proben

Ein Vergleich der minimalen Tagesdosis (TD_{th}), die therapeutisch noch verabreicht wird mit der maximalen Tagesdosis (TD_{DW}), die über den Konsum von belastetem Trinkwasser aufgenommen wird, ergibt Faktoren (TD_{th}/TD_{DW}) von 3.5×10^5 bis 1.1×10^8 (Tab. 5). Hierbei wurde die höchste bekannte Belastung von Trinkwasser berücksichtigt. Aufgrund der hohen Sicherheitsfaktoren und der nur sporadisch in Trinkwässern auftretenden Pharmaka sind nach den derzeitigen Erkenntnissen mögliche Effekte durch Arzneimittelrückstände auf den Menschen als äußerst unwahrscheinlich anzusehen.

Tabelle 4: Ausgewählte Pharmaka in 30 bzw. 12 untersuchten Trinkwässern verschiedener Gewinnungsanlagen

Substanzen	BG in µg/l	Anzahl der Proben mit Konz. > BG	Anzahl der Proben mit Konz. > 0,010 µg/l	Median in µg/l	90-Perzentil in µg/l	Maximum in µg/l
Acetylsalicylsäure	0,010	0 von 30	0	< BG	< BG	< BG
Clofibrinsäure	0,001	16 von 30	6	0,001	0,024	0,070
Ibuprofen	0,001	3 von 30	0	< BG	0,001	0,003
Gemfibrozil	0,005	0 von 30	0	< BG	< BG	< BG
Fenoprofen	0,005	0 von 30	0	< BG	< BG	< BG
Diclofenac	0,001	8 von 30	0	< BG	0,002	0,006
Fenofibrinsäure	0,005	1 von 30	1	< BG	< BG	0,042
Bezafibrat	0,025	1 von 30	1	< BG	< BG	0,027
Indometacin	0,005	0 von 30	0	< BG	< BG	< BG
Phenazon	0,010	1 von 12	1	< BG	< BG	0,050
Carbamazepin	0,010	1 von 12	1	< BG	< BG	0,030
Etofibrat	0,020	0 von 12	0	< BG	< BG	< BG
Fenofibrat	0,020	0 von 12	0	< BG	< BG	< BG
Clofibrat	0,020	0 von 12	0	< BG	< BG	< BG
Diazepam	0,010	0 von 12	0	< BG	< BG	< BG
Ifosfamid	0,010	0 von 12	0	< BG	< BG	< BG
Cyclophosphamid	0,010	0 von 12	0	< BG	< BG	< BG

BG: Bestimmungsgrenze

Tabelle 5: Vergleich der therapeutischen minimalen Tagesdosis TD_{th} (Rote Liste, 1995; Forth *et al.*, 1996) mit der abgeschätzten über belastetes Trinkwasser maximal aufnehmbaren Tagesdosis TD_{TW}

Substanz	Tagesdosis TD_{th} (therapeutisch) in mg/d	Trinkwasser maximal gemessene Konzentration in µg/l	über Trinkwasser aufnehmbare Tagesdosis TD_{TW} in µg/d	Sicherheitsfaktor TD_{th}/TD_{TW}
Diatrizaot	ca. 30000	0,089	0,27	$1,1 \times 10^8$
Clofibrinsäure	250	0,27	0,81	$3,6 \times 10^5$
Bezafibrat	200	0,027	0,08	$2,5 \times 10^6$
Diclofenac	25	0,006	0,02	$1,3 \times 10^6$
Ibuprofen	200	0,003	0,01	$2,0 \times 10^7$
Fenofibrinsäure	100	0,042	0,13	$0,8 \times 10^6$
Carbamazepin	200	0,030	0,09	$2,2 \times 10^6$
17 α -Ethinyl- estradiol	0,020	0,0005*	0,0015**	$1,3 \times 10^4$

*: Bestimmungsgrenze

**: „worst case“-Abschätzung unter Verwendung der Bestimmungsgrenze (keine gemessene Konzentration!)

Obwohl es als unwahrscheinlich anzusehen ist, dass die geringen Trinkwasserbelastungen an Pharmaka zu nachweisbar adversen Effekten der Konsumenten führen, sollte aufgrund des Vorsorgeprinzips die Belastung soweit möglich vermieden werden oder zumindest minimiert werden.

Können die Umwelt- und Trinkwasserbelastungen vermieden werden?

Neben generellen Vermeidungsstrategien wie einer modifizierten Entsorgung von Arzneimitteln (z.B. Verbrennung als Sondermüll anstatt Entsorgung im Hausmüll oder über die Toilette) kann eine reduzierte Belastung von Umwelt und Trinkwasser auch durch eine modifizierte Abwasserreinigung und Trinkwasseraufbereitung erreicht werden. In dem EU-Projekt Poseidon (<http://www.eu-poseidon.com>) wurden hierzu bestehende Technologien auf ihre Leistungsfähigkeit zur Eliminierung von Arzneimittelrückständen untersucht. Im Mittelpunkt standen hierbei neben den biologischen Verfahren der Abwasserreinigung vor allem oxidative Verfahren wie die Ozonung, welche sowohl in der Abwasserreinigung als in der Trinkwasseraufbereitung zu sehr vielversprechenden Ergebnissen führte. Auch Maßnahmen an der Quelle wie die Urinseparation mit einer anschließenden gesonderten Urinbehandlung stellen vielversprechenden Alternativen dar, mit denen die in die Umwelt gelangenden Arzneimittelfrachten reduziert werden können. Zur Elimination der Arzneimittelwirkstoffe und endokrinen Substanzen bestehen in der kommunalen Kläranlage unterschiedliche Möglichkeiten. Der biologische Abbau (Mineralisation, Transformation) ist hierbei sicherlich zu bevorzugen, da sich die gesamte in die Umwelt eingetragene Substanzfracht verringert. Allerdings reichen die Konzentrationen der Arzneimittelrückstände und endokrinen Substanzen für einen direkten biologischen (katabolischen) Abbau in der Regel nicht aus, sodass lediglich ein co-metabolischer Abbau zu erwarten ist. Daneben spielt für einige Pharmaka (z. B. Fluorochinolone) und viele endokrin wirksamen Substanzen die Sorption an Schlammpartikeln eine wichtige Rolle.

In dem EU-Projekt Poseidon konnte gezeigt werden, dass beide Prozesse, sowohl die Sorption als auch der biologische Abbau maßgeblich das Verhalten der natürlichen und synthetischen Östrogenen in der kommunalen Kläranlage bestimmen (Joss et al., 2004; Andersen et al., 2003). Allerdings kommt dem biologischen Abbau die entscheidende Bedeutung für die Eliminierung zu. Dass die Sorption auch für polare Verbindungen mit spezifischen Sorptionen von großer Relevanz ist, belegen die Untersuchungen von Golet et al. (2003). Hierbei wurde gezeigt, dass die Sorption auch für polare Verbindungen mit positiv geladenen Gruppen von großer Relevanz ist, da sich die Fracht der Fluorochinolone durch Sorption an Primär- und Sekundärschlamm in der Wasserphase bis zu 80 % reduzierte. Allerdings findet hier eine Verlagerung der Belastung auf Böden statt, wenn der Klärschlamm landwirtschaftlich verwertet wird.

Weitergehende Maßnahmen bei der kommunalen Abwasserreinigung

Schlammalter der Biologie mindestens 10-15 Tage: Da eine deutliche Verbesserung des Abbaus von organischen Spurenstoffen bei über 8 Tagen aerobem Schlammalter und teilweise ein Abbau auch unter denitrifizierenden Bedingungen beobachtet wird, ist ein Ausbau der kommunalen Kläranlagen auf Stickstoffelimination mit Nitrifikation und Denitrifikation empfehlenswert (Siegrist et al., 2003). Da die Abbauprozesse wegen der tiefen Spurenstoffkonzentrationen als Reaktion erster Ordnung ablaufen, ist eine Reaktorkaskade bzw. ein Batch- oder alternierender Betrieb effizienter als ein voll durchmisches System. Je größer die Fremdwasserreduktion desto konzentrierter ist das Abwasser und umso länger ist die

hydraulische Aufenthaltszeit bei gleichem Schlammalter, was die Leistung bei Reaktionen 1. Ordnung ebenfalls verbessert.

Teilozonierung des biologisch geklärten Ablaufs: Bei ökotoxikologischen Bedenken (ungenügende Verdünnung der Abwässer im Vorfluter, starke Vorbelastung und Empfindlichkeit des Gewässers und direkte Infiltration in den Untergrund) ist eine Teilozonierung des Ablaufs zu erwägen. Nach der Behandlung von biologisch gereinigtem kommunalem Abwasser mit 5-10 mg Ozon m⁻³ Abwasser waren weder Antibiotika, Lipidsenker, Betablocker, Moschusduftstoffe, Hormone, Antiepileptika, noch Antiphlogistika nachweisbar (Ternes et al., 2003). Lediglich die iodierten Röntgenkontrastmittel konnten nicht vollständig oxidiert werden. Die Wirksamkeit des Ozons ist abhängig vom Hintergrund DOC des Abwassers und den chemischen Eigenschaften der Verbindung (Huber et al., 2003). Kostenmäßig ist zwar nur mit einem Preis von einigen Cent pro m³ Abwasser zu rechnen, der Energieaufwand liegt jedoch bei etwa 0.1-0.2 kWh m⁻³, ist also im Vergleich zum gesamten Energieverbrauch einer Anlage bedeutend, was die Anwendung des Verfahrens auf kritische Fälle begrenzt.

Weitergehende Verfahren wie *Nanofiltration und Aktivkohleadsorption* sind zu teuer und nur bei Wiederverwendung des Abwassers als Brauch- oder Trinkwasser interessant.

Kurzfristig werden sicherlich bei umweltkritischen Bedingungen weitergehende Massnahmen in der Kläranlage schneller zu einem Erfolg führen. Längerfristig sind jedoch die nachhaltigen Massnahmen an der Quelle wie verbesserte Entsorgung von Altarzneimitteln oder Urinseparation und separate Behandlung der mit Medikamenten stark belasteten Spitalabwässer zu bevorzugen.

Wie gefährlich sind Arzneimittelrückstände in der Umwelt und im Trinkwasser?

Die bestehende Datenlage zur Umwelttoxizität von Arzneimitteln ist - bis auf wenige Ausnahmen - derzeit völlig unzureichend; eine fundierte Bewertung wird noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Die Humantoxizität der Arzneistoffe ist dagegen sehr gut untersucht, sodass wegen den sehr geringen Trinkwasserkonzentrationen *bekannte pharmakologische* Wirkungen so gut wie auszuschließen sind. Allerdings bestehen auch hierbei Datenlücken, inwieweit ein lebenslanger Konsum von geringen Mengen an pharmakologisch wirksamen Stoffen als eindeutig unbedenklich einzustufen ist. Da die bestehende Abwasser- und Trinkwassertechnologie die Arzneimittelrückstände nicht vollständig eliminieren kann, werden Investitionen notwendig sein, um dies zu erreichen. Die entstehenden Kosten sind dann zu rechtfertigen, wenn eine konkrete Gefährdung von Umwelt oder Trinkwasserkonsumenten besteht. Diese ist jedoch zurzeit nur für die synthetischen Hormone nachweisbar. Wegen der großen Informationslücken in Bezug auf die meisten Arzneistoffe sollte darüber nachgedacht werden, aufgrund des Vorsorgeprinzips einen Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt und das Trinkwasser - soweit dies mit vertretbarem Aufwand möglich ist - zu verhindern.

Literaturverzeichnis

- Andersen H., Siegrist H., Halling-Sørensen B., Ternes T.A. (2003) The fate of estrogens in a municipal sewage treatment plant, submitted to *Env. Sci. & Technol.*
- Berthold G., Seel P., Rückert H., Toussaint B. und Ternes Th.A. (1998) Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer. In: Fachtagung: Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt; 4. Juni 1998, Hess. Landesanstalt für Umwelt 37-52.
- BLAC, Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit: Arzneimitteln in der Umwelt, Auswertung der Untersuchungsergebnisse, Hamburg, 6. Nov. 2003.
- Boxall, A. B. A.; Fogg, L. A.; Blackwell, P. A.; Kay, P.; Pemberton, E. J.; Croxford, A. *Veterinary Medicines in the Environment. Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2004, 180, 1-91.
- Eckel W.P., Ross B. und Isensee R.K. (1993) Pentobarbital found in Ground Water 31, 801-804.
- Golet E.M., Xifra I., Siegrist H., Alder A. and Giger W. (2003) Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil, submitted to *Env. Sci. & Technol.*
- Heberer T., Dünnebier U., Reilich Ch. und Stan H.-J. (1997) Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant. *Fresenius Environ. Bull.* 6, 438-443.
- Heberer, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment, a review. *Toxicol. Lett.* 2002, 131, 5-17.
- Hirsch R., Ternes Th.A., Kratz K.-L. und Haberer K. (1999) Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 225, 109-118.
- Huang, C. H.; Sedlak, D. L. *Environ. Toxicol. Chem.* 2001, 20, 133-139.
- Huber M.M., Canonica S., Park G.-Y., and von Gunten U. (2003) Oxidation of Pharmaceuticals during Ozonation and Advanced Oxidation Processes (AOPs). *Env. Sci. & Tech.*, 37, 1016-1024.
- Jones, O. A. H.; Voulvoulis, N.; Lester, J. N. Human pharmaceuticals in the aquatic environment - a review. *Environ. Technol.* 2001, 22, 1383.
- Joss, A., Andersen, H., Ternes, T.A., Rihle, P.R., Siegrist, H. Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: consequences for plant optimization *Environ. Sci. Technol.*, 2004, 38, 3047-3055.
- Kolpin DW, Furlong ET, Meyer M, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HAT (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202-1211.
- Larsen, T; Gujer, W. *Water Sci. Technol. Separate Management of Anthropogenic nutrient solutions (humane urine)*, 1996, 34, 87-94.
- McArdell, C.S.; Molnar, E.; Suter, M. J.-F.; Giger, W. Occurrence and Fate of Macrolide Antibiotics in Wastewater Treatment Plants and in the Glatt River Watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 2003, 37, 5479-5486.
- Metcalfe, C. D.; Miao, X.-S.; Koenig, B.G.; Struger, J. Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. *Environ. Toxicol. Chem.* 2003, 22, 2881-2889.
- Siegrist, H.; Joss, A.; Alder, A. C.; Golet, E.; Göbel, A.; Keller, E.; McArdell, C. S.; Kreuzinger, N.; Clara, M.; Ternes, T. A.; Hermann, N.; Miksch, K.; Zabaczynski, S.; Surmacz, J. Fate of pharmaceuticals, personal care products and hormones in municipal wastewater treatment – a new challenge for wastewater management? Poseidon Symposium, Braunschweig, Nov. 2003, (www.eu-POSEIDON.com).
- Ternes Th.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? *Water Res.*, in press.
- Ternes, Th.A. (1998) Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32, 3245-3260.
- Ternes, Th.A.: Habilitationsschrift an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit dem Titel Rückstände an Arzneimitteln, Diagnostika und Antiseptika in Abwasser, Flüssen und Grundwasser – eine neue Herausforderung für die Wasserwirtschaft (2000).
- Ternes, Th.A.: Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment* Editors: Daughton Ch.G., Jones-Lepp T.L. ACS-Symposium Series 791, 39-54 (2001).
- Wenzel A., Müller J., Ternes T.A., Study on endocrine disrupters in drinking water, ENV.D.1/ETU/2000/0083 (2003)

Arzneimittel in der Umwelt - Ergebnisse des BLAC-Monitoringprogramms

Udo Rohweder und Peter Friesel

Institut für Hygiene und Umwelt, Umweltuntersuchungen, Marckmannstr129B, 20539 Hamburg
e-mail: Udo.Rohweder@hu.hamburg.de

Zusammenfassung:

Im November letzten Jahres hat der Bund/Länderausschuss Chemikaliensicherheit (BLAC), ein Fachausschuss der Umweltministerkonferenz (UMK), den Bericht "Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse" vorgelegt (BLAC 2003). Erstmals wurde für ein Land in der Größe Deutschlands ein repräsentatives Untersuchungsprogramm über das Vorkommen von Arzneistoffen in den Umweltkompartimenten aus der Verwendung von Human- und Tierarzneimitteln sowie pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen durchgeführt. Es zeigt sich in den Gewässern ein Belastungsbild, das in seiner Relevanz der Pflanzenschutzmittelproblematik mindestens ebenbürtig ist. Es ist anzunehmen, dass ein erheblicher Anteil der in Verkehr gebrachten Arzneimittel in die aquatische Umwelt gelangt. Bewertungen - auf einer derzeit sehr unzureichenden - Ökotox-Datenbasis lassen den Schluss zu, dass zumindest von einigen Stoffen eine Gefährdung aquatischer Lebensgemeinschaften ausgehen könnte. „Verursacher“ sind maßgeblich die kommunalen Kläranlagen - d.h. die bestimmungsgemäße Arzneimittelverwendung durch den Verbraucher.

Einführung

Als zwischen 1992 und 1994 erstmals in Deutschland über das Auftreten des Lipidsenkermetabolits Clofibrinsäure im Berliner Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser berichtet wurde (z.B. Stan 1992), konstatierte das damalige Bundesgesundheitsamt zwar „Werte weit unter einer Wirkschwelle“ aber auch Qualitätsbeeinträchtigungen unter „umwelthygienischen Aspekten“ (BGA 1994). Anschließend Einzeluntersuchungsprogramme anderer Bundesländer und des Bundes kamen für diesen und andere Stoffe ebenfalls zu positiven Befunden in unterschiedlichem Ausmaß (z.B. Ternes 1998). Im UMK-Beschluss zu einem Sachstandsbericht des BLAC (BLAC 1998) wurde dieser 1998 beauftragt, die bis dahin durchgeführten und geplanten Untersuchungsprogramme der Länder und des Bundes in einem bundesweiten Projekt zu koordinieren. Der mit den Arzneimittel-Zulassungsbehörden BVL (ehem. BgVV) und BfArM sowie den Bund/Länderarbeitsgemeinschaften AOLG, LAGV (ehem. ArgeVet), LAWA, LABO und LAGA abgestimmte Ergebnisbericht wurde im November 2003 von der UMK verabschiedet.

Berichtet wird hier über die Durchführung des Programms und die wichtigsten den Wasserpfad betreffenden Ergebnisse.

Durchführung des Untersuchungsprogramms

Basis für das bundesweite Untersuchungsprogramm war ein von der UMK 1999 verabschiedetes Konzept des BLAC (BLAC 1999). Das Messprogramm war bundesweit abzustimmen und harmonisiert umzusetzen; es bestand für die Länder jedoch keine Verpflichtung zur Teilnahme. Zwar unterliegt die Gewässerüberwachung im Grundsatz der Zuständigkeit der Länder, die Durchführung von Sondermessprogrammen ist jedoch Ermessenssache und haushaltstechnischen Zwängen unterlegen. Trinkwasseruntersuchungen gehörten nicht zum Standardumfang des Programms, da Trinkwasser als Lebensmittel der Gesundheitsministerkonferenz untersteht. Die Koordinierung der Vorbereitung und der Messphase erfolgte in einer Arbeitsgruppe unter Leitung Nordrhein-Westfalens; die Maßnahmen zur Qualitätssicherung übernahm Bayern federführend; Datensammlung und statistische Aufbereitung erledigte das Umweltbundesamt. Für Ergebnisauswertung, Abstimmung und Berichterstattung wurde eine Arbeitsgruppe unter Leitung Hamburgs eingerichtet.

Wichtiger Bestandteil der projektkoordinierenden Maßnahmen war die Qualitätssicherung. Da weite Proben transportwege unvermeidlich waren, erfolgten zunächst Stabilitätsuntersuchungen. Ein vorbereitender Ringtest, an dem staatliche und private Labors teilnahmen, war maßgeblich für die Auswahl der zu untersuchenden Stoffe und die beteiligten Labors. In Anbetracht der sehr jungen Befassung mit der Thematik und der nicht vorhandenen Normung wurden keine einheitlichen Analysemethoden vorgeschrieben. Jede Untersuchungsstelle konnte ihre eigenen validierten Verfahren anwenden, wobei die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in insgesamt drei Ringtests geprüft und bestätigt wurde. Die Beprobungen des koordinierten Programms erfolgten zwischen August 2000 und September 2001 nach einem festgelegten Probenahmeplan. Dieser sah auch einen Ringtest während und nach der Beprobungsphase vor.

Messparameter

Neben den Ergebnissen aus der Qualitätssicherung wurden für die endgültige Festlegung der zu untersuchenden Stoffe Verbrauchsdaten zugrundegelegt, die aus einer regionalen Erhebung Brandenburgs und aus einer UBA-Studie aktuell vorlagen (LUA BB 2000, UBA 2003). In den bundesweit zu untersuchenden Parameterumfang (Gruppe A „Pflichtumfang“, Tab. 1, Gruppe B „Kür“, Tab 2) wurden nur solche Parameter aufgenommen, für die eine Bestimmungsgrenze von 0,05 µg/l qualitätsgesichert erreicht wurde. Für die Steroidhormone (Teil der Gruppe B) war eine Mindestbestimmungsgrenze von 0,001 µg/l festgelegt. Die zu untersuchenden Stoffe wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

1. **Messparameter der Gruppe A** sind Stoffe, die qualitätsgesichert von allen beteiligten Labors untersucht werden können („Pflichtumfang“).

Tabelle 1 Messparameter der Gruppe A (BG mind. 0,05 µg/l)

Betablocker	Bronchospasmolytika, Sekretolytika	Antiphlogistika	Psychopharmaka, Antiepileptika	Lipidsenker Metaboliten
Metoprolol	Salbutamol	Phenazon	Diazepam	Clofibrinsäure
Propranolol	Clenbuterol	Dimethylaminophenazon	Carbamazepin	Bezafibrat
Atenolol	Terbutalin	Propyphenazon		
Bisoprolol	Ambroxol	Diclofenac		
Sotalol	Bromhexin	Ketoprofen		
		Ibuprofen		
		Indometacin		
		Naproxen		

2. **Messparameter der Gruppe B** sind Stoffe, die qualitätsgesichert von wenigen Labors untersucht werden können („Kürumpfang“).

Tabelle 2 Messparameter der Gruppe B (BG mind. 0,05 µg/l bzw. 0,001 µg/l für Östrogene)

Zytostatika (5 Labors)	Östrogene (6 Labors)	Antibiotika / Chemotherapeutika (5 Labors)	Röntgenkontrastmittel (3 Labors)
Ifosfamid	Estron	Clarithromycin	Iopamidol
Cyclophosphamid	Estradiol	(Dehydrato-) Erythromycin	Iopromid
	Ethinylestradiol	Roxithromycin	Iomeprol
	Mestranol	Sulfamethoxazol	Amidotrizoesäure
		Sulfadimidin	
		Trimethoprim	
		Chloramphenicol	

3. **Messparameter der Gruppe C** sind weitere Stoffe aus Einzeluntersuchungen (53 Stoffe).

Untersuchte Medien

Bundesweit koordiniertes Programm [verwendete Abkürzungen]:

- ◆ Kläranlagenzulauf [Abw-KA-Zu],
- ◆ Kläranlagenablauf [Abw-KA-Ab],
- ◆ Repräsentative Oberflächengewässer [OW rep] (typische Fließgewässer mit unterschiedlich dicht besiedelten Einzugsgebieten und Abflussmengen)

- ◆ Oberflächengewässer mit hohem kommunalen Abwasseranteil [OW exp],
- ◆ Uferfiltrat [Uferfiltrat],
- ◆ repräsentative Grundwässer [GW rep],
- ◆ sonstig exponiertes Grundwasser [GW exp],
- ◆ Deponiesickerwässer [SW Dep].

Zusätzliche Einzelprojekte (durchführende Stelle):

- ◆ Deponiesickerwässer (BW, NW)
- ◆ Uferfiltratzeitreihen (HE)
- ◆ Klärwerks- und Uferfiltratzeitreihen (UBA)
- ◆ Schwebstoffuntersuchungen und Untersuchungen zu Sorptionsverhalten (BW)
- ◆ Bilanzierung von Östrogenen in Klärwerken (BW)
- ◆ Klärschlammuntersuchungen in Hamburg (HH)
- ◆ Grundwässer unter landwirtschaftlich intensiv genutzten Flächen: Weiden und Flächen mit verschiedener Güllebeaufschlagung (Tierpharmaka, NI)
- ◆ Böden landwirtschaftlich intensiv genutzter Flächen: Weiden und Flächen mit verschiedener Güllebeaufschlagung auf Tierpharmaka (NI).

Ergebnisse

Näher eingegangen werden soll im Rahmen dieses Beitrags auf die Messergebnisse aus der einjährigen bundesweiten Beprobungskampagne, soweit sie die Gewässer-Kompartimente „Kläranlagen“, „Oberflächengewässer“, „Grundwasser“ betreffen. Untersucht wurden annähernd 700 Proben von etwa 250 Messstellen.

(Die Diagramme zeigen - wenn nicht anders angegeben - in der hinteren Reihe die Maximalwerte, in der mittleren Reihe die 90-Perzentilwerte und vorn die Medianwerte, jeweils in [µg/l].)

Abwasser [Abw KA-Zu] [Abw-KA-Ab]

202 Kläranlagenablaufproben aus 43 Kläranlagen und 15 Zulaufproben (5 Kläranlagen aus BY, HE, HH, NI) wurden im Rahmen der bundesweiten Beprobungskampagne untersucht. Abbildung 1 zeigt, dass sich Maximal- und 90-Perzentilwerte bis in den zweistelligen µg/l-Bereich bewegen, aber auch Medianwerte im µg/l-Bereich keine Seltenheit sind.

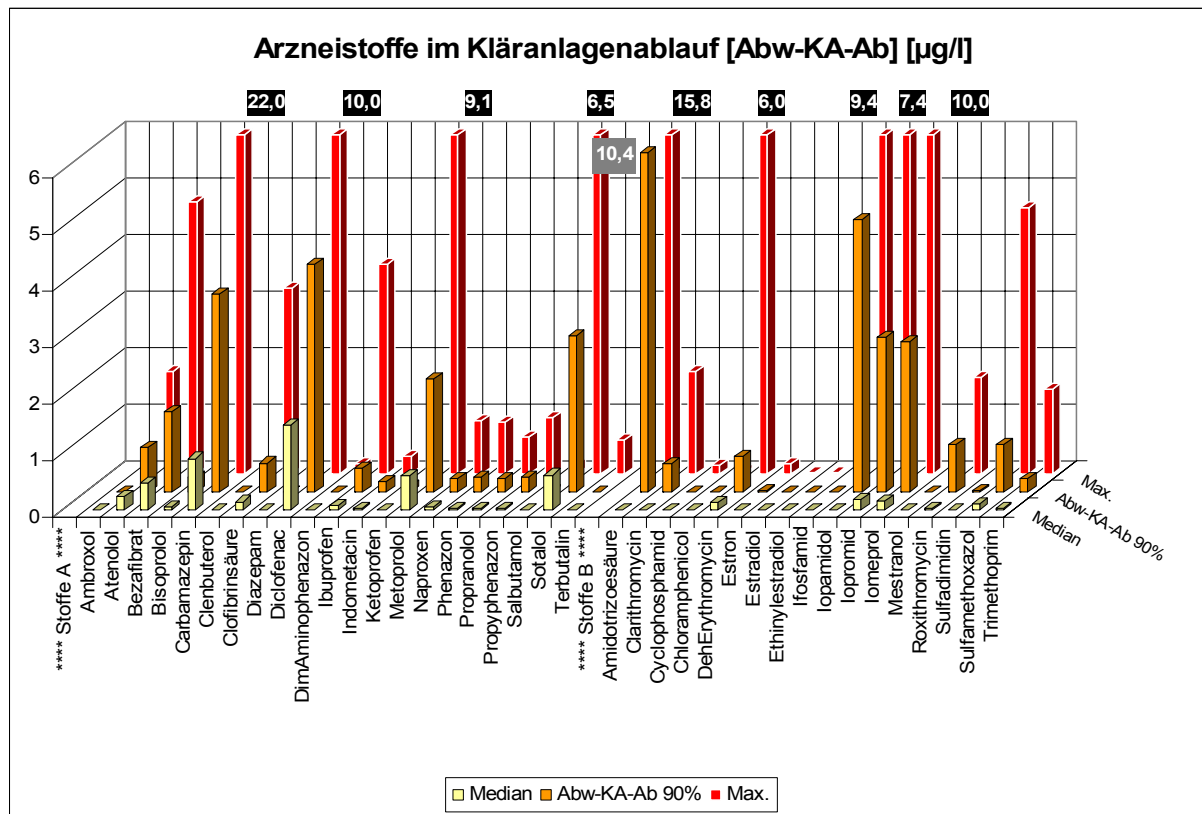


Abbildung 1 Arzneistoffe im Kläranlagenablauf (43 Kläranlagen)

Von den Stoffen der Gruppe A tragen insbesondere *Bezafibrat*, *Carbamazepin*, *Diclofenac*, *Ibuprofen*, *Metoprolol*, *Phenazon*, *Propyphenazon* und *Sotalol* zum Eintrag in die Fließgewässer bei; nach wie vor auch *Clofibrinsäure*, wenn auch weniger als in früheren Publikationen beschrieben.

Von den Stoffen der Gruppe B sind in erster Linie die *Röntgenkontrastmittel* (insb. *Amidotrizoesäure*, *Iopromid*, *Iomeprol*), aber auch einige Antibiotika und Chemotherapeutika, wie *Clarithromycin*, (*Dehydrato*-)*Erythromycin*, *Roxithromycin*, *Sufamethoxazol* und *Trimethoprim* zu nennen.

Wenn für die Stoffe der Gruppen A + B eine nach Konzentrationen gestaffelte grobe Reihung angegeben werden soll, findet man für die *Röntgenkontrastmittel* die höchsten Konzentrationen mit der jedoch größten Schwankungsbreite (insb. *Amidotrizoesäure*, *Iomeprol*, *Iopromid*), gefolgt von *Diclofenac* (Antiphlogistikum) und *Carbamazepin* (Antiepileptikum) sowie in jeweils vergleichbaren Größenordnungen *Bezafibrat* (Lipidsenker), *Metoprolol* und *Sotalol* (β -Blocker). Aus der Gruppe der Chemotherapeutika und Antibiotika folgen *Sulfamethoxazol* und *Erythromycin*. *Clofibrinsäure* und *Phenazon* spielen im Abwasser des Jahres 2000/2001 relativ eine geringere Rolle als in früheren Messungen.

Bei 36 untersuchten Stoffen aus der Gruppe C liegen zwar eine Vielzahl von einzelnen Positivbefunden vor, nur für 2 Lipidsenker und 2 Antibiotika (*Fenofibrinsäure*, *Gemfibrozil*, *Clindamycin* und *Ofloxacin*) ergaben sich jedoch Medianwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze, d.h. nur diese Stoffe wurden häufig nachgewiesen.

Zu den Stoffen der Gruppe B zählen auch die Steroidhormone Estron, Estradiol, Mestranol und Ethinylestradiol. Estron und Estradiol sind vom Säugerorganismus natürlich ausgeschiedene Hormone, die sowohl als Arzneiwirkstoff eingesetzt werden als auch als Metaboliten der synthetischen Antikonzeptionsmittelwirkstoffe Mestranol und Ethinylestradiol auftreten. Die therapeutischen Dosen dieser Stoffe in der Arzneianwendung sind außerordentlich niedrig, deshalb kommen sie im Abwasser in entsprechend geringen Konzentrationen vor. Allerdings sind die Wirkschwellen in der aquatischen Umwelt sehr gering. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für diese vier Stoffe im Kläranlagenablauf.

Tabelle 3 Steriodhormone im Kläranlagenablauf

µg/L]	BG = 0,001	Probenzahl	Median	90 Perzentil	Maximum
Estron		113	< BG	0,021	0,165
Estradiol		112	< BG	0,001	0,022
Ethinylestradiol		107	< BG	< BG	0,009
Mestranol		88	< BG	< BG	< BG

Für 5 Kläranlagen sind stichprobenweise auch die Arzneistoffgehalte im Zulauf bestimmt worden. Abbildung 2 zeigt den Vergleich der 90-Perzentilwerte der Zulaufwerte (hintere Reihe) dieser Kläranlagen mit deren Ablaufwerten (vorn). Hier ist es aufgrund des relativ geringen Datenkollektivs und der Probenahmestrategie sicher unangebracht, sehr weitgehende Schlussfolgerungen zu Einzelfragestellungen der Abbauleistungen zu treffen – tendenziell ist jedoch festzustellen, dass die Unterschiede in den Konzentrationen von Zu- und Ablauf zumeist gering sind. Eine Ausnahme stellt hier möglicherweise Ibuprofen dar; Untersuchungen aus Österreich zum Abbauverhalten von einzelnen Arzneistoffen in Kläranlagen zeigen z.B. recht gute Abbaubarkeit von Ibuprofen, Bezafibrat, mäßige von Roxithromycin und Sulfamethoxazol und faktisch keine bei Diclofenac, Carbamazepin, Diazepam, Iopromid (Clara, Strenn, Kreuzinger 2002, aktuelle Projekte s.a. Metzger et. al 2004).

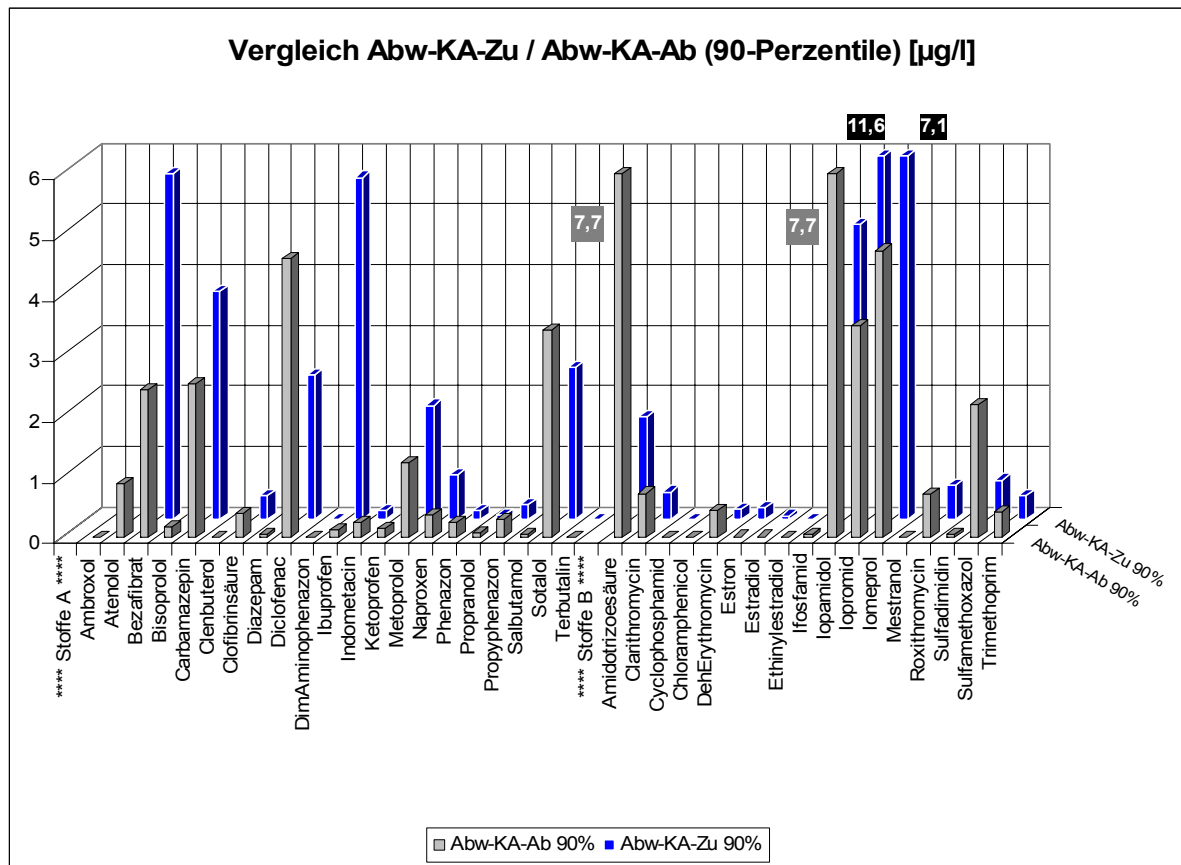


Abbildung 2 Vergleich Zu- und Ablaufwerte (90 Perzentile, 5 Kläranlagen, Zulauf hinten, Ablauf vorn)

Oberflächengewässer

Die Auswahl der Messstellen sollte einem möglichst repräsentativen Querschnitt der deutschen Fließgewässerlandschaft entsprechen. Enthalten mit z.T. mehreren Messstellen sind sieben große bis kleine deutsche Ströme (Donau, Elbe, Rhein, Weser, Ems, Warnow, Uecker), zwei typische große, durch dicht besiedelte Gebiete fließende Nebenflüsse (Main, Neckar) und kleinere Flüsse und Bäche mit eher kleinem bis zu sehr hohem Abwasseranteil (Treene, Lech, Nebel, Havel, Werre, Körsch, Oker, Schwarzbach). Die Ergebnisse wurden getrennt ausgewertet nach „repräsentativen Gewässern“ mit „typischem oder durchschnittlichem“ kommunalen Abwasseranteil und solchen mit bekanntermaßen „hohem“ kommunalen Abwasseranteil. Es wurde bewusst nicht unmittelbar in der Nähe von Abwassereinleitungen der pharmazeutischen Industrie beprobt.

Repräsentative Oberflächengewässer [OW rep]

Aus 23 Messstellen an 15 als „repräsentativ“ eingestuften Fließgewässern wurden im Untersuchungszeitraum 2000/2001 164 Proben auf Arzneistoffe untersucht.

Abbildung 3 zeigt, dass sich auf niedrigerem Niveau das Muster der Abwassergehalte sehr ähnlich wiederfindet.

Auch hier sind von den Stoffen der Gruppe A insbesondere *Bezafibrat*, *Carbamazepin*, *Diclofenac*, *Metoprolol*, und *Sotalol* vertreten (*Ibuprofen*, *Phenazon*, *Propyphenazon* und *Clofibrinsäure* bei den 90-Perzentilwerten), von den Stoffen der Gruppe B ebenfalls in erster Linie die *Röntgenkontrastmittel*, aber auch einige Antibiotika und Chemotherapeutika, wie *Clarithromycin*, *Erythromycin*, *Roxithromycin*, *Sufamethoxazol* und *Trimethoprim* (letztere überwiegend bei den 90-Perzentilwerten).

Differenziert man nach einzelnen Flusssystemen, findet man zwar erhebliche Unterschiede in der Höhe der Messwerte, die proportional mit der Bevölkerungsdichte und umgekehrt proportional mit der Wassermenge im Einzugsgebiet zu korrelieren scheint, aber nur geringe Unterschiede im Belastungsmuster.

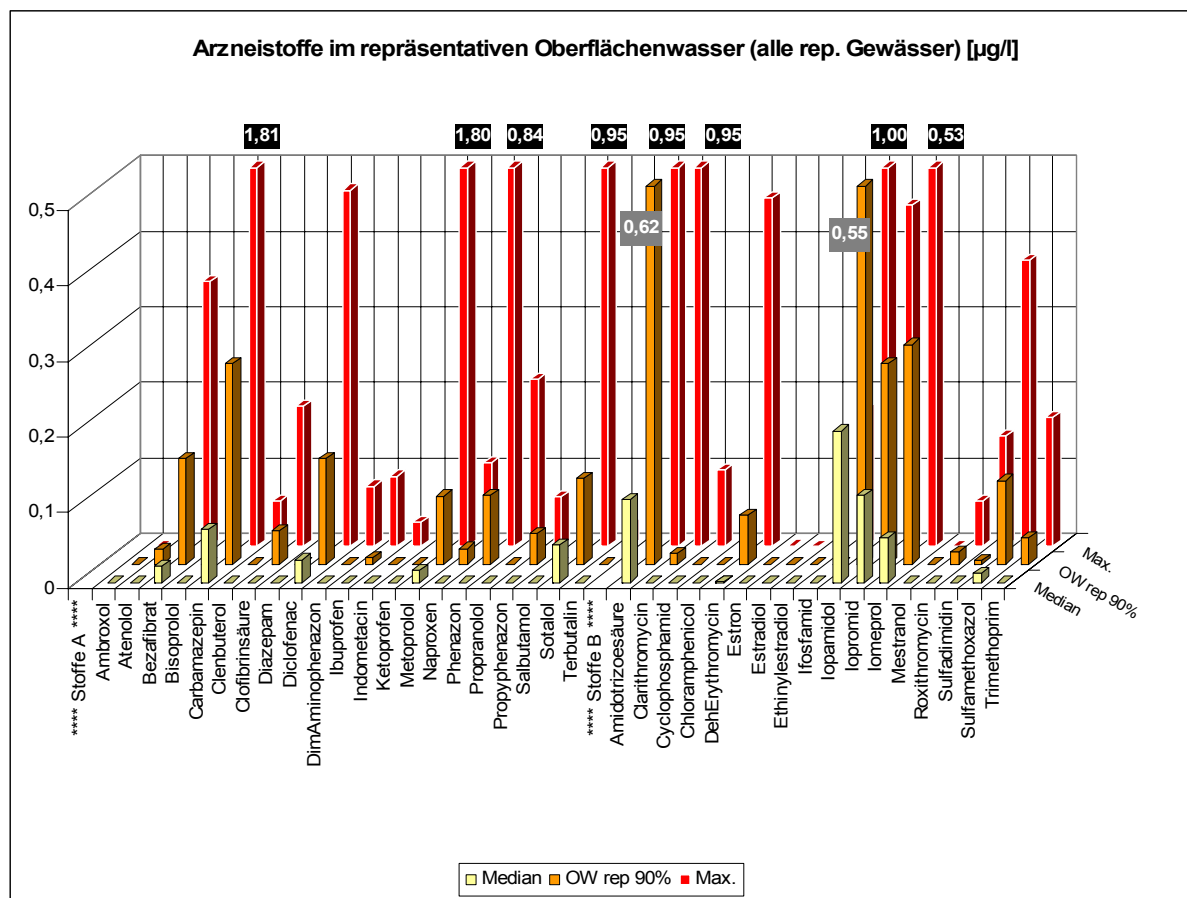


Abbildung 3 Arzneistoffgehalte in den repräsentativen Oberflächengewässern

Dabei liegen die Messwerte der großen Ströme (Donau / Elbe / Rhein / Weser), die den größten Beitrag zur Arzneistofffracht liefern, größenordnungsmäßig im Bereich der über sämtliche repräsentativen Gewässer ausgewerteten Ergebnisse. Hohe Belastungen treten an kleinen, durch dicht besiedelte Einzugsgebiete gekennzeichneten Flüssen auf, niedrige in dünn besiedelten Flusseinzugsgebieten.

Wie im Abwasser liegen bei den 51 untersuchten Stoffen aus der Gruppe C etliche Positivbefunde vor, Medianwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze ergaben sich nur für *Clindamycin* und *Acetylaminoantipyrin* (Metabolit des *Phenazons* u.ä.), Einzelbefunde in der Größenordnung um 50 ng/l wurden für Fenofibrinsäure und Gemfibrozil gefunden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass außer in wirklich naturnahen Quellgebieten Arzneistoffe in sämtlichen Fließgewässern Deutschlands anzutreffen sind.

Oberflächengewässer mit hohem Abwasseranteil [OW exp]

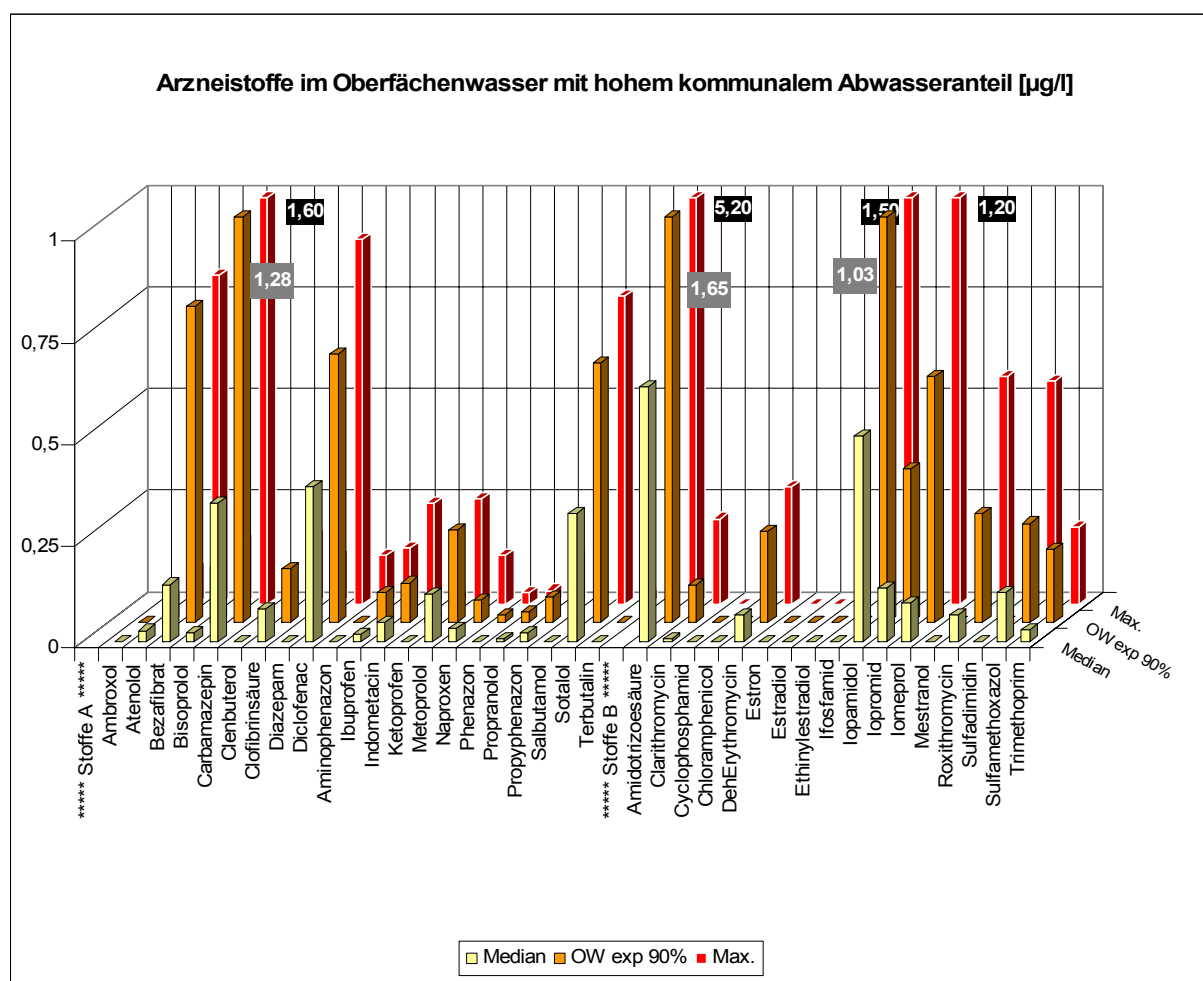


Abbildung 4 Arzneistoffe in Oberflächengewässern mit hohem kommunalen Abwasseranteil

Die 19 Proben aus Oberflächengewässern mit hohem kommunalem Abwasseranteil lassen sich zwanglos einordnen zwischen die Abwasserproben und die aus den repräsentativen Oberflächengewässern: die Stoffpalette (der Maximalwerte) ist im wesentlichen identisch; die Gehalte liegen zwar signifikant unter denen der Kläranlagenabläufe, aber weit oberhalb der Gehalte, die sich aus dem häufig als typischen Vorflut-Verdünnungsfaktor genannten Wertes von 10 ergeben würden (Abb. 4).

Grundwasser

Uferfiltrat [Uferfiltrat]

32 Uferfiltratproben von 22 Gewässern wurden untersucht. Die Hälfte der Proben stammte aus Messstellen an eher höher abwasserexponierten Oberflächengewässern.

Qualitativ deckt sich die gefundene Palette an Arzneistoffen bei den Maximalwerten weitgehend mit der der Abwasser- und Oberflächenwasserproben, wobei hier durchaus Werte von mehr als einem µg/l vorkommen (Abbildung 5). Betrachtet man die relativen Höhen der Konzentrationswerte zueinander, stellt man fest, dass Stoffe wie Clofibrinsäure, Phenazon und Sulfamethoxazol relativ an Gewicht gewinnen. Weiterhin wird auch Carbamazepin und das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure häufig im Uferfiltrat nachgewiesen.

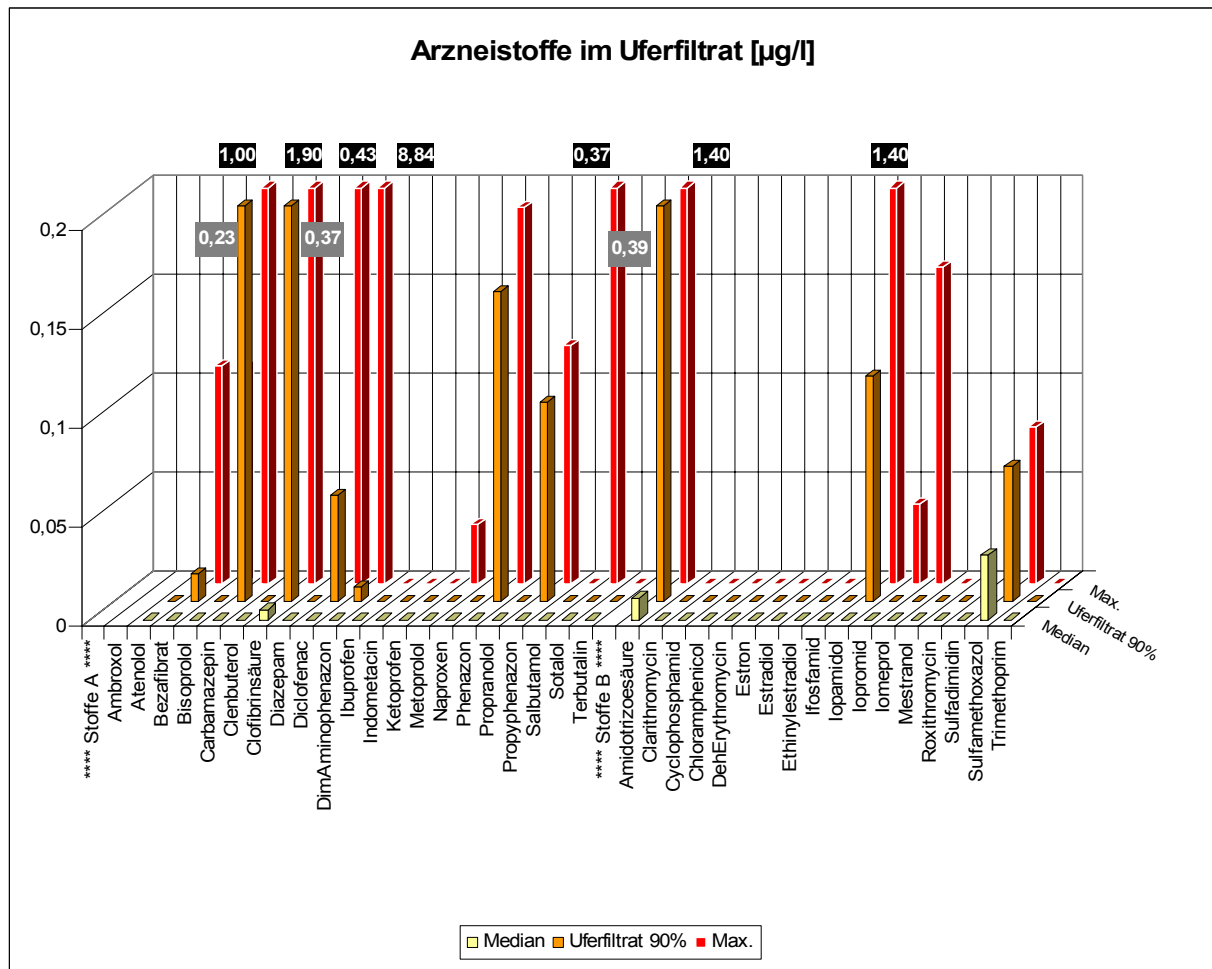


Abbildung 5 Arzneistoffgehalte im Uferfiltrat

Repräsentatives Grundwasser [GW rep]

164 Grundwasserproben aus 120 repräsentativen Messstellen wurden untersucht. Zunächst ist festzustellen, dass eine ubiquitäre Belastung des Grundwassers nicht vorliegt – die Mediane für alle Parameter der Stoffgruppen A und B liegen unterhalb der Bestimmungsgrenzen (Abbildung 6). Bei den wenigen Positivbefunden sind es dann aber wieder dieselben Parameter, die auch im Uferfiltrat anzutreffen waren, i.w. Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Amidotrizoensäure, die Phenazonderivate und einige andere. Von 39 untersuchten Stoffen aus der Gruppe C ist Fenofibrinsäure mehrfach (3 von 18 Proben) positiv gemessen worden (bis zu 0,6 $\mu\text{g/l}$).

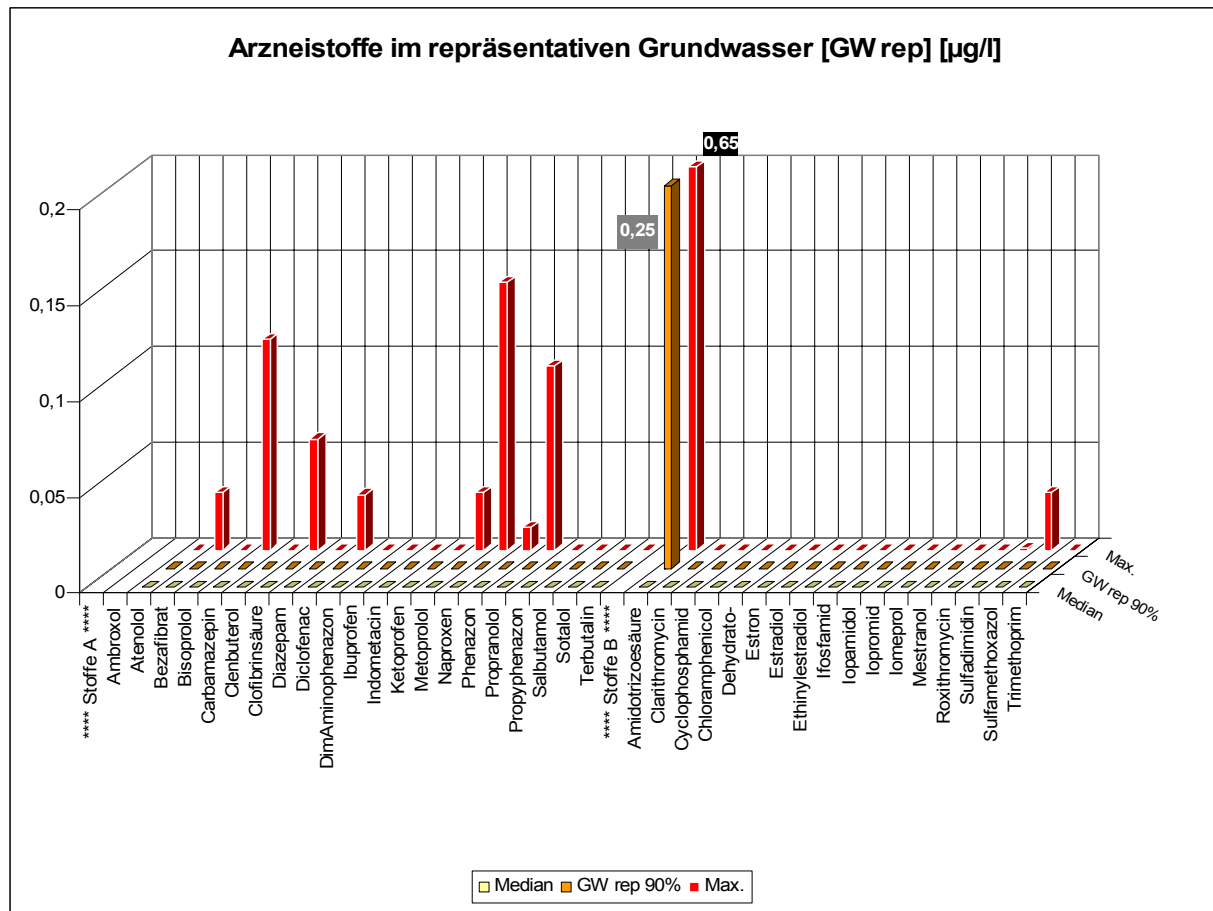


Abbildung 6 Arzneistoffgehalte im repräsentativen Grundwasser

Flächendeckende diffuse Einträge von Arzneistoffen in das Grundwasser gibt es in Deutschland offenbar nicht, so dass bei den positiv aufgefallenen Messstellen eine im Einzelfall bestehende konkrete Expositionssituation anzunehmen ist, möglicherweise defekte Abwasserkanalisationen oder andere Kontakte mit Abwasser.

Sonstig exponiertes Grundwasser [GW exp]

Hier sind die Ergebnisse von 26 Proben von 12 aus unterschiedlichen Gründen potentiell exponierten Grundwassermessstellen zusammengefasst, die sämtlich keine Uferfiltratmessstellen sind. Ohne aus diesem entsprechend heterogenen Datenkollektiv weitreichende Schlussfolgerungen ziehen zu können, machen die Ergebnisse aber deutlich, dass bei speziellen Eintragssituationen durchaus Grundwasserbelastungen im µg/l-Bereich auftreten können. Auch hier ist das positiv gemessene Parameterkollektiv der Stoffgruppen A und B weitgehend deckungsgleich mit dem bei den anderen Grundwasserkategorien beschriebenen (Abbildung 7). Von 29 untersuchten Stoffen aus der Gruppe C ist wie beim repräsentativen Grundwasser Fenofibrinsäure mehrfach (4 von 17 Proben) positiv gemessen worden (bis zu 0,1 µg/l).

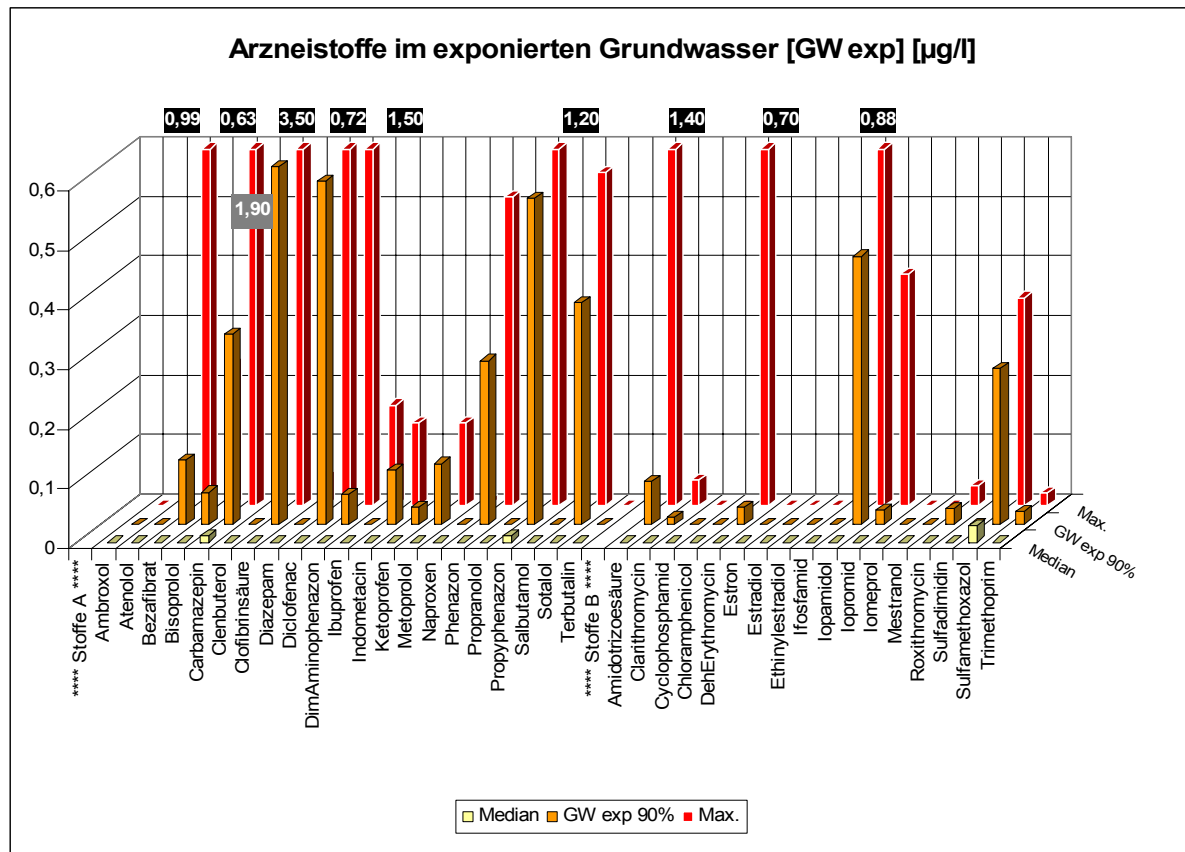


Abbildung 7 Arzneistoffgehalte im sonstig exponierten Grundwasser

Deponiesickerwasser [SW Dep]

Untersucht wurden 21 Proben nicht aufbereiteten Sickerwassers aus Sickerwasserfassungen 16 moderner Deponien in Nordrhein-Westfalen und Hessen. Zwar gelangen diese Sickerwässer im Normalfall nicht in das Grundwasser, die Untersuchungen demonstrieren jedoch das prinzipielle Risiko einer Grundwasserverunreinigung bei nicht vorhandener oder schadhafter Deponiedichtung.

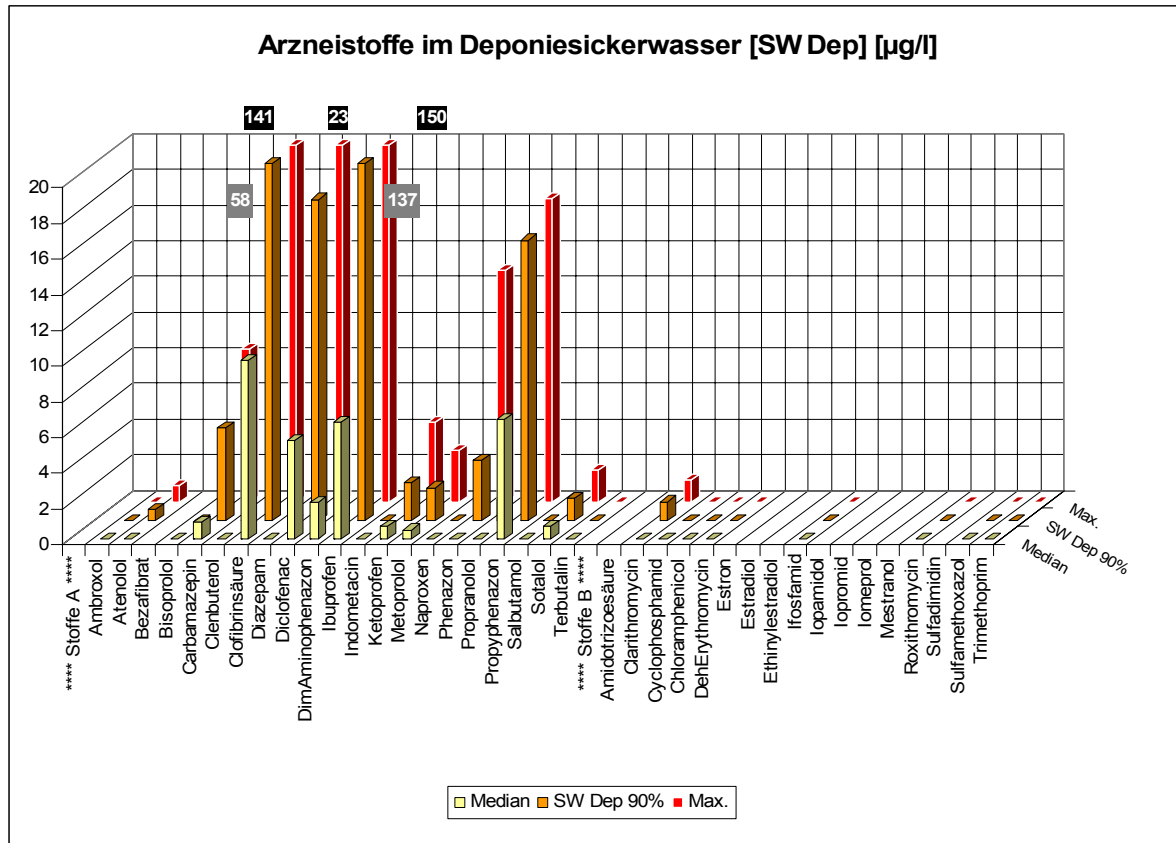


Abbildung 8 Arzneistoffgehalte im Deponiesickerwasser

Die in den Deponiesickerwässern gemessenen Gehalte sind überraschend hoch: Bei Maximalgehalten im zwei- bis dreistelligen $\mu\text{g/l}$ -Bereich liegen auch die Mediane noch oberhalb der von Kläranlagenzuläufen. Das Wirkstoffmuster, der „Fingerabdruck“, des Deponiesickerwassers unterscheidet sich etwas von dem des Abwassers. Zwar sind auch hier die „Volumenwirkstoffe“ mit hohen Verkaufszahlen am stärksten vertreten, jedoch zeigen sich unterschiedliche Konzentrationsverhältnisse. Die größten Beiträge zum Deponiesickerwasser liefern Clofibrinsäure und Ibuprofen – beide Verbindungen sind aktuell im Kläranlagenablauf und im Oberflächenwasser nur noch nachrangig vertreten. (Ibuprofen besitzt allerdings im Kläranlagenzulauf mehr Bedeutung als im Ablauf.) Ähnlich bedeutend wie im Abwasser und Oberflächenwasser sind im Deponiesickerwasser Carbamazepin, Diclofenac, Phenazon und Propyphenazon. Keine Rolle spielen hingegen die Antibiotika und Chemotherapeutika. (Röntgenkontrastmittel wurden nicht untersucht.)

In einem Einzelprojekt wurden Grundwässer im Abstrom einer stillgelegten Deponie untersucht, die keine Sickerwasserfassung und -aufbereitung besitzt (Tabelle 4):

Tabelle 4 Arzneistoffgehalte im Grundwasserabfluss einer stillgelegten Deponie (NW)

▼ Parameter	Mittelwert [µg/l]	Minimum [µg/l]	Maximum
Phenacetin	0,06	0,04	0,07
Carbamazepin	1,42	0,85	2,1
Clofibrinsäure	1,04	0,73	1,3
Ibuprofen	0,15	0,07	0,19
Gemfibrozil	0,03	0,021	0,037
Diclofenac	0,27	0,19	0,37

Diskussion und Schlussfolgerungen

Bundesweit wurden annähernd 700 Proben von etwa 250 Messstellen auf bis zu 39 Arzneistoffe in den Stoffgruppen A + B untersucht (in Einzelmessungen zusätzlich bis zu 53 Stoffe aus der Gruppe C). Damit wurde erstmals für eine große Zahl von Arzneistoffen ein repräsentatives Bild zum Auftreten in der aquatischen Umwelt in Deutschland erhoben.

In Kläranlagenzu- und abläufen lagen die Medianwerte von etwa zehn der untersuchten Arzneistoffe deutlich über 1 µg/l, wobei sich Zu- und Abläufe für die meisten Stoffe nicht signifikant unterschieden; für diese Stoffe findet also weder wesentlicher Abbau noch erhebliche Rückhaltung beim Klärprozess statt.

In den als erheblich abwasserbeeinflusst eingeschätzten Flüssen wurden für ähnlich viele Stoffe Gehalte (Medianwerte) > 0,5 µg/l gefunden. Auch in den für repräsentativ gehaltenen Flüssen, z.B. den großen Strömen wurden Arzneistoffe vielfach in Gehalten bis zu 0,5 µg/l nachgewiesen. Abschätzungen zu den Frachten von Arzneistoffen in Flüssen zeigen, dass diese tendenziell größer sind als die von Pflanzenschutzmitteln. Die Abschätzungen zeigen auch, dass ein erheblicher Anteil der in Verkehr gebrachten Arzneistoffe in die Umwelt gelangt.

Aus Oberflächengewässern können Arzneistoffe in das gewässernahe Grundwasser (Uferfiltrat) eintreten. Dort finden sich in einigen Fällen (90-Perzentile bzw. Maximalwerte) Gehalte deutlich über 0,1 µg/l. Auch in sonstigen exponierten Grundwässern findet sich eine ähnliche Belastungssituation.

Dies ist bei der Trinkwassergewinnung aus oberflächenwasserbeeinflussten Grundwässern und aus Flüssen, die als Vorfluter für Kläranlagen dienen, zu berücksichtigen.

In Grundwässern, von denen keine Exposition bekannt ist (repräsentative Grundwässer), treten Arzneistoffe selten auf. Es lässt sich folgern, dass

Grundwässer normalerweise frei von Arzneistoffen sind. Kontaminationen können jedoch auftreten, wenn Grundwasserleiter Kontakt zu Abwasser (z.B. defekte Kanalisationen) oder abwasserbeeinflussten Oberflächengewässern haben; ebenso wurden in Einzelfällen Verlagerungen von einzelnen Arzneistoffen aus Wirtschaftsdüngern (z.B. Gülle) ins Grundwasser belegt.

Abbildung 9 stellt die 90-Perzentilwerte der Kläranlagenabläufe [Abw-KA-Ab] (hintere Reihe) denen der repräsentativen Oberflächengewässer [OW rep] (mittlere Reihe) und denen des Uferfiltrats [Uferfiltrat] (vorn) gegenüber.

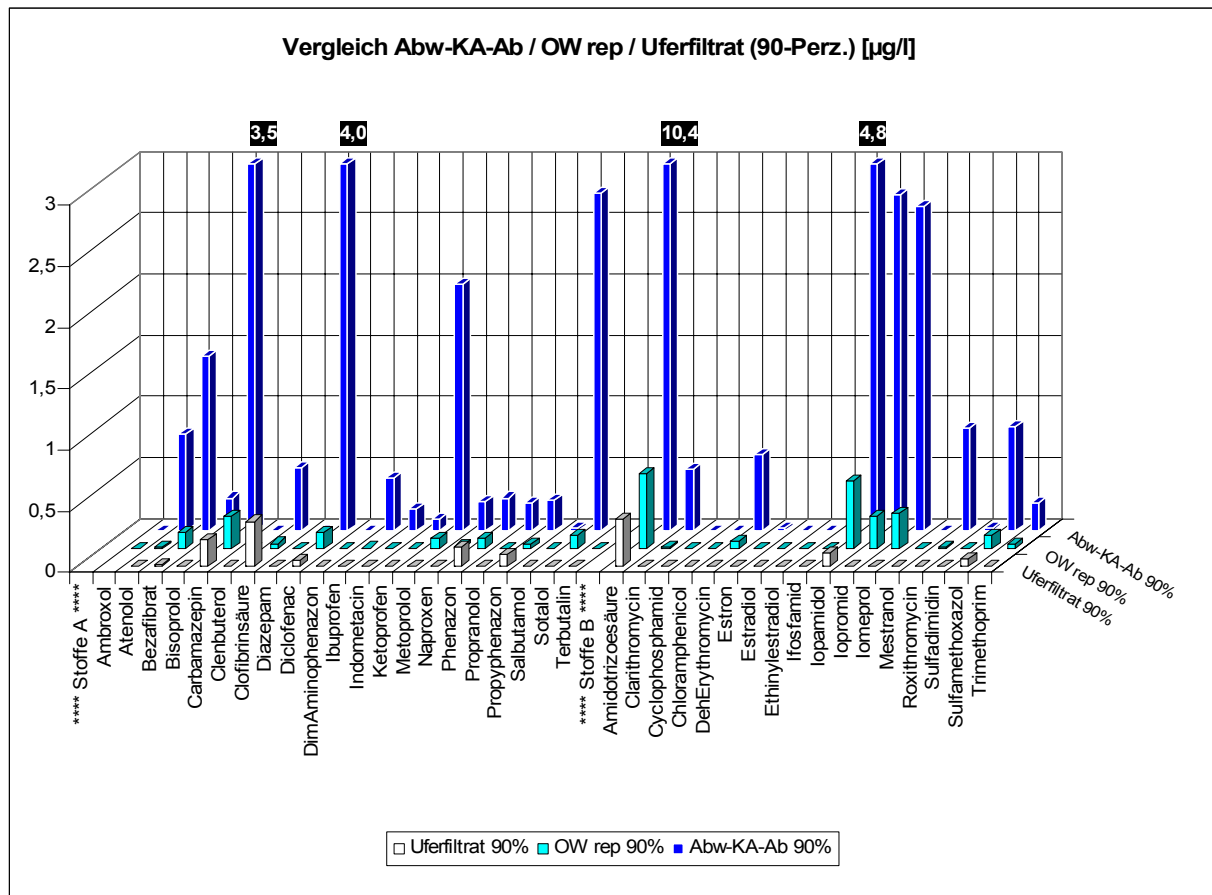


Abbildung 9 Arzneistoffe im Pfad Kläranlagenablauf-repräsentatives Grundwasser-Uferfiltrat (90 Perzentile, hinten Abwasser, Mitte repräsentatives Grundwasser, vorn Uferfiltrat)

Vergleicht man sowohl die absoluten Arzneistoffgehalte unter Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren als auch die auftretenden Belastungsmuster von kommunalem Abwasser, Oberflächenwasser und Uferfiltrat, so wird unmittelbar plausibel, dass für die Belastung zumindest der aquatischen Umwelt weitestgehend die Einträge der kommunalen Kläranlagen verantwortlich sind und die absolute Höhe im wesentlichen nur vom Verdünnungseffekt durch die Vorflut abhängt. Es ist anzunehmen, dass die Einträge ins Abwasser im Wesentlichen aus der bestimmungsgemäßen Arzneimittelanwendung durch den Menschen erfolgen. Der Anteil der Tierarzneimittel auf diesem Pfad dürfte nur eine untergeordnete Rolle spielen. (Die hier relevanten Pfade waren Gegenstand von Einzelprojekten.)

Inwieweit die beobachteten Konzentrationen in der Umwelt Wirkungen auf die Ökologie von Gewässern haben, kann nur unzureichend bewertet werden, da für diese Stoffe sehr wenig ökotoxikologische Daten vorliegen. Zwar liegen Umweltkonzentrationen viele Größenordnungen unter den im Körper auftretenden Konzentrationen während einer therapeutischen Anwendung, zumindest für einige Stoffe ergeben sich aber bei Anwendung der für Umweltchemikalien üblichen Bewertungsschemata Hinweise auf mögliche ökologische Wirkungen.

Die überraschend hohen Gehalte in Deponiesickerwässern lassen es geboten erscheinen zu prüfen, ob die derzeit reguläre Praxis, Altarzneimittel über den Hausmüll zu entsorgen, beibehalten werden kann.

Die 61. Umweltministerkonferenz hat im November 2003 auf der Basis der Vorschläge des BLAC-Berichts u.a. folgende Maßnahmen für erforderlich erachtet (vollständiger Text s. BLAC 2003):

- ◆ Aufnahme von Arzneistoffen in Umweltüberwachungsprogramme des Bundes und der Länder;
- ◆ Aufnahme eines Altarzneimittelprogramms auf europäischer Ebene unter Einbeziehung von Umweltaspekten;
- ◆ Durchführung der Bewertung möglicher Auswirkungen auf die Umwelt im europäischen Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel nach gesetzlich festgelegten Ausführungsbestimmungen; bei Tierarzneimitteln bis hin zur Versagung der Zulassung;
- ◆ Einrichtung einer EU-weiten fachlichen Plattform zum Thema Umweltbewertung von Arzneimitteln;
- ◆ Identifizierung von Arzneistoffen, die in relevanten Mengen, auch als stabile Metaboliten, in die Umwelt gelangen können, und Entwicklung ggf. neuer Testmethoden insbesondere für chronische Arzneistoffexpositionen.

Kontakt:

Dr. Udo Rohweder, 20539 Hamburg, Marckmannstr. 129 B,
udo.rohweder@hu.hamburg.de

Download des BLAC-Berichts: www.blac-info.de oder www.hu.hamburg.de

Literaturverzeichnis

Zitat	Quelle
BGA 1994	Presseerklärung 18/1994 des (damaligen) Bundesgesundheitsamtes (BGA) vom <u>30.03.1994</u>
BLAC 1998	Bund-Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC), <i>Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung</i> , Umweltbehörde Hamburg <u>1998</u> (www.blac-info.de , www.hu.hamburg.de)
BLAC 1999	Bund-Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC), <i>Arzneimittel in der Umwelt – Konzept für ein Untersuchungsprogramm</i> , BLAC, Umweltbehörde Hamburg <u>1999</u> (www.blac-info.de , www.hu.hamburg.de)
BLAC 2003	Bund-Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC), <i>Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnis</i> , BLAC, Institut für Hygiene und Umwelt Hamburg <u>1999</u> (www.blac-info.de , www.hu.hamburg.de)

Zitat	Quelle
Clara, Strenn, Kreuzinger 2002	Clara, M., Strenn, B., Kreuzinger, N., <i>Zum Verhalten ausgewählter Pharmazeutika in der Abwasserbehandlung</i> , Wiener Mitteilungen, Band 178, 113-138, TU/BOKU/UBA Wien <u>2002</u> .
LUA BB 2000	Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), <i>Humanarzneimittel in der Umwelt – Erhebung von Humanarzneimittelmengen im Land Brandenburg 1999</i> Landesumweltamt Brandenburg, Potsdam 28 S. <u>2000</u>
Metzger, Kuch, Schneider, Krampe, Schrader 2004	Beitrag zum Colloquium „Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern“ am 13./14.09. <u>2004</u> in Bremen, Institut für Umweltverfahrenstechnik, Universität Bremen.
Stan, Linkerhägner 1992	H.-J. Stan, M. Linkerhägner, <i>Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie</i> , Vom Wasser, 79, 75-88, <u>1992</u>
Ternes 1998	Ternes, T. A., <i>Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers</i> , Wat. Res. Vol. 32, No. 11, 3245-3260, 1998.
UBA 2003	UBA Forschungsvorhaben <i>Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG (FKZ 200 67 401)</i> Berlin <u>2003</u>

Arzneimittelmetabolite in den Gewässern des Ballungszentrums Berlin

Ralf Schmidt, Robert Brockmeyer und Wolfgang Mailahn

Umweltbundesamt , Postfach 1406, 06813 Dessau
e-mail: ralf.schmidt@uba

Im Ballungszentrum Berlin mit seinen rd. 3,3 Mio. Einwohnern fallen täglich 230 Mio m³ Abwasser an [1], die gereinigt in die Vorfluter Teltowkanal und Havel eingeleitet werden. Der hohen Bevölkerungsdichte entsprechend, wird eine Vielfalt an Arzneimitteln in großen Mengen im Stadtgebiet eingenommen, ausgeschieden und mit dem gereinigten Abwasser in die Vorfluter eingeleitet. Verschiedene Untersuchungen haben sich mit Arzneimitteln in den Berliner Gewässern und der Uferfiltration beschäftigt [2, 3, 4, 5]. In dieser Untersuchung werden Wirkstoffe und Metabolite, nach dem sie Berlin auf dem Gewässerweg verlassen haben, auf einer Fließstrecke von ca. 110 km verfolgt.

Abbildung 1 zeigt das Untersuchungsgebiet mit der Havel, die zunächst aus nördlicher Richtung kommend auf Potsdam zufließt. Nördlich von Potsdam fließt ein Teil der Havel über den Sakrow-Paretzer Kanal in Richtung Ketzin, der dort in die Havel mündet. Der Teltowkanal fließt aus östlicher Richtung kommend auf Potsdam zu und gelangt dort in die Havel. Ein Jahr lang wurden monatlich an den eingekreisten Stellen, also an der Humboldtbrücke in Potsdam, bei Ketzin, Brandenburg, Plaue, Milow und Göttlin Oberflächenwasserproben entnommen und auf ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe und Metabolite analysiert. Abbildung 2 zeigt die Konzentrationsverhältnisse in der Havel bei Potsdam. Dargestellt sind die 10- und 90-Perzentilwerte, der Median und der Maximalwert je Stoff über den gesamten Untersuchungszeitraum (Januar bis Dezember 2002) für Wochenmischproben, die aus 10-Minutenproben mit jeweils 5 ml gewonnen wurden. Wie deutlich zu erkennen, treten 10 der untersuchten Stoffe in vergleichsweise höheren Konzentrationen auf. Deren Verbleib soll auf der untersuchten Fließstrecke näher betrachtet werden. Es handelt sich dabei um die beiden Lipidsenker Clofibrinsäure und Bezafibrat, die zur Indikationsgruppe der Antirheumatika und Antiphlogistika gehörenden Wirkstoffe Diclofenac, Indometacin und Naproxen sowie die Analgetika Phenazon, Isopropylphenazon und Metamizol. Hinzu kommt Hydroxyantipyrin (HAP), ein Metabolit des Phenazons und die beiden Metamizolmetaboliten 4-Formylaminoantipyrin (FAP) und 4-Acetylaminoantipyrin (AAP). Letztere entstehen sehr schnell im menschlichen Körper und sind die beiden eigentlich pharmakologisch wirksamen Substanzen, die auch wieder ausgeschieden werden. Metamizol selber wird nur in Spuren ausgeschieden [2] und ist in der aquatischen Umwelt nicht nachweisbar. Abbildung 3 zeigt den Konzentrationsverlauf von fünf Wirkstoffen entlang der gesamten Fließstrecke. „Potsdam W“ kennzeichnet die schon oben beschriebene Wochenmischprobe, „Potsdam“ die am gleichen Ort monatlich entnommene Stichprobe. An den weiteren, o.g. Orten wurden monatlich Stichproben entnommen, da dort keine Automaten zur Verfügung standen. Die höchsten Konzentrationen sind in Potsdam, also quasi im Abstrom von Berlin messbar. So wurden für Diclofenac z.B. 0,16 µg/l, für Bezafibrat 0,13 µg/l in der Stichprobe gemessen. Dabei gibt es nur geringfügige Unterschiede zwischen dem Median in der Misch- und der Stichprobe. Wie gut zu erkennen, nehmen die Konzentrationen bis zur Messstelle bei Plaue ab und erreichen dort z.B. für Diclofenac und Clofibrinsäure die niedrigsten Werte von 0,01 bzw. 0,02 µg/l.

Anschließend ist ein geringfügiger Anstieg zu erkennen, so dass der höchste Wert am Ende der Fließstrecke 0,04 µg/l für Bezafibrat beträgt. Deutlich höhere Konzentrationen konnten dagegen für die Metabolite und auch für den Wirkstoff Phenazon ermittelt werden, wie in der Abbildung 4 zu sehen ist. Ist die Dynamik mit der in Abbildung 3 vergleichbar, so liegen die Konzentrationen mit 0,95 µg/l AAP, 0,65 µg/l FAP oder 0,21 µg/l Phenazon in Potsdam deutlich höher. Selbst bei Plauen, nach 71 km Fließstrecke, werden noch 0,3 µg/l AAP und 0,22 µg/l FAP gemessen. 41 km weiter sind die Konzentrationen für AAP und FAP fast unverändert hoch. Mit 0,32 µg/l ist die Konzentration des Metaboliten AAP achtmal höher als die des Wirkstoffes Bezafibrat. Abbildung 5 verdeutlicht diesen Sachverhalt. Die 90- und 10-Perzentilwerte und der Median der beiden Metabolite AAP und FAP werden gemeinsam mit denen der Wirkstoffe Phenazon, Diclofenac und Bezafibrat dargestellt. Entlang der gesamten Fließstrecke liegen die 90-Perzentil- und Medianwerte sowie auch die meisten 10-Perzentilwerte beider Metabolite oberhalb der 90-Perzentilwerte der drei Wirkstoffe. Lediglich an der Messstelle Plaua gibt es eine Überschneidung der gemessenen Konzentrationsbereiche von Phenazon und FAP.

Der Anstieg der Konzentrationen hinter der Messstelle Plaua ist auf die Einleitung des gereinigten Abwassers der Kläranlagen Pritzerbe, Brandenburg-Briest, hinter Milow auf die Einleitung der Kläranlagen Bützer, Heidefeld, Premnitz und Rathenow-Nord [6] zurückzuführen, für die insgesamt 108.900 Einwohnerwerte² für die Ausbaustufe angegeben wurden.

Verursacht werden die höheren Metabolitenkonzentrationen in den Oberflächengewässern bereits bei der Einleitung mit dem aufbereiteten Abwasser. Abbildung 6 zeigt den Konzentrationsverlauf in 79 Wochenmischproben [2], die jeweils aus 24-Stunden Mischproben in der Zeit vom 6. September 1999 bis zum 31. Dezember 2000 aus dem Ablauf der Oberflächenwasseraufbereitungsanlage (OWA) Tegel hergestellt wurden, die das gereinigte Abwasser des Klärwerkes Schönerlinde aufnimmt. AAP und FAP konnten im Ablauf mit Konzentrationen von 1,5 bis 4,8 µg/l bzw. von 0,79 bis 6,5 µg/l bestimmt werden, die des Wirkstoffes Phenazon liegen dagegen während des gesamten Zeitraumes unterhalb von 0,6 µg/l.

Diese höheren Metabolitenkonzentrationen können sich als Einträge in dem zur Trinkwassergewinnung genutzten Rohwasser bemerkbar machen, wenn das Verfahren der Uferfiltration angewandt wird, wie in Abbildung 7 gezeigt wird [2]. Messstellen, die sich zwischen einem Rohwasserbrunnen und dem Tegeler See mit einer Fließstrecke von ca. 115 m befinden, wurden vom April 1999 bis Dezember 2000 monatlich beprobt. Abgebildet werden die Mittelwerte der Konzentrationen der beprobten Messstellen und des Rohwasserbrunnens für AAP und FAP sowie die gemessenen Konzentrationen im Tegeler See. Von links nach rechts lässt sich somit der Weg vom Oberflächenwasser zum Rohwasserbrunnen (Brunnen 13) verfolgen. Bei einer Fließzeit vom Ufer bis zum Brunnen von ca. 5 bis 8 Monaten, und einem Uferfiltratanteil im Brunnen mit 72 bis 84% nehmen die Konzentrationen der beiden Metamizolmetabolite während der Uferfiltration zwar ab, sind jedoch auch im Rohwasser mit bis zu 0,1 µg/l FAP bestimmbar.

² Einwohnerwert (EW) ist ein Maß für die Belastung des Abwassers mit organisch abbaubaren Stoffen gemessen als BSB₅, das angibt, welcher Einwohnerzahl dieser Belastung entspricht.

Dass die Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen mit den Verkaufsmengen korrelieren, zeigt Tabelle 1. Metamizol wurde 2001 in deutlich höheren Mengen verkauft als die weiteren hier betrachteten Wirkstoffe. In der Zeit von 1997 bis 2003 haben sich die Verkaufsmengen von Metamizol fast verdoppelt [7, 8, 9], so dass die Befunde der beiden Hauptmetabolite in den Berliner Oberflächengewässern nicht überraschen sollten.

Fazit:

Die Untersuchung entlang der 110 km langen Fließstrecke hat deutlich gemacht, dass polare Arzneimittelmetabolite zu berücksichtigen sind, da sich sonst ein unrealistisches Gesamtbild ergeben kann, wenn Gewässerexpositionen in Folge bestimmungsgemäßer Anwendung von Arzneimitteln betrachtet werden. Während die Wirkstoffkonzentrationen in der Havel deutlich abnehmen, wenn diese das Ballungszentrum Berlin verlassen, sind auch noch 110 km hinter Berlin vergleichsweise hohe Metabolitenkonzentrationen von bis zu 0,41 µg/l (90-Perzentil) bestimmbar. Eine Ausnahme stellt der Wirkstoff Phenazon dar, der im Vergleich zu den weiteren vorkommenden Wirkstoffen Konzentrationen von 0,18 µg/l (90-Perzentil) erreicht, damit aber auch deutlich unterhalb der Metabolitenkonzentrationen liegt. Entlang der Fließstrecke findet eine geringfügige aber erkennbare „Nachspeisung“ der Wirkstoffe und Metabolite durch Einleitung gereinigten Abwassers statt. Insgesamt hat sich auch hier gezeigt, dass die Konzentrationsverhältnisse in der Havel bei entsprechenden Stoffeigenschaften die Verkaufszahlen gut abbilden. Angesichts der weiterhin ansteigenden Metamizolverkaufsmengen werden diese Metabolite auch zukünftig in Gewässern und insbesondere in Grundwasserleitern mit Kontakt zu Oberflächengewässern nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass sogenannte Altarzneimittel, für die eine Prüfung ihres Umweltverhaltens im Rahmen der Zulassung bisher nicht vorgeschrieben ist, auch 110 km nach Einleitung in Oberflächengewässern auftreten, die bei Anwendung der aktuellen Version des Prüfleitfadens für neue Humanpharmaka eine weitergehende Prüfung auslösen würden. Auch wenn die Rohwasserkonzentrationen in Folge von Arzneimittelbelastungen von Oberflächengewässern nach derzeitigem Kenntnisstand humantoxikologisch nicht relevant sind, sollte der Aspekt der Trinkwasserhygiene schon aus Vorsorgegründen nicht vernachlässigt werden [10, 11].

Danksagung

Wir bedanken uns beim Landesumweltamt Brandenburg für die Durchführung der Probenahme, Herrn Dipl. Biolog. Lutz Höhne für die Bereitstellung von Daten und die Diskussion und der Fahrbereitschaft des Umweltbundesamtes für den Probentransport.

Literatur

- [1] BWB-Berliner Wasserbetriebe: Homepage im Internet. <http://www.bwb.de>
- [2] Schmidt, R. u. Brockmeyer, R.: Vorkommen und Verhalten von Expektorantien, Analgetika, Xylometazolin und deren Metabolite in Gewässern und bei der Uferfiltration. *Vom Wasser*, 98, 27-54 (2002).
- [3] Heberer, Th., K. Reddersen und A. Michelinski: From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. *Water Sci. Technol.*, 46, 81-88 (2002).
- [4] Reddersen, K., Th. Heberer, U. Dünnebier: Identification of Phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere*, 49, 539-544 (2002).

- [5] Heberer, Th., M. Adam: Transport and Attenuation of Pharmaceutical Residues during artificial groundwater replenishment. *Environ. Chem.* 1, 22-25 (2004).
- [6] Schriftliche Mitteilung von Herrn Dipl. Bio. Lutz Höhne, LUA Brandenburg, 2004.
- [7] Schwabe, U. u. Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2002 - Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2002.
- [8] Schwabe, U. u. Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2003 - Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003.
- [9] Institut für Medizinische Statistik, IMS Health AG, Frankfurt/M., F+F-Vorhaben FKZ 200 67 401 UBA FG IV 1.2.
- [10] Dieter, H.H. und R. Schmidt: Ästhetik und Akzeptanz des aufbereiteten Wassers, in: Jose, L., Graßl, H., Hupfer, P., Menzel, L. und Schönewiese, Ch.-D. (Hrsg.) Warnsignal Klima: Genug Wasser für alle? Wissenschaftliche Fakten. Wissenschaftliche Auswertungen, Hamburg 2004.
- [11] R. Schmidt: Arzneimittel im Wasser in: Grohmann, A., U. Hässelbarth, W. Schwerdtfeger: Die Trinkwasserverordnung. Einführung und Erläuterungen für Wasserversorgungsunternehmen und Überwachungsbehörden. Berlin, Erich Schmidt Verlag, 2003.

Arzneimittel in Wasser/Sediment- Systemen

Löffler, D.¹, Meller, M.², Römbke J.², Ternes, T.¹

¹Bundesanstalt für Gewässerkunde (BFG), Am Mainzer Tor 1, 56068 Koblenz

²ECT Ökotoxikologie GmbH, Böttgerstr. 2-14, 65439 Flörsheim
e-mail: Loeffler@bafg.de

Zusammenfassung

Eine Auswahl von zehn Pharmaka und Pharmakametaboliten wurde während eines Zeitraums von 100 Tagen in Wasser/Sediment Laborsystemen untersucht. Die ¹⁴C-markierten Testsubstanzen Diazepam, Ibuprofen, Iopromid und Paracetamol wurden durch Radio-DC bestimmt, wogegen die unmarkierten Substanzen Carbamazepin, 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin, Clofibrinsäure, 2-Hydroxy-ibuprofen, Ivermectin und Oxazepam mittels LC-Tandem MS detektiert wurden.

Da *Carbamazepin*, *Diazepam* und *Clofibrinsäure* im Wasser/Sediment-System eine hohe Persistenz zeigten, liegt eine geringe Abbaubarkeit in natürlichen Oberflächengewässern nahe. Dagegen wurden *Oxazepam* und *10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin* während des Testverlaufs zu mehr als 50 % eliminiert. Für diese beiden Substanzen kann daher von einer prinzipiellen obgleich geringen Abbaubarkeit in Oberflächengewässern ausgegangen werden. Das Kontrastmittel *Iopromid* wurde im Versuchszeitraum vollständig in mehrere stabile Transformationsprodukte umgewandelt. Die Entstehung dieser Transformationsprodukte wurde ebenfalls in ergänzenden Bodensäulenversuchen beobachtet; d.h. diese können unter sehr verschiedenen Umweltbedingungen gebildet werden. Die Konzentrationen von *Ivermectin* und *Paracetamol* in der Wasserphase der Testsysteme nahmen sehr schnell ab, wobei jedoch *Paracetamol* in großem Umfang nicht extrahierbare Rückstände bildete. Eine schnelle Elimination aus der Wasserphase aquatischer Systeme ist für beide Substanzen zu erwarten. Das Analgetikum *Ibuprofen* und sein Humanmetabolit *2-Hydroxy-ibuprofen* wurden im Testsystem ebenfalls schnell eliminiert, was eine leichte Abbaubarkeit dieser Substanzen in natürlichen Oberflächengewässern erwarten lässt. Für *Diazepam*, *Oxazepam*, *Carbamazepin* und *Ivermectin* muss, wegen ihrer Affinität zum Sediment, von einer potenziellen Akkumulierbarkeit in natürlichen Sedimenten ausgegangen werden.

Von den zehn hier getesteten Arzneimitteln und Arzneimittelmetaboliten wurden mehr als die Hälfte, ähnlich wie bei vergleichbaren Tests mit anderen Umweltchemikalien, z.B. Pestiziden, als hoch persistent oder sogar nicht abbaubar eingestuft. Ein Umweltrisiko durch Arzneimittelnrückstände in aquatischen Systemen kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Einleitung

Große Arzneimittelmengen gelangen nach ihrer Anwendung in das Abwasser und erreichen, da sie durch die Abwasseraufbereitung häufig nur partiell eliminiert werden, die aquatische Umwelt. Trotz des intensiven Einsatzes von Pharmaka in der modernen Medizin ist relativ wenig über ihr Vorkommen und Verhalten in natürlichen Gewässer/Sediment-Systemen bekannt.

Um Aufschluß über Fate und Verteilung von zehn ausgewählten Pharmaka und Human-metaboliten in den aquatischen Umweltkompartimenten zu erhalten, wurden diese Substanzen in Wasser/Sediment-Testsystemen über eine Versuchsdauer von 100 Tagen, angelehnt an OECD Guideline 308, untersucht. In der Studie wurden sowohl ^{14}C -markierte (Diazepam, Ibuprofen, Iopromid, Paracetamol) wie auch nicht markierte Pharmaka und Metaboliten (Carbamazepin, 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin, Clofibrinsäure, Oxazepam, 2-Hydroxy-ibuprofen, Ivermectin) eingesetzt.

Aufbau des Testsystems

Für die Untersuchungen wurden Wasser und weitgehend aerobes Sediment aus dem Unterlauf des Wickerbaches bei Flörsheim (Hessen) entnommen. In jedes Testgefäß wurden 200 g Sediment und 300 ml Wasser eingefüllt und nach einer Equilibrierungsphase das zu betrachtende Pharmakon in die Wasserphase appliziert. Das im Testsystem verwendete Wasser und Sediment wurde wie unten angegeben charakterisiert.

Charakteristika von verwendetem Wasser und Sediment

Parameter	Sediment	Parameter	Water
PH	7.7	pH	8.5
Redoxpotential (mV)	269	Redoxpotential (mV)	382
C _{org} (% Trockenmasse)	1.4	TOC (mg C · L ⁻¹)	4.7
Organic matter (% dry weight)	2.4	Sauerstoffkonzentration (mg · L ⁻¹)	7.8
Mikrobielle Biomasse (µg C · g ⁻¹ Trockenmasse)	41	Nitrat (mg · L ⁻¹)	6.2
Wassergehalt (%)	20	Phosphat (mg · L ⁻¹)	0.9
Ton (%)	9.9	Wasserhärte (ppm CaCO ₃)	222
Schluff (%)	12.6	Leitfähigkeit (µS · cm ⁻¹)	515
Sand (%)	77.5		
Bodentyp	Lehmiger Sand		

Aufgesetzte Kalkfallen (Abbildung 1) ermöglichten den Gasaustausch mit der Umgebung, während (^{14}C -)Kohlendioxid aufgefangen wurde. Die Probenahme erfolgte destruktiv zum Zeitpunkt der Applikation, nach 6 h, 1 d, 2 d, 7 d, 14 d, 28 d, 56 d und 100 d aus jeweils 2 parallelen Testgefäßen.



Abbildung 1 : Anordnung der Testgefäße während des Untersuchungszeitraumes

Analytik

In den Experimenten mit ^{14}C -markierten Substanzen wurden der Gesamtgehalt an Radioaktivität in der Wasserphase und im Sediment nach Verbrennung via LSC – *liquid scintillation counting* bestimmt. Das in den Kalkfallen enthaltene CO_2 wurde nach dem Überführen in die flüssige Phase durch LSC-Messung bestimmt. Eine Identifizierung der enthaltenen Radioaktivität erfolgte für die Wasserphase durch Lyophilisierung bzw. Extraktion, Dünnschichtchromatographie und Vermessen der Kieselgelplatten mit einem DC-Platten-Radio-Scanner.

Für die Analytik der nicht markierten Substanzen wurde die Wasserphase mittels Festphasenextraktion angereichert, eluiert, zur Trocknung eingengt und anschließend via LC-Tandem MS quantifiziert. Die Sedimente wurden zunächst extrahiert, anschließend einer Festphasenanreicherung als clean-up Schritt unterworfen und dann durch LC-Tandem MS quantifiziert.

Bewertung der Ergebnisse

Die Bewertung der Ergebnisse folgte dem Ansatz von Beek et al. 2001, wobei als wesentliche Parameter für die Persistenzklassifizierung einer Substanz in Wasser/Sediment Systemen die Halbwertszeit der Substanz, deren Mineralisierungsumfang und der Umfang der Bildung gebundener Rückstände nach 100 Tagen berücksichtigt wurden. Die Persistenz der untersuchten Substanzen wurde jeweils einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

a) niedrige Persistenz b) moderate Persistenz c) hohe Persistenz d) nicht abbaubar.

Im Gegensatz zu radioaktiv markierten Testsubstanzen kann bei der Elimination nicht-markierter Substanzen in der Regel nicht zwischen Transformation,

Mineralisierung und der Bildung gebundener Rückstände differenziert werden. Daher kann eine Bewertung gemäß Beek meist nur für radioaktiv markierte Substanzen erhalten werden. Da für eine Reihe der ausgewählten Substanzen keine radioaktiv markierten Standards verfügbar waren, wurde in diesen Fällen eine vorläufige Bewertung aufgrund der vorhandenen Datenlage vorgenommen.

Das Verhalten der einzelnen untersuchten Substanzen in den Testsystemen war stark heterogen. Während für einige Pharmaka Halbwertszeiten < 10 Tagen beobachtet wurden, lagen die Halbwertszeiten für 4 der untersuchten Substanzen deutlich über einem Jahr. Es zeigte sich, dass die selektierten Pharmaka einen breiten Bereich hinsichtlich ihrer Polarität überspannten, was sich in ihrem Dissoziations- und Verteilungsverhalten zeigte. Für einige Substanzen muss von einer potentiellen Akkumulierbarkeit in Sedimenten ausgegangen werden. Die Verwendung von ^{14}C -markierten Analyten erlaubte die Verfolgung der Bildung von Transformationsprodukten, gebundenen Rückständen und Mineralisierungsprodukten.

Die Abschätzung der Persistenz der untersuchten Pharmaka ergab, dass die Hälfte dieser als hoch persistent bzw. nicht abbaubar eingestuft wurden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Prüfung des Umweltverhaltens von bereits zugelassenen – sowie neu zuzulassenden Arzneimitteln.

Abschwemmung von Veterinärpharmaka von Ackerland und Weide

– Das Runoff-Projekt –

Robert Kreuzig

Institut für Ökologische Chemie und Abfallanalytik
Technische Universität Braunschweig, Hagenring 30, D-38106 Braunschweig
e-m@il: r.kreuzig@tu-bs.de, <http://www.oekochemie.tu-bs.de>

1. Einträge von Veterinärpharmaka in die Umwelt

In der konventionellen Landwirtschaft ist mit der Massentierhaltung ein intensiver Einsatz von Veterinärpharmaka verbunden. Nach Verabreichung werden diese von den Nutztieren als unveränderte Ausgangsverbindungen bzw. Phase I- und Phase II-Metaboliten wieder ausgeschieden und gelangen damit in feste und flüssige Wirtschaftsdünger. Während der Lagerung der Dünger bis zur Ausbringung auf landwirtschaftlichen Nutzflächen unterliegen die Veterinärpharmaka durch Abbau und Sorption bedingten Alterungsprozessen. Aus der stoffspezifischen Persistenz und Bioverfügbarkeit ergibt sich schließlich die Umweltrelevanz der mit der Ausbringung kontaminierter Gülle verbundenen Einträge in Acker- und Grünlandböden. Dort treten wiederum Abbau und Sorption als konzentrationsbestimmende Prozesse auf, die über Persistenz und Mobilität der Pharmaka-Rückstände in Böden und damit über deren Einträge ins Grundwasser nach Versickerung oder in Oberflächengewässer nach Oberflächenabfluß (Runoff) entscheiden.

Der nach Starkregenereignissen von $\geq 10 \text{ mm d}^{-1}$ auftretende Oberflächenabfluß von Ackerflächen mit Hangneigungen $\geq 2 \text{ %}$ wurde bereits in den 90er Jahren als diffuser Eintragspfad für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe (PSM) in Oberflächengewässer identifiziert [1-4]. Emissionsfaktoren für polarere PSM, wie z.B. Herbizide, wurden mit 0.4-2 % beziffert [5], während für die stärker an die Bodenmatrix sorbierten Insektizide Fenvalerat und Parathion Austräge von 0.01 bzw. 0.07 % gefunden wurden [6]. Da auch mit kontaminierten Wirtschaftsdüngern in Böden eingetragene Veterinärpharmaka zu einer Belastung von Oberflächengewässern führen können, wurden im vom Umweltbundesamt³ geförderten "Runoff-Projekt" das Abflussverhalten von Veterinärpharmaka nach Gülleausbringung und Beregnung untersucht, um so eine erste Datenbasis für die Abschätzung des potentiellen Risikos einer Oberflächenwasser-Kontamination durch Runoff zu erarbeiten.

2. Forschungsziele und Strategie

Das experimentelle Design der Testplot-Serien zum Runoff von Veterinärpharmaka orientierte sich prinzipiell an Studien, die bereits früher für PSM-Wirkstoffe durchgeführt wurden [7]. Besondere Berücksichtigung in den 3 Testplot-Serien im Oktober 2002, April 2003 und September 2003 fand allerdings zum einen der für Veterinärpharmaka charakteristische Eintragspfad durch die Ausbringung

³ Untersuchungen zum Abflußverhalten von Veterinärpharmaka bei Ausbringung von Gülle auf Ackerland und Weide (FKZ 20267435, 2002-2004)

kontaminierter Gülle. Zum anderen sieht die Düngeverordnung auf Ackerflächen eine zur Ausbringung zeitnahe Einarbeitung der Gülle in den Boden vor [8], so dass eine praxisübliche Bodenbearbeitung mit dem Grubber der Beregnung vorangestellt wurde. Die Gülleausbringung fiel in die Zeitfenster von Herbst- und Frühljahrsausbringung. Damit spielten hier auch jahreszeitliche Unterschiede in Witterung und Bodenzustand als wichtige Einflussgrößen für den Oberflächenabfluss hinein, die sich in der Variationsbreite der Runoff-bedingten Veterinärpharmaka-Austräge dieser 3 Testplot-Serien widerspiegeln.

Tab. 1: Untersuchungsgebiet und Bodeneigenschaften

Gebiet	Adenstedt AD-A	Adenstedt AD-G
Landschaft	Ambergau	Ambergau
Standort	Acker	Grünland
Bodentyp	Parabraunerde	Parabraunerde
Bodenart	schluffiger Ton	schluffiger Ton
Sand [%]	5.0	2.1
Schluff [%]	55.5	59.4
Ton [%]	38.5	38.5
C _{org} [%]	1.6	3.0
pH (CaCl ₂)	6.9	4.5
Inklination [%]	7.7-9.2	9.0

Untersuchungsgebiet und Einrichtung der Testplots

Erste Grundvoraussetzung war die Auswahl eines Runoff-gefährdeten Standortes. Dieser wurde bei Adenstedt, in der Landschaft Ambergau im südwestlichen Harzvorland, Niedersachsen, in einer Entfernung von ca. 70 km zu Braunschweig gelegen, gefunden. Dort befinden sich Acker- und Grünlandflächen in einer Nord/Süd-ausgerichteten Catena mit Hangneigungen von 2-10 %. Das Runoff-Risiko wird durch die hier anstehenden schluffigen Tonböden, deren Eigenschaften in **Tab. 1** aufgelistet sind, verstärkt.

Auf Acker- und Grünlandflächen mit Hangneigungen von 7.7 % bis 9.2 % wurden Testplots für die 3 Serien eingerichtet. Die Plotgröße wurde mit Leitblechen auf ca. 4 x 2 m² begrenzt. Für die Simulation der Starkregenereignisse wurde ein Parzellen-Schwenkdüsenregner verwendet (**Abb. 1**), mit dem eine Beregnungsintensität von 50 mm h⁻¹ für 2 h realisiert wurde. Das für Niederschläge in der Region Essen mit 17 mm angegebene 10-Jahresmittel wurde in diesen Testplot-Serien bereits nach 20 min-Beregnung erreicht [9], so dass neben diesem "worst case-Szenario" am Ende der Intensivberegnung auch die Gesamtausträge ermittelt wurden und damit das potentielle Runoff-Risiko abgeschätzt werden konnte.

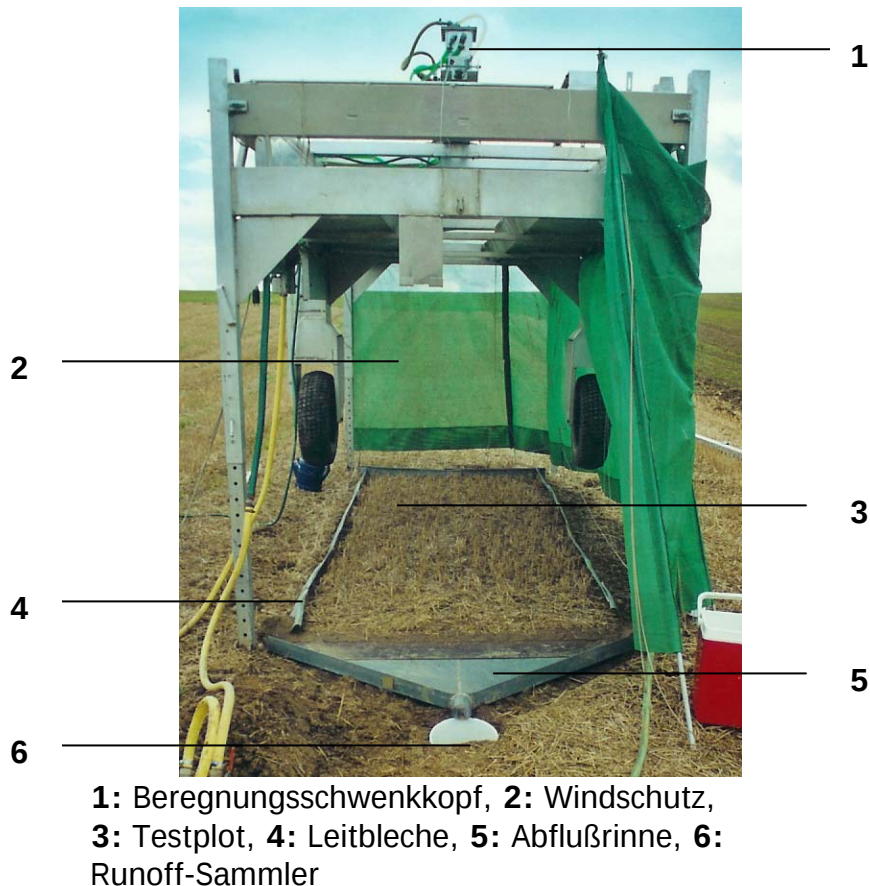


Abb. 1: Schwenkdüsenregner für Testplot-Studien

Durchführung der Testplot-Serien

Als Leitsubstanzen wurden die strukturanalogen Sulfonamide Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Sulfadimidin, die Benzimidazole Flubendazol und Fenbendazol sowie das Makrolid-Antiparasitikum Ivermectin ausgewählt. Der Herstellung der Testgülle gingen Laborbatchexperimente voraus, in denen die Stabilität der Leitsubstanzen während der Güllelagerung über 102 Tage getestet wurde. In diesen Stabilitätstests wurden die Leitsubstanzen bevorzugt als ^{14}C -markierte Radiotracer eingesetzt, um den Verbleib der Leitsubstanzen unter Berücksichtigung von Mineralisation (MIN) sowie Bildung extrahierbarer (ER) und nicht-extrahierbarer Rückstände (NER) bilanzieren zu können.

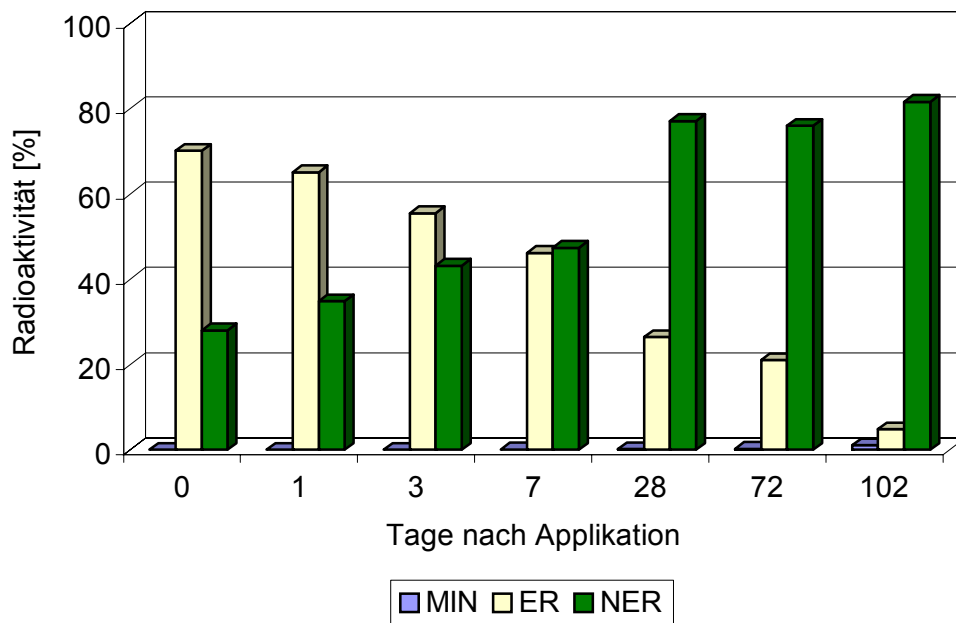


Abb. 2: Stabilitätstest für ^{14}C -Sulfadiazin in Rindergülle

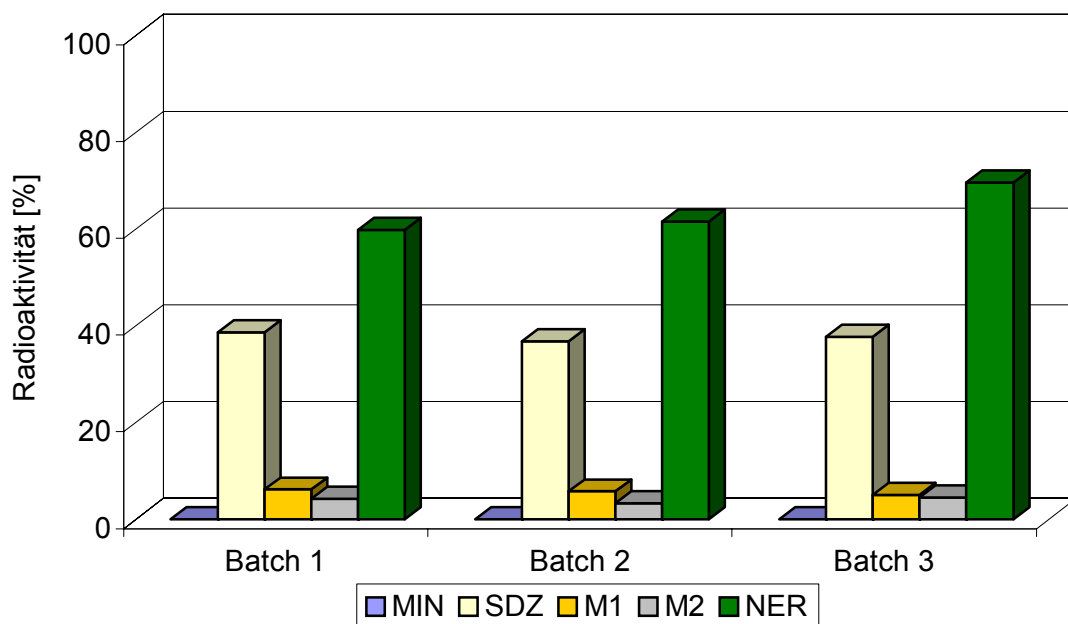


Abb. 3: Stabilität von ^{14}C -Sulfadiazin in Rindergülle nach 7-tägiger Alterung

Als Beispiel ist in **Abb. 2** der Stabilitätstest für ^{14}C -Sulfadiazin (SDZ) dargestellt [10], aus dem anhand des Auftretens nicht-extrahierbarer Rückstände die Affinität des Sulfonamides zur Güllematrix auffällt. Ebenfalls auffällig ist, dass für dieses Sulfonamid die durch die Mineralisation bedingte ^{14}C -Kohlendioxid-Freisetzung eine völlig untergeordnete Bedeutung spielt. Die ebenfalls untersuchten Antiparasitika liegen dagegen bis zum Testende in der extrahierbaren Fraktion überwiegend als unveränderte Ausgangsverbindungen vor. Aus Gründen der Praktikabilität

konzentrierte sich die Herstellung der Testgülle, die dann in Laborbatchexperimenten zu Abbau und Sorption der Leitsubstanzen eingesetzt wurde, auf die Alterung der Rückstände nach 7-tägiger Inkubation. Wie **Abb. 3** ausweist, liegt ^{14}C -Sulfadiazin in diesen Proben neben gebildeten Metaboliten (M1, M2) und nicht-extrahierbaren Rückständen mit ca. 35 % als unveränderte Ausgangsverbindung vor.

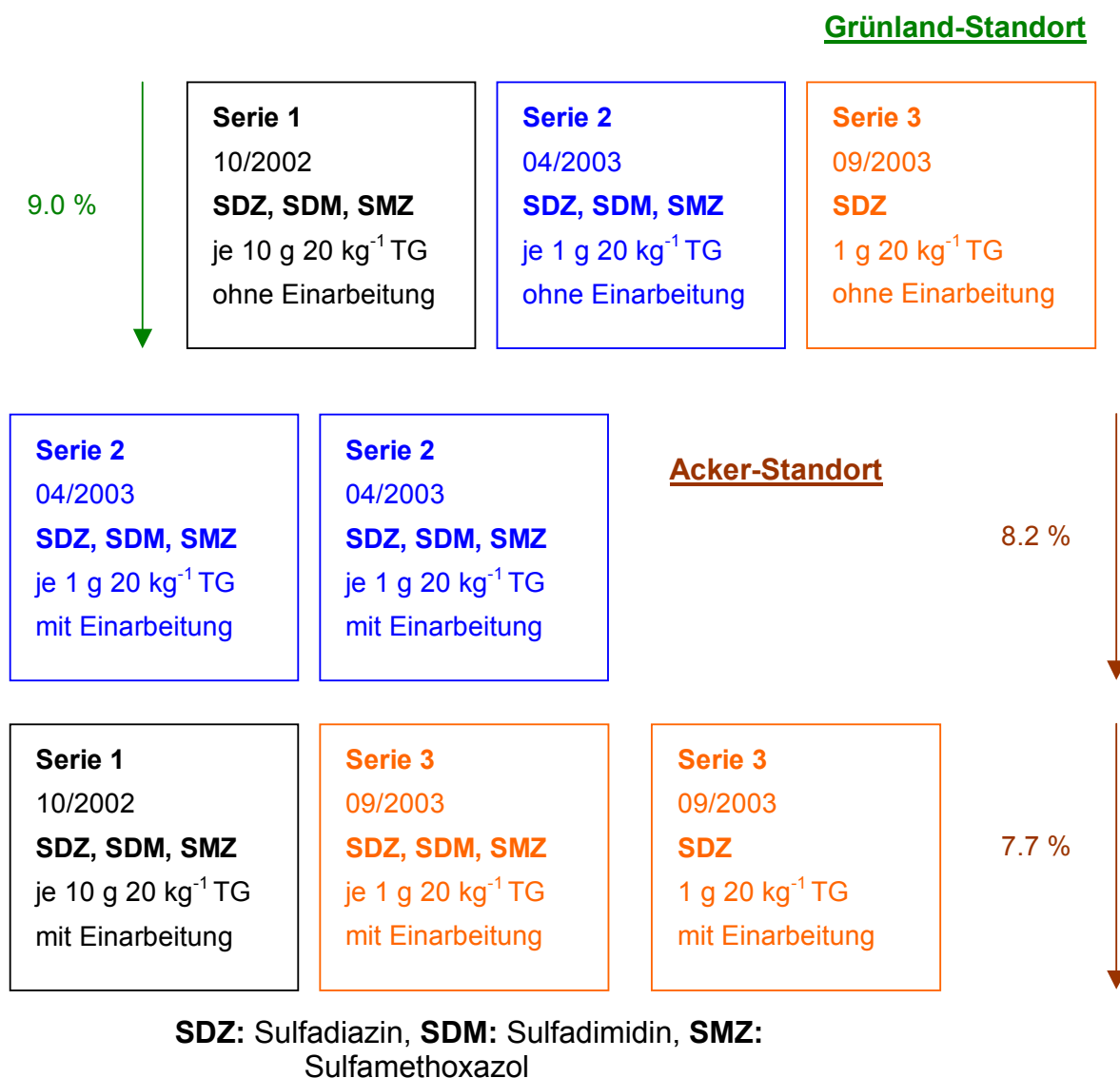


Abb. 4: Testplot-Serien für Sulfonamide auf Acker- und Grünland mit Testgülle-Applikation und Berechnung

In Kenntnis der Ergebnisse aus diesen Stabilitätstests wurde dann auch die Testgülle für die Testplot-Serien präpariert. Die Aufwandmenge von 20 kg Gülle für die einzelnen Testplots, in der die Anfangskonzentration der einzelnen Veterinärpharmaka zum Zeitpunkt der Gülle-Ausbringung rückstandsanalytisch kontrolliert wurde (**Tab. 2**), repräsentierte 50 % der gemäß Düngeverordnung [8] festgelegten maximalen Stickstoffmenge von 170 kg N ha⁻¹ a⁻¹. Während in Serie 1 die Veterinärpharmaka in einer Konzentration von 10 g 20 kg⁻¹ Gülle dotiert wurden, lagen sie in Serie 2 und 3 nur noch bei 1 g 20 kg⁻¹ Gülle vor, woraus sich ohne Berücksichtigung der Rückstandsalterung während der Güllelage eine

anfängliche Kontamination der Bodenoberfläche von 125 mg m^{-2} errechnet [11]. Dieser Wert entsprach den Anfangskonzentrationen von 150 und 120 $\text{mg Sulfonamid m}^{-2}$, die auch in Freilandexperimenten von Burckhardt et al. [12] bzw. Boxall et al. [13] eingestellt wurden. Einen Überblick über das Design der Testplot-Serien gibt **Abb. 4** exemplarisch für die Sulfonamide. Aus dieser geht auch noch einmal deutlich hervor, dass die auf den Ackerplots ausgebrachte Gülle vor der Beregnung entsprechend der landwirtschaftlichen Praxis mit dem Grubber auf 15 cm Bodentiefe eingearbeitet wurde.

In den 2-stündigen Beregnungsperioden wurden die Runoff-Suspensionen in 5-10 min-Intervallen gesammelt, um die Austräge der Pharmaka-Rückstände in einer hohen Zeitauflösung erfassen und um in Bezug auf die jeweiligen Niederschlagsmengen zwischen aktuellen und potentiellen Runoff-Austrägen differenzieren zu können. Die Gesamtvolumina der aufgefangenen Boden/Gülle/Wasser-Suspensionen und die sedimentierbaren Anteile wurden bestimmt. Gesondert abgefüllte Aliquote wurden später durch Zentrifugation und Filtration in wässrige Phase und suspendiertes Material getrennt und rückstandsanalytisch untersucht [10,11].

3. Runoff-Austräge nach Gülleausbringung und Beregnung

Aus den 3 Testplot-Serien ließen sich für Runoff-bedingte Austräge deutlich unterschiedliche Tendenzen ablesen, in denen sich auch jahreszeitlich und standortspezifisch bedingte Einflüsse widerspiegeln. Mit 106-252 L wurden höchste Abflußvolumina der Runoff-Suspensionen von den Graslandplots ermittelt, während diese von den Ackerplots 36-130 L betrugen. In **Tab. 2** werden die für die an beiden Standorten untersuchten Sulfonamide ermittelten Ergebnisse am Ende der Intensivberegnung dargestellt. Eine detaillierte Diskussion des Versuchsdesigns und der Ergebnisse ist bei Kreuzig und Höltge und Kreuzig et al. zu finden [10,11]. Entsprechend der ermittelten Abflussvolumina werden die höchsten Sulfonamid-Austräge mit 13-28 % auch von den Graslandplots gefunden, während sich diese von den Ackerplots nur auf 0.1-2.5 % beliefen. Diese Differenzen sind auf die Beschaffenheit der jeweiligen Bodenoberfläche zu Beginn der Beregnung zurückzuführen. Auf der verdichteten Grasnarbe des Grünlandes überwog der Oberflächenabfluss die Infiltration des Beregnungswassers, so dass die nicht eingearbeitete Gülle unmittelbar oberflächlich abgeschwemmt wurde. Aufgrund der Bodenbearbeitung auf den Ackerplots wurde eine höhere Infiltration ermöglicht und der Austrag der Veterinärpharmaka-Rückstände durch die Vermischung mit dem Boden vermindert. Die Differenzierung zwischen Emissionen mit der wässrigen und der partikulären Phase verdeutlichen, dass die Sulfonamide überwiegend mit dem Wasser ausgetragen werden, während die ebenfalls untersuchten Benzimidazole bei insgesamt niedrigeren Emissionen in höheren Konzentrationen im suspendierten Bodenmaterial vorlagen. Ivermectin nahm eine Mittelstellung ein. Bereits bei den Abflussvolumina aufgetretene Abweichungen der Ergebnisse von Serie zu Serie, aber auch zwischen parallel bearbeiteten Testplots, zeigen sich auch in den Sulfonamid-Austrägen und spiegeln damit die jahreszeitlichen und standortspezifischen Einflüsse wieder.

Tab. 2: Runoff- und Sulfonamid-Austräge nach Testgülle-Applikation und Berechnung

	Serie 1		Serie 2			Serie 3		
Testplot	Acker ^a	Grün-land	Acker ^b Plot 1	Acker ^b Plot 2	Grün-land	Acker ^b Plot 1	Acker ^b plot 2	Grün-land
Inklination [%]	7.7	9.0	8.2	8.2	9.0	7.7	7.7	9.0
Rückstände: [g 20 kg ⁻¹ TG]								
Sulfadiazin	4	4	0.5	0.4	0.2	0.9	0.8	0.4
Sulfadimidin	7	4	0.7	0.4	0.4	1.0	---	---
Sulfamethoxazol	5	5	0.6	0.3	0.3	1.0	---	---
Abfluß [L]	36	181	73	66	252	99	128	106
Wasser: [%]								
Sulfadiazin	1.2	17.9	2.5	0.1	27.6	0.1	0.2	14.4
Sulfadimidin	0.8	27.4	1.2	0.2	15.8	0.1	---	---
Sulfamethoxazol	0.9	15.5	1.6	0.2	13.3	0.1	---	---
Sediment [g]	112	83	406	301	64	386	206	491
Sediment: [%]								
Sulfadiazin	0.004	0.04	0.003	0.003	0.002	nd	nd	0.02
Sulfadimidin	0.003	0.05	0.003	0.005	0.001	nd	---	---
Sulfamethoxazol	0.002	0.03	0.003	0.006	0.001	nd	---	---

^a Weizenstoppel, ^b Grubberfurche, ---: nicht appliziert, nd: nicht detektiert, TG: Testgülle

Aus der zeitlich aufgelösten Betrachtung der Sulfonamid-Austräge lassen sich weitere relevante Unterschiede für die Abschätzung des Runoff-Risikos ableiten. In Abb. 5 sind die Austragskurven für einen Ackerplot aus Serie 2 illustriert. Hier wird ganz deutlich, dass erst in der zweiten Hälfte der Berechnungsperiode der Abfluss und damit auch die Sulfonamid-Austräge signifikant ansteigen und zum Versuchsende höchste Werte erreichen. Damit sind diese eher ein Resultat der Intensivberegnung, als dass diese unmittelbar ein umweltrelevantes Runoff-Risiko darstellen.

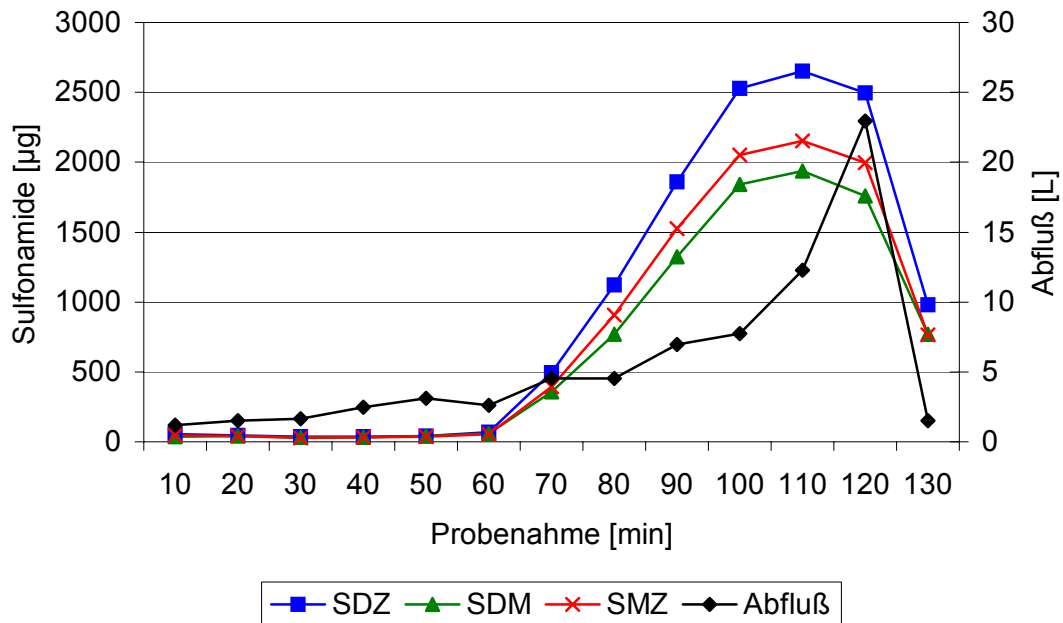


Abb. 5: Runoff von Sulfonamiden vom Acker-Standort nach Testgülle-Applikation und Beregnung (Serie 2, Plot 1)

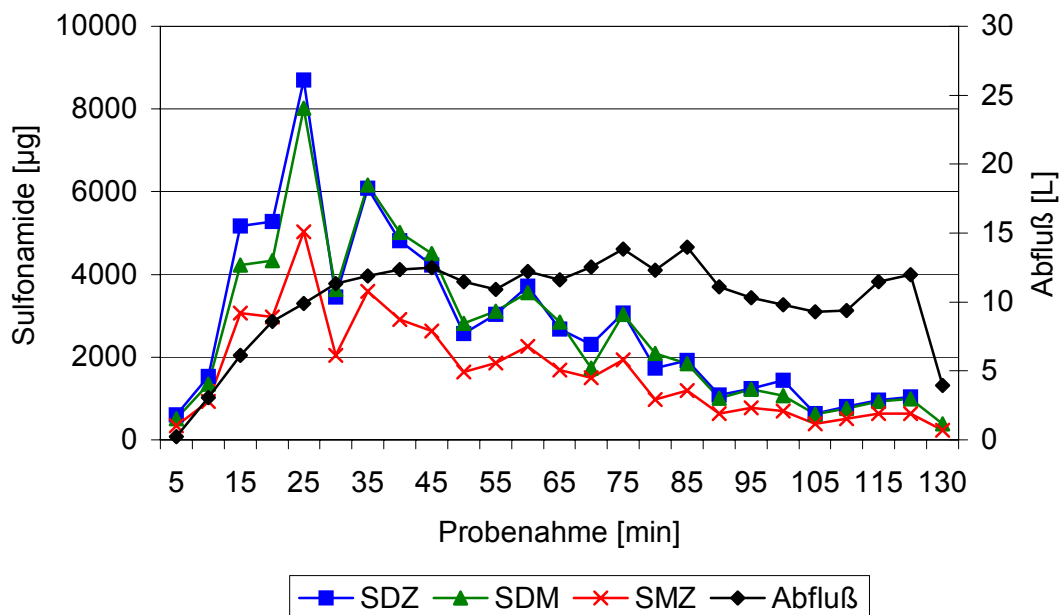


Abb. 6: Runoff von Sulfonamiden vom Grünland-Standort nach Testgülle-Applikation und Beregnung (Serie 2)

Eine andere Situation ergibt sich für die Austräge vom Grünland (Abb. 6). Hier ist mit einsetzender Beregnung ein rascher Austrag der Sulfonamide zu verzeichnen. Bereits in den ersten 20 min werden so durchschnittlich 4 % der anfänglich mit der Testgülle applizierten Sulfonamide abgeschwemmt. Setzt damit unmittelbar nach der Ausbringung mit

Sulfonamiden kontaminierter Gülle ein Starkregenereignis ein, ist von Grünlandflächen ein Runoff-Risiko mit der einhergehenden Kontamination von Oberflächengewässern gegeben. Im Gegensatz zu den Sulfonamiden waren die Austräge der untersuchten Antiparasitika für eine detaillierte Betrachtung der Abflusskurven zu gering.

4. Rückstände von Veterinärpharmaka in Boden

Die Testplot-Serien wurden neben der Ermittlung des Abflussverhaltens von Veterinärpharmaka auch dazu genutzt, Abbau und Verlagerung der eingesetzten Leitsubstanzen in Böden unter Freilandbedingungen zu untersuchen. Für die Sulfonamide zeigte sich, dass die Konzentrationen in der 0-15 cm-Schicht bereits nach der Beregnung abnahmen. Nach wenigen Tagen konnten die Sulfonamide nicht mehr oberhalb der Bestimmungsgrenze von $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ Boden bestimmt werden (Abb. 7). Ein anderes Bild zeigten hier die Antiparasitika, die bis zum Ende des Beprobungszeitraumes in Konzentrationen um $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ Boden vorlagen.

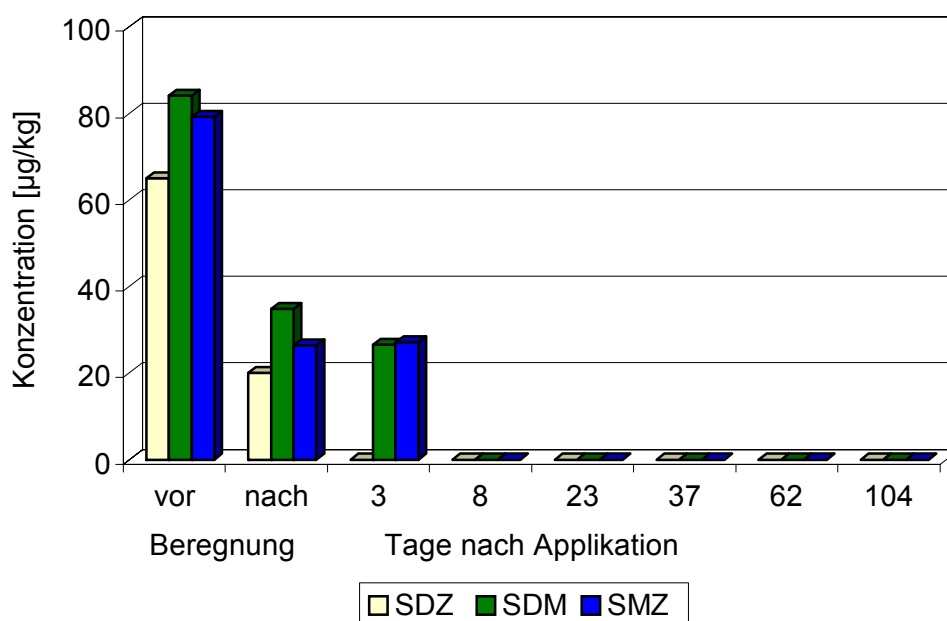


Abb. 7: Sulfonamide in Boden (0-15 cm) nach Testgülle-Applikation und Beregnung (Serie 2, Plot 1)

Wie die Analysen der bis zu 90 cm-Bodentiefe entnommenen Proben zeigten, ist die Konzentrationsabnahme der Sulfonamide nicht auf ihre Verlagerung zurückzuführen, was Kreuzig und Hölte auch in Laborlysimeter-Studien belegen konnten [10]. Die Ergebnisse aus den Testplot-Serien stehen damit im Einklang mit denen aus den Laborbatchexperimenten zum mikrobiellen Abbau von ^{14}C -Sulfadiazin in schluffigem Ton. Aus **Abb. 8** geht deutlich hervor, dass ^{14}C -Sulfadiazin nach Testgülle-Applikation eine hohe Affinität zur Bodenmatrix auszeichnet, die zur sofortigen Bildung nicht-extrahierbarer Rückstände führt. Damit entzieht sich Sulfadiazin dem rückstandsanalytischen Nachweis in den Freilandproben.

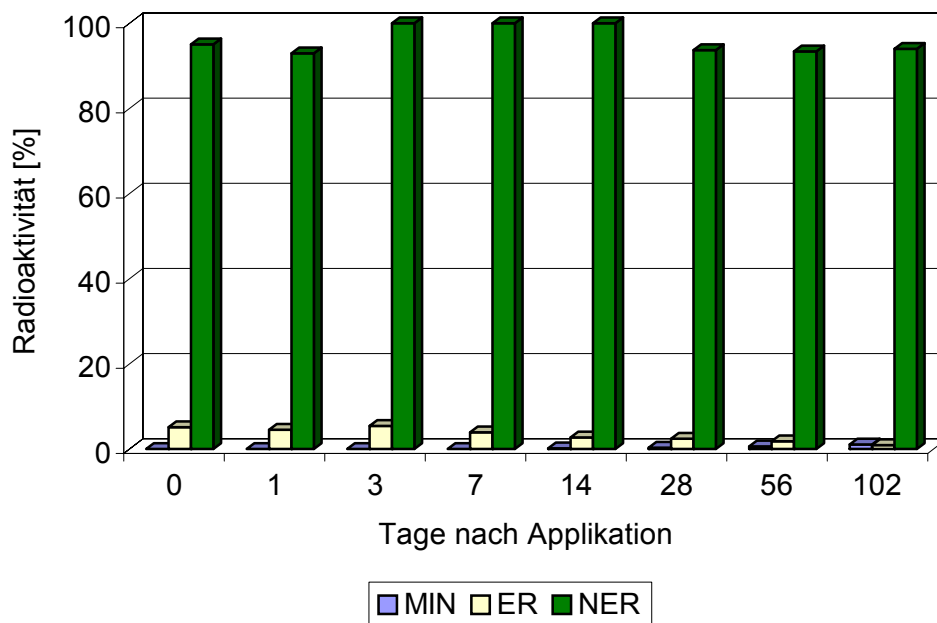


Abb. 8: Mikrobieller Abbau von ^{14}C -Sulfadiazin in schluffigem Ton nach Testgülle-Applikation

5. Folgerungen zum Runoff-Risiko

Die durchgeführten Testplot-Serien zeigen deutlich auf, dass das Abflussverhalten von Veterinärpharmaka von einer Reihe verschiedener Parameter beeinflusst wird. Wie auch bei den Pflanzenschutzmitteln spielen hier Substanzeigenschaften wie Persistenz und Polarität eine wichtige Rolle. Darüber hinaus zeichnen sich aber Unterschiede zwischen Pflanzenschutzmitteln und Veterinärpharmaka ab. So werden letztere grundsätzlich über kontaminierte Gülle in Böden eingetragen, die dann auf Ackerflächen zeitnah zur Ausbringung in den Boden einzuarbeiten ist. Hieraus resultieren unterschiedliche Austragssituationen für Acker- und Grünlandflächen. Aufgrund der durch die verdichtete Grasnarbe verminderten Infiltration von Regenwasser kann Gülle mit direkt nach der Ausbringung einsetzendem Starkregen abgeschwemmt werden und zu Einträgen von Veterinärpharmaka in Oberflächengewässer führen. Entsprechendes gilt für Ackerflächen, wenn der Regen noch vor der Bodenbearbeitung einsetzt. Danach wird die Infiltration durch die Bodenbearbeitung erhöht und das Runoff-Risiko herabgesetzt.

Danksagung

dem Umweltbundesamt für die Forschungsförderung des "Runoff-Projektes" (FKZ 20267435), meinem Team "Rückstandsanalytik" des Institutes für Ökologische Chemie und Abfallanalytik, meinen Projektpartnern von der AG Limnologie und Ökotoxikologie des Zoologischen Institutes, beide TU Braunschweig, und J. Brunotte vom Institut für Betriebstechnik und Bauforschung, Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig.

Literaturverzeichnis

1. Flury M (1996): Experimental evidence of transport of pesticides through field soils. – A review. *J Environ Qual* 25: 25-45.
2. Blanchard PE, Lerch RN (2000): Watershed vulnerability to losses of agricultural chemicals: interactions of chemistry, hydrology and land-use. *Environ Sci Technol* 34: 3515-3222.
3. Schulz R, Liess M (1999): A field study of the effects of agriculturally derived insecticide input on stream macroinvertebrates dynamics. *Aquat Toxicol* 46:155-176.
4. Bischoff, G (2002): Monitoring von Terbithylazin in Oberflächengewässern an abschwemmgefährdeten Maisfeldern zur Überprüfung der Wirksamkeit von Abstandsaufgaben. Standorte in Norddeutschland. *Mitt Biol Bundesanst Land- Forstwirtschaft*, 390, 370-371.
5. Pussemier L, Beernaerts S (1999): SEPTWA95: A system for the estimation of pesticide emissions to surface and groundwater. In Mohaupt V, Bach M, Kerzmar, S, eds, *Pesticide emissions into water bodies. – Modeling and Measure*. UBA Texte 85/99, ISSN 0722-186X, Umweltbundesamt, Berlin, Germany, 30-38.
6. Liess M, Schulz R, Liess MH-D, Rother B, Kreuzig R (1999): Determination of insecticide contamination in agricultural headwater streams. *Water Res*, 33, 239-247.
7. Kördel W, Klöppel H (1994): Erfassung des Runoff bei der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln. Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben FKZ 12605087, Umweltbundesamt, Berlin, Deutschland.
8. Kluge G, Embert G (1996): *Das Düngemittelrecht*. Landwirtschaftsverlag GmbH, Münster-Hiltrup, Deutschland.
9. EXPOSIT (2004): http://www.bba.de/ap/ap_psm/exposit/exposit.htm.
10. Kreuzig R, Hölte S (2004): Investigations on the fate of sulfadiazine in soil – Laboratory experiments and test plot studies. *Environ Toxicol Chem* (in Druck).
11. Kreuzig R, Hölte S, Brunotte J, Berenzen N, Wogram J, Schulz R (2004): Test plot experiments on runoff of sulfonamides from manured soils after sprinkler irrigation. *Environ Toxicol Chem* (in Druck).
12. Burkhardt M, Stamm C, Waul C, Singer H, Müller S (2003): Transport behaviour of sulfonamides and tracers after manure application on sloped grassland. *Proceedings*, Envirpharma Conference, April 14-16, 2003, Lyon, France. p 26.
13. Boxall ABA, Blackwall P, Cavallo R, Kay P, Tolls J (2002): The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicol Lett*, 131, 19-28.

Verhalten von Antibiotika in Testsystemen und Kläranlagen⁴

Klaus Kümmerer

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg,
e-mail: Klaus.Kuemmerer@uniklinik-freiburg.de

Einleitung

In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden vereinzelt Befunde zum Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt publiziert. Dabei handelt es sich zum einen vor allem um Lipidsenker, wie beispielsweise Clofibrat, aber auch anlässlich der Einführung der Antibabypille um Hormone, d. h. in diesem Fall 17- α -Ethinylestradiol (Kümmerer 2004). Mitte der 80er Jahre erschien dann von Richardson und Bowron (1985) eine relativ ausführliche Studie, die sich mit dem Austrag von Arzneimitteln aus Kläranlagen und ihrer biologischen Abbaubarkeit beschäftigte.

Eine große Aufmerksamkeit erfuhr das Thema Arzneimittel und somit auch Antibiotika in der Umwelt dann ab Mitte der 90er Jahre durch die Arbeit mehrerer Arbeitsgruppen in Deutschland sowie dann auch im europäischen Rahmen. Konzentrierten sich die meisten Arbeiten zunächst auf leicht nachzuweisende und von der Menge her einigermaßen bedeutende Wirkstoffe, wie beispielsweise Lipidsenker, Betablocker oder Schmerzmittel sowie besonders gefährliche Stoffe, zum Beispiel Zytostatika, so wurden später systematischere Ansätze gewählt, bei denen nicht nur der Nachweis der Stoffe, sondern auch deren Verhalten, wie z. B. ihre Abbaubarkeit und ihre Wirkung auf Organismen in der Umwelt betrachtet wurde. Nicht zuletzt wegen der Frage nach dem Resistenzbildungspotential gelangten so auch Antibiotika, zunächst insbesondere in der aquatischen Umwelt, in das Blickfeld des Interesses. Es konnten Antibiotika im Zulauf und Ablauf von Kläranlagen nachgewiesen werden (Hirsch et al. 1999). Dies ist zwischenzeitlich weltweit der Fall, wie viele Studien aus Deutschland, Italien, der Schweiz, den USA, wie auch den Niederlanden und anderen Ländern zeigen (Giger et al. 2003, Färber 2002, Kolpin et al. 2002, Sacher et al. 2001, Hamscher et al. 2002, Zuccato et al. 2001)⁵.

Neben dem chemischen und fotochemischen Abbau sowie der Adsorption ist die biologische Abbaubarkeit von in die Umwelt eingetragenen Substanzen von großer Bedeutung für die Elimination dieser Stoffe in der Umwelt und damit letztlich auch für die Expositions- und Risikoabschätzung. Da die übliche biologische Abwasserreinigung auf dem mikrobiologischen Abbau von in Gewässern unerwünschten oder gar schädlichen Stoffen beruht, ist daher für eine Beurteilung der aus Krankenhäusern, anderen medizinischen Einrichtungen, Haushalten und der Tierhaltung in die Umwelt eingetragenen Stoffe die Prüfung ihrer (biologischen)

4: Soweit im folgenden nicht explizit Literaturangaben gemacht wurden, handelt es sich um Ergebnisse aus dem Forschungsvorhaben „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 (F&E-Vorhaben 298 63 722), das bearbeitet wurde von: Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg, ECT Ökotoxikologie GmbH, Universität Dortmund, Lehrstuhl für Computergestützte Statistik, Hydrotox GmbH, DVGW-Technologiezentrum Wasser (TZW), Vermicon AG (Kümmerer et al. 2003)

⁵ Zum Verbrauch von Antibiotika, s. Beiträge von Alexy und von Schneiderei, diesem Band

Abbaubarkeit ein wesentliches Element neben der Erfassung toxischer Effekte auf Wasserorganismen und Bakterien der Abwasserreinigung. Eine Elimination durch Adsorption z.B. an Belebtschlamm ist wegen einer dadurch möglichen Anreicherung der Wirkstoffe von Interesse. Dabei ist jedoch meist ungeklärt, welcher Anteil der sorbierten Stoffmengen bioverfügbar ist.

Antibiotika sind relativ komplexe Moleküle

Antibiotika stellen eine Gruppe von Wirkstoffen aus unterschiedlichsten chemischen Klassen dar, die im Vergleich zu den in der Umwelt üblicherweise vorkommenden synthetischen Stoffen oft eine komplexere Struktur mit unterschiedlichen chemischen Gruppen innerhalb desselben Moleküls aufweisen (z.B. β -Laktame, Fluorchinolone, Tetrazykline, Macrolide, Sulfonamide). Die komplexe Struktur spiegelt sich auch in der Variabilität des Umweltverhaltens (z.B. Sorption und Wasserlöslichkeit) wider. So können einige dieser Wirkstoffmoleküle je nach pH-Wert neutral, kationisch, anionisch oder zwitterionisch sein (Cunningham 2004). Ciprofloxacin hat sowohl saure als auch basische funktionelle Gruppen (Säure-konstanten $pK_{s1,2} = 6,16$ und $8,63$). Bei einem pH- Wert von $7,04$, dem isoelektrischen Punkt, ist das Molekül insgesamt ungeladen, es trägt aber sowohl eine positive als auch eine negative Ladung.

Abiotische Elimination

Abiotische Elimination von Antibiotika wird vor allem für die β -Laktame diskutiert. Amoxicillin beispielsweise ist das in der Humanmedizin am häufigsten eingesetzte Antibiotikum in Deutschland. Die jährliche Verbrauchsmenge liegt bei etwa 125 t/a (Kümmerer und Henninger 2003). Dennoch wurde dieser Wirkstoff in Kläranlagenzu- und -abläufen wie auch andere β -Laktame bisher nur selten und, im Vergleich zur verbrauchten bzw. ausgeschiedenen und ins Abwasser eingetragenen Menge, in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (Färber et. al. 2004). Ein Einzelbefund für Amoxicillin in einem Oberflächengewässer im Schwarzwald wurde von Lange et al. (2001) berichtet. Die Hydrolyse zunächst erscheint als plausibelste Art des Abbaus von Amoxicillin in der Umwelt. Allerdings ist beispielsweise Amoxicillin im pH-Bereich zwischen 4 und 7 relativ stabil. Anstelle der basekatalysierten Ringöffnung durch das Hydroxylion können in der Umwelt auch andere Nukleophile durch Angriff am Carbonylkohlenstoff des β -Lactamrings zu dessen Öffnung beitragen. Neben der reinen chemischen Ringöffnung der β -Lactam-Antibiotika scheint die enzymatische Hydrolyse durch β -Lactamasen ein zweiter wichtiger Mechanismus bei der Eliminierung von Amoxicillin aus Umweltproben zu sein. Die Bildung von β -Lactamasen ist der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber β -Lactam-Antibiotika. Die Effektivität der β -Lactamasen wird deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass ein einziges β -Lactamase-Molekül etwa 103 Penicillinmoleküle pro Sekunde hydrolysiert (Walsh 2000). Von Fluorchinolonen und Tetrazyklinen ist bekannt, dass sie photolytisch abgebaut werden können (Burhenne et al. 1997, Lunestad et al. 1995, Oka et al. 1989). Eine photolytische Abbaubarkeit wird auch von Sulfonamiden berichtet (Boree et al. 2004). Da weder im Abwasserrohr noch in der Kläranlage ein Lichtzutritt in nennenswertem Umfang möglich ist, überrascht es nicht, dass Wirkstoffe aus diesen Stoffgruppen regelmäßig im Zulauf und Ablauf von Kläranlagen nachgewiesen werden können. Für diese beiden Stoffgruppen ist auch eine Elimination durch Sorption an den Belebtschlamm in größerem Umfang zu beachten. Die Substanzen Sulfamethoxazol, Trimethoprim

und Vancomycin erwiesen sich als foto- und thermostabil ($t_{1/2} > 1$ Jahr). Die Halbwertszeiten bei 15°C und Dunkelheit (Belebungsbecken einer Kläranlage) bewegten sich bei Amoxicillin, Benzylpenicillin, Ceftriaxon, Cefuroxim, Chlortetracyclin, Metronidazol und Tetracyclin zwischen $t_{1/2} = 132$ d (Amoxicillin) und 11 d (Ceftriaxon). Bei Metronidazol und Tetracyclin wurde zusätzlich eine Lichtempfindlichkeit festgestellt. Dies spielt allerdings im Abwasser und Kläranlagen aufgrund der Lichtundurchlässigkeit des Mediums nur eine untergeordnete Rolle. Eine Halbwertszeit von mehreren Tagen ist in Kläranlagen als kritisch zu betrachten, da damit ein Eintrag des Stoffes in Gewässer sowie eine weitere Verbreitung möglich ist. Allerdings ist eine Halbwertszeit von einigen Tagen in terrestrischen Testsystemen oder Böden aufgrund der geringen Wanderungsgeschwindigkeit weniger kritisch anzusehen.

Biotischer Abbau

Die in standardisierten Testverfahren der OECD und der ISO vergebenen Stoffkonzentrationen sind um mehrere Größenordnungen höher als die in der Umwelt vorkommenden Antibiotikakonzentrationen. Die Tests wurden in verschiedenen Konzentrationsbereichen durchgeführt, einerseits in dem standardmäßig vorgesehen Konzentrationsbereich des jeweiligen Tests, andererseits im Konzentrationsbereich $\mu\text{g/L}$, um Kenntnisse über die Abhängigkeit der biologischen Abbaubarkeit von der eingesetzten Antibiotikakonzentration und den Wirkungen auf die Bakterienpopulation zu erhalten. Neben den test spezifischen Abbauparametern wurde die Primärelimination mittels LC-MS verfolgt. Von den 18 untersuchten Antibiotika war lediglich Benzylpenicillin (Penicillin G) im Closed Bottle Test (OECD 301D) in geringem Umfang abbaubar (Alexy et al. 2004). Richardson und Bowron (1985) untersuchten in nicht standardisierten Tests Ampicillin, Erythromycin, Metronidazol, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin und Tetracyclin auf deren Abbaubarkeit während der Abwasserbehandlung und stuften alle untersuchten Antibiotika mit Ausnahme von Ampicillin als nicht abbaubar ein. In Studien von Al-Ahmad et al. (1999) und Kümmerer et al. (2000) zeigten Ciprofloxacin, Ofloxacin und Sulfamethoxazol im Closed Bottle Test keinerlei Abbau. Für Cefotiam, Meropenem, Metronidazol und Penicillin G wurden Abbauraten zwischen 5 - 36% ermittelt. Damit sind alle bisher untersuchten Antibiotika als nicht biologisch leicht abbaubar einzustufen.

Bzgl. der Primärelimination traten im Konzentrationsbereich von 2-130 $\mu\text{g/l}$ sehr große Schwankungen auf, da einige Substanzen schlecht löslich sind und außerdem die Handhabung des Testes nicht für so geringe Konzentrationen gedacht ist (s. OECD 301D : 1992). Trotzdem konnte eine vollständige Primärelimination von Benzylpenicillin und Nystatin nach 28 Tagen festgestellt werden (Tab. 1, Abb. 1). Im Bereich von 2-6 mg/l wurden Benzylpenicillin und Chlortetracyclin nach 28 Tagen vollständig eliminiert, was auch mit den Ergebnissen im niedrigen Konzentrationsbereich vergleichbar ist. Amoxicillin wurde zu 92% eliminiert, weiter gefolgt von Cefuroxim (77%), Tetracyclin (73%), Vancomycin (50%), Ceftriaxon (30%) und Ofloxacin (7,5%). Die Substanzen Sulfamethoxazol und Trimethoprim erwiesen sich in den 28 Tagen als völlig stabil (Abb. 1).

Tab. 4: Prozentuelle biologische Abbaurate nach 14 und 28 Tagen (Closed Bottle Test)

Nr.	Substanz	[mg/l]	Abbau [%] *)	
			14 Tage	28 Tage
1.	Amoxicillin	3,27	3	5
2.	Benzylpenicillin	3,01	21	27
3.	Ceftriaxon	5,32	1	3
4.	Cefuroxim	4,80	-3	-1
5.	Chlortetracyclin	3,65	-1	1
6.	Clarithromycin	2,43	-3	0
7.	Clindamycin	3,07	-2	3
8.	Erythromycin	2,46	-3	-3
9.	Gentamycin	3,05	-3	-3
10.	Imipenem	3,47	-2	1
11.	Metronidazol	5,95	0	1
12.	Monensin	2,35	4	1
13.	Nystatin	2,56	-1	4
14.	Ofloxacin	3,05	0	-1
15.	Sulfamethoxazol	3,76	2	4
16.	Tetracyclin	3,09	-4	2
17.	Trimethoprim	3,25	2	4
18.	Vancomycin	3,55	2	-4

*) Ein Abbau von $\pm 5\%$ ist in mikrobiologischen Testsystemen natürliche Schwankung.

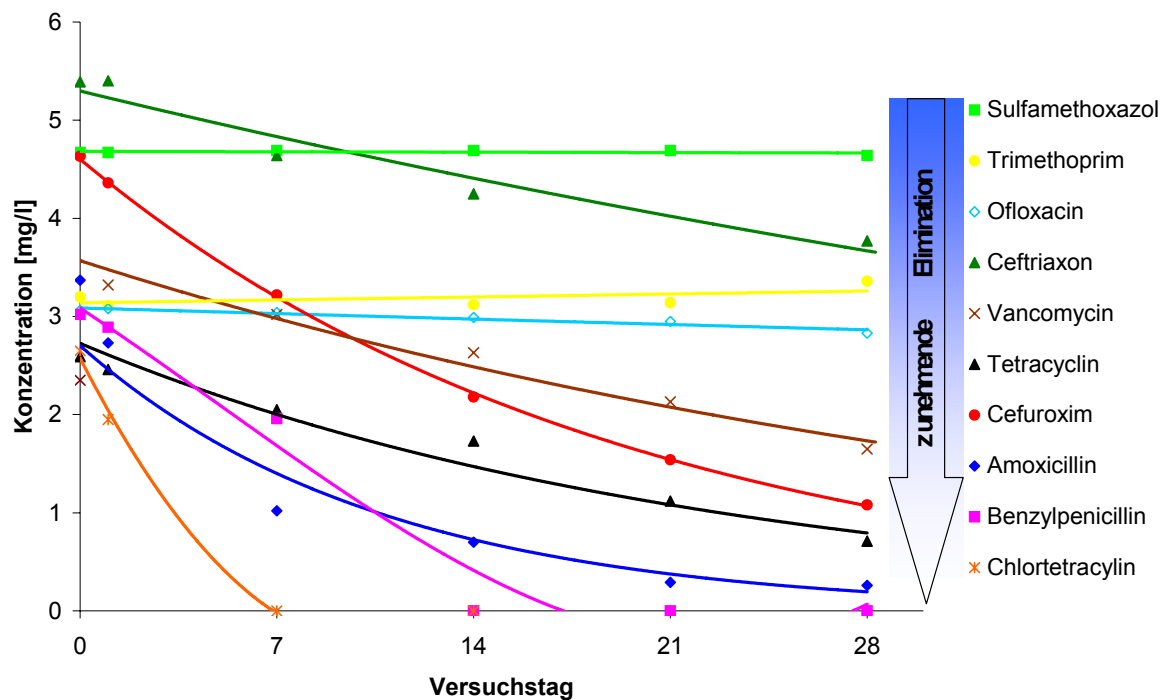


Abb. 2: Primärelimination von Antibiotika im CBT (Konzentrationsbereich 2-6 mg/l)

Chlortetracyclin und Tetracyclin wurden vollständig bzw. zu 75% eliminiert. Fjelde et al. (1993) dokumentierten einen fotochemischen Abbau von Oxytetracyclin in Meerwasser, indem die Substanzen in Quarzgläsern 20 Tage lang dem Tageslicht ausgesetzt wurden. Auch nach Lieferantenangaben (Sigma-Aldrich, Steinheim) sind Chlortetracyclin, Tetracyclin und Nystatin lichtempfindlich, so dass die beobachtete Elimination für einen abiotischen Abbau spricht. Eine Primärelimination wurde auch bei Vancomycin festgestellt. Es ist anzunehmen, dass die Elimination von 50% im Testansatz entweder durch Adsorption an Gefäß- und Bakterienzellwände zustande kam oder durch abiotische Prozesse, welche ohne meßbaren Sauerstoffverbrauch abgelaufen sind, da die Substanz als foto- bzw. thermostabil eingestuft wird. Die Substanzen Sulfamethoxazol und Trimethoprim erwiesen sich in den 28 Tagen als stabil.

Im Screeningtest (als Kombinationstest von Sturm- und Zahn-Wellens-Test durchgeführt) mit Benzylpenicillin, Ceftriaxon, Nystatin, Metronidazol, Amoxicillin, Erythromycin, Gentamycin, Tetracyclin und Vancomycin erwies sich allein Benzylpenicillin unter den Versuchsbedingungen als endabbaubar. Der Abbau zu CO_2 wurde durch die DOC-Elimination bestätigt. Von den übrigen Antibiotika können nur Amoxicillin sowie (mit Einschränkung) Imipenem als inhärent abbaubar bezeichnet werden. Wie auch beim anaeroben Abbautest (s.u.) zeigen alle untersuchten Wirkstoffe im niedrigen Konzentrationsbereich mindestens eine partielle Eliminierung. Die β -Lactam-Antibiotika Amoxicillin und Cefuroxim sowie die zur Stoffklasse der Tetracycline gehörenden Wirkstoffe Tetracyclin und Chlortetracyclin werden auch in den abiotischen Ansätzen vollständig eliminiert. Auch die übrigen getesteten Wirkstoffe wurden in den abiotischen Kontrollen teilweise oder vollständig eliminiert. Dies bedeutet, dass der beobachtete Abbau aller Testsubstanzen zu einem großen Anteil auf abiotischem Weg erfolgt.

Für Stoffe, die durch Sorption an den Belebtschlamm aus dem Abwasser eliminiert werden, ist auch die anaerobe Abbaubarkeit von Interesse. Innerhalb des

Versuchszeitraumes von rd. 60 Tagen wurde keines der untersuchten Antibiotika nennenswert anaerob abgebaut. Lediglich Benzylpenicillin zeigte nach einer lag-Phase von 40 Tagen eine gewisse Abbaubarkeit, die jedoch in ein Plateau von rd. 20% Abbau mündete. Für die zusätzlichen, mit Kupfersulfat vergifteten Adsorptionskontrollen wurde erwartungsgemäß mit Ausnahme von Benzylpenicillin kein signifikanter Endabbau anhand der Faulgasproduktion beobachtet und plausible DOC-Eliminationen von 0% (Vancomycin) bis 58% (Gentamycin) bestimmt.

Tab. 5: Anaerobe Abbaubarkeit von Antibiotika in Anlehnung an EN ISO 11734

Substanz	Endabbau Faulgas [%]	Endabbau inkl. IC [%]	DOC-Elimi- nation [%]	Bemerkungen
Amoxicillin	6	- 2	21	In Hemmkontrolle deutlich längere lag-Phase (40 d)
Benzylpenicillin (Penicillin G)	19	19	50	In Hemmkontrolle deutlich längere lag-Phase (40 d)
Chlortetracyclin	-23	-34	27	Hemmung in Hemmkontrolle
Gentamycin	-6	-8	61	Hemmung in Hemmkontrolle
Monensin	-42	-54	60	Hemmung in Hemmkontrolle
Nystatin	5	6	54	Keine Hemmung
Ofloxacin	-5	-8	16	Hemmung in Hemmkontrolle
Sulfamethoxazol	2	-2	-2	Hemmkontrolle nicht auffallend
Vancomycin	-10	-13	-3	Hemmung in Hemmkontrolle

Es zeigte sich, dass bei einigen Antibiotika deutliche Effekte in den Hemmkontrollen zu beobachten waren, die teilweise (Amoxicillin, Benzylpenicillin) nicht in den anaeroben Hemmtests vorhergesagt wurden. Für Chlortetracyclin, Gentamycin, Monensin und Ofloxacin lagen die EC₅₀-Werte im anaeroben Hemmtest zwischen 39% und 88%, so dass eine Hemmwirkung erwartet werden konnte. Es war jedoch vermutet worden, dass sich diese eher in einer Verzögerung, nicht jedoch in einer vollständigen Unterdrückung des anaeroben Abbaus bemerkbar macht.

Somit kann die anaerobe Abbaubarkeit lediglich für Nystatin und Sulfamethoxazol, die keine Hemmwirkung - allerdings auch keinen anaeroben Abbau - zeigten, vorausgesagt werden. In den anaeroben Abbautests im niedrigen Konzentrationsbereich waren die Wirkstoffe Clarithromycin, Clindamycin, Erythromycin und Trimethoprim bis zum Versuchsende nach 49 Tagen noch nicht vollständig abgebaut.

Bei Versuchen mit Modellkläranlagen konnte im Ablauf nur noch eine vernachlässigbar geringe Menge an Amoxicillin nachgewiesen werden. Die Ergebnisse wurden durch die Messungen in den kommunalen Kläranlagen (s.u.) bestätigt. Das Antibiotikum gehört zur Gruppe der Cephalosporine. Im Zulauf der Modellkläranlage wurde die Substanz im Rahmen der Standardabweichung quantitativ wiedergefunden. Im Ablauf der Modellkläranlage wurde Cefuroxim,

ebenfalls ein β -Laktam im Mittel zu 21% gefunden. Im Belebtschlamm konnte Cefuroxim mit der sauren Extraktion wie erwartet nicht nachgewiesen werden. In den Abläufen waren nahezu keine Tetracycline nachweisbar. Eine Adsorption von Tetracyclinen an Belebtschlamm ist möglich. Im Belebtschlamm wurden 250 $\mu\text{g/kg}$ TS Clindamycin gefunden. Die Konzentrationswerte im Ablauf der Modellkläranlagen lassen auf eine Stabilität und Persistenz von Clindamycin in der Umwelt schließen. Im Belebtschlamm wurde ein Gehalt von 390 $\mu\text{g/kg}$ an Erythromycin A bestimmt. Wegen der leichten Umwandlung von Erythromycin A zu Dehydrato-Erythromycin A (Volmer und Hui 1998), ist eine exakte Quantifizierung nur möglich, wenn in den Kalibrierproben und in den zu analysierenden realen Proben das gleiche Verhältnis zwischen beiden Formen vorliegt. Ist dies in individuellen Proben nicht der Fall, so kann dies zu größeren Quantifizierungsungenauigkeiten führen. Eine unabhängige Überprüfung ist nicht möglich, da beide Formen nicht einzeln in stabiler Form erhältlich sind. Diese möglichen Quantifizierungsungenauigkeiten drücken sich in der vergleichsweise großen Standardabweichung in den Ablaufproben aus. Trotz dieser Quantifizierungsungenauigkeiten wird Erythromycin A bzw. sein Abbauprodukt Dehydrato-Erythromycin A im Zu- und Ablauf der Modellkläranlage in der erwarteten Größenordnung wiedergefunden, was die Persistenz dieser beiden Formen belegt. Metronidazol erwies sich im Modellkläranlagenversuch als nahezu stabil. Am Belebtschlamm adsorbierten während des Versuches 2800 $\mu\text{g/kg}$ TS Ofloxacin. Im Kläranlagensimulationsversuch mit Sulfamethoxazol war eine deutliche Elimination der Prüfsubstanz zu erkennen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu weiteren Untersuchungen zur abiotischen und biotischen Abbaubarkeit der Prüfsubstanz, bei denen Sulfamethoxazol als stabil eingestuft wurde. Eine Adsorption an Belebtschlamm findet teilweise statt.

Der Abbau von ^{14}C -markierten Antibiotika (Benzylpenicillin, Trimethoprim, Ceftriaxon) wurde bei umweltrelevanten, niedrigen Konzentrationen in einer Laborkläranlage geprüft. Nach Ablauf der Testphase wurden 24,8% des Benzylpenicillin zu $^{14}\text{CO}_2$ abgebaut, während Trimethoprim (0%) und Ceftriaxon (0,4%) nicht mineralisiert wurden (Junker et al. 2003). Die durchschnittliche Wiederfindungsrate betrug bei Benzylpenicillin 98,4%, bei Trimethoprim 94,8% und bei Ceftriaxon 99,7% der zudosierten Radioaktivität. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich die Substanzen unterschiedlich im Belebtschlamm verhalten. Ob es sich hierbei um eine Adsorption der Testsubstanz oder um einen Einbau in die Schlammbiomasse handelt, bleibt unklar. Die stoffspezifische Analytik hat im Fall von Trimethoprim gezeigt, dass es sich bei der im Ablauf der Anlage nachgewiesenen Radioaktivität um Trimethoprim handelt. Metabolite wurden nicht nachgewiesen. 60-90% der Radioaktivität verließen die Laborkläranlage über den Ablauf. Geht man davon aus, dass die gemessene Radioaktivität im Ablauf als unveränderte Testsubstanz vorliegt, so könnten ca. 60-90% der Antibiotika die Kläranlagen passieren und in die Oberflächengewässer gelangen. Die Wiederfindungsrate lag in allen drei Versuchen über 94%. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Anteile an Testsubstanz im Belebtschlamm verbleiben und somit die Antibiotikakonzentrationen im Belebtschlamm über eine längere Zeit stark ansteigen können.

Elimination in kommunalen Kläranlagen

Die Zulaufkonzentrationen der unterschiedlichen Antibiotika liegen meist im Bereich von unter 1 $\mu\text{g/L}$, oft sind die Konzentrationen der Sulfonamide am höchsten. Die

meisten Wirkstoffe, die in den Kläranlagenzu- und -abläufen unserer Untersuchungen gefunden wurden, werden auch von anderen Autoren berichtet (Hirsch et al. 1999, Giger et al. 2003, Färber et al. 2004): Clarithromycin, dehydr. Erythromycin, Roxithromycin, Clindamycin, Doxycyclin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Darüber hinaus konnten weitere Antibiotika wie z.B. Azithromycin oder Metronidazol, sowie in einem Fall auch Chloramphenicol nachgewiesen werden. β -Laktame, aber auch Vancomycin konnten nicht nachgewiesen werden.

Einige der untersuchten Antibiotika zeigen eine teilweise starke Tendenz zur Adsorption an Klärschlamm. Dies trifft insbesondere für die Wirkstoffe aus der Klasse der Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) und für Doxycyclin aus der Klasse der Tetracycline zu. Die in den einzelnen Schlammproben ermittelten Gehalte betragen teilweise bis über 1 mg/kg. Erkennbar werden diese vergleichsweise hohen Werte allerdings erst, wenn die Extraktionsbedingungen verschärft werden. Dies wurde in diesen Untersuchungen dadurch erreicht, dass sowohl das Extraktionsmittel-Feststoff-Verhältnis gegenüber dem operationell definierten Verfahren vergrößert und gleichzeitig die Säurestärke durch Einsatz von 2 M Salzsäure erhöht wurde. Unter diesen drastischeren Bedingungen lassen sich allerdings nur noch sehr stabile Verbindungen wie die synthetischen Fluorchinolone und das hydrolysestabile Doxycyclin extrahieren. Hinweise auf adsorbierte Anteile an Klärschlamm wurden auch für Vertreter aus der Stoffklasse der Makrolide sowie für die Wirkstoffe Trimethoprim und Sulfamethoxazol gefunden. Wie der Wechsel des Extraktionsmittels bei den Fluorchinolonen gezeigt hat, können die tatsächlichen Gehalte im Schlamm wesentlich höher liegen als mit dem operationell definierten Extraktionsverfahren ermittelt. Hier sind den Möglichkeiten der analytischen Bestimmung enge Grenzen gesetzt, da die für eine vollständige Extraktion notwendigen drastischen Bedingungen nicht mit der geringen Stabilität vieler Antibiotika, insbesondere von Naturstoffen oder Naturstoffderivaten in Einklang zu bringen sind. Die Ergebnisse der in diesem Projekt durchgeführten Schlammuntersuchungen stehen im Einklang mit den Arbeiten von Golet et al. (2002), die durch Accelerated Solvent Extraction (ASE) bei 100°C mit 0,05 M Phosphorsäure vergleichbare Gehalte an Ciprofloxacin und Norfloxacin im Bereich von 1,4-2,4 mg/kg bzw. 1,5-2,4 mg/kg in verschiedenen Klärschlämmen gefunden haben. Insgesamt bewegten sich die Eliminationsraten zwischen 25 und 70%.

Wirkungen auf Abwasserbakterien

Die im kommunalen Abwasser zu erwartenden Konzentrationen sind bei einzelnen Wirkstoffen im Bereich der MHK_{50} für empfindliche pathogene Bakterien. Eine Beeinträchtigung der biologischen Abwasserreinigung ist daher nicht auszuschließen.

Standardtests

Kurzzeittests mit Mischpopulationen (Belebtschlamm), wie der Respirationshemmtest und Nitrifikationshemmtest, sind nicht ohne weiteres für die Untersuchung der Antibiotika-Toxizität anwendbar. Hierbei muss die verzögerte Toxizität der Antibiotika in den Testsystemen als wichtiges Kriterium der Bewertung der Testergebnisse und damit der Stoffbewertung berücksichtigt werden (bakteriostatische bzw. bakterizide Wirkung). Des Weiteren ist die Eignung der Tests mit Mischpopulationen für die Untersuchung der Antibiotika zu überdenken. Der veränderte (verlängerte) Respirationshemmtest demonstriert beispielhaft, dass die Antibiotika einen großen Teil der Bakterienpopulation beeinflussen können (Kümmerer et al. 2004). Die

Ergebnisse zeigen, dass nicht alle normierten Tests aus der Chemikalienprüfung für die Untersuchung und Risikoabschätzung der Antibiotika in der aquatischen Umwelt geeignet sind. So zeigt der Wachstumshemmtest mit *Ps. putida* genauso wie der modifizierte Test mit *E. faecalis* eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit vorangegangenen Versuchen, dennoch ist unklar, inwiefern die Resultate auf die natürliche Situation extrapolierbar sind. Im Nitrifikationshemmtest konnten mit Antibiotika bislang keine verwendbaren Ergebnisse erzielt werden.

Chemotaxonomie

Die im Rahmen des Modellkläranlagenversuches durchgeführten chemotaxonomischen Untersuchungen (Polyamine und Chinone als Biomarker) ließen ebenfalls keinen Einfluss der zudosierten Antibiotika auf Populationsdynamiken erkennen.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Im Rahmen der FISH-Untersuchungen konnten zum ersten Mal die Auswirkungen der verschiedenen Antibiotika auf Belebtschlammzönosen in situ untersucht werden. Das Antibiotikum, welches die deutlichsten Populationsdynamiken bewirkte, war Metronidazol. Unter Metronidazol-Einfluss konnten für 4 Bakterienhauptgruppen Auswirkungen beobachtet werden (negativer Einfluss auf die alpha-Subklasse, stabilisierende Wirkung auf die Planctomyceten und positiver Einfluss auf das *Cytophaga-Flexibacter*-Subphylum sowie die gram-positiven Bakterien mit hohem G+C-Gehalt). In den meisten anderen Ansätzen konnten meist nur für 2 Populationen Verschiebungen beobachtet werden. Die geringsten Effekte waren unter Vancomycin- und Chlortetracyclin-Einfluss zu beobachten. In beiden Fällen konnten lediglich für 2 Bakteriengruppen bzw. für eine Bakteriengruppe stärkere Trends als in der jeweiligen Kontrollanlage beobachtet werden. Gegenläufige Trends konnten nicht analysiert werden. In 3 von 9 Antibiotikaansätzen konnte ein ähnlicher Verlauf bestimmter Bakteriengruppen beobachtet werden. In den Ansätzen Gentamycin, Erythromycin und Metronidazol wurde jeweils die Alpha-Subklasse unter Antibiotika-Einfluss quantitativ reduziert, während in allen drei Ansätzen es zu einer deutlichen Vermehrung der Bakterien des *Cytophaga-Flexibacter*-Subphylums kam. Ob hier ein kausaler Zusammenhang bestand, also durch die Hemmung der Alpha-Subklasse nun zur Verfügung stehende Substrate von den Bakterien des *Cytophaga-Flexibacter*-Subphylums verwertet werden konnten oder ob allein dadurch, dass die Alpha-Subklasse quantitativ reduziert wurde, sich Vorteile für die Gruppe des *Cytophaga-Flexibacter*-Subphylums ergeben haben, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Die Bakterienhauptgruppen, die am häufigsten von einer positiven bzw. negativen Beeinflussung betroffen waren, waren die gram-negativen Gruppen der Alpha-Subklasse und das *Cytophaga-Flexibacter*-Subphylum. In zwei von neun Ansätzen (Amoxicillin und Cefuroxim) konnte ein negativer Effekt auf die gram-positiven Bakterien mit hohem G+C-Gehalt analysiert werden, in einem Fall (Metronidazol) konnte ein positiver Effekt für diese Gruppe gemessen werden. Weniger häufig waren die Bakterien der gram-positiven TM7-Gruppe (nur in der Tetracyclin-Anlage) und die Planctomyceten (nur in der Metronidazol-Anlage) durch ein Antibiotikum beeinflusst. Für die Gamma-Subklasse konnten nur in zwei Ansätzen (Amoxicillin und Vancomycin) ein gleichgerichteter, aber stärkerer Trend als in der jeweiligen Kontrollanlage gemessen werden. Für die Beta-Subklasse, die in allen Versuchsansätzen die dominierende Bakteriengruppe war, konnte niemals ein deutlicher Effekt nachgewiesen werden.

Resistenz

Durch den Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt ist ein Beitrag zur zunehmend beobachteten Resistenz von Bakterien gegenüber Antibiotika möglich. Bisherige Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass der Eintrag resistenter Bakterien infolge der Antibiotikaaanwendung am Menschen oder bei Tieren der entscheidende Faktor ist, nicht die in der Umwelt vorhandenen Antibiotika (Kümmerer 2004, Kümmerer et al. 2004). Zur endgültigen Beantwortung dieser Fragen sind jedoch weitere umfangreiche Untersuchungen notwendig.

Höhere Organismen

Untersuchungen liegen für Daphnien und Algen vor. Demnach scheinen Algen empfindlicher zu sein als Daphnien. Die Effektkonzentrationen liegen in einigen Fällen im Bereich der in der aquatischen Umwelt gemessenen Konzentrationen (Halling-Sørensen 2000). Da Antibiotika in großem Umfang in der Aquakultur angewendet werden, ist davon auszugehen, dass für Fische und andere Organismen wie z.B. Shrimps aufgrund der nicht anwendungsbedingten Antibiotikabelastung keine Effekte zu erwarten sind.

Zusammenfassung

Es konnten Antibiotika im Zulauf und Ablauf von Kläranlagen nachgewiesen werden. Da eine Wirkung von Stoffen in der Umwelt an die Exposition der Organismen gebunden ist, ist ein zentraler Punkt für eine Risikoabschätzung die Betrachtung des Verbleibs der Substanzen. Für die Elimination von Stoffen in der Umwelt und damit letztlich auch für die Expositions- und Risikoabschätzung ist neben dem chemischen und fotochemischen Abbau sowie der Adsorption die biologische Abbaubarkeit von großer Bedeutung.

Abiotische Elimination durch Hydrolyse, Photolyse oder Sorption ist für einige Wirkstoffe dokumentiert. Vollständig (biologisch) abbaubar ist keiner der bisher untersuchten Wirkstoffe. Lediglich für β -Laktame ist eine weitgehende Elimination unter Deaktivierung bis zur Kläranlage anzunehmen. Die für die Abschätzung der Wirkung von Chemikalien auf Bakterien üblicherweise verwendeten Standardtests bedürfen der Modifikation und Ergänzung, um belastbare Aussagen zu erlauben. Die Ergebnisse mikrobieller Untersuchungen lassen nach derzeitigem Kenntnisstand vermuten, dass eine Wirkung von Antibiotika in der freien Wasserphase auf relevante bakterielle Populationen nicht sehr wahrscheinlich ist. Nach bisherigem Kenntnisstand reichen die in der aquatischen Umwelt gemessenen Konzentrationen nicht aus, um resistente Bakterien zu selektieren. Unklar ist jedoch die Bedeutung adsorbierter Anteile. Für höhere Organismen wie Daphnien oder Algen liegen bisher nur wenige Untersuchungsergebnisse vor.

Literaturverzeichnis

- Al-Ahmad A., Daschner F.D., Kümmerer K. (1999): Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 37, 158-63.
- Alexy R., Schöll, A., Kümmerer, K. (2004): Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. Chemosphere 57, 505-512.
- Boree A.L., Arnold W. A., McNeill K. (2004): Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. Environ. Sci. Technol. 38, 3933-3940.
- Burhenne, J.; Ludwig, M.; Nikoloudis, P.; Spitteller, M. (1997): Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acids in aqueous solution. Primary photoproducts and half-lives. ESPR - Environ Sci Pollut Res. 4, 10.

- Cunningham V.L. (2004): Special characteristics of pharmaceuticals related to environmental fate. In: Kümmerer K (Ed). (2004) *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. Springer, 2nd ed., Heidelberg Berlin, pp. 13
- Färber H., Skutlarek D., Alberti J., Reupert R.-R. (2004): Belastung kommunaler Abwässer mit Arzneimitteln aus medizinischen Einrichtungen. *GWA*, 193, 24/1-24/16
- Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.-P.E., McArdell C.S., Molnar E., Siegrist H., Suter M.J.-F. (2003): Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters. *Chimia* 57, 9: 485-491.
- Golet, E.M., Strehler, A., Alder, A.C., Giger, W. (2002): Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. *Anal. Chem.* 74, 5455-5462.
- Halling-Sørensen B. (2000): Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40, 731-739
- 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. *Analytical Chemistry* 74, 1509-18
- Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K.L. (1999): Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Tot. Environ.* 225, 109-18.
- Junker T., Alexy R., Knacker, T., Kümmerer K. (2003): Studying biodegradability and mineralization of antibiotics using ¹⁴C labelled compounds, SETAC North America Annual Meeting, Austin
- Kolpin, D., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B. et al. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202-1211.
- Kümmerer K., Alexy R., Hüttig J. (2004): Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics against environmental bacteria. *Wat. Res.* 38, 2111-2116
- Kümmerer K. (2004): Introduction. In: Kümmerer K (Ed). *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. Springer, 2nd ed., Heidelberg Berlin, pp. 3
- Kümmerer K. (2004): Resistance in the environment. *J. Antimicrob. Chemother.* 54, 311-320 (DOI: 10.1093/jac/dkh325)
- Kümmerer K., Alexy R., Kümpel T., Schöll A., Kalsch W., Junker T., Moltmann F., Knacker T., Theis W., Weihs C., Urich E., Gartiser S., Metzinger M., Wenz M., Lange T., Beimfohr C. (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. Abschlussbericht, F&E-Vorhaben 298 63 722.
- Kümmerer K., Henninger A. (2003): Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluents. *Clin. Microbiol. Inf.* 9, 1203-1214.
- Kümmerer K., Al-Ahmad A., Mersch-Sundermann V. (2000): Biodegradability of some antibiotics, elimination of their genotoxicity and affection of waste water bacteria in a simple test. *Chemosphere* 40, 701-10.
- Lange F.T., Sacher F., Metzinger M., Wenz M. (2001): Quantitative Spurenanalytik von Antibiotika-Wirkstoffen in Wasser mittels HPLC-ESI-MS-MS – gibt es eine Multimethode?. *Schriftenreihe des Sonderforschungsbereiches 193 der TU Berlin "Biologische Behandlung industrieller und gewerblicher Abwässer"*. ISSN 0941-8806, Bd. 16, ISBN 3 7983 1852 2, 193-212
- Lunestad B.T., Samuelsen O.B., Fjelde S., Ervik A. (1995): Photostability of eight antibacterial agents in seawater. *Aquaculture* 134, 217-225.
- Oka H., Ikai Y., Kawamura N., Yamada M., Harada K., Ito S., Suzuki M. (1989): Photodecomposition products of tetracycline in aqueous solution. *J. Agric. Food Chem.* 37, 226-231.
- Richardson M.L., Bowron, J.M. (1985): The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 1-12.
- Sacher F., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I. (2001): Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr. A* 938, 199-210.
- Volmer D.A., Hui P.M. (1998): Study of erythromycin A decomposition products in aqueous solution by solid-phase microextraction/liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 12, 123-129.
- Walsh, C. (2000): Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 406, 775-781.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., Fanelli, R. (2001): Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 335, 1789-1790.

Abbau & Wirkungen

Persistenz von Arzneimitteln

Elisabeth Thumm

Umweltbundesamt FG IV 2.3, PF 1406, 06813 Dessau
e-mail: elisabeth.thumm@uba.de

Funde von Arzneimitteln in Oberflächengewässern (z.B. BLAC, 1998) zeigen, dass viele Wirkstoffe nach der Anwendung nicht aus der Umwelt verschwinden. Sie sind persistent.

Persistent sind Substanzen, die in der Umwelt nicht abgebaut werden. Dies kann verschiedene Ursachen haben: so können intrinsische physikalisch-chemische Eigenschaften wie Molekülgröße oder Struktur, oder biologische Ursachen wie fehlende Enzyme bei abbauenden Organismen oder Toxizität einem Abbau entgegenstehen.

Da persistente Substanzen sich in der Umwelt anreichern, können sich mit der Zeit Konzentrationen ansammeln, die z.B. toxisch für Organismen sind. Auch wenn die erwarteten Umweltkonzentrationen (PEC) nach der Anwendung eines Medikaments nicht im toxischen Bereich liegen, können sie langfristig durch Anreicherung erreicht werden.

Die mögliche Persistenz in der Umwelt wird durch verschiedene Testmethoden und Testorganismen zum biologischen Abbau untersucht.

Mit einem Inokulum aus einer Kläranlage wird in einem 28-tägigen Test meistens die Kohlendioxidentwicklung bzw. der Sauerstoffverbrauch gemessen. Hier gibt es die Testmethoden nach OECD 301. In der Versuchszeit muss innerhalb von 10 Tagen 60 bzw. 70 % des Sauerstoffes verbraucht sein bzw. sich CO₂ entwickelt haben. Dann ist eine Substanz biologisch leicht abbaubar.

Organismen aus dem Boden bzw. aus einem Wasser-/Sedimentsystem werden bei den Tests nach OECD 307 (Abbau im Boden) und 308 (Abbau im Wasser/Sediment-System) verwendet. Daneben gibt es noch Testmethoden der Food and Drug Administration (FDA) und der Environmental Protection Agency (EPA) sowie der Biologischen Bundesanstalt (BBA).

In den Simulationstests für Boden- bzw. Wasser-/Sedimentsysteme wird in der Regel der zeitliche Verlauf der Wirkstoffelimination, die Kohlendioxid- und Metabolitenentwicklung und die Entstehung von nicht extrahierbaren Substanzen, d.h. den gebundenen Rückständen gemessen.

Die Betrachtung der Halbwertszeit (Zeit in der 50 % Konzentrationsabnahme zu beobachten ist) steht dabei häufig an erster Stelle und wird auch als Entscheidungskriterium für ein weiteres Vorgehen bei der Bewertung verwendet.

Die Halbwertszeit setzt sich dabei aus abiotischen und biotischen Abbauvorgängen zusammen und gibt an, wie schnell die Ausgangssubstanz eliminiert wird.

Die Elimination der Ausgangssubstanz (Primärabbau), die schon bei nur einer verändernden Reaktion der Testsubstanz – und wenn es sich nur um die Abspaltung einer Seitenkette handelt – festzustellen ist, gestattet keine Aussage über den Gesamtabbau der Substanz in der Umwelt. Durch eine geringe Veränderung der

Ausgangssubstanz kann der Wirkstoff seine ursprüngliche medizinische Wirkung verlieren, aber der so entstandene Metabolit kann eine Wirkung auf Ökosysteme besitzen, die ursprünglich nicht vorhersehbar war.

Die Parameter Primärabbau, Mineralisation und gebundene Rückstände sollten daher in die Gesamtbewertung mit einbezogen werden. Gebundene Rückstände sind ein Hinweis darauf, dass die Substanz bzw. ihre Metabolite in der Umwelt noch vorhanden sind und damit auch wieder bioverfügbar werden können.

Wir schlagen daher vor, zunächst die Einzelparameter der Simulationstests getrennt von einander zu bewerten und zu klassifizieren und dann zu einer Gesamtbewertung zusammenzufassen (Beek, 2001).

Zur Klassifizierung werden folgende Bewertungsklassen vorgeschlagen:

Klassifizierung der Bioabbau- und Eliminationsparameter und Bildung von Persistenzklassen

<i>Primärabbau</i>		
dt₅₀	Klasse	Bewertung
< 10 Tage	I	schneller Primärabbau
10-30 Tage	II	verzögerter Primärabbau
> 30-100Tage	III	langsamer Primärabbau
≥ 100 Tage	IV	unbedeutender Primärabbau
<i>Mineralisation</i>		
CO₂	Klasse	Bewertung
> 50%	I	weitgehende Mineralisation
> 25-50%	II	mäßige Mineralisation
10-25%	III	geringe Mineralisation
< 10 %	IV	unbedeutende Mineralisation
<i>gebundene Rückstände</i>		
Anteil	Klasse	Bewertung
< 10 %	I	niedriges Plateau
10-25%	II	mäßiges Plateau
> 25-50%	III	hohes Plateau
> 50%	IV	sehr hohes Plateau

Berechnung der Persistenzklasse

Alle drei Kriterien bzw. die dazu ermittelten Bewertungsklassen gehen **gleichwertig** in eine Mittelwertbildung ein, wobei in üblicher Weise auf- bzw. abgerundet wird:

Summe der Einzelklassen : Anzahl der Parameter = Persistenzklasse

I	gering persistent
II	mäßig persistent
III	hoch persistent
IV	biologisch nicht abbaubar

Im Rahmen der Einzelfallbetrachtung werden die Abbaukurve und das Metabolismusschema bei der abschließenden Festlegung der Persistenzklasse berücksichtigt.

Beispiel

Ein Stoff weist folgende Charakteristika auf:

dt ₅₀	3 Tage	I	schneller Primärabbau
CO ₂	12 %	III	geringe Mineralisation
geb. Rückstände	60 %	IV	sehr hohes Plateau

8 : 3 = 2,7 → III (gerundet)

Der Stoff ist demzufolge als hoch persistent einzustufen (Persistenzklasse III). Dies verdeutlicht, dass die Betrachtung des Primärabbaus allein (Klasse I) eine falsche Bewertung der tatsächlichen Persistenz ergeben hätte.

Da es wenige Daten zu Abbauntersuchungen gibt, wurde aus den im Rahmen der Arzneimittelzulassung vorgelegten Anträgen zur ökologischen Bewertung eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Abbaustudien erstellt.

Die Daten stammen aus den Anträgen, die seit der Beteiligung des UBA an der Umweltbewertung im Rahmen der Arzneimittelbewertung vorgelegt werden.

Da Abbaustudien im Rahmen der Arzneimittelbewertung in dem mehrphasigen Verfahren nicht von Beginn an verlangt werden, sondern erst auf einer höheren Bewertungsebenen vorgelegt werden müssen, wurden bis Anfang September 2004 zu 44 Wirkstoffen Abbaustudien vorgelegt. Dabei wurden zu 11 Wirkstoffen Angaben zum leichten biologischen Abbau gemacht, zu 7 lagen Daten zum Abbau im Wasser/Sediment-System und zu 28 zum Abbau im Bodensystem vor. Sie wurden nach den vom UBA vorgeschlagenen Kriterien bewertet. Zu 3 Wirkstoffen wurden Abbaustudien sowohl im Boden als auch im Wasser-/Sedimentsystem vorgelegt, daher liegen mehr Studien vor, als Wirkstoffe bewertet wurden. Allerdings waren die Daten für die Simulationssysteme sind nicht in allen Fällen vollständig, d. h. es fehlen Daten zu den einzelnen Parametern.

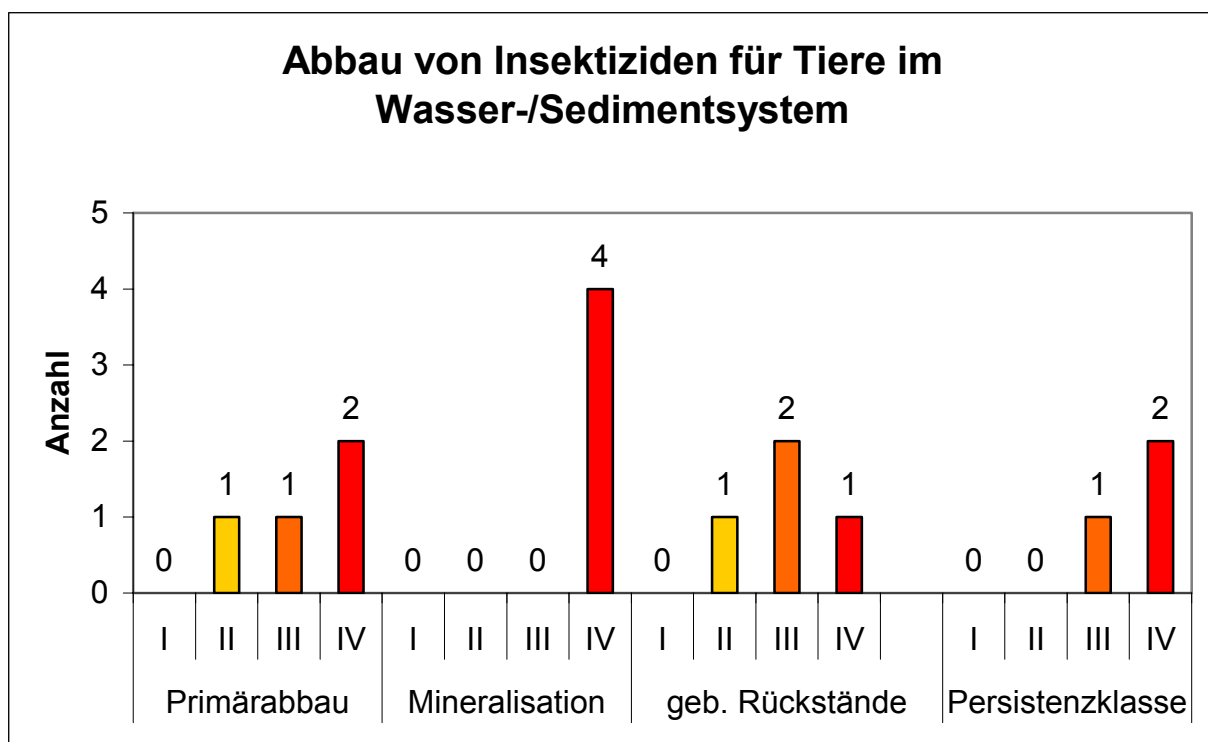
Alle Tests nach OECD 301 ergaben keinen leichten biologischen Abbau. Es handelt sich dabei um 10 Humanarzneimittel (2 Lipidsenker, 7 AM verschiedene Anwendung) und 1 Antibiotikum für Tiere.

Die Studien zum Abbau in Wasser-/Sedimentsystemen wurden überwiegend für Tierarzneimittel vorgelegt. In allen Studien waren nicht immer Daten zu allen Parameter angegeben.

Bei Tierarzneimitteln wurde für 5 Insektizide (2 Pyrethroide, 1 Avermectin, 2 Imidazolderivate) und zu einem Antibiotikum Studien vorgelegt.

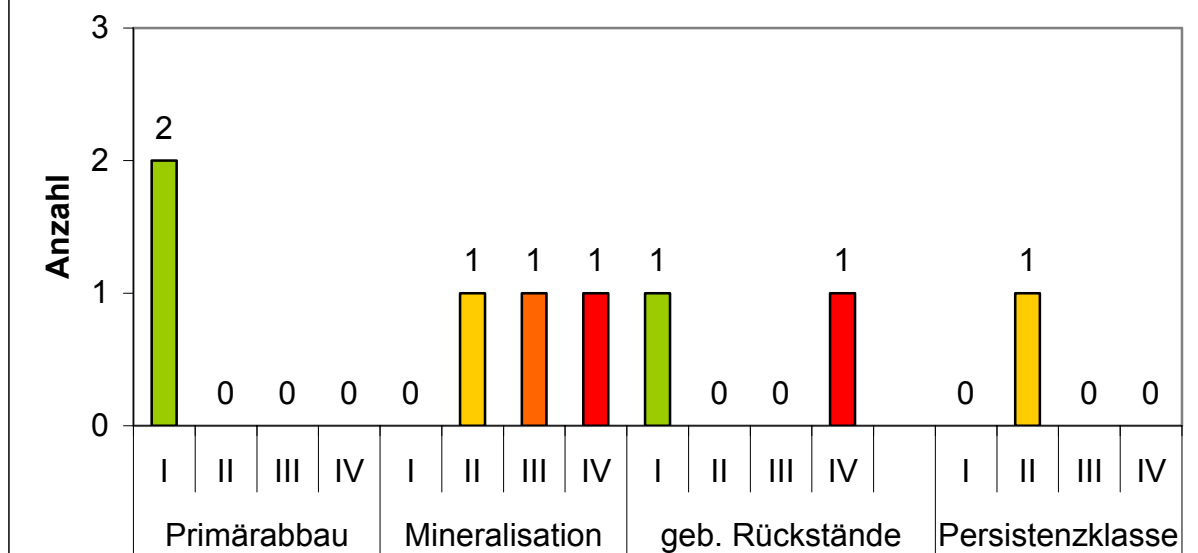
Vollständig bewertbar waren dabei nur 3 Studien für Insektizide. Kein Wirkstoff war bei der Gesamtbewertung leicht abbaubar oder mäßig persistent. Ein Avermectin und ein Imidazolderivat wurden als nicht abbaubar und ein weiteres Imidazolderivat als hoch persistent eingestuft. Zu den Pyrethroiden lagen keine vollständigen Untersuchungen vor.

Während bei 2 Wirkstoffen die Halbwertszeit kürzer als 100 Tage war, entwickelten sich bei keinem Insektizid nennenswerte Kohlendioxidmengen, d.h. ein Endabbau zu Kohlendioxid fand nicht statt.



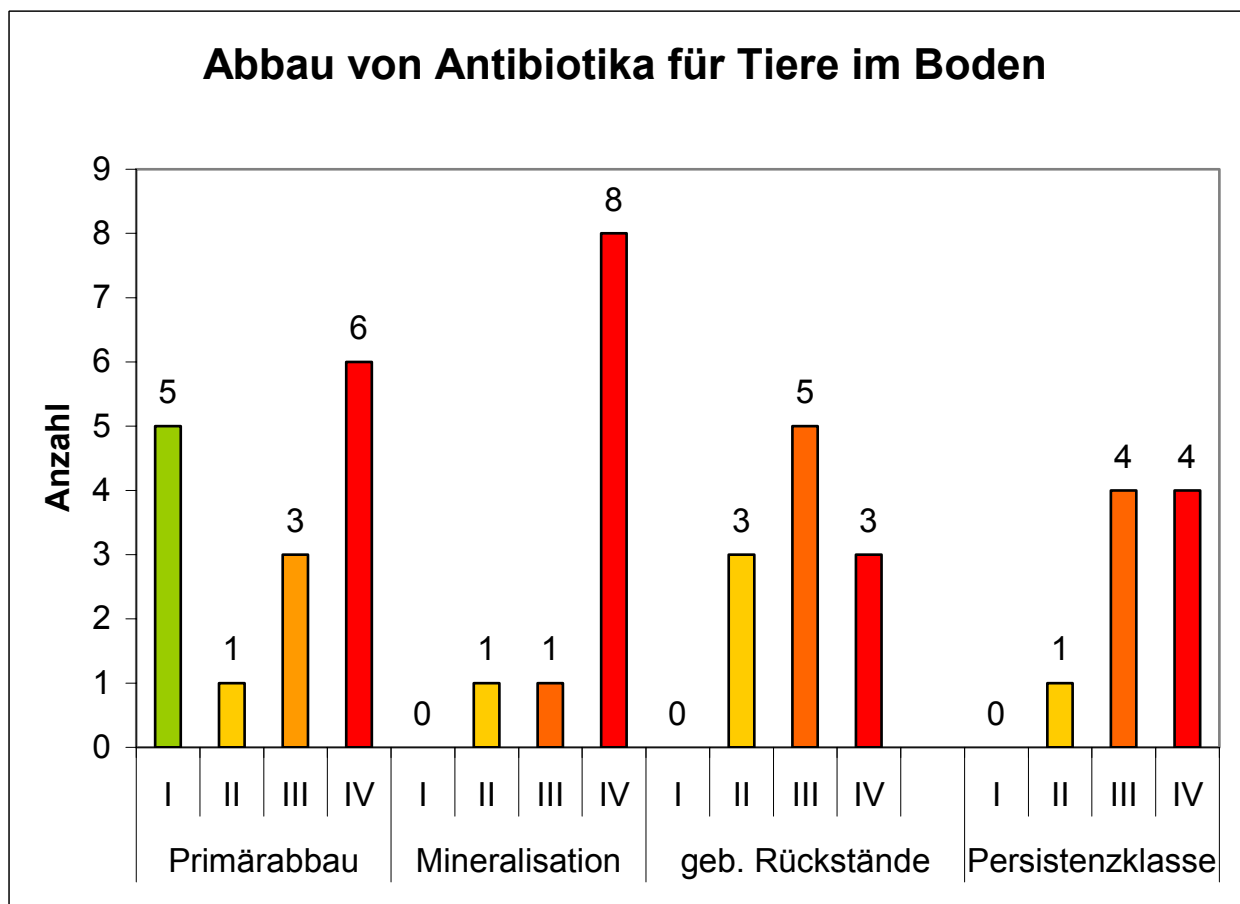
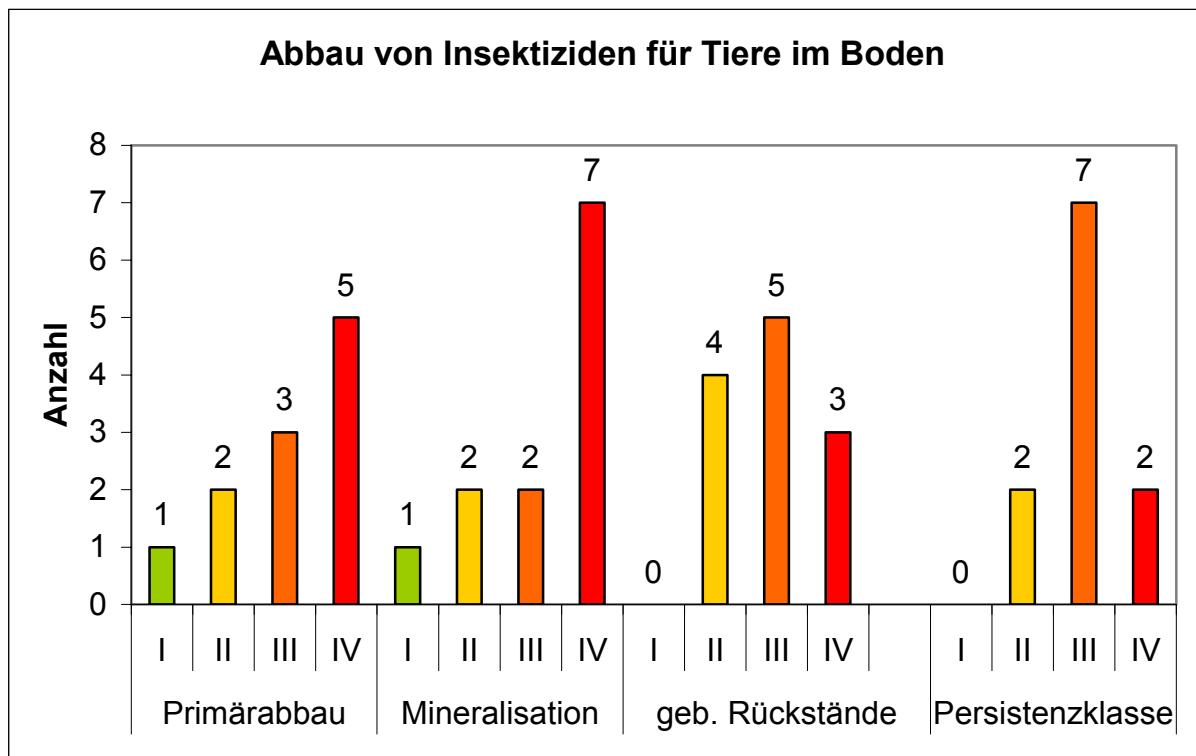
Für Humanarzneimittel liegen nur 3 Studien zum Abbau im Wasser-/Sedimentsystem vor. Nur eine Studie mit einem Östrogen ließ eine Gesamtbewertung zu. Der Wirkstoff hatte einen schnellen Primärabbau und eine mäßige Mineralisation. Bei einem weiteren untersuchten Östrogen war der Primärabbau ebenfalls kleiner 10 Tage. Die Mineralisation und die geb. Rückstände waren gleichmäßig verteilt.

Abbau von Humanarzneimitteln im Wasser-/Sedimentsystem



Für die Tierarzneimittel wurden 20 vollständig bewertbare Bodenabbaustudien bzw. Boden/Gülleabbaustudien vorgelegt. Diese unterschiedlichen Inokula werden im Folgenden gleich bewertet. Es handelte sich dabei um 11 Insektizide (3 Avermectine, 2 Pyrethroide, 4 Imidazolderivate, 1 Phosphorsäureester, 1 Pirimidinderivat) und 9 Antibiotika (3 Makrolide, 2 Sulfonamide, 2 Lincomycine, 2 Chinolinderivate, 2 Tetracycline, jeweils ein Aminoglykosid, Cephalosporin und Pleuromutelin). Das Gesamtergebnis ergab, dass kein Wirkstoff leicht abbaubar war. Insgesamt 6 Arzneimittel sind als nicht abbaubar einzustufen, 11 Wirkstoffe erwiesen sich als hoch persistent. Dabei ist keine Tendenz zu erkennen, dass eine bestimmte chemische Wirkstoffklasse besonders gut oder schlecht abgebaut wird. Wie die Aufgliederung der einzelnen Persistenzklassen zeigt, ist zwischen Insektiziden und Antibiotika kaum ein Unterschied im Verhalten bei der Mineralisation bzw. den geb. Rückständen festzustellen. Beim Primärabbau, der auch die abiotische Elimination (z.B. Hydrolyse) einschließt, ist bei Antibiotika eine höhere Anzahl schnell abbaubarer Wirkstoffe zu beobachten.

Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Insektizide länger wirken sollen und damit stabiler gegenüber einem Primärabbau sind. Ein Unterschied beim Primärabbau von endogenen bzw. exogenen Insektiziden wurde nicht gefunden.



Insgesamt sind in Studien mit Boden- bzw. Wasser-/Sedimentsystemen 4 Wirkstoffe mäßig persistent, 12 hoch persistent und 8 nicht abbaubar.

Auch wenn für einige Arzneimittel im Rahmen der Zulassung Daten zum biologischen Abbau vorgelegt werden und damit die Persistenzbewertung möglich ist, wird es vorerst noch für viele Arzneimittelwirkstoffe, vor allem für die sogenannten Altarzneimittel, weiterhin kaum Daten für das Verhalten in der Umwelt geben. Die vorgelegten Daten lassen befürchten, dass viele Arzneimittel nicht leicht biologisch abbaubar sind und sich daher in der Umwelt anreichern können, sofern die Wirkstoffe nicht durch abiotische Faktoren wie z. B. Photoabbau in der Umwelt metabolisiert werden. Doch hierzu gibt es nur wenige Informationen.

Literaturverzeichnis:

- Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit (BLAC) (1998): Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung, Hamburg
- Beek B (ed) (2001) Biodegradation and Persistence. Handbook of Environmental Chemistry, vol 2, part k., Springer, Berlin Heidelberg New York
- Beispielsrichtlinien:
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section 3: Degradation and Accumulation, Ready Biodegradability (OECD 301). 1992, Paris.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section 3: Degradation and Accumulation, Aerobic and Anaerobic Transformation Soil (OECD 307). 2000, Paris
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Guideline for Testing of Chemicals , Section 3: Degradation and Accumulation, Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems (OECD 308). 2002, Paris
- U.S. Food and Drug Administration (1987) Environmental Assessment Technical Handbook, Technical assistance Document 3.11 Aerobic Biodegradation in Water, FDA, Washington
- U.S. Food and Drug Administration (1987) Environmental Assessment Technical Handbook, Technical assistance Document 3.12 Aerobic Biodegradation in Soil, FDA, Washington
- Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Bundesrepublik Deutschland, (1990), Richtlinien für die Prüfung von Pflanzenschutzmitteln im Zulassungsverfahren Teil IV 5-1, Abbaubarkeit und Verbleib von Pflanzenschutzmitteln im Wasser/Sediment-System.
- Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Bundesrepublik Deutschland, (1986), Richtlinien für die Prüfung von Pflanzenschutzmitteln im Zulassungsverfahren Teil IV 4-1, Verbleib von Pflanzenschutzmitteln im Boden - Abbau, Umwandlung und Metabolismus - Schinkel K., Nolting G., Lundehehn J.-R
- US-EPA (1998) Soil Biodegradation (OPPTS 835.3300), EPA 712-C-98-088
- US-EPA (1998) Sediment/Water Microcosm Biodegradation Test (OPPTS 835.3180), EPA 712-C-98-083

Tierarzneimittel in Böden – eine Grundwassergefährdung?

Gerd Hamscher^{1*}, Heike T. Pawelzick¹, Heinrich Höper² und Heinz Nau¹

¹Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik, Lebensmitteltoxikologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, ²Bodentechnologisches Institut des Niedersächsischen Landesamtes für Bodenforschung, Bremen²

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zu Vorkommen, Verhalten und möglichen Effekten von Human- und Tierarzneimitteln in der Umwelt durchgeführt. Der Einsatz beträchtlicher Mengen an Tierarzneimitteln führte in erster Linie zum Eintrag von Tetracyclinen und Sulfonamiden in die Gülle und in den Boden sowie in Oberflächengewässer und auch in das Grundwasser. Die höchsten Konzentrationen wurden in der Gülle gefunden (mg/kg-Bereich), Spurenkonzentrationen wurden in Oberflächen- und Grundwasser detektiert (µg/L-Bereich). Tetracycline wurden in landwirtschaftlichen Nutzflächen in Konzentrationen von mehreren Hundert µg/kg nachgewiesen. Diese Untersuchungen zeigten, dass Tetracycline persistente Rückstände bilden und die wiederholte Gülleausbringung zu einer kontinuierlichen Exposition des Bodens mit diesen Stoffen führt. Eine Verlagerung dieser Substanzklasse in das Grundwasser wurde trotz einer sehr starken Sorption im Oberboden nach vierjähriger Studiendauer erstmals Ende 2003 beobachtet. Untersuchungen an der gleichen Fläche zeigten, dass Sulfamethazin im Oberboden nur in Konzentrationen von wenigen µg/kg detektierbar war. Trotz dieser sehr geringen Konzentrationen im Boden konnte Sulfamethazin wiederholt in Grundwasserproben, die mit Saugkerzen in 1,40 m Tiefe gewonnen wurden, in Konzentrationen bis zu 0,24 µg/L nachgewiesen werden.

Diese Studien zeigen – nach unserem Wissen zum ersten Mal – den Eintrag von Tetracyclin vom Boden in das Grundwasser sowie darüber hinaus den kontinuierlichen Eintrag von Sulfamethazin in dieses Umweltkompartiment. Akute toxische Effekte z. B. auf Wassermikroorganismen sind durch die gemessenen Konzentrationen nicht zu erwarten. Ob die Antibiotikaeinträge in das Grundwasser im subtherapeutischen Konzentrationsbereich allerdings zu einer Resistenzbildung bei aquatischen Bakterien beitragen, kann zur Zeit nicht abschließend beurteilt werden.

1 Einführung

Arzneimittel werden in großen Mengen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Nach Applikation können diese Substanzen und ihre Metaboliten ausgeschieden werden und so in die Umwelt gelangen. Zur Problematik von Arzneimittelrückständen aus der Humanmedizin liegen zahlreiche Studien vor (Übersichten geben Daughton und Ternes 1999, Kümmerer 2001, Heberer 2002). Dagegen sind bislang nur wenige Untersuchungen zum Vorkommen und Verhalten von Tierarzneimitteln in der Umwelt durchgeführt worden, obwohl diese Substanzen ebenfalls seit vielen Jahren eingesetzt werden. Im Gegensatz zu den Humanarzneimitteln, bei denen der Eintrag in die Umwelt hauptsächlich über Kläranlagenabflüsse in die Oberflächengewässer erfolgt, ist für Tierarzneimittel der Eintragsweg über die Gülle in den Boden und dann möglicherweise mit dem

Sickerwasser in das Grundwasser von höchster Relevanz (Jørgensen und Halling-Sørensen 2000). Ein bislang unbekannter Eintragsweg von Tierarzneimitteln in die Umwelt mit einem möglicherweise unmittelbaren Risiko für den Menschen wurde kürzlich über Stäube aus der Schweinehaltung nachgewiesen (Hamscher et al. 2003a).

2 Untersuchung des Eintragspfades Wirtschaftsdünger – Boden – Grundwasser

Nach einer Erhebung der FEDESA wurden 1999 in der EU und der Schweiz 4.700 t Antibiotika (Wirkstoffe) in der Tierhaltung eingesetzt, davon 3.800 t zur Therapie und 900 t zur Leistungsförderung (Anonymus 2001). Zum Umfang des Antibiotikaeinsatzes in der Tierhaltung in Deutschland sind derzeit keine aktuellen Daten zugänglich.

In sechs niedersächsischen Landkreisen mit hohem Viehbesatz wurden 1997 schätzungsweise ca. 150 bis 200 t Tierarzneimittel eingesetzt. Die Wirkstoffgruppe der Tetracycline nahm mit 52 % den Hauptanteil ein, gefolgt von den Sulfonamiden mit 17 % (Winckler und Grafe 2000). Unter Berücksichtigung dieser Erhebungen entwickelten wir für die in dieser Region am häufigsten eingesetzte Wirkstoffgruppe der Tetracycline selektive und sensitive massenspektrometrische Nachweisverfahren für die Matrices Gülle, Boden und Sicker-/Grundwasser (Hamscher et al. 2002). Nach substanzspezifischen Modifikationen können die Methoden auch zum Nachweis verschiedener Sulfonamide eingesetzt werden (Höper et al. 2002, Hamscher et al. 2004).

2.1 Einträge in Wirtschaftsdünger

Antibiotika und insbesondere Tetracycline werden nur geringfügig im Tier metabolisiert und gelangen in die Wirtschaftsdünger. Aus Modellrechnungen ergibt sich, dass Mastschweinegülle bei einer Bestandsbehandlung über 10 Tage zwischen 23 und 52 g/m³ Tetracyclin und Putenfestmist zwischen 91 und 878 g/t enthalten kann. Untersuchungen an 181 Schweinegülleproben ergaben Positivbefunde (Nachweisgrenze: 0,6 mg/kg) in 24 % der Fälle. Es wurden Gehalte bis 66 mg/kg gemessen (Winckler und Grafe 2000 und 2001).

Auch für die Substanzgruppe der Sulfonamide liegen nur vereinzelte Untersuchungen zum Eintrag in die Gülle vor. Berger et al. (1986) zeigten, dass 46% des Schweinen verabreichten Sulfamethazins in die Gülle gelangt, 50% davon als N⁴-Acetyl-Sulfamethazin. Darauf aufbauende Untersuchungen ergaben, dass nach 8-tägiger Medikation von Schweinen mit Sulfamethazin/Sulfathiazol Rückstände der beiden Wirkstoffe von 39 mg/L Gülle auftreten (Langhammer et al. 1988). Untersuchungen in der Schweiz (Haller et al. 2002) weisen Sulfamethazin, N⁴-Acetyl-Sulfamethazin und Sulfathiazol in 5 von 6 Gülleproben nach (Summe der Wirkstoffe: 0,3–23,7 mg/kg). Pfeifer et al. (2002) wiesen in 2 von 4 Proben Sulfadiazin (11–80 µg/kg), N⁴-Acetyl-Sulfadiazin (10–270 µg/kg) und Sulfamethazin (11–62 µg/kg) nach.

In den USA werden Abwässer und Fäkalien in Mastbetrieben oftmals in sogenannten Gülle-Lagunen gesammelt. Meyer et al. (2000) konnten Tetracyclin in allen 13 untersuchten Gülle-Lagunen in Konzentrationen von 0,01–0,75 mg/kg nachweisen.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse von Zhu et al. (2001), die ebenfalls Tetracyclin in 23 von 26 untersuchten Gülle-Lagunen in Konzentrationen von 0,003–12 mg/kg nachweisen konnten.

Eigene Untersuchungen von 11 Proben (10 Gülleproben, 1 Hühnermistprobe) mit einem erweiterten Substanzspektrum (Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Tylosin, Sulfadiazin und Sulfamethazin) mittels LC-MS-MS (Nachweisgrenze: 0,02 mg/kg) zeigten, dass in 8 der von uns untersuchten Proben bis zu 4 verschiedene Antibiotika vorhanden waren (Höper et al. 2002). Darüber hinaus lassen sich mit diesem hochselektiven Verfahren auch Epimerisierungs- und biologisch nicht aktive Abbauprodukte der Tetracycline (z.B. Isomere) nachweisen (Hamscher et al. 2003b). Die Gehalte in den Positivbefunden lagen zwischen 0,08–45,3 mg/kg für Tetracycline (Tetracyclin und Chlortetracyclin) und zwischen 0,34–2,87 mg/kg für Sulfonamide (Sulfadiazin und Sulfamethazin). Tylosin wurde in 2 der 11 Proben unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,05 mg/kg) nachgewiesen.

Schlüsener et al. (2003) berichten über den Eintrag von Salinomycin (11 µg/kg) und Tiamulin (43 µg/kg) in eine von vier untersuchten Schweinegülle. Die tatsächlich ermittelten Konzentrationen lagen in dieser Studie deutlich unter den – basierend auf den Angaben des Landwirtes – errechneten Konzentrationen (2000 µg/kg) gemäß der EMEA-Leitlinie EMEA/CVMP/055/96 (European Union 1996).

Obwohl nur wenige Untersuchungen zum Eintrag von Antibiotika in Gülle vorliegen, ist jedoch in den meisten Untersuchungen festgestellt worden, dass sowohl Tetracycline als auch Sulfonamide nach bestimmungsgemäßer Anwendung Rückstandskonzentrationen im mg/kg-Bereich in der Gülle hinterlassen können. Tylosin, Salinomycin und Tiamulin wurden mit geringer Frequenz im µg/kg-Bereich nachgewiesen.

2.2 Eintrag und Verhalten von Antibiotika aus der Gülle in Böden

Umfangreiche Untersuchungen zum Verhalten von Sulfamethazin im Boden (Langhammer und Büning-Pfaue 1989; Langhammer et al. 1990) zeigten, dass die Substanz im Boden (abhängig von pH-Wert und organischem Kohlenstoffgehalt) zum überwiegenden Teil adsorbiert wird und wahrscheinlich biologisch nicht mehr verfügbar ist („bound residues“). In diesen Modellversuchen konnten signifikante Einträge von Sulfamethazin aus hochbelasteter Gülle (40 mg/L) in Böden nicht nachgewiesen werden. Tracerstudien zeigten geringe Aufnahme der Radioaktivität in die Wurzeln von Pflanzen (3–15 %) und eine minimale Verlagerung in den Sproß (0,04 %).

Erste Untersuchungen der Tierärztlichen Hochschule Hannover im Rahmen des BLAC-Programmes „Arzneimittel in der Umwelt“ in Niedersachsen ergaben, dass Sulfonamide in Ackerböden mit regelmäßiger Güllendüngung nur im unteren µg/kg-Bereich nachgewiesen werden können (Höper et al. 2002).

Durch die relativ hohen Tetracyclinkonzentrationen in der Gülle ist auch mit einem Eintrag dieser Substanzen in den Boden zu rechnen. Winckler und Grafe (2000) nehmen eine Expositionsabschätzung nach Phase I der EMEA-Leitlinie EMEA/CVMP/055/96 (European Union 1996) für Tetracyclin bei Schweinegülle und für Chlortetracyclin bei Putenkot vor und berechnen PEC-Werte (Predicted Environmental Concentration) für Gülle und Boden. Für Tetracycline ermitteln sie in Schweinegülle PEC-Werte im Mittel von 23 mg/kg und im Maximum von 52 mg/kg. Bei der Einarbeitung einer Menge an Schweinegülle in den Boden - entsprechend 170 kg Stickstoff pro Hektar - auf eine Tiefe von 5 cm berechnen sie für Tetracyclin

PEC-Werte im Mittel von 0,9 mg/kg und im Maximum von 2,1 mg/kg. Für Putenmist ermitteln sie für Chlortetracyclin PEC-Werte (Gülle) im Mittel von 91 und im Maximum von 878 mg/kg, sowie PEC-Werte (Boden) im Mittel von 0,9 und im Maximum von 8,7 mg/kg. Die geschätzten Konzentrationen in Boden und Wirtschaftsdünger liegen, unter der Annahme einer vollständigen Verfügbarkeit, im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen von pathogenen Mikroorganismen, die mit 0,5–2,0 mg/L angegeben werden (Forth et al. 1996).

In einer Pilotstudie (Hamscher et al. 2000) wurden in 4 von 12 untersuchten güllegedüngten Ackerböden erstmalig „reale“ Tetracyclin- und Chlortetracyclintrückstände deutlich über 10 µg/kg nachgewiesen. Keine Rückstände fanden sich in der unteren sandigen Bodenschicht (40–90 cm). Oxytetracyclin und Tylosin, die mit der entwickelten Methode ebenfalls bestimmt werden können, konnten in keiner Probe nachgewiesen werden. Die höchsten Tetracyclin-Konzentrationen fanden sich insbesondere in mit Schweinegülle beaufschlagten Flächen aus dem niedersächsischen Programm zur Boden-Dauerbeobachtung (Kleefisch und Kues 1997).

Daher wurde in einer Folgestudie eine mit Schweinegülle gedüngte Boden-Dauerbeobachtungsfläche über einen Zeitraum von 12 Monaten sowohl unter Feld- als auch unter Laborbedingungen in vier definierten Kernflächen untersucht. Die auf diese Fläche aufgebrachten Güllen enthielten 4 mg/kg Tetracyclin und 0,1 mg/kg Chlortetracyclin im April 2000 und 3,2 mg/kg Tetracyclin und 0,09 mg/kg Chlortetracyclin im April 2001 (Hamscher et al. 2002).

Ein signifikanter Abbau der Tetracycline konnte zwischen Mai und November 2000 nicht nachgewiesen werden. Nach einer weiteren Gülledüngung im April 2001 waren die Werte im Mai 2001 signifikant höher als im November und Mai des Vorjahres ($p < 0,05$), was den erstmaligen Hinweis auf eine Akkumulation dieser Substanzen im Boden erbrachte. Die Substanzen werden stark in der Ackerkrume sorbiert und ein Eintrag in die obere Bodenschicht (0–30 cm) erfolgt durch das Unterpflügen der aufgebrachten Gülle.

Die Untersuchungen dieser Boden-Dauerbeobachtungsfläche wurden u.a. im Rahmen des UBA-Projektes 20191217 im Juni 2001 bis zum Mai 2004 fortgesetzt. Es konnte wie schon in der vorhergehenden Studie gezeigt werden, dass im November im Vergleich zum Juni bzw. Mai kein signifikanter Rückgang der Tetracyclin- und Chlortetracyclinkonzentrationen erfolgte (siehe Abb. 1). Die untersuchte Fläche ist nunmehr seit über drei Jahren mit einer mittleren Tetracyclinkonzentration von über 100 µg/kg in den oberen 30 cm kontaminiert.

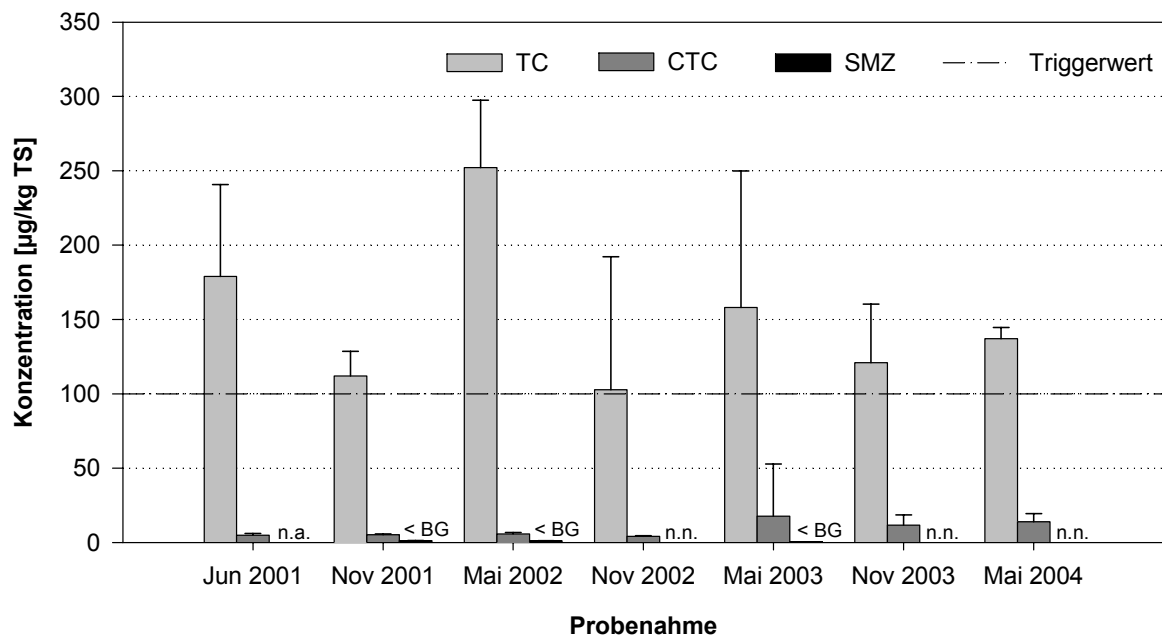


Abb. 1: Tetracyclin-, Chlortetracyclin- und Sulfamethazonkonzentrationen in der Ackerkrume (0–30 cm) einer Boden-Dauerbeobachtungsfläche nach Ausbringung von Schweinegülle jeweils im Frühjahr 2001–2004 sowie zusätzlich im Oktober 2001.

Mittels eines funktionellen mikrobiologischen Assays gekoppelt mit HPLC (Sczesny et al. 2003) konnten bislang auch keine biologisch aktiven Metabolite der Tetracycline nachgewiesen werden, die Hinweise auf Abbauwege im Boden geben könnten. Obwohl die zur Düngung eingesetzten Gülle zumindest in den Jahren 2000 und 2001 Sulfadiazin und Sulfamethazin enthielten (0,34–1,10 mg/kg), ließen sich nur Spurenkonzentrationen von Sulfamethazin im Boden nachweisen. Dies ist als ein erster wichtiger Hinweis zum unterschiedlichen Umweltverhalten von Tetracyclinen und Sulfonamiden in Böden anzusehen (Hamscher et al. 2004). In der EMEA/CVMP/055/96-Leitlinie ist seit 1996 für die Zulassung neuer Tierarzneimittel eine umfassende ökotoxikologische Prüfung dann vorgeschrieben, wenn sich eine auf Worst-case-Szenarien beruhende vorhersagbare Arzneimittelkonzentration (PEC, predicted environmental concentration) im Boden von $> 100 \mu\text{g/kg}$ ergibt, die Halbwertszeit der Stoffe im Boden länger als 60 Tage ist und weniger als 90 % des Wirkstoffes innerhalb eines Jahres im Boden abgebaut werden. Die erhobenen Befunde mit maximalen Tetracyclinkonzentrationen von $> 500 \mu\text{g/kg}$ Boden (Hamscher et al. 2003c) sollten daher Anlaß sein, eine ökotoxikologische Neubewertung für die „Alt-Tierarzneimittel“ der Tetracycline durchzuführen.

2.3 Eintrag von Antibiotika aus der Gülle in die aquatische Umwelt

Für Tetracyclin konnte am Beispiel der in Kapitel 2.2 beschriebenen relativ hochbelasteten Fläche gezeigt werden, dass diese Substanzen nach fast 4 Jahren nunmehr das Grundwasser erreicht hat (siehe Abb. 2).

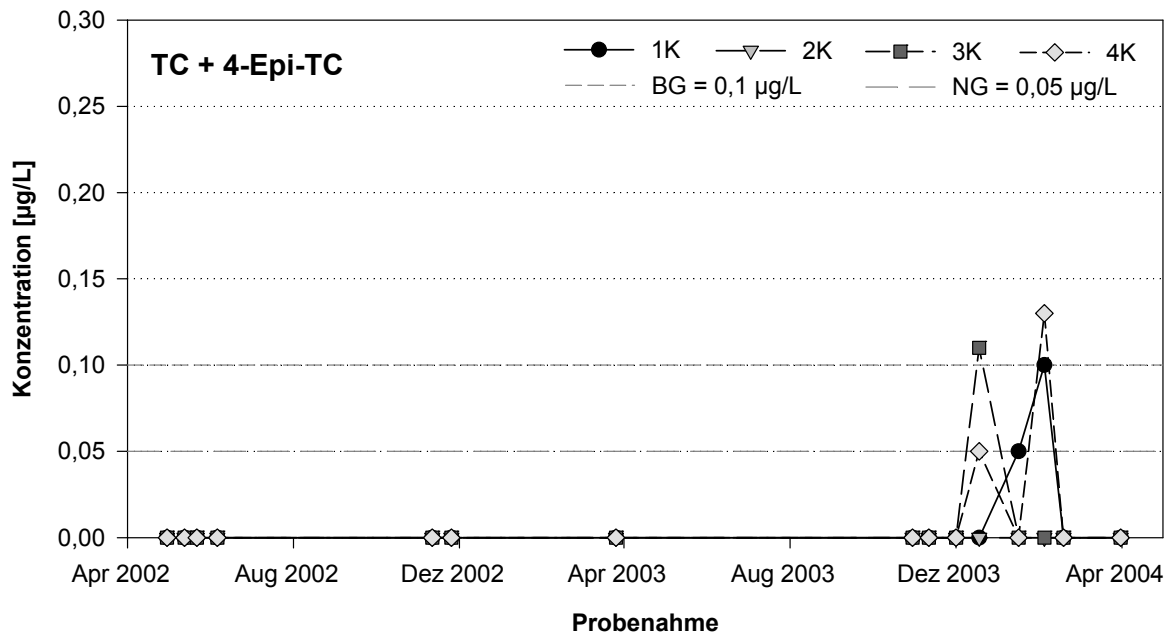


Abb. 2: Eintrag von Tetracyclin in oberflächennahes Grundwasser (1,40 m). BG = Bestimmungsgrenze, NG = Nachweisgrenze, 1K–4K = Entnahmestellen 1-4.

Untersuchungen des gleichen Standortes von April 2002 bis 2004 auf Sulfamethazin zeigten, dass trotz niedriger Konzentrationen dieses Stoffes im Oberboden (im Mittel $< 1 \mu\text{g/kg}$) ein Eintrag in das oberflächennahe Grundwasser (1,40 m) in Konzentrationen von bis zu $0,24 \mu\text{g/L}$ erfolgte (siehe Abbildung 3 und Hamscher et al. 2004).

Die Sulfamethazin-Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Grundwasser-Untersuchungen decken sich im wesentlichen mit den Ergebnissen von Monitoring-Studien in Deutschland und kürzlich erschienenen Daten aus den USA. Hirsch et al. (1999) fanden in keiner von 69 Grundwasserproben Tetracycline und in zwei von 69 Proben Sulfamethazin in einer Konzentration von $0,26 \mu\text{g/L}$. Weitere Untersuchungen der gleichen Grundwasserentnahmestellen konnten diese Befunde allerdings nicht bestätigen.

Lindsey et al. (2001) zeigten, dass Sulfonamide und Tetracycline in 9 von 144 Grund- und Oberflächengewässern in Konzentrationen von $0,07$ – $15 \mu\text{g/L}$ nachweisbar waren. Nur in einer Grundwasserprobe wurde Sulfamethoxazol, nachgewiesen ($0,22 \mu\text{g/L}$). Allerdings wird diese Substanz in der Regel nur in der Humanmedizin eingesetzt. Tetracycline wurden nur in Oberflächengewässern nachgewiesen (Oxytetracyclin $0,15 \mu\text{g/L}$, Tetracyclin $0,07$ – $1,34 \mu\text{g/L}$ und Chlortetracyclin $0,11 \mu\text{g/L}$). Somit scheint ein run-off der Substanzen in die Oberflächengewässer wahrscheinlicher als ein Eintrag in das Grundwasser durch Auswaschen der Böden.

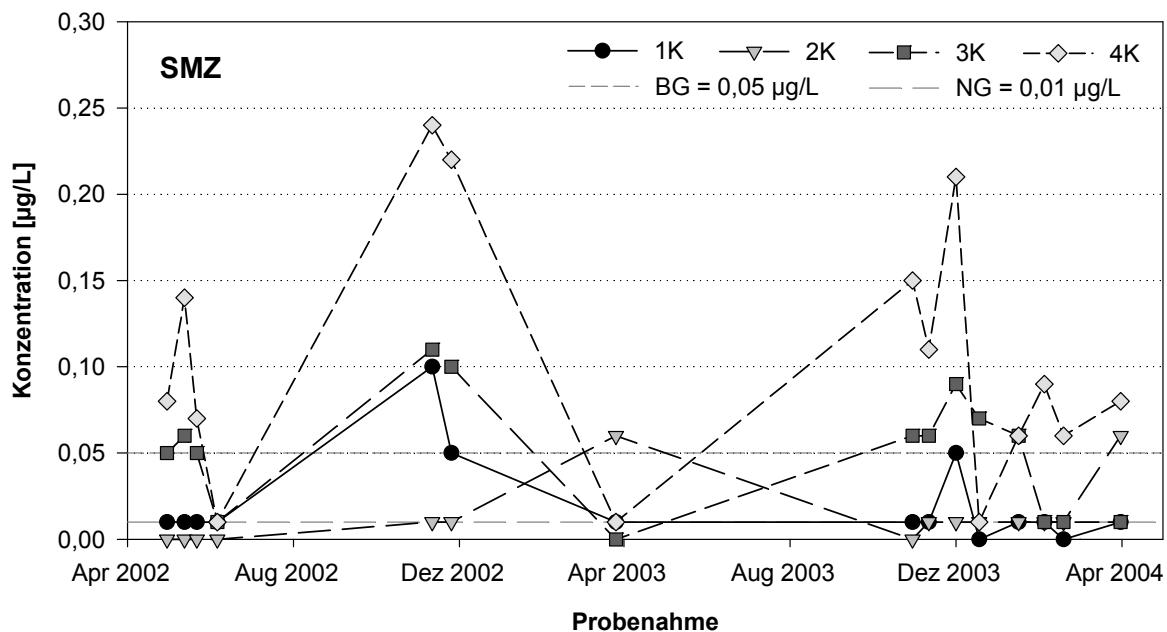


Abb. 3: Eintrag von Sulfamethazin (SMZ) in oberflächennahes Grundwasser (1,40 m). BG = Bestimmungsgrenze, NG = Nachweisgrenze, 1K-4K = Entnahmestellen 1-4.

Das in den USA weit verbreitete Anlegen von sogenannten Gülle-Lagunen stellt hinsichtlich der Gefährdung des Grundwassers möglicherweise ein spezifisches lokales Risiko dar. Allerdings konnten im Grundwasser-Bereich dieser Anlagen bislang keine Tetracycline nachgewiesen werden (Meyer et al. 2000; Zhu et al. 2001).

3 (Mögliche) Effekte von Antibiotika in Gülle, Böden und Grundwasser

Wiederholt wurde über Störungen beim Betrieb von Fermentern und Biogasanlagen bei der Verwendung antibiotikahaltiger Gülle berichtet (Lallai et al. 2002; Massé et al. 2000). Da dies auch zu beträchtlichen wirtschaftlichen Schäden führen kann, wäre eine Reduktion des Eintrages von Antibiotika in die Gülle ein prioritäres Ziel.

Umfassende systematische Untersuchungen zu möglichen Effekten von Antibiotika in Böden sind auf Grund der enorm hohen Komplexität des Lebensraumes Bodens bislang nicht durchgeführt worden. Diskutierte Effekte von Antibiotika in Böden sind Änderungen der Struktur bzw. der Funktion mikrobieller Biozönosen. Auch eine Erhöhung der Antibiotika-Resistenzgene im Genpool der Bodenmikroorganismen mit weiteren Auswirkungen auf die Zusammensetzung mikrobieller Gemeinschaften könnte auftreten (Nwosu 2001). Diese Effekte sollten aber nur dann möglich sein, wenn die Antibiotika auch bioverfügbar sind (Tolls 2001). Wie bereits erwähnt, werden Tierarzneimittel stark in Böden sorbiert. Biotische oder abiotische Faktoren, die gegebenenfalls ihre Remobilisierung bewirken, sind bislang ebenfalls nicht bekannt. Im Falle des Sulfamethazins könnten allerdings die wiederholten Einträge in das Grundwasser im subtherapeutischen Konzentrationsbereich zu einer Resistenzbildung bei aquatischen Bakterien beitragen. Der erstmalige Nachweis von Tetracyclin in Grundwasserproben unterhalb einer seit vielen Jahren hochbelasteten

landwirtschaftlichen Nutzfläche zeigt, dass auch der Faktor Zeit bei der zukünftigen Durchführung von Feldstudien eine wichtige Rolle spielen wird.

4 Schlussfolgerungen

Antibiotika aus der intensiven Tierhaltung können über die Wirtschaftsdünger in beachtlichen Konzentrationen in die Böden gelangen und auch in das Grundwasser verlagert werden. Im Sinne eines vorbeugenden Boden- und Grundwasserschutzes sollte daher eine Reduzierung des Antibiotikaeintrages in die Wirtschaftsdünger realisiert werden. Einen wichtigen Beitrag hierzu könnten die „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln“, die von der Bundestierärztekammer und der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten erstellt wurden, liefern (Anonymus 2000). Diese Leitlinien beinhalten wichtige Mindestanforderungen zum Einsatz von Antibiotika. Es werden die Auswahlkriterien für das richtige Antibiotikum festgelegt und Hinweise für die richtige Dosierung und Therapiedauer gegeben. Darüber hinaus beinhalten sie auch allgemeine Empfehlungen, um insbesondere die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen zu vermindern.

Boden-Dauerbeobachtungsflächen stellen eine ideale Forschungsplattform dar, um den Eintrag, das Verhalten und gegebenenfalls auch die Effekte von Tierarzneimitteln auf Böden zu untersuchen. So sind auch Langzeituntersuchungen, die insbesondere für eine Risikoabschätzung anthropogener Einträge in die Umwelt unabdingbar sind, unter den hier etablierten und umfassend dokumentierten Freilandbedingungen optimal durchführbar.

5 Danksagung

Die Volkswagenstiftung stellte Mittel zur apparativen Erstausrüstung des Institutes für Lebensmitteltoxikologie bereit. Die Fortführung der Feldstudien wurde durch ein Forschungsprojekt des Umweltbundesamtes unterstützt (FKZ 201 91 217). Wir danken dem Land Niedersachsen und dem Niedersächsischen Landesamt für Ökologie für Mittel zur Durchführung der Analysen im Rahmen des BLAC-Programmes „Arzneimittel in der Umwelt“. Besonderer Dank gilt auch Dr. Bernd Kleefisch und Hubert Groh für die Bereitstellung der Flächen aus dem niedersächsischen Programm zur Boden-Dauerbeobachtung.

6 Literatur

- Anonymus (2000). Bundestierärztekammer (BTK), Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVet). Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen. Beilage in: Deut Tierärzteblatt 48, November-Ausgabe.
- Anonymus (2001). FEDESA-Erhebungen. Deut Tierärzteblatt 8, 841.
- Berger K, Pertersen B, Büning-Pfaue H (1986). Persistenz von Gülle-Arzneistoffen in der Nahrungskette. Arch Lebensmittelhyg 37, 99–102.
- Daughton CG, Ternes T (1999): Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? Environ Health Persp 107, Suppl 6, 907–938.
- European Union (1996). Note for guidance: environmental risk assessment of veterinary medical products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/ 055/96. EMEA, London.
- Forth W, Henschler D, Rummel W (1996). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Aufl., Urban & Fischer, München.

- Haller MY, Müller SR, McArdeall CS, Alder AC, Suter MJF (2002). Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 952, 111–120.
- Hamscher G, Pawelzick HT, Sczesny S, Nau H, Hartung J (2003a). Antibiotics in dust originating from a pig fattening farm: a new source of health hazard for farmers? *Environ Health Persp* 111, 1590–1594.
- Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H, Nau H (2003b). Tierarzneimittelrückstände in Wirtschaftsdüngern, Boden, Sicker- und Grundwasser. In: *Spurenstoffe in Gewässern: Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen*. Herausgegeben von T. Track, G. Kreysa, Wiley-VCH, Weinheim, ISBN 3-527-31017-741, 107–122.
- Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H (2003c). Ermittlung von Tierarzneimittelkonzentrationen in Gülle, Böden und Grundwasser im Rahmen des Bund-/Länder Untersuchungs-programms – Arzneimittel in der Umwelt – Konzept für ein Untersuchungsprogramm – UMK-Beschluss vom 27./28. Oktober 1999. Abschlussbericht, FKZ 201 91 217, 1–67 (Veröffentlichung als UBA-Text geplant).
- Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H, Nau H (2004). Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environ Toxicol Chem* (in press).
- Hamscher G, Sczesny S, Abu-Qare A, Höper H, Nau (2000). Stoffe mit pharmakologischer Wirkung einschließlich hormonell aktiver Substanzen in der Umwelt: Erster Nachweis von Tetracyclinen in güllegedüngten Böden. *Deut Tierärztl Woch* 107, 332–334.
- 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, 1509–1518.
- Heberer T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research papers. *Toxicol Lett* 131, 5–17.
- Höper H, Kues J, Nau H, Hamscher G (2002). Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden. *Bodenschutz*, Ausgabe 4/02, 141–148.
- Jørgensen SE, Halling-Sørensen B (2000). Editorial: Drugs in the environment. *Chemosphere* 40, 691–699.
- Kleefisch B, Kues J (1997). Das Boden-Dauerbeobachtungsprogramm von Niedersachsen. *Methodik und Ergebnisse. Arbeitshefte Boden* 2, 1–122.
- Kümmerer K, Herausgeber (2001). *Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks*. 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2001.
- Lallai A, Mura G, Onnis N (2002). The effects of certain antibiotics on biogas production in the anaerobic digestion of pig waste slurry. *Bioresource Technol* 82, 205–208.
- Langhammer JP, Büning-Pfaue H (1989). Bewertung von Arzneistoff-Rückständen aus der Gülle im Boden. *Lebensmittelchem Gerichrtl Chem* 43, 108.
- Langhammer JP, Büning-Pfaue H, Winkelmann J, Körner E (1988). Chemotherapeutika-Rückstände und Resistenzverhalten bei der Bestandsbehandlung von Sauen post partum. *Tierärztl Umschau* 43, 375–382.
- Langhammer JP, Führ F, Büning-Pfaue H (1990). Verbleib von Sulfonamid-Rückständen aus der Gülle in Boden und Nutzpflanze. *Lebensmittelchem Gerichrtl Chem* 44, 93.
- Lindsey ME, Meyer TM, Thurman EM. (2001). Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem* 73, 4640–4646.
- Massé DI, Lua D, Masea L, Droste RL (2000). Effect of antibiotics on psychrophilic anaerobic digestion of swine manure slurry in sequencing batch reactors. *Bioresource Technol* 75, 205–211.
- Meyer MT, Bumgarner JE, Varns JL, Daughtridge JV, Thurman EM, Hostetler KA. (2000). Use of radioimmunoassay as a screen for antibiotics in confined animal feeding operations and confirmation by liquid chromatography/mass spectrometry. *Sci Total Environ* 248, 181–187.
- Nwosu VC (2001). Antibiotic resistance with particular reference to soil microorganisms. *Res Microbiol* 152, 421–430.
- Pfeifer T, Tuerk J, Bester K, Spiteller M (2002). Determination of selected sulfonamide antibiotics and trimethoprim in manure by electrospray and atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 16, 663–669.
- Schlüsener MP, 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.
- Sczesny S, Nau H, Hamscher G (2003). Residue analysis of tetracyclines and their metabolites in eggs and in the environment by HPLC coupled with a microbiological assay and tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 51, 697–703.

- Tolls J (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environ Sci Technol* 35, 3397–3406.
- Winckler C, Grafe A (2000). Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. Herausgeber: Umweltbundesamt Berlin 2000, Forschungsbericht 297 33 911, UBA-FB000074.
- Winckler C, Grafe A. (2001). Use of veterinary drugs in intensive animal production – evidence for persistence of tetracycline in pig slurry. *J Soils Sediments* 1, 66–70.
- Zhu J, Snow DD, Cassada DA, Monson SJ, Spalding RF (2001). Analysis of oxytetracycline, tetracycline, and chlortetracycline in water using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 928, 177–186.



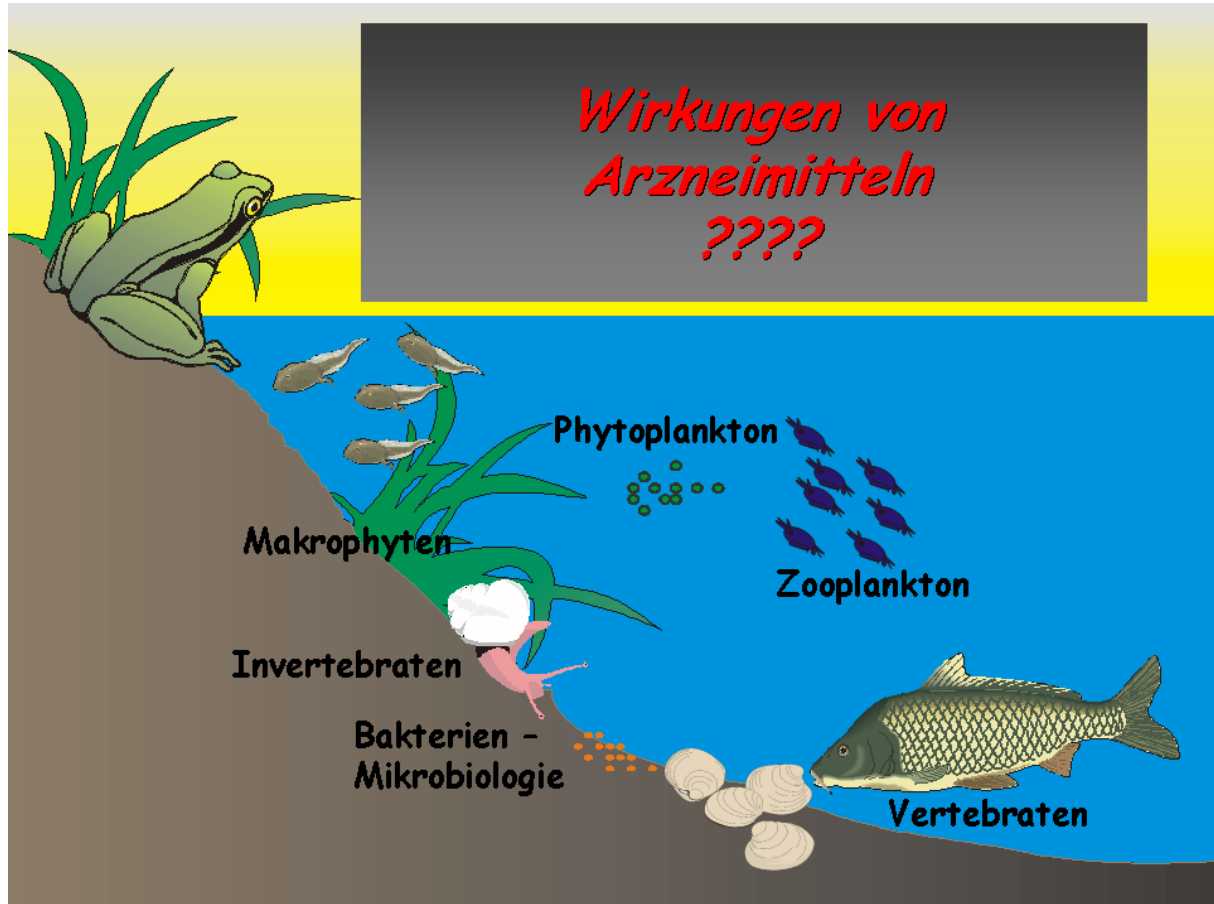
Welche Wirkungen können Arzneimittel in der aquatischen Umwelt hervorrufen?

Werner Kloas^{1,2} und Ilka Lutz²

¹Abteilung Endokrinologie, Institut für Biologie,
Humboldt Universität zu Berlin

²Abteilung Binnenfischerei, Leibniz-Institut für Gewässerökologie und
Binnenfischerei (IGB), Müggelseedamm 310, 12587 Berlin
e-mail: werner.kloas@igb-berlin.de





Arzneimittel (Pharmazeutika) - Definition!?!

- Arzneimittel dienen der Gesunderhaltung (Prophylaxe) bzw. der Wiederherstellung der Gesundheit von Mensch und Tier
- Arzneimittel sind entsprechend ihrer vielfältigen Zielsetzungen vom Chemismus her äußerst heterogene Wirkstoffe und lassen sich deshalb in kein standardisierbares Schema vor allem hinsichtlich potentieller ökotoxikologischer Wirkungen pressen
- sowohl im Human- als auch im Veterinär-Bereich werden große Mengen an Arzneimitteln eingesetzt, die über Ausscheidungen oder unsachgemäße Entsorgung in die Umwelt, vor allem Oberflächengewässer, gelangen
- Einteilungen von Arzneimitteln erfolgten bisher vor allem hinsichtlich ihrer Anwendungsziele



Arzneimittel bzw. deren Metabolite (pharmazeutische Reststoffe), die aus dem Human- und Veterinärbereich in die aquatische Umwelt gelangen:

- Antibiotika
- Desinfektionsmittel
- Antiepileptika
- Röntgenkontrastmittel
- Lipidsenker
- Rheumamittel
- Schmerzmittel
- Zytostatika
- ***β-Blocker***
- ***endokrin wirksame Stoffe (endocrine disruptors)***

Arzneimittel - Ökotoxikologie

Arzneimittel sind mehr oder weniger spezifisch für eine bestimmte Anwendung bei Mensch bzw. Tier konzipiert, ohne dass ihre ökotoxikologischen Wirkungen auf andere Organismen-Gruppen untersucht sind!

- Klassische Standard-Ökotox.-Testverfahren für alle umweltrelevanten Arzneimittel!

Aufgrund der z.T. sehr hohen Spezifität und Effektivität von Arzneimitteln bei der Anwendung steht zu erwarten, dass bei verwandten Tiergruppen analoge Effekte ungewollt auftreten oder bei entfernt stehenden Organismen-Gruppen unerwartete Wirkungen festzustellen sind!

- Etablierung und Anwendung weiterer spezifischer Bioassays (endocrine disruptors), begleitende Grundlagenforschung zur möglichen ökologischen Relevanz!

Endokrin wirksame Arzneimittel (Kontrazeptiva, Thyreostatika, -mimetika) - endocrine disruptors (ED)

Adverse Effekte von ED auf endokrine Systeme:

- (1) Reproduktionsbiologie bei Vertebraten und Mollusken
- (2) Schilddrüsensystem bei Vertebraten!

Amphibien (*Xenopus laevis*) als Modell zum Nachweis von ED mit Wirkungen auf

- (1) Reproduktionsbiologie
- (2) Schilddrüsensystem

aquatische Lebensweise,
sensitive Entwicklungs-
Perioden als Kaulquappe!



Xenopus laevis

6

Xenopus laevis als Modell zum Nachweis von ED mit Wirkungen auf die Reproduktionsbiologie



Xenopus laevis

Reproduktionsbiologie

- (1) Östrogen- u. Androgen-Rezeptorbindung *in vitro*
- (2) biologische Wirkung *in vitro*, Induktion von Biomarkern (VTG, ER, RBP) in Zielzellen
- (3) biologische Wirkung *in vivo*, Biomarker, Sexualdifferenzierung, Fertilität, Fekundität, Verhalten

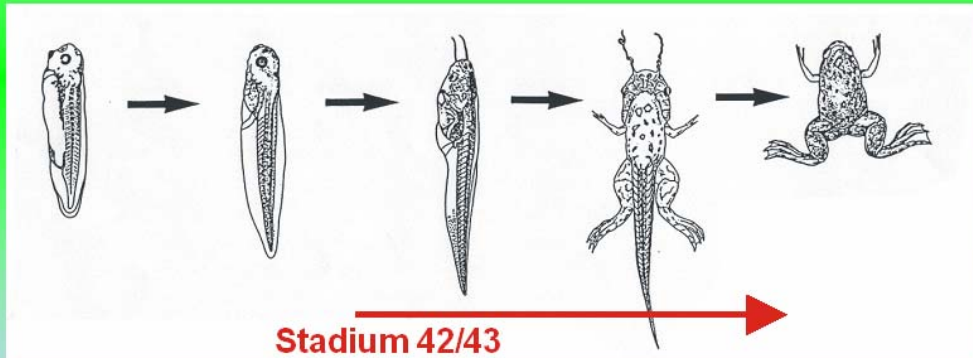
4 prinzipielle Wirkmechanismen (MOAs) :

- | | |
|------------------|-------------------|
| (1) östrogen | Verweiblichung! |
| (2) antiöstrogen | Neutralisierung! |
| (3) androgen | Masculinisierung! |
| (4) antiandrogen | Verweiblichung! |

7

Biologische Wirkung in vivo

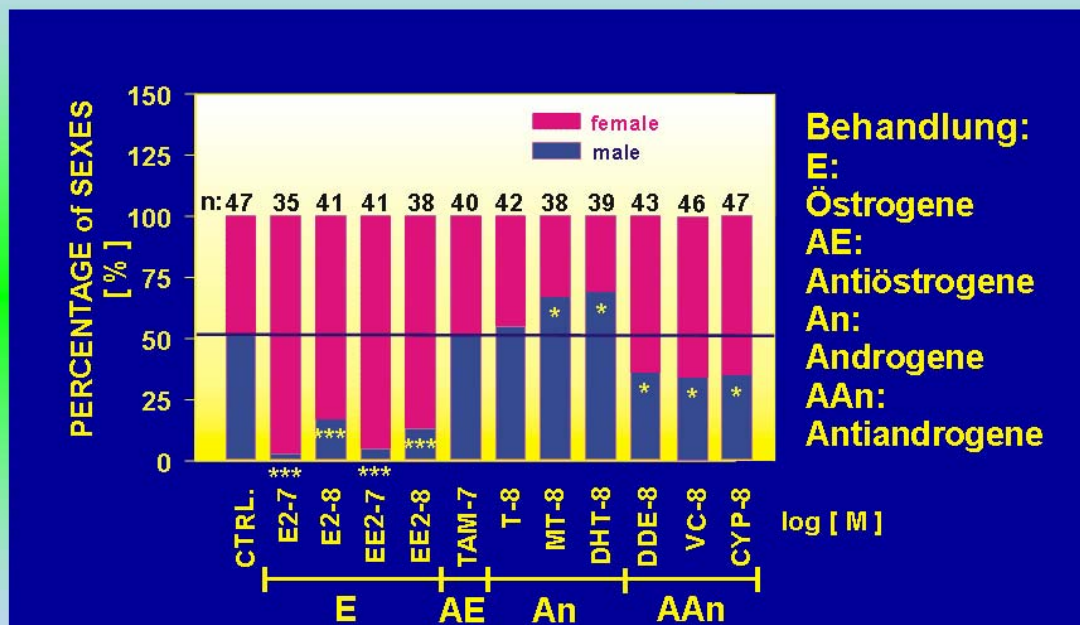
BIOMARKER / SEXUALDIFFERENZIERUNG als Endpunkt!
 Amphibie sind die klassischen Modelle für Sex-Umkehr (sex reversal)!
 Behandlung mit ED während der Larvalphase!
 Existieren alle 4 prinzipiellen Wirkmechanismen bei der Sexualdifferenzierung?



Bestimmung des Geschlechterverhältnisses anhand der Gonadenhistologie (Hoden, Ovar oder Ovotestis)!

8

Sexualdifferenzierung während der Larvalentwicklung



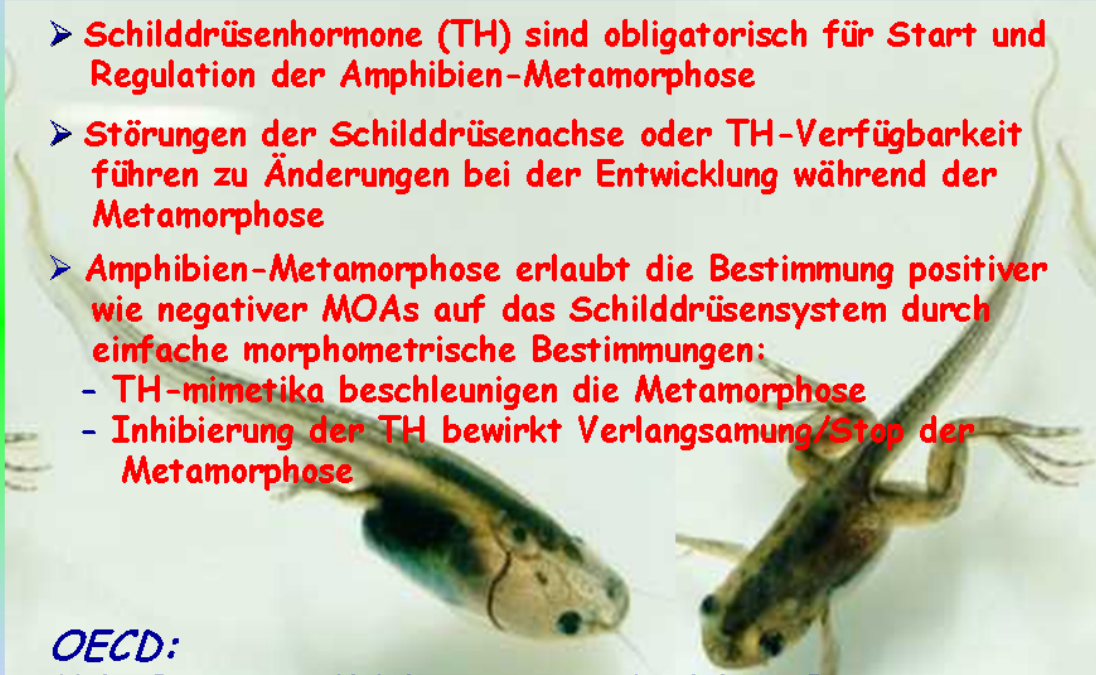
Ethinylestradiol (EE2) bewirkt Verweiblichung!

9



Amphibien-Metamorphose als Modell zum Nachweis von ED mit Wirkungen auf das Schilddrüsensystem

- Schilddrüsenhormone (TH) sind obligatorisch für Start und Regulation der Amphibien-Metamorphose
- Störungen der Schilddrüsenachse oder TH-Verfügbarkeit führen zu Änderungen bei der Entwicklung während der Metamorphose
- Amphibien-Metamorphose erlaubt die Bestimmung positiver wie negativer MOAs auf das Schilddrüsensystem durch einfache morphometrische Bestimmungen:
 - TH-mimetika beschleunigen die Metamorphose
 - Inhibierung der TH bewirkt Verlangsamung/Stop der Metamorphose



OECD:

Hohe Priorität - Validierung eines Amphibien-Bioassays zum Nachweis von ED mit Wirkungen auf das Schilddrüsensystem

10



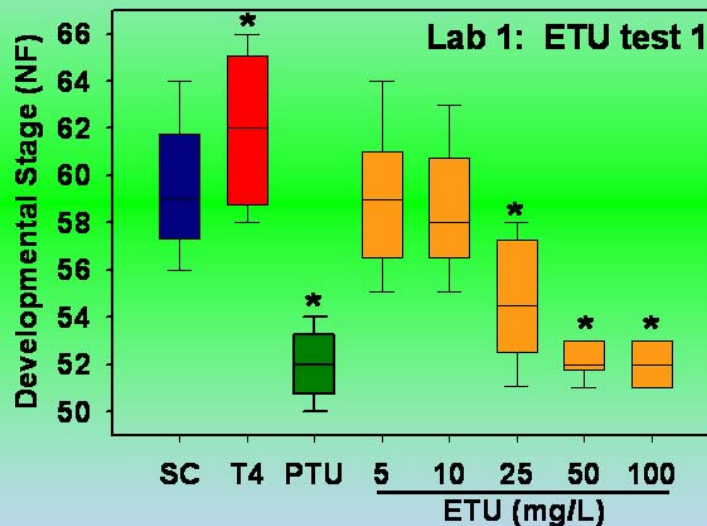
Wie kann man ED mit Wirkungen auf die Schilddrüsenachse bestimmen? - Stadienbestimmung im XEMA (Xenopus metamorphosis assay)

Larvalentwicklung von *Xenopus laevis* nach Nieuwkoop & Faber



Dosis-Wirkungsbeziehung des Peroxidaseinhibitors Ethylenethiourea (ETU) im XEMA

Entwicklungsstadien nach 28 Tagen Behandlung



Opitz et al., in press

Ergebnis des internationalen Ringtests (UBA: FKZ 200 67 409)!

12

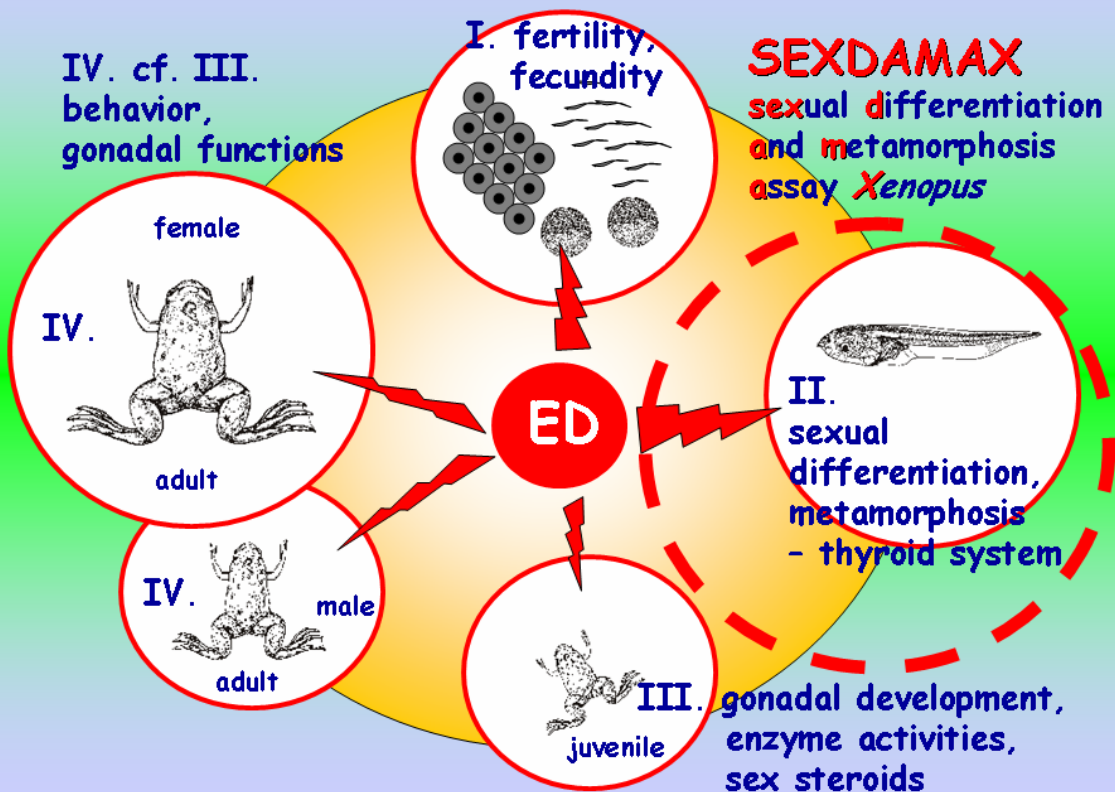
**Langzeitbehandlung mit ETU bewirkt Hyperplasie der
Schilddrüse (Kropf) bei prämetamorphen Kaulquappen**



**Arzneimittel: Hemmende Einflüsse durch Thyreostatika bzw.
steigernde durch Substitution von Schilddrüsenhormonen!**

13

Full or partial life cycle tests for ED



14

Arzneimittel - Testung auf ökotoxikologische Relevanz?

- Klassische Standard-Ökotox.-Testverfahren für alle umweltrelevanten Arzneimittel als Grundstufe!
- **UNZUREICHEND!!!**
- Flexible Erweiterung des Standardverfahrens durch zu etablierende Bioassays analog zu den spezifischen Anwendungen bzw. Wirkmechanismen der Arzneimittel!
- Begleitende Grundlagenforschung zur Erfassung potentieller ökologischer Auswirkungen (Antibiotika, ED, u. a.)!
- Vermeidung von Einträgen in die Umwelt, Sammeln von Ausscheidungen und deren Entsorgung (individuell, Klinik)!

Arzneimittel - spezifische Tests

- Antibiotika
- Desinfektionsmittel
- Antiepileptika
- Röntgenkontrastmittel
- Lipidsenker
- Rheumamittel
- Schmerzmittel
- Zytostatika
- ~~β-Blocker~~
- *endokrin wirksame Stoffe (endocrine disruptors)*

Neue Testmethoden (Kümmerer & Alexy, 2003), Antibiotika-Resistenzen (Schwartz *et al.*, 2003)!

????? Spezifische Tests?

Integration und Etablierung neuer Testmethoden!

Ausblick für den Teilbereich endokrin wirksame Stoffe

- *β-Blocker*
- *endokrin wirksame Stoffe (endocrine disruptors)*

β-Blocker blockieren die β -Rezeptoren der Stresshormone (Adrenalin/Noradrenalin), alle Wirbeltiere haben β -Rezeptoren, die Umwelt-Konzentrationen der β -Blocker liegen im Bereich physiologischer Wirkungen bei Fischen und Amphibien (Stoffwechsel, Nerven- u. Immunsystem)!

- *Auswirkungen am Gesamtorganismus unzureichend untersucht!*

Neben den „bekannten“ *endocrine disruptors* mit Wirkungen auf Reproduktionsbiologie und Schilddrüsensystem existieren im Arzneimittel-Bereich noch weitere Umwelt relevante Stoffe mit potentiell adversen Effekten:

- *Gestagene* (Kontrazeptiva): Reproduktionsbiologie?
- *Glucocorticoide* (Antiallergika): Immunsystem?

- *Auswirkungen am Gesamtorganismus unzureichend untersucht!*



***Welche Wirkungen können Arzneimittel in der
aquatischen Umwelt hervorrufen?***

***Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!***



Wie weit können klassische Wirkungstests die Umweltsicherheit von Arzneimitteln abbilden?

Ina Ebert und Susanne Schmitz

Umweltbundesamt, FG IV 2.4: Ökotoxikologische Bewertung von Stoffen,
PF 1406, 06813 Dessau, e-mail: ina.ebert@uba.de

Einleitung

Die Anwendung, Lagerung und Entsorgung von Human- und Tierarzneimitteln kann mit schädlichen Wirkungen auf die Umwelt verbunden sein. Das europäische Arzneimittelrecht schreibt deshalb vor, dass bei der Neuzulassung von Arzneimitteln potentielle Umweltrisiken abzu prüfen und ggf. Minderungsmaßnahmen zu ergreifen sind. In Deutschland ist das Umweltbundesamt seit 1998 für die Prüfung der Umweltsicherheit von Tierarzneimitteln und seit 2002 von Humanarzneimitteln zuständig.

Um das Umweltrisiko von Arzneimitteln zu charakterisieren und bewerten zu können, bedarf es einer verlässlichen Datengrundlage. Diese muss neben Informationen zum Abbau- und Akkumulationsverhalten der Arzneimittel und einer Expositionsabschätzung für die relevanten Umweltkompartimente vor allem auch ökotoxikologische Wirkungsdaten umfassen.

Datenanforderung nach Leitfäden

Umweltrisikobewertungen sind mittlerweile Bestandteil der Zulassungsdossiers für Human- und Tierarzneimittel. Ob im Rahmen der jeweiligen Zulassungsverfahren ökotoxikologische Wirkdaten vorgelegt werden müssen, ist in Leitfäden für die Umweltrisikoprüfung von Human- und Tierarzneimitteln festgeschrieben. Antragsteller müssen ökotoxikologische Wirkdaten dann vorlegen, wenn:

- ökotoxikologische Effekte des Wirkstoffs bekannt sind,
- ökotoxikologische Effekte aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus erwartet werden
- oder wenn die Umweltkonzentration des Wirkstoffs eine bestimmte Schwellenkonzentration übersteigt.

Solche Arzneimittel müssen wegen ihrer potentiellen Umweltrelevanz einer vertieften Umweltrisikoprüfung mit eingehender ökotoxikologischen Bewertung unterzogen werden. Bei allen anderen Arzneimitteln wird ein vernachlässigbares Umweltrisiko angenommen und deshalb auf die Vorlage ökotoxikologischer Daten verzichtet.

Das detaillierte Vorgehen bei der Umweltrisikoprüfung sowie die für eine vertiefte Prüfung vorzulegenden Daten sind im EU-Leitfaden für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln (CHMP/SWP/4447/00, draft 24 July 2003) und im noch gültigen EMEA-Leitfaden für die Phase II der Umweltbewertung von Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/055/96-final) festgeschrieben. Beide Leitfäden stehen derzeit international zur Diskussion, ihre Verabschiedung steht aber kurz bevor. Noch für 2005 ist mit dem Inkrafttreten der neuen überarbeiteten Leitfäden zu rechnen.

Die Art und Anzahl der für eine vertiefte Umweltprüfung vorzulegenden ökotoxikologischen Wirkungstests ist für die einzelnen Bewertungsstufen genau festgelegt und richtet sich nach:

- dem Expositionspfad (terrestrisches oder aquatisches Kompartiment, Sediment),
- bei Tierarzneimitteln nach Anwendungsgebiet (z.B. Weidetier, Stallhaltung, Aquakultur),
- und teilweise auch nach Wirkweise des Arzneimittels (z.B. spezielle Tests für Hormone und Antiparasitika).

In der Regel müssen für die ökotoxikologische Wirkungsabschätzung von Arzneimitteln die sogenannten klassischen Wirkungstests vorgelegt werden. Das sind überwiegend standardisierte Tests nach OECD. Je nach Bewertungsstufe werden akute oder längerfristige bzw. chronische Tests gefordert. Dabei sind längerfristige Tests meistens erst gefordert, wenn sich aus den Akuttests Hinweise auf ein Risikopotential ergeben haben. Sehr komplexe Tests wie Mesokosmos-Studien oder Feldversuche, wie sie z.B. in der Pflanzenschutzmittelprüfung üblich sind, kommen in der Arzneimittelbewertung so gut wie nie zur Anwendung. Im Leitfaden für die Humanarzneimittel sind sie gar nicht erst vorgesehen. Eine mögliche Fragestellung für solche sogenannten „Higher Tier-Tests“ wären zum Beispiel die langfristigen Auswirkungen von Antiparasitika-haltigem Tierdung auf die Dungfauna von Weideland.

Tab. 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen ökotoxikologischen Testmethoden, die laut Leitfaden bei der Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln derzeit gefordert werden.

Tab. 1: Ökotoxikologische Tests für die Umweltrisikoprüfung von AZM

	Humanarzneimittel (CHMP/SWP/4447/00, draft 24 July 2003)	Tierarzneimittel (Phase I: CVMP/VICH/592/98-final); Phase II: EMEA/CVMP/055/96-final)
Phase I	Noch keine Tests erforderlich	Noch keine Tests erforderlich
Phase II	Aquatischer Basisdatensatz: • Algen-Inhibitionstest (OECD 201) • Akute Daphnientoxizität (OECD 202) • Fisch-akute Toxizität (OECD 203) Längerfristige aquatische Tests • Daphnienreproduktionstest (OECD 211) • Fisch – Early Life-Stage Test (OECD 210) • Fisch Full Life Cycle Test (bei bestimmten Fragestellungen) • Amphibien-Metamorphose-Test (bei bestimmten Fragestellungen) ggf. Test an Sedimentorganismus ggf. Terrestrischer Basisdatensatz: • Pflanzentoxizität (OECD 208) • Akute Regenwurmtoxizität (OECD 207) • Collembolen-Reproduktionstest (ISO 11267)	• Akute Daphnientoxizität (OECD 202) • Pflanzentoxizität (OECD 208/227) • Akute Regenwurmtoxizität (OECD 207) Längerfristige terrestrische Tests: • Regenwurmreproduktionstest (OECD 222) • Collembolen-Reproduktionstest (ISO 11267) • Terrestrische Pflanzen, mehr Arten (OECD 208) • Bei Endo/Ektoparasitika zusätzlich: Dungkäfer, Dungfliege Längerfristige aquatische Tests • Daphnien Reproduktion (OECD 211) • Fisch - Early Life Stage (OECD 210) • ggf. Sedimentinvertebraten (OECD 218/219) Feld-Studien

Warum welche Tests?

Die ökotoxikologische Bewertung von Arzneimitteln folgt weitestgehend den gleichen Grundprinzipien und Konventionen wie für andere Umweltchemikalien. Im Mittelpunkt stehen die klassischen In vivo-Tests, bei denen die ökotoxische Wirkung des Stoffes auf der Basis seiner Effekte auf lebende Organismen bestimmt wird. Die Reaktion des Organismus oder einer Gemeinschaft auf eine bestimmte Exposition kann sehr unterschiedlich sein und sich in den unterschiedlichsten Effekten zeigen. Diese können sofort oder verzögert auftreten. Entsprechend verschieden sind die Testparameter oder Endpunkte, welche gemessen werden. In den kurzen akuten Tests ist dies lediglich die Überlebensrate bzw. Mortalität, in längerfristigen Tests kommen zusätzlich auch empfindlichere subletale Parameter wie Wachstum oder Reproduktion hinzu. Längerfristige Tests besitzen eine höhere Aussagekraft, da sie einen größeren Teil des Lebenszyklus des Organismus abdecken.

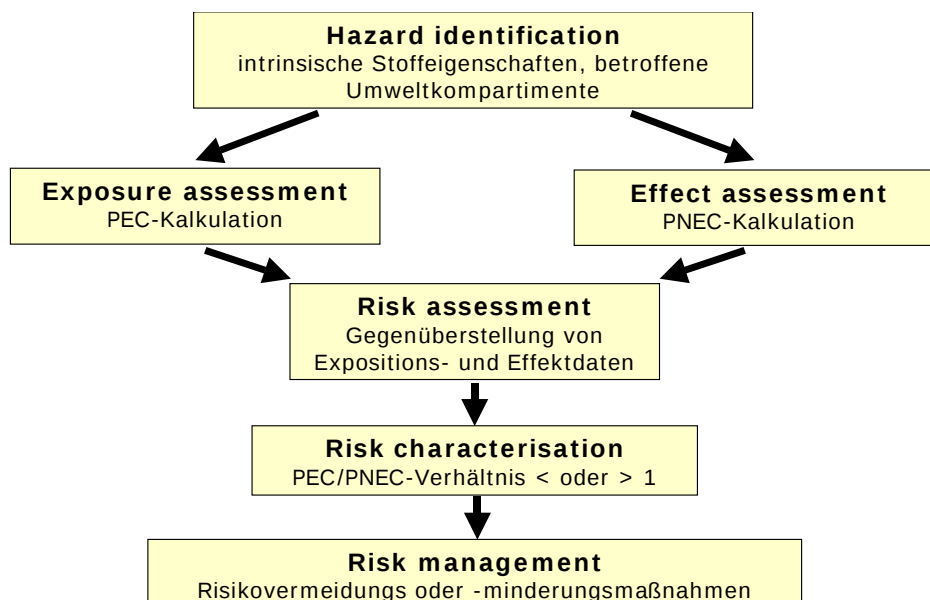
Grundgedanke der ökotoxikologischen Bewertung ist das Stellvertreterprinzip. Dies bedeutet, dass für Wirkungstests immer eine oder wenige Arten verwendet werden. Diese sogenannten „Stellvertreterarten“ sind repräsentative Vertreter verschiedener trophischer Stufen und Kompartimente des zu betrachtenden Ökosystems. Sie

besitzen eine hohe Sensitivität und sind unter Testbedingungen leicht kultivierbar. Damit soll die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse gewährleistet werden. Da nicht ein Testorganismus das ganze Ökosystem repräsentieren kann, ist für eine zuverlässige ökotoxikologische Bewertung ein Set von Tests erforderlich. Für die akute Wirkung auf Wasserorganismen beispielsweise wird standardmäßig der aquatische Basisdatensatz, bestehend aus einem akuten Fisch- und Daphnientest und einem Algeninhibitionstest, verwendet.

Das Konzept des zweiphasigen, abgestuften Vorgehens bei der Umweltrisikoprüfung von Arzneimitteln versucht, diesen Prinzipien Rechnung zu tragen. Hier erfolgt eine erste Abschätzung auf der Grundlage von Akuttests. Wenn diese zeigen, dass ein Risiko nicht ausgeschlossen werden kann, folgt die vertiefte Prüfung. Für diese sind dann mehr, längerfristige und spezifischere Tests erforderlich. Bei bestimmten bekanntermaßen umweltschädlichen Substanzgruppen kann von diesem Schema auch abgewichen werden.

Rolle der ökotoxikologischen Tests in der Risikobewertung

Wie in der Stoffbewertung generell wird auch bei der Arzneimittelprüfung das Risiko aus dem Vergleich von Exposition und Wirkung abgeleitet. Hierzu wird eine „Predicted No Effect Concentration“ (PNEC) einer „Predicted Environmental Concentration“ (PEC) gegenübergestellt. Der Quotient aus PEC und PNEC charakterisiert das Risiko der Substanz für die Umwelt. Wenn er über 1 liegt, ist entweder eine Verfeinerung der beiden Eingangsgrößen PEC und PNEC erforderlich oder die Beauftragung von Risikovermeidungs- oder minderungsmaßnahmen. Abb. 1 zeigt die wesentlichen Schritte bei der Risikobewertung von Chemikalien, die prinzipiell auch für die Risikobewertung von Arzneimitteln ihre Anwendung finden.



Quelle: nach TGD

Abb.1: Prinzipielle Schritte der Risikobewertung

Die PNEC wird auf der Basis der mit ökotoxikologischen Tests gewonnenen Wirkwerte ermittelt. Sie ist die Wirkkonzentration, unterhalb derer keine schädigenden Effekte auf das Ökosystem zu erwarten sind. Dabei ist der niedrigste Wirkwert und der empfindlichste Organismus ausschlaggebend. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass, wenn der empfindlichste Organismus geschützt ist, auch andere sensitive Spezies oder das gesamte Ökosystem nicht geschädigt werden. Um eine sachgerechte Extrapolation von in der Regel Monospezies tests auf Organismengemeinschaften, von akuten zu längerfristigen Wirkungen und von Labor- auf Freilandbedingungen zu ermöglichen, gehen Sicherheitsfaktoren in die Risikocharakterisierung ein. Diese sind in der Regel sehr hoch, wenn wenige Tests mit einem geringen Artenspektrum vorliegen. Wurden aber mehrere unterschiedlich empfindliche Arten getestet und liegen mehr längerfristige Daten vor, kann der Sicherheitsfaktor niedriger angesetzt werden. Denn je weniger Unsicherheiten aufgefangen werden müssen, umso leichter lassen sich Testergebnisse auf Ökosysteme übertragen und umso besser und aussagekräftiger wird die Risikobewertung. Die Regeln für die Festsetzung der Sicherheitsfaktoren sind in den jeweiligen Leitfäden festgelegt.

Probleme im Vollzug

Damit die ökotoxikologische Wirkungsabschätzung von Arzneimitteln auf einem soliden Fundament steht, müssen die zugrundeliegenden Testergebnisse hohen Anforderungen genügen. Erfahrungen aus der Vollzugspraxis im Umweltbundesamt zeigen aber, dass es in Bezug auf Qualität, Quantität und Bewertungsrelevanz der vorgelegten Tests noch viel Verbesserungsbedarf gibt. Problematisch waren in der Vergangenheit vor allem folgende Punkte:

- **mangelhafte Datenlage**
Die von den Antragstellern vorgelegte Datenmenge und -qualität ist sehr inhomogen und oftmals unvollständig. Teilweise werden Tests nicht nach standardisierten Methoden (z.B. nach OECD- Guidelines und GLP- Kriterien) erhoben. Dann muss die Bewertungsbehörde im Einzelfall über Validität, Plausibilität und Relevanz der Ergebnisse entscheiden.
- **Fehlende Standardtests**
Für bestimmte spezifische Wirkungen von Arzneimittelwirkstoffen wie hormonelle Wirkungen oder besonders gefährdete Nichtzielorganismen wie z.B. Dungenisse bei Antiparasitika sind bisher keine international harmonisierten Testvorschriften vorhanden. Dies schafft Unsicherheiten sowohl bei Antragstellern als auch Behörden und verursacht großen Abstimmungsbedarf.
- **Notwendigkeit spezifischer Teststrategien**
Seit längerem wird diskutiert, ob für einzelne Wirkstoffgruppen ein ‚targeted approach‘ entwickelt werden sollte. Dies bedeutet, dass für Substanzgruppen mit bekanntermaßen spezifischem Wirkmechanismus ein maßgeschneidertes Prüfschema angewendet werden sollte, welches vom Standardschema abweichen kann.
- **Akute Tests für langfristige Wirkungen**
Es ist unbestritten, dass den Besonderheiten der Arzneimittelverwendung (kontinuierlicher Eintrag in die Umwelt, gezielte biologische Wirkung) längerfristige Tests am ehesten gerecht werden. Bisher stehen aber überwiegend Daten aus Akuttests zur Verfügung. Erfahrungen aus der

Bewertungspraxis zeigen, dass das längerfristige Gefährdungspotential für Ökosysteme bei bestimmten Wirkstoffgruppen möglicherweise unterschätzt wird, wenn Akutdaten auf längerfristige Wirkungen übertragen werden. Dies trifft insbesondere auf solche Substanzgruppen zu, die - wie z.B. Hormone- bereits in sehr geringen Konzentrationen eine hohe biologische Aktivität besitzen. Es zeigte sich bei Ethynylestradiol, dass Wirkungen auf die Reproduktion von Fischen schon bei Konzentrationen im Nanogramm-Bereich beobachtet wurden, während im Akuttest letale Effekte erst im Milligramm-Bereich bestimmt wurden. Diese um Größenordnungen unterschiedlichen Wirkwerte sind typisch für Hormone, aber auch für andere Substanzgruppen wie z. B. Lipidsenker und Antiepileptika. Tabelle 2 zeigt beispielhaft die Akut/Chronisch-Verhältnisse ausgesuchter Arzneimittelwirkstoffe. Diese differieren sehr stark. Es zeigt sich aber deutlich, dass selbst bei einem maximalen Sicherheitsfaktor von 1000 auf die akuten Wirkwerte die längerfristigen Auswirkungen bei der Umweltrisikobewertung in einigen Fällen unterschätzt werden können. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, gleich längerfristige Tests zu fordern. Für Humanarzneimittel wird dies seit längerem diskutiert.

Tab. 2: Akut/chronisch –Verhältnis von Arzneimittelwirkstoffen

ACR	Testsubstanz	Kategorie	Spezies	Referenz
850	Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propanolol	Betablocker	Cerodaphnia dubia, Daphnia magna, H. azteca	Hugget et al. 2002
23	Diclofenac	Schmerzmittel	Cerodaphnia dubia	Ferrari et al. 2004
213	Clofibrinsäure	Lipidsenker	<i>Cerodaphnia dubia</i>	Ferrari et al. 2004
5100	Carbamazepin	Antiepileptikum	<i>Cerodaphnia dubia</i>	Ferrari et al. 2004
6	Salicylsäure	Schmerzmittel	<i>Daphnia magna</i>	Webb 2001
17,6	Diethylstilbestrol	Hormon	<i>Daphnia magna</i>	Webb 2001
44	Etidronic-Säure	Osteolyse-Hemmer	<i>Daphnia magna</i>	Webb 2001
570	Ethynylestradiol	Hormon	<i>Daphnia magna</i>	Webb 2001
1428	Clofibrat	Lipidsenker	<i>Daphnia magna</i>	Webb 2001
43	Nicotin	Cholinesterase-Hemmer	<i>Daphnia pulex</i>	Webb 2001
800.000	Ethynylestradiol	Hormon	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Webb 2001

ACR= Acute to chronic ratio
EC50/NOEC

Zusammenstellung: Mark Montforts

Bessere Datenbasis mit neuen Leitfäden?

Mit Inkrafttreten der neuen Leitfäden für die Umweltbewertung von Human- und Tierarzneimitteln soll die Bewertung der Umweltrisiken konsistenter, flexibler und sachgerechter werden. Auch für die ökotoxikologische Datenlage werden wahrscheinlich deutliche Verbesserungen zu erwarten sein. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang z. B. die folgenden geplanten Änderungen:

- Humanarzneimittel:
Einführung neuer Endpunkte beim aquatischen Basisdatensatz (längerfristige Test statt Akuttest).
- Tierarzneimittel:
Regenwurm-Reproduktionstest ersetzt den wenig sensitiven Akuttest,
Pflanzentest mit mindestens 6 statt bisher 3 Pflanzen,
aquatischer Basisdatensatz wird für Weidetiere obligatorisch.

Der Diskussionsprozess ist derzeit noch nicht in allen Punkten abgeschlossen, es hat sich in der Expertendiskussion zu vielen Fragestellungen jedoch eine gemeinsame Sichtweise herausgebildet. Dabei wurde deutlich, dass zukünftig die längerfristigen Tests mehr Gewicht bekommen müssen. Dadurch wird für viele Fragestellungen, insbesondere bei Humanarzneimitteln, die Bewertungssicherheit deutlich erhöht. Auch die Entwicklung neuer standardisierter Teststrategien soll in diesem Sinne Verbesserungen bringen. Für Tests auf endokrine Wirkungen und für eine Gruppe besonders empfindlicher Nichtzielorganismen wie die Dunginsekten werden entsprechende Guidelines derzeit im Rahmen des OECD- Prüfrichtlinienprogramms erarbeitet.

Fazit

Die klassischen Wirkungstests sind und bleiben ein zentrales Element der Umweltrisikoprüfung von Arzneimitteln. Obwohl derzeit ein breites Spektrum an ökotoxikologischen Testmethoden zur Verfügung steht bzw. in der Entwicklung ist, bleibt weiterhin zu prüfen, ob neue Tests mit anderen Endpunkten für die sehr spezifischen Wirkmechanismen von Arzneimitteln notwendig und sinnvoll sind. Für das Umweltbundesamt ist deshalb die ständige Verbesserung der wissenschaftlichen Bewertungsgrundlage und damit die Weiterentwicklung existierender Risikobewertungsverfahren ein notwendiger vollzugsbegleitender Prozess.

Vielversprechend sind in diesem Zusammenhang Projekte wie „ERAPharm“. Dies ist ein von der EU gefördertes Verbundprojekt, an dem auch das Umweltbundesamt beteiligt ist. In diesem dreijährigen Projekt sollen sowohl die bestehenden Risikobewertungsverfahren als auch die angewendeten ökotoxikologischen Testmethoden auf den Prüfstand kommen. Es sollen Lücken aufgedeckt und Empfehlungen für die Verbesserung der Risikoabschätzung gegeben werden. Das UBA verspricht sich von der Mitarbeit an diesem Projekt wichtige Impulse für die Optimierung der Vollzugsarbeit.

Literaturverzeichnis:

- EMA(1997): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Note for Guidance Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products. London. EMA/ CVMP/055/96-final 14-16 January 1997
- EMA (2000): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I. London. CVMP/VICH/592/98-final 30 June 2000

- EMA (2003): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of non-genetically modified Organism (non GMO) containing Medicinal Products for Human Use. London. CPMP/SWP/4447/00 draft 24 July 2003
- Fent, K. (2003): Ökotoxikologie, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag
- Ferrari et al. (2004): Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? Environmental Toxicology and Chemistry 2004; 23:1344-1354
- Hanisch et al. (2002): Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte Band 39. Landesumweltamt
- Hugget, D.B. et al. (2002): Toxicity of Beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. Abstract SETAC Europe 73-02
- Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau (2003): Technical Guidance Document on Risk Assessment. Part II
- Kümmerer, K. (Hrsg.) (2001): Pharmaceuticals in the Environment – Fate, Effects and Risks. Springer Verlag Berlin
- Montforts, M. (2004): mündlicher Kommentar
- Stolzenberg, Hans-Christian (2003): Über die Rolle von Biotests bei der regulatorischen Stoffbewertung – Auswirkungen der neuen europäischen Chemikalienpolitik. Beitrag zur NLO-Tagung „Ökotoxizitätstests in der Umweltüberwachung“ am 17 Juni 2003 im Niedersächsischen Landesamt für Ökologie. Hildesheim – Informeller Entwurf für die Teilnehmerunterlagen
- Webb, S.F. (2001): ERA of human pharmaceuticals I – Collation of ecotoxicological data. In: Kümmerer, K. (Hrsg.) Pharmaceuticals in the Environment – Fate, Effects and Risks. Springer Verlag Berlin

Umweltrisikobewertung von Arzneimittelwirkstoffen: Beispiele aus der Praxis eines Herstellers

Reinhard Länge, Thomas Steger-Hartmann

Experimentelle Toxikologie, Schering AG, Müllerstr. 170, 13342 Berlin

Abstract

The environmental risk assessment (ERA) of human pharmaceuticals as a routine procedure is presented. Representatives of major therapeutic groups of pharmaceuticals developed in Schering have been assessed in previous years. The basis for the assessment was the draft guidance document developed by the CPMP in 1995. In none of these groups of compounds an environmental risk was identified with one exception. On the basis of the simple assumptions made for the exposure assessment, estrogenic hormones could exceed the PEC/PNEC ratio of 1, indicating an environmental risk.

In the examples given for ERA's, the estrogen estradiol was found to exceed the risk quotient of 1, however, literature studies on environmental concentrations showed that the PEC calculation overestimates realistic environmental levels.

Other compounds presented as examples for ERA's were the progesterone drospirenone and the x-ray contrast agent iopromide.

Based on the past experience with ERA's of human pharmaceuticals, general considerations regarding specific aspects of compounds requiring a complex assessment strategy are discussed. Examples for those groups of compounds were pharmaceuticals with potential long-term ecotoxicity, compounds developed for administration via the dermal route, for radiodiagnostics and radiopharmaceuticals, and for biotechnologically derived substances. Compounds of those groups may require a specific assessment strategy, which should be developed case-by-case in coordination with the regulatory authority.

In conclusion, the environmental risk assessment according to the published draft guidance documents was successfully conducted for a number of pharmaceuticals of major therapeutic classes of Schering. For specific compounds, a more complex assessment strategy may be required taking into account the pharmacodynamic properties and the administration procedures in patients.

Additionally, the analysis of environmental samples may help to estimate realistic exposure scenarios for critical compounds.

Einleitung

Die Bewertung des Risikos von Arzneimittelwirkstoffen für Umweltorganismen ist ein Schwerpunkt der ökotoxikologischen Untersuchungen, die im Bereich der Experimentellen Toxikologie bei Schering durchgeführt werden.

Beginnend Ende der achtziger Jahre wurden für die Neuzulassung von Arzneimittelwirkstoffen, primär mit Zielrichtung auf den US Markt, nach den dortigen Anforderungen der US-FDA eine Reihe von Umweltrisikobewertungen abgeschlossen.

Einige Jahre später begannen auch in Europa die Diskussionen um mögliche Beeinträchtigungen der Umwelt, die durch Messungen von Wirkstoffen und Metaboliten in Gewässern und Grundwasser befördert wurden. In diesem Zusammenhang wurden bei Schering vor allem Wirkstoffe, die schon einige Zeit auf dem Markt sind, einer freiwilligen Risikobewertung unterzogen.

Seit der Publikation verschiedener Leitfadenentwürfe im Bereich der Europäischen Union Mitte der neunziger Jahre (CPMP, 1995; EMEA 2001, 2003) wurden auch bei Schering die Zulassungsanträge mit einem Bericht zur Umweltrisikobewertung ergänzt, dem in der Regel experimentellen Daten zu Grunde liegen.

Im Folgenden wird ein Überblick mit einigen Beispielen über die in den vergangenen Jahren bei Schering erarbeiteten Umweltrisikobewertungen gegeben. Hierbei wurden Bewertungen in der Weise durchgeführt, wie sie in den Leitfadenentwürfen vorgegeben sind. Für bestimmte Wirkstoffe wurden darüber hinausgehende Untersuchungen durchgeführt, für die hier auch Beispiele vorgestellt werden. Des Weiteren werden Stoffgruppen mit besonderen Eigenschaften diskutiert, für die eine komplexe Umweltrisikobewertung erforderlich ist, die von den generellen Vorgaben der Leitfadenentwürfe nicht erfasst werden.

Überblick über die Umweltrisikobewertungen verschiedener Arzneimittelwirkstoffgruppen

1.1 Wirkstoffgruppen und deren Eigenschaften

Für die Untersuchung der Umweltrisiken von Arzneimittelwirkstoffen wurden bei Schering in den vergangenen Jahren Vertreter aus den Bereichen östrogene und gestagene sowie androgene Hormone, Zytostatika, Prostaglandin-Derivate, Kontrastmittel für Röntgenuntersuchungen und für die Magnetresonanztomographie und -angiographie, sowie Radiodiagnostika und Radiopharmazeutika analysiert. Die Vertreter dieser Arzneimittelwirkstoffgruppen sind durch unterschiedliche pharmakologische und toxikologische Eigenschaften geprägt.

Bei den hormonellen Wirkstoffen ist häufig eine Anwendung am Menschen über lange Zeiträume vorgesehen, eine einmalige Gabe hat in der Regel keine pharmakologisch oder toxikologisch prägende Wirkung. Diese Wirkstoffe beeinflussen beim Patienten in spezifischer Weise das endokrine System. Bekanntermaßen gibt es große Übereinstimmungen des Endokriniums in weiten Bereichen der Wirbeltiere, so dass die Relevanz bei einer längerfristigen Exposition in der Umwelt gegeben sein kann. Zur hormonellen Regulation anderer

taxonomischer Gruppen aus dem wirbellosen Tierreich sind bislang allerdings wenige Untersuchungen veröffentlicht.

Bei vielen Zytostatika sind aufgrund der pharmakologischen Wirkung auf den Zellmetabolismus und den Zellreproduktionszyklus gentoxische Wirkungen zu erwarten. Inwieweit sich solche Mechanismen auch bei Organismen in der Umwelt bei sehr niedrigen Konzentrationen in adversen Effekten auswirken, kann zur Zeit nicht beurteilt werden.

Teilweise sind für bestimmte Stoffgruppen keine pharmakologischen Wirkungen bekannt (und erwünscht) wie bei den Diagnostika, die bei den diagnostischen Untersuchungen in relativ hohen Dosen in der Regel einmalig angewendet werden.

Bei anderen Stoffen ist schon nach einmaliger Anwendung und Kontakt mit einem pharmakologischen Effekt zu rechnen, wie zum Beispiel bei den Prostaglandin-Derivaten, bei denen eine kurzfristige Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System die Arzneimittelwirkung ausmacht.

Bei den Radiopharmazeutika wird die pharmakologische Wirkung durch die Strahlenbelastung des Patienten ausgelöst. In der Regel bei Krebspatienten angewandt, sollen die Wirkstoffe nach ein- oder mehrmaliger Anwendung durch direkte Bestrahlung des befallenen Gewebes die Zerstörung der Tumoren einleiten.

Als weitere Gruppe sind noch biotechnologische erzeugte Produkte, unter ihnen auch gentechnisch veränderte Organismen zu nennen, die in der Arzneimittelentwicklung ein wichtiges Zukunftsgebiet darstellen. Hier ist als Wirkmechanismus z.B. die Bindung von Antikörpern an bestimmte Zellstrukturen oder die Übertragung von Genen zur Induktion von physiologischen Mechanismen zu nennen.

1.2 Untersuchungsspektrum im Hinblick auf die Leitfadenanforderungen

In den Leitfadenentwürfen, die im Rahmen der europäischen Zulassung von Arzneimitteln Vorschläge für die Bewertung enthalten, ist generell als erster Schritt ein Schwellenwert für die Umweltkonzentration eingearbeitet, der in einer einfachen Expositionsabschätzung ermittelt wird. Bei Unterschreiten dieses Schwellenwerts sind in der Regel keine experimentellen Daten zu ökotoxikologischen Bewertungen erforderlich.

Ausnahmen hierbei bilden Stoffe mit bestimmten pharmakologischen Eigenschaften (wie zum Beispiel solche mit Wirkungen auf das Hormonsystem), die Anlass für die Vermutung besonderer ökotoxischer Effekte geben. Für diese Stoffe werden keine Schwellenwerte vorgesehen.

Obwohl die Schwellenwerte nach dem Entwurf des CPMP (1995) errechnet, in keinem der bisherigen Fälle mit Ausnahme eines MRT Diagnostikums für neue Zulassungen von Schering Produkten erreicht wurden, sind bei uns in den meisten Fällen experimentelle Grunddaten zur Ökotoxikologie erhoben worden. Diese bestehen aus den akuten Toxizitätstests am Fisch und am Wasserfloh sowie dem Wachstumshemmtest an der Grünalge. Darüber hinaus wurden im Rahmen von Prüfungen zur biologischen Abbaubarkeit die Hemmung auf die Aktivität von Belebtschlamm untersucht. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen zum Umweltverhalten wurden eine Reihe von relevanten physiko-chemischen Daten erhoben (z.B. Wasserlöslichkeit, Dampfdruck, Hydrolysestabilität, Oktanol-Wasser

Verteilungskoeffizient, Adsorptionsspektrum von UV/sichtbarem Licht). Außerdem, wie schon angedeutet, wurde die biologische Abbaubarkeit in einem Screening-Test, in der Regel auf leichte biologische Abbaubarkeit, geprüft.

Für östrogene Steroidhormone sowie Röntgenkontrastmittel wurden auch längerfristige Ökotoxizitätstests durchgeführt, für die Röntgenkontrastmittel sind darüber hinaus umfangreiche Daten zum Abbau unter Kläranlagenbedingungen erarbeitet worden.

1.3 Übersicht über die durchgeführten Umweltrisikobewertungen

In Tabelle 1 ist eine Übersicht über die bei Schering vorliegenden Datensätze für Umweltrisikobewertungen nach dem Entwurf des CPMP (1995) gegeben.

Aus den in Tabelle 1 zusammengefassten Daten geht hervor, dass von insgesamt 13 bewerteten Substanzen für 8 Wirkstoffe zumindest die vollständigen Grundinformationen zur akuten Toxizität für Fisch und Wasserfloh sowie Algenhemmung vorliegen, obwohl mit Ausnahme zweier Diagnostika die Schwellenkonzentration von 0.01 µg/L (PEC) nicht erreicht wurde. Bei den Östrogenen und den Röntgenkontrastmitteln wurden Untersuchungen durchgeführt, die über die Grunddatensätze der Leitfadenentwürfe hinausgehen.

Bei den übrigen Stoffen liegen entweder aufgrund der vernachlässigbaren PEC oder aus wissenschaftlichen Gründen (Radiodiagnostika und -pharmazeutika) formal unvollständige Datensätze bzw. keine experimentellen Daten zur Ökotoxikologie vor. Bei einer Stoffgruppe (Östrogene) wurde (siehe unten) ein Risikoquotient über 1 nach dem Leitfadenentwurf ermittelt, wenn die verschiedenen Produkte mit gleichem Wirkstoff summiert wurden.

Tabelle 1 Übersicht über ökotoxikologische Datensätze zu verschiedenen Wirkstoffgruppen von Schering Arznei- und Kontrastmitteln

Wirkstoff- gruppe/ Anzahl der bewerteten Stoffe	Ermittel- ter Konzentra- tions- bereich (PEC) [µg/L]	Ökotoxikologis- che Prüfungen: (1) Fisch akut (2) Wasserfloh akut (3) Algenwachs- tums- hemmung (4) andere	Ermittelter konzentra- tionsbereich ohne Wirkung (PNEC) [µg/L]	Risiko- quotient (PEC/PNEC)	Bemer- kungen
Östrogene: Östrogen 1 Östrogen 2	0.0005 ≤0.0005- 0.0025 (gesamt)	} (1) – (4) } (4=chronische Fischtoxizität)	0.0001 0.0008 (chronische NOEC Fisch)	5 0.6-3.1	
Gestagene: Gestagen1 Gestagen 2 Gestagen 3	0.001- 0.004 0.0004 0.0008	(1) – (3) „ „	2.0 >2.0 > 39.0	0.0005-0.002 0.0002 0.000028	
Androgen	0.0016	(2)-(3)	0.5	0.003	
Röntgenkontra- st-mittel (kein Zulassungs- dossier)	2.0	(1)-(4) (4=chronische Daphnientoxizität, Bakterienwachstums- hemmtest)	10000 (chronische Daphnien- toxizität)	0.002	Veröffentlicht bei Steger- Hartmann et al. (1999)
MRT Diagnostikum: MRT 1 MRT 2	0.00019 0.018	(1) – (3) „	100 1000	0.0000019 0.00002	
Zytostatikum	0.00004	(2)- (4) (4=Bakterienwachstums- hemmtest)	44	0.0000009	
Radiodiagnostika und – pharmazeutika : 2	Nicht relevant	---	Nicht relevant	---	Bewertung der Radioaktivität als Kriterium für Umweltrelevanz

Prostaglandin-Derivate: 1	0.0000034	(2)	20	0.000000001 7	
---------------------------	-----------	-----	----	------------------	--

2. Beispiele für die Bewertung

2.1 Steroide

2.1.1 Umweltrisikobewertung für das neue Gestagen Drospirenon

Drospirenon ist ein neuartiges Gestagen, das in Präparaten zur oralen Kontrazeption und in der Hormonersatztherapie eingesetzt wird. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der ökotoxikologischen Untersuchungen zusammengestellt.

Tabelle 2 Ökotoxikologische Untersuchungen von Drospirenon

Ökotoxikologischer Test	Wirkkonzentration	Abbaubarkeit	Andere phys.-chem. Informationen	Bemerkungen
Fisch (akut) (<i>Danio rerio</i>)	7 mg/L (LC50/94h)	Nicht leicht abbaubar	Hydrolysehalbwertszeit: 343d (pH 7)	Schnelle Isomerisierung zu pharmakologisch inaktivem Isomer
Wasserfloh (akut) (<i>Daphnia magna</i>)	> 8 mg/L (EC50/48h)		Log Pow: 3.1	
Alge (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	5.5 mg/L (EbC50/72h)		Wasserlöslichkeit: 8 mg/L (pH 7, 20 °C)	
Belebtschlammhemmung	> 8 mg/L (28d Bioabbautest)			

Die PEC von Drospirenon kann nach prognostiziertem Marktvolumen 5 Jahre nach Markteinführung für die zugelassenen Anwendungen summiert mit 0.005 µg/L angegeben werden.

Die PNEC beträgt 5.5 µg/L (Algentoxizität, Bewertungsfaktor 1000).

Das PEC/PNEC Verhältnis ist demnach $0.005/5.5 = 0.0009$.

Aufgrund des kleinen Risikoquotienten ist nicht mit einem Umweltrisiko zu rechnen. Da eine Deaktivierung durch Isomerisierung unter Umweltbedingungen (wässrige Matrix, pH 7) zu beobachten ist ($t_{1/2} = 13$ Tage), ist der gestagene Effekt der Substanz für die Umwelt eher von geringer Bedeutung.

2.1.2 Umweltrisikobewertung für das Östrogen Estradiol

Estradiol ist ein natürliches Östrogen, das auch in Präparaten (oral, Pflaster) für die Hormonersatztherapie eingesetzt wird. In Tabelle 3 sind die ökotoxikologischen Untersuchungsergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 3 Ökotoxikologische Untersuchungen von Estradiol

Ökotoxikologischer Test	Wirkkonzentration	Abbaubarkeit	Andere phys.-chem. Informationen	Bemerkungen
Fisch (akut) (<i>Onkorhynchus mykiss</i>)	0.5 mg/L (LC50/96h)	Nicht leicht abbaubar (>60% Abbau in 28 d, aber nicht innerhalb 10 Tage Fenster)	Hydrolysehalbwertzeit: >1 J (pH 7)	Substanz wird in Kläranlagen weitgehend eliminiert
Fisch (chronisch) (<i>Pimephales promelas</i>)	0.000008 mg/L (EC10/96d, Wachstum, Geschlechtsverhältnis)		Log Pow: 4.0	
Wasserfloh (akut) (<i>Daphnia magna</i>)	2.2 mg/L (EC50/48h)		Wasserlöslichkeit: 2 mg/L (pH 7, 20 °C)	
Wasserfloh (chronisch) (<i>Daphnia magna</i>)	>0.139 mg/L (NOEC/21d, Reproduktion)			
Belebtschlammhemmung	> 1.7 mg/L (28d Bioabbautest)			

Die PEC von Estradiol kann nach prognostiziertem Marktvolumen 5 Jahre nach Markteinführung für verschiedene neu zugelassene Arzneimittel summiert mit 0.0025 µg/L (Abbaurate von 63% in der Kläranlage nach Technical Guidance Document der EU berücksichtigt) angegeben werden.

Darüber hinaus sind bereits eine Reihe von Estradiolhaltigen Produkten auf dem Markt. Bei der Bewertung des Umweltrisikos ist zusätzlich der natürliche Eintrag zu berücksichtigen. Nach einer Modellrechnung basierend auf Daten von Blok und Wösten (2000) kann der natürliche Eintrag in das Abwasser durch den Menschen mit ca. 1 µg/L abgeschätzt werden, was bei Anwendung der gleichen Annahmen wie für die Arzneimittel einer PEC = 0.037 µg/L entspricht. Der Anteil der genannten Arzneimittel am Gesamteintrag von natürlichem Estradiol in das Abwasser bzw. Oberflächengewässer liegt demnach bei ca. 7%. Hinzu kommt regional noch ein erheblicher Eintrag durch die Viehhaltung.

Die PNEC kann dem gegenüber mit 0.0008 µg/L (auf Basis der EC10/96 Tage der chronischen Fischtoxizität, Bewertungsfaktor 10) angegeben werden.

Das PEC/PNEC Verhältnis ohne natürlichen Eintrag liegt demnach bei $0.0025/0.0008 = 3.1$

Wenn der natürliche Eintrag mitberücksichtigt wird, ist das Verhältnis $PEC_{gesamt}/PNEC: 0.04/0.0008 = 50$, d.h. die erwartete Umweltkonzentration liegt deutlich über der abgeschätzten „No-Effect“- Konzentration.

Die errechnete PEC_{gesamt} von Estradiol (0.0395 µg/L) liegt allerdings deutlich über den gemessenen Umweltkonzentrationen, die in der Regel unterhalb 0.001 µg/L liegen (Ternes et al., 1999, Belfroid et al, 1999, Adler et al, 2001). Dies liegt vermutlich an den real deutlich höheren Eliminationsraten in den Kläranlagen und dem zusätzlichen Abbau im Oberflächengewässer. Daher ist der ermittelte Risikoquotient als nicht repräsentativ zu betrachten. Eine Verfeinerung der Expositionsabschätzung mit realistischeren Verteilungsmodellen als in der Berechnungsformel vorgesehen, sollte zutreffendere Ergebnisse erzielen, die den Messwerten näher kommen. Eine nachvollziehbare Abschätzung des Anteils von Estradiol aus Arzneimitteln am Gesamteintrag von natürlichem Estradiol inklusive Landwirtschaft steht noch aus.

2.2 Umweltrisikobewertung iodhaltiges RKM

2.2.1 Iopromid

Iopromid ist eines der am häufigsten eingesetzten iodhaltigen Röntgenkontrastmittel. Es wird bei der diagnostischen Anwendung in Dosen von bis zu 77000 mg einmalig verabreicht und wird unverändert in ca. 24 h vom Patienten ausgeschieden. Da Iopromid ein „Altstoff“ ist, wurden die Daten nicht im Rahmen einer Zulassung erhoben, sondern für eine Umweltrisikobewertung im Rahmen der Produktverantwortung.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse für die ökotoxikologischen Untersuchungen von Iopromid zusammengefasst (Steger-Hartmann et al., 1999, 2002).

Tabelle 4 Ökotoxikologische Untersuchungen von Iopromid

Ökotoxikologischer Test	Wirkkonzentration	Abbaubarkeit	Andere phys.-chem. Informationen
Fisch (akut) (<i>Danio rerio</i>)	> 10000 mg/L (LC50/96h)	Nicht leicht abbaubar (OECD 301E);	Hydrolysehalbwertszeit: >1 J (pH 7)
Wasserfloh (akut) (<i>Daphnia magna</i>)	> 10000 mg/L (EC50/48 h)	Vollständige Elimination der Ausgangssubstanz im Modellkläranlagen-Simulationstest nach ca. 35-40d (OECD 303)	Log Pow: -2.3
Wasserfloh (chronisch) (<i>Daphnia magna</i>)	> 1000 mg/L (NOEC/21d, Reproduktion)		Wasserlöslichkeit: >> 10000 mg/L (pH 7, 20 °C)
Alge <i>Scenedesmus subspicatus</i>	> 10000 mg/L (EC50/72h)		

Bakterienwachstumshemmtest (<i>Pseudomonas putida</i>)	> 10000 mg/L (EC50/16h)	
---	----------------------------	--

Die PEC beträgt 2 µg/L berechnet für Deutschland nach dem durchschnittlichen Abgabevolumen, was in guter Übereinstimmung mit aktuellen Messwerten

(0.1-4 µg/L) liegt (Ternes, 2001; Ternes et al, 2003; Putschew et al, 2000, 2003). Die PNEC kann mit 10000 µg/L (chronische Daphnientoxizität, Bewertungsfaktor 100) angegeben werden. Demnach liegt das PEC/PNEC Verhältnis bei $2/1000 = 0.002$.

Aufgrund des kleinen Risikoquotienten ist nicht mit einem Umweltrisiko zu rechnen. Die fehlende pharmakologische und sehr geringe toxikologische Wirkung dieser Stoffgruppe lässt auch langfristig keine ökotoxikologischen Risiken erwarten.

Ausführlich wurde auch der Abbau unter Kläranlagenbedingungen untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Ausgangssubstanz Iopromid unter Kläranlagenbedingungen weitgehend abgebaut wird. Dies beruht auf einem Teilabbau der Seitenketten des Moleküls, die sich unter den Bedingungen eines Oberflächengewässers langsam fortsetzen dürfte. Die Triiodbenzol-Struktur bleibt auch nach dem Abbau weitgehend erhalten. Unter Lichtexposition wurde auch eine Teildeiodierung beobachtet.

Ökotoxikologische Untersuchungen [akute Daphnientoxizität, Algenwachstumshemmtest, akute und subchronische (ELS Test) Fischtoxizität] wurden mit einem Hauptmetaboliten (dem freien Amin von Iopromid) bis in Konzentrationen von

1000 mg/L durchgeführt. Erkenntnisse, die auf eine ökotoxische Wirkung schließen lassen, wurden nicht gefunden (Steger-Hartmann et al., 2002).

3 Stoffgruppen, die eine komplexe Bewertung erfordern

3.1 Wirkstoffe mit hoher langfristiger Toxizität

Wie aus einigen Beispielen (Östrogenen) bekannt, kann die langfristige Exposition von Umweltorganismen mit hormonellen Wirkstoffen Effekte in Konzentrationsbereichen hervorrufen, die deutlich unter abgeleiteten PNEC-Werten liegen, welche mit Hilfe von Bewertungsfaktoren aus Kurzzeitprüfungen ermittelt wurden. So kann in dem o.g. Beispiel Estradiol die PNEC mit 0.5 µg/L (akuter Fischtest, BF 1000) errechnet werden, während unter Zugrundelegung der chronischen Fischdaten eine PNEC von 0.0008 µg/L, also ein um den Faktor ca. 1000 niedrigerer Wert, anzusetzen ist. Diese besondere Sensitivität bei längerfristiger Exposition liegt in der spezifischen endokrinologischen Wirkung des Östrogens begründet.

Inwieweit diese Beobachtungen auch auf andere Wirkstoffe zutreffen, lässt sich zurzeit nicht allgemein beantworten. Es sollte im Einzelfall geprüft werden, ob von der vorgesehenen Prüfstrategie des Leitfadens (EMA, 2003) abzuweichen ist, d.h. dass auch Prüfungen der Stufe 2, Phase B durchaus bei der initialen Risikobewertung berücksichtigt würden.

Substanzen mit östrogener Aktivität wurden bei Schering differenzierteren Test- und Bewertungsstrategien unterzogen. Aufgrund der Kenntnisse pharmakodynamischer Eigenschaften im Säuger wurden besonders die Wirkungen dieser Stoffgruppe auf das Entwicklungs- und Reproduktionsgeschehen bei Fischen untersucht. Fische wurden als repräsentative taxonomische Gruppe ausgewählt, da die phylogenetische Verwandtschaft mit den Säugern und die Expositionswahrscheinlichkeit eine besondere Relevanz nahelegten.

3.2 Verabreichungen über spezielle Applikationswege

Die Umweltrisikobewertung nach den vorgeschlagenen Leitfäden ist in erster Linie auf gängige Verabreichungswege wie orale, intravenöse oder subkutane zugeschnitten. Bei diesen Verabreichungswegen wird in der Regel der Wirkstoff und seine Metaboliten über die flüssigen und festen Ausscheidungen der Patienten zu praktisch 100% dem Abwasserpfad zugeführt.

Bei inhalativen Präparaten kann dagegen ein Teil der Aerosole direkt in die Luft abgegeben und über Drift in die Umwelt eingetragen werden. Aufgrund der geringen Teilmenge des Lufteintrags ist für diese Präparategruppe allerdings in der Praxis keine nennenswert andere Beurteilungsstrategie für die Umwelt anzunehmen.

Topische Anwendungen können ebenfalls zu einem direkten Eintrag unter Umgehung des Abwasserpfades führen, wenn man z.B. ein sommerliches Bad in Meer oder See nach der Anwendung berücksichtigt. Auch hier werden aber sicherlich faktisch nur geringe Anteile am Gesamtvolumen der Arzneimittel in Betracht zu ziehen sein. Bei Vorliegen eines kritischen Quotienten bei der Umweltrisikobewertung (also eines PEC/PNEC Verhältnisses nahe 1) könnte in diesen Fällen besonders berücksichtigt werden, dass ein gewisser Anteil des Arzneimittels nicht über den Abwasserpfad verdünnt und in einer Kläranlage potenziell eliminiert wird. Dies kann in einer verfeinerten Expositionsabschätzung berücksichtigt werden.

Ein spezieller Applikationsweg, der sich bei der Langzeitbehandlung von verschiedenen Krankheitsbildern bzw. auch bei der Kontrazeption zunehmender Beliebtheit erfreut, sind Pflaster und wirkstoffhaltige Implantate. Bei diesen Präparaten ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil des Wirkstoffs in der Matrix verbleibt, wenn das Produkt entsorgt werden soll. So sind z.B. bei Hormonpflastern bis zu 90% des Wirkstoffs noch im Abfallprodukt enthalten. Diese Wirkstoffmenge wird also nicht generell über den Abwasserpfad entsorgt. Nach den Vorstellungen der Hersteller bzw. der Zulassungsbehörde ist eine Entsorgung dieser Produkte über den Hausmüll anzunehmen.

Die Behandlung des Hausmülls und damit die Inaktivierung der Wirkstoffe ist in den europäischen Ländern sehr unterschiedlich geregelt, wobei in den nächsten Jahren in den Ländern der Europäischen Union keine unbehandelte Deponierung mehr möglich sein wird. Die Umweltrisikobewertung für diesen Entsorgungspfad ist entsprechend der unterschiedlichen Verfahren sehr schwierig und eine Expositionsabschätzung mit den standardisierten Parametern der Leitfäden nur annäherungsweise möglich. Eine Aufrechnung der entsorgten Wirkstoffmenge auf die Gewässerbelastung, wie in der Vergangenheit bei einzelnen Produkten geschehen, sollte nicht undifferenziert vorgenommen werden.

3.3 Biotechnologisch erzeugte Arzneimittel (z.B. Proteine, Peptide, Antikörper, Genterapeutika etc.)

Protein oder Peptid haltige Wirkstoffe sind meist von geringer toxikologischer und ökotoxikologischer Bedeutung, da sie durch die Metabolisierung im Patienten inaktiviert werden. Allerdings beinhalten die Wirkstoffe oft synthetische Moleküle, die als Bindungsmoleküle verschiedene Bestandteile des Wirkstoffs aneinander binden. Über die Transformation dieser Bindungsmoleküle im und nach dem Stoffwechselprozess ist in der Regel wenig bekannt, da nach den gängigen Prüfrichtlinien klassische Biotransformationsstudien nicht durchgeführt werden (ICH, 1997).

Generell ist festzustellen, dass diese Arzneimittelgruppe aufgrund der hohen Spezifität der Wirkkomponente in der Regel in sehr geringen Dosierung angewendet werden. Zurzeit ist aufgrund der toxikologisch geringen Potenz, der raschen Metabolisierung in kleine Peptide und Aminosäuren und der niedrigen Anwendungsdosierungen ein Umweltrisiko für diese Stoffgruppe als unwahrscheinlich anzunehmen.

Ein interessantes Entwicklungsgebiet für die zukünftige Arzneimittelentwicklung wird der Einsatz von gentechnisch veränderten Organismen, die z.B. als Vektoren für die zielgenaue Verabreichung von bestimmten pharmakologisch aktiven Molekülen eingesetzt werden. Diese Arzneimittelinhaltsstoffe sind zwar ausdrücklich von der Umweltrisikobewertung nach den Leitfadenvorschlägen ausgenommen, allerdings unterliegen sie im Rahmen der europäischen Gesetzgebung für die Zulassung genetisch veränderter Organismen in Arzneimitteln einer allgemeinen Bewertung der möglichen Umweltrisiken. Diese Bewertung ist qualitativ und umfasst eine allgemeine Beschreibung der möglichen Risiken für die Ausbreitung und Vermehrung der Organismen und ihres genetischen Materials, wenn sie durch den Patienten ausgeschieden werden und daraus zu folgender Maßnahmen zur Eindämmung, falls erforderlich.

Eine quantitative Bewertung des Risikos für diese Produkte nach dem standardisierten PEC/PNEC-Risikoquotientensystem ist nicht möglich. Hierfür fehlen die Kenntnisse und Methoden, wie die Wirkung gentechnisch veränderter Organismen und ihrer Produkte expositionsbezogen bewertet werden können.

3.4 Radiodiagnostika und -pharmazeutika

In bestimmten Anwendungsgebieten, zum Beispiel bei der Tumordiagnostik und Tumorthherapie, werden radioaktiv markierte Moleküle eingesetzt. Bei diesen Arzneimitteln oder Diagnostika ist das potenzielle Umweltrisiko nicht nur den chemischen Strukturen sondern vor allem der Radioaktivität zuzuordnen, sofern Strahler mit langen Halbwertszeiten eingesetzt werden. Dies gilt besonders für manche Radiopharmazeutika. Kriterien für die Beurteilung radioaktiver Exposition von Umweltorganismen existieren in diesem Zusammenhang nicht, so dass eine fundierte Risikobewertung schwierig ist.

In diesem Zusammenhang könnte eine Bewertungsstrategie hilfreich sein, die eine dosimetrische Betrachtung der potenziellen Strahlenbelastung repräsentativer

Umweltorganismen zugrunde legt. Die Ableitung von kritischen Strahlendosen für die Unversehrtheit der entsprechenden Organismen ist allerdings bislang methodisch nicht verfügbar und könnte sich dann nur an den Grenzwerten der Strahlenschutzverordnung orientieren, die den Schutz des Menschen betrifft.

4. Schlussfolgerungen

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass die Anforderungen der Umweltrisikobewertung, wie sie in den vorliegenden Leitfadenentwürfen dargelegt sind, für die verschiedensten Wirkstoffgruppen in der Praxis der pharmazeutischen Industrie (und das gilt nicht nur für Schering) in weiten Bereichen umgesetzt wird, obwohl nach wie vor Unklarheiten über die von allen beteiligten Gruppen (Behörden, Industrie, wissenschaftliche Gremien) akzeptierten Methoden der Umweltrisikobewertung bestehen, was sich in der verzögerten Verabschiedung einer verbindlichen Richtlinie ablesen lässt.

Für eine Reihe von Wirkstoffgruppen lässt sich ein einfaches Bewertungsverfahren, wie es in den EMEA/CPMP Entwürfen vorgeschlagen ist, zuverlässig und angemessen anwenden. Anhand eines Kontrastmittels und hormoneller Wirkstoffe wurde dies beispielhaft gezeigt.

Die nach Verbrauchsmengen errechneten PEC lagen für die „Altstoffe“ wie Röntgenkontrastmittel oder Östrogene, für die z.T. aktuelle Messwerte vorliegen, in der gleichen Höhe oder höher als die gemessenen Werte, so dass das einfache Verfahren zur Abschätzung der Exposition als im allgemeinen zutreffend bzw. konservativ eingeschätzt werden kann.

Bei der Betrachtung der konkreten Ergebnisse wird allerdings deutlich, dass die Effektbewertung für einzelne Arzneimittelwirkstoffgruppen unterschiedlich sein muss. Nicht immer lassen sich z.B. langfristige Wirkungen mit Hilfe von kurzfristigen Prüfungen selbst unter Einbeziehung eines hohen Bewertungsfaktors zuverlässig voraussagen. Eine Einzelfallbetrachtung für die Entwicklung und Anwendung einer Teststrategie sollte die bei der Arzneimittelentwicklung vorliegenden Daten zur Pharmakodynamik berücksichtigen.

So zeigten Länge und Dietrich (2002), dass die pharmakologisch wirksamen Plasmaspiegel im Menschen für Ethinylestradiol (ca. 25 pg/mL) innerhalb der Größenordnung der ökotoxikologisch wirksamen Konzentration für den Fisch (chronische LOEC von 4 pg/mL) liegen, d.h. der Fisch reagiert vergleichbar empfindlich wie der Mensch auf die Exposition mit diesem Steroid. Das Beispiel sollte zeigen, dass aus dem Vergleich von pharmakologisch wirksamen Plasmaspiegeln im Säuger und den geschätzten Umweltkonzentrationen abgeleitet werden könnte, in wieweit kritische Konzentrationen des Wirkstoffs in der Umwelt erreicht werden. Diese Betrachtung würde dann die Überlegungen stützen, ob eine detaillierte Wirkungsabschätzung erforderlich ist. Das heißt, wenn die Umweltkonzentration in einem Bereich (inklusive eines Sicherheitsfaktors) liegt, der der wirksamen Plasmakonzentration im Menschen nahe kommt, sind breiter angelegte Untersuchungen im ökotoxikologischen Bereich für die Risikoabschätzung sinnvoll. Im anderen Falle könnte schon aus Tierschutzgründen das Prüfprogramm auf Basisinformationen eingeschränkt werden. Allerdings müssen solche Modellannahmen erst durch die Überprüfung an verschiedenen Wirkstoffgruppen validiert werden, bevor allgemeine Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Bei der Risikobewertung von neuen Wirkstoffen sollte auch Berücksichtigung finden, dass diese Stoffe oft nicht zusätzlich zu der eventuellen Belastung der Umwelt durch ältere Wirkstoffe zu sehen sind, sondern die Anwendung älterer Stoffe ersetzen. Insofern entsteht in diesen Fällen auch kein zusätzliches Risiko, sondern es kann sogar eine potenzielle Entlastung der Umwelt durch geringere Dosierungen und spezifischere Wirkmechanismen angenommen werden.

Literaturverzeichnis

- Adler P, Steger-Hartmann T, Kalbfus W. Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogener Steroide in Wässern des süd- und mitteldeutschen Raumes. *Acta hydrochim. hydrobiol.* 29, 227-241 (2001)
- Belfroid AC, van der Horst A, Vethaak AD, Schäfer AJ, Rijs GBJ, Wegener J, Cofino WP. Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. *The Science of the Total Environment* 225, 101-108 (1999)
- Blok J, Wösten MAD. Source and environmental fate of natural estrogens. Report Association of River Waterworks –RIWA, Amsterdam (2000)
- CPMP- EU Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use (excluding products containing live genetically modified organisms): Phase 1 environmental risk assessment, Document III 5504/94 Draft 7, dated 10 January 1995.
- EMA. Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organisms (non-GMO) containing medicinal products for human use. CPMP/SWP4447/00 draft. EMA, London (2001)
- EMA. Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. CPMP/SWP/4447/00 draft. EMA, London (2003)
- ICH. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. ICH harmonized tripartite guideline S6, (1997)
- Länge R, Dietrich D. Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances – conceptual considerations. *Toxicology Letters* 131, 97-104 (2002)
- Putschew A, Wischnack S, Jekel M. Occurrence of triiodinated X-ray contrast agents in the aquatic environment. *The Science of the Total environment* 255, 129-134 (2000)
- Putschew A, Schittko S, Jekel M. Quantification of triiodinated benzene derivatives and X-ray contrast media in water samples by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography* 930, 127-134 (2001)
- Steger-Hartmann T, Länge R, Schweinfurth H. environmental Risk Assessment for the widely used iodinated X-ray contrast agent iopromide (ultravist). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 42, 274-281 (1999)
- Steger-Hartmann T, Länge R, Schweinfurth H, Tschampel M, Rehmann I. Investigations into the environmental fate and effects of iopromide (ultravist), a widely used iodinated X-ray contrast medium. *Water Research* 36, 266-274 (2002)
- Ternes TA. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends in analytical chemistry* 20, 419-425 (2001)
- Ternes TA, Stüber J, Herrmann N, McDowell D, Ried R, Kampmann M, Teiser B. Ozonation: A tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from waste water? *Water Research* 37, 1976-1982 (2003)
- Ternes TA, Stumpf M, Müller J, Haberer K, Wilken R-D, Servos M. 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 (1999)

Subletale Wirkungen von Arzneimitteln bei aquatischen Organismen

Julia Schwaiger¹ & Rita Triebkorn^{2,3}

¹Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft, Demollstrasse 31, 82407 Wielenbach,
e-mail: Julia.Schwaiger@lfw.bayern.de

²Steinbeis-Transferzentrum für Ökotoxikologie und Ökophysiologie,
Blumenstrasse 13, 72108 Rottenburg

³Physiologische Ökologie der Tiere, Universität Tübingen,
Konrad-Adenauer-Str. 20, 72072 Tübingen

1. Einleitung

Eine Reihe von Studien belegen das Vorkommen von Arzneimitteln in der aquatischen Umwelt (Stumpf et al., 1996; Halling-Sørensen et al., 1998; Heberer und Stan, 1998; Heberer et al., 1998; Sacher et al., 1998; Ternes, 1998; Ternes, 2001). Im Gegensatz zu Agrochemikalien, die häufig periodisch zum Einsatz kommen, werden zahlreiche Pharmaka kontinuierlich in die Umwelt abgegeben. Die in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzten Substanzen gelangen über geklärtes Abwasser, das Ausbringen von belasteter Gülle sowie über Sickerwässer aus Mülldeponien in die Umwelt. Ein direkter Eintrag von pharmakologisch wirksamen Stoffen erfolgt auch durch deren Anwendung in der Aquakultur (Henschel et al., 1997).

Die Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln ist durch das Arzneimittelgesetz geregelt. Für in der Veterinärmedizin eingesetzte Produkte liegt auf EU-Ebene mittlerweile eine Leitlinie zur Überprüfung der Umweltverträglichkeit vor (Directive 92/18 EEC und „Note for Guidance“, EMEA 1998), während für Human-Pharmaka ein Bewertungskonzept noch diskutiert wird (EMEA, 2003).

Die im Zusammenhang mit der Problematik pharmakologisch wirksamer Stoffe in der aquatischen Umwelt durchgeführten Untersuchungen konzentrieren sich bisher überwiegend auf die Charakterisierung der jeweiligen Expositionssituationen. Zur Abschätzung des Risikopotentials dieser Stoffe ist jedoch die zusätzliche Erarbeitung adäquater Expositions-Wirkungsdaten unverzichtbar. Angaben zu möglichen toxischen Wirkungen von Arzneimitteln auf aquatische Organismen beschränken sich bislang überwiegend auf akute Toxizitätswerte, die meist an Algen oder Invertebraten, z.T. auch an Fischen ermittelt wurden. Daten zur chronischen Toxizität liegen in der Regel nahezu nicht vor (Webb, 2001). Die akute Toxizität liegt für viele Pharmaka im mg/L-Bereich, wonach die Substanzen als relativ untoxisch einzustufen wären. Pharmaka werden jedoch häufig längerfristig aufgrund ihrer spezifischen biologischen Wirksamkeit bei Mensch und Tier eingesetzt und können dabei neben der gewünschten therapeutischen Wirkung auch unerwünschte Nebenwirkungen entfalten. Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine Dauerbelastung mit geringen Mengen dieser Stoffe auch zu einer Beeinträchtigung aquatischer Organismen führen kann.

Das Bayerische Landesamt für Wasserwirtschaft (LfW) führt im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz (StMUGV) seit drei Jahren umfangreiche Untersuchungen zur Erfassung möglicher toxischer Effekte von Pharmaka auf Fische durch. Projektpartner sind das Steinbeis-

Transferzentrum für Ökotoxikologie und Ökophysiologie Rottenburg (STZ) sowie die DSG Biotec in Aschau. Parallel dazu wurden von der Abteilung Physiologische Ökologie der Tiere der Universität Tübingen (PÖT) in Kooperation mit dem STZ Untersuchungen zur Embryotoxizität bei Fischen sowie zu Effekten von Human-Pharmaka bei invertebraten Tieren (u.a. Flussnapfschnecken) durchgeführt.

Aufgrund bereits vorhandener Daten zur Umweltpräsenz wurden die beiden Human-Pharmaka Diclofenac und Carbamazepin als Testsubstanzen ausgewählt. Literaturangaben zufolge liegen die maximal gemessenen Konzentrationen für Diclofenac sowohl in Kläranlagenausläufen (Stumpf et al., 1996; Ternes, 1998, 2001) als auch in Oberflächengewässern (Lehmann, 2000) bei 2 µg/L. Carbamazepin stellt nach Untersuchungen von Ternes (2001) unter insgesamt 55 analysierten Pharmaka den Arzneimittelwirkstoff dar, der mit Spitzenwerten von bis zu 6,3 µg/L in den höchsten Konzentrationen in Kläranlagenabläufen vorhanden ist. Aufgrund dessen, dass Carbamazepin bei der Abwasserreinigung nahezu nicht eliminiert wird (Ternes, 1998), werden in Oberflächengewässern noch max. Konzentrationen von bis zu 2,1 µg/L gemessen. (Sacher et al., 1998; Lehmann 2000).

Bei Diclofenac handelt es sich um ein Arzneimittel, welches aufgrund seiner schmerzlindernden und antirheumatischen Wirkung weithin Verwendung findet. Carbamazepin kommt bei der Behandlung von Epilepsien und depressiven Störungen zum Einsatz.

Im folgenden werden die bisher von LfW, STZ, PÖT und DSG Biotec erzielten Resultate zur Wirkung von Diclofenac und Carbamazepin zusammenfassend dargestellt. Zudem erfolgt ein Vergleich der in diesen Studien erarbeiteten Ergebnisse mit bereits vorhandenen Toxizitätsdaten im Hinblick auf eine realistische Risikoabschätzung der in der Umwelt vorhandenen Arzneimittelkonzentrationen.

2. Durchgeführte Untersuchungen

Zur Ermittlung der langfristigen Fischtoxizität der Arzneimittel Diclofenac und Carbamazepin wurde am LfW in Anlehnung an die OECD Guideline 204 (OECD, 1984) jeweils ein 28-tägiger Expositionsversuch durchgeführt, wobei im Falle von Diclofenac Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*), im Falle von Carbamazepin Karpfen (*Cyprinus carpio*) als Testorganismen verwendet wurden. In beiden Fällen wurden vom LfW klassische medizinisch-toxikologische Untersuchungen wie Hämatologie, klinische Chemie sowie Histopathologie an zahlreichen Zielorganen durchgeführt. Vom STZ wurden im Auftrag des LfW ultrastrukturelle Effekte an ausgewählten Organen untersucht. Zusätzlich erfolgte im Rahmen des Diclofenac-Versuches durch das STZ und die Abteilung PÖT eine Quantifizierung von Leberglykogen und von hyalintropfigen Speicherproteinen in der Niere sowie eine quantitative Bestimmung der Stressproteinlevel in diesen Organen. Um Aussagen über eine potentielle Anreicherung der Substanzen im Fischgewebe treffen zu können, wurden zudem von der DSG Biotec im Auftrag des LfW Rückstandsanalysen in verschiedenen Geweben durchgeführt.

Zur Erfassung möglicher Effekte der beiden Substanzen auf frühe Lebensstadien von Fischen erfolgte am LfW jeweils ein 2-monatiger Early Life Stage (ELS) Test mit Bachforellen (*Salmo trutta*). Hierbei wurden Parameter wie Reproduktionserfolg und Herzschlagfrequenz, die Entwicklung während der Embryonal- und Larvalphase nach Killeen (1999) sowie das Auftreten teratogener Effekte beurteilt. Von STZ und PÖT

wurde darüber hinaus ein verlängerter Embryotest über 96 h mit dem Zebrafisch (*Danio rerio*) sowie ein 90-tägiger ELS-Test mit *S. trutta* durchgeführt. Als Endpunkte bei diesen Tests wurde neben Entwicklungsparametern auch das Stressproteinlevel in den Embryonen gemessen. An der Flussschnecke *Ancylus fluviatilis* wurden nach Diclofenac-Exposition sowohl histologische Veränderungen von Mitteldarmdrüse und Sohle als auch Stressproteine untersucht.

3. Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben eine unterschiedliche Fischtoxizität der beiden Arzneimittel Diclofenac und Carbamazepin.

Im Falle von Diclofenac führte bereits eine 28-tägige Exposition von Regenbogenforellen in 5 µg Diclofenac/L zu schwerwiegenden pathologischen Veränderungen im Bereich von Niere und Kiemen. Die Veränderungen der Niere waren charakterisiert durch das Vorliegen einer hyalintropfigen Proteinspeicherung, degenerativen Veränderungen in den Tubulusepithelzellen sowie einer Proliferation des renalen Interstitiums im Sinne einer interstitiellen Nephritis (Schwaiger et al., 2004). Die hyalintropfige Proteinspeicherung war bereits bei Tieren, die gegenüber 1 µg/L Diclofenac exponiert waren, signifikant erhöht (Abbildung 1). Auf ultrastruktureller Ebene waren in der Niere ab einer Konzentration von 1 µg/L zusätzlich glomeruläre Schäden zu beobachten (Triebkorn et al., 2004).

Im Bereich der Kiemen wurden ab einer Diclofenac-Konzentration von 5 µg/L lichtmikroskopisch massive Degenerationserscheinungen der Pfeilerzellen, welche eine Schädigung der Kapillarwände innerhalb der Sekundärlamellen zur Folge hatten, beobachtet. Elektronenmikroskopisch waren Schäden im Bereich der Pfeilerzellen bereits nach Exposition in 1 µg Diclofenac/L sichtbar (Triebkorn et al., 2004). In der Leber war Glykogen bei allen Diclofenac-exponierten Tieren signifikant erniedrigt (Triebkorn et al., 2004). Die Bestimmung von Hsp70 in Leber und Niere der Tiere ergab selbst nach Exposition in 500 µg/L keine Effekte (Eikemper, 2003).

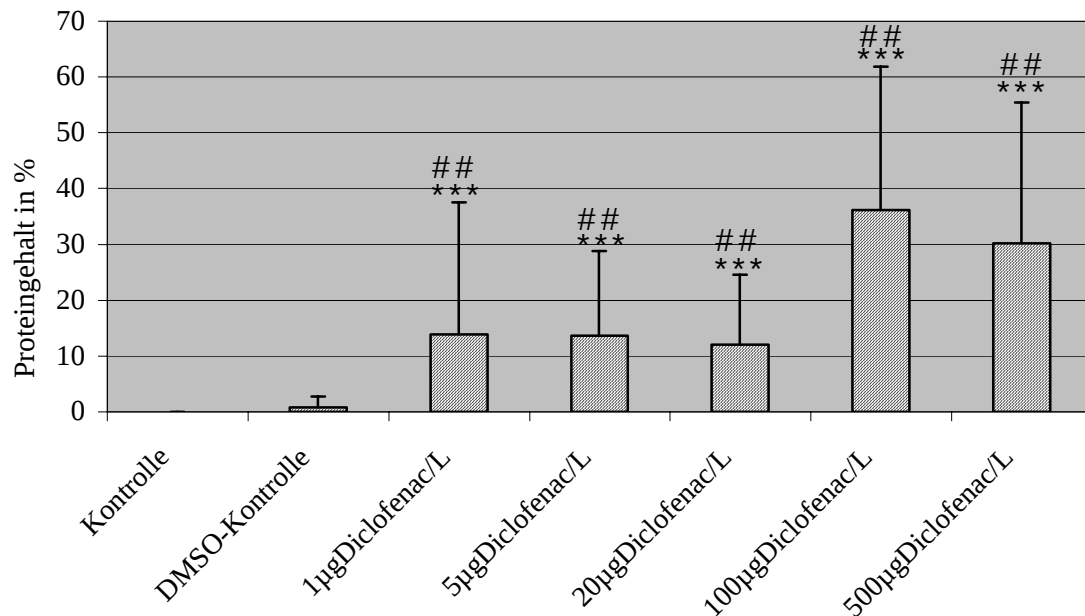


Abb. 1: Proteingehalt der Nierentubuli (% der Gesamttubulusfläche) nach 28-tägiger Exposition in Diclofenac (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung); *: Kontrolle versus 1, 5, 20, 100, 500, μg Diclofenac/L; *** $p < 0,001$; #: DMSO-Kontrolle versus 1, 5, 20, 50, 100 μg Diclofenac/L; ### $p < 0,001$ ($n=108$)

Im Gegensatz zu Diclofenac führte eine 28-tägige Exposition von Karpfen in Carbamazepin zu keinen lichtmikroskopisch sichtbaren pathologischen Organveränderungen. Elektronenmikroskopisch waren vor allem in distalen Tubulusabschnitten der Niere Veränderungen von Organellen (v.a. des endoplasmatischen Retikulums) zu beobachten die auf Carbamazepin zurückgeführt werden können. Diese sprechen für eine veränderte Rückresorptionsleistung dieses Nierenabschnitts für einwertige Ionen. In den Kiemen waren ab 5 $\mu\text{g/L}$ Diclofenac relativ unspezifische Stresssymptome, wie Epithelablösungen oder Vermehrung von Schleimzellen zu beobachten. Eindeutig auf eine Carbamazepin-Einwirkung zurückzuführende Effekte zeigten auch klinisch-chemische Untersuchungsparameter (LfW, 2004). So war bereits nach Exposition in 1 $\mu\text{g/L}$ Carbamazepin eine signifikante Erhöhung der Plasmaenzymaktivität der alkalischen Phosphatase (AP) nachzuweisen (Abbildung 2).

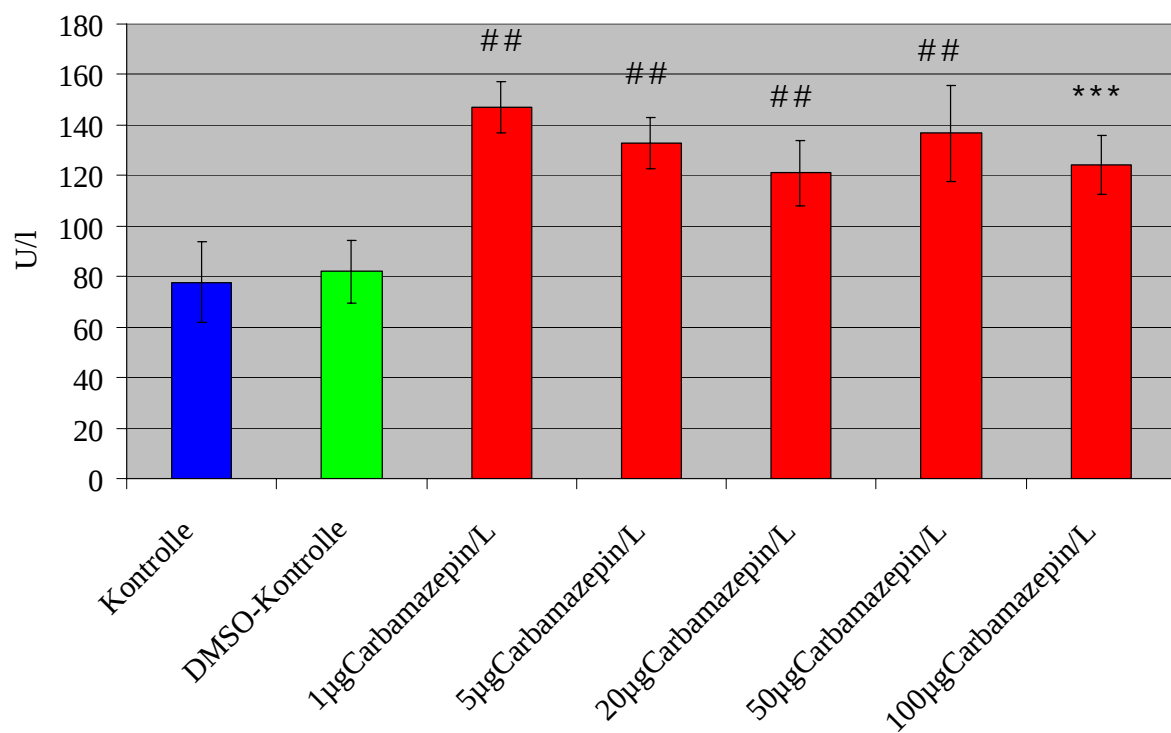
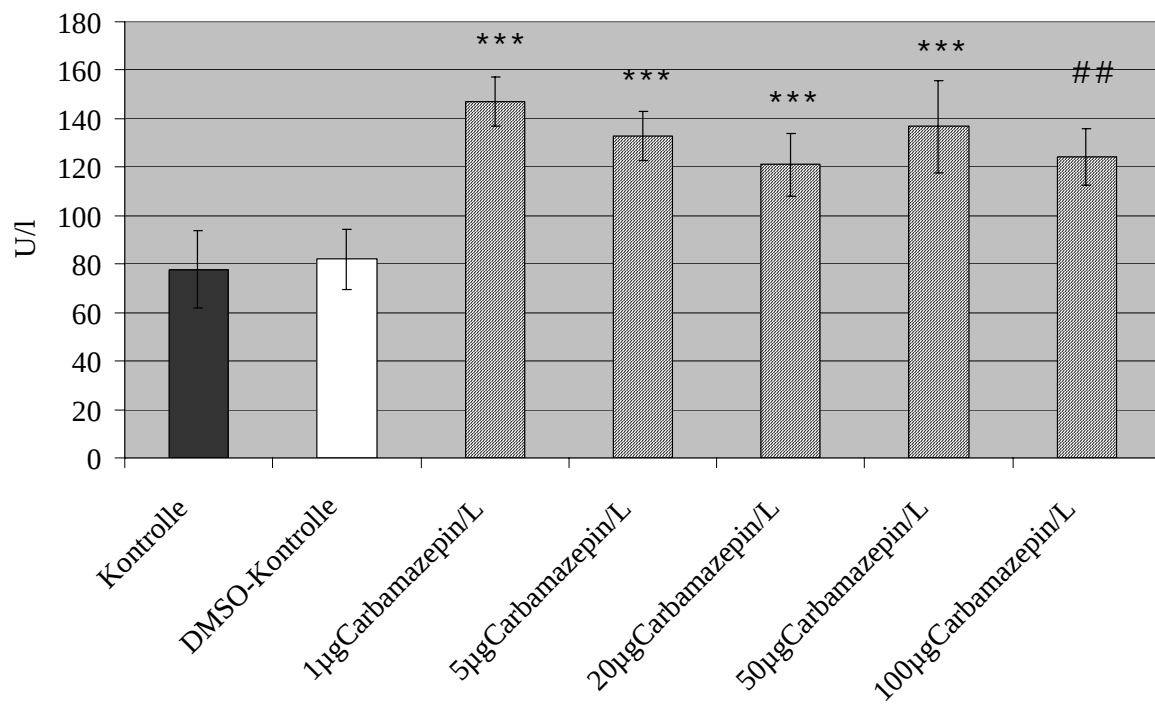


Abb.2: Enzymaktivität der AP (U/L) im Plasma von Karpfen nach 28-tägiger Exposition in Carbamazepin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung); *: Kontrolle versus 1, 5, 20, 50, 100, μg Carbamazepin/L; *** $p < 0,001$; #: Lösungsmittel-Kontrolle versus 1, 5, 20, 50, 100 μg Carbamazepin/L; ### $p < 0,001$

Die im Rahmen der ELS-Tests des LfW durchgeführten reproduktions- und entwicklungsbiologischen Untersuchungen an frühen Lebensstadien von

Bachforellen sowie die ELS-Tests, die von STZ und PÖT an Bachforellen und Zebrafischarten durchgeführt wurden, ließen übereinstimmend weder nach Diclofenac- noch nach Carbamazepin-Exposition in umweltrelevanten Konzentrationsbereichen Hinweise auf eine negative Embryo-Larvalentwicklung von Fischen erkennen (Bach, 2004; Hallare et al., 2004; LfW, 2004, Hallare et al., unveröffentlicht). Auch Stressproteine wurden in den Embryonen erst nach Exposition in hohen, nicht mehr umweltrelevanten Konzentrationen induziert (Bach, 2004; Hallare et al., 2004).

Untersuchungen von STZ und PÖT an Flussnapfschnecken (*Ancylus fluviatilis*) ergaben nach 3-tägiger Exposition in 500 µg/L Diclofenac sowohl eine Beeinflussung des Stressproteinlevels als auch deutliche histopathologische Schäden im Bereich der Mitteldarmdrüse (Tribskorn, unveröffentlicht).

4. Schlussfolgerungen

Einige Arzneimittel erreichen in Oberflächengewässern Konzentrationen, die durchaus mit denen von Pflanzenschutzmitteln vergleichbar sind. Trotzdem liegen bis auf wenige, in der Regel an Algen und Invertebraten ermittelte akute Toxizitätsdaten keine Angaben zur Umweltverträglichkeit vor.

Ziel vorliegender Studie war die Ermittlung der längerfristigen Toxizität der beiden Humanpharmaka Diclofenac und Carbamazepin auf Fische und invertebrate Tiere.

Die Untersuchungen ergaben, dass eine längerfristige Exposition in Diclofenac und Carbamazepin in umweltrelevanten Konzentrationsbereichen durchaus zu nachweisbaren Effekten bei adulten Fischen führen können, wohingegen Reaktionen bei frühen Lebensstadien von Fischen und Flussnapfschnecken erst in höheren, nicht umweltrelevanten Konzentrationen auftreten.

Die niedrigste Diclofenac-Konzentration (LOEC; lowest observed effect concentration), bei der nach 28-tägiger Exposition von adulten Regenbogenforellen deutlich sichtbare Veränderungen auf histopathologischer Ebene auftraten, lag bei 5 µg/L. Basierend auf histopathologischen Effekten ergibt sich hieraus eine NOEC (no observed effect concentration) von 1 µg/L (Schwaiger et al., 2004; LfW, 2004). Elektronenmikroskopische Untersuchungen sowie quantitativ morphometrische Analysen auf lichtmikroskopischer Ebene ließen bei diesen Tieren jedoch auch im niedrigsten Konzentrationsbereich von 1 µg/L noch signifikante Effekte von Diclofenac erkennen, so dass aus dieser Betrachtungsebene eine NOEC von < 1 µg/L resultiert (Tribskorn et al., 2004). Carbamazepin führte in einer Konzentration von 1 µg/l bei einer Expositionsdauer von 28 Tagen zu Veränderungen klinisch-chemischer Parameter sowie zu Veränderungen von Organellen in der Niere. Basierend auf diesen Ergebnissen ergibt sich für Carbamazepin eine NOEC von < 1 µg/L (LfW, 2004).

Obwohl die toxischen Wirkschwellen von Diclofenac und Carbamazepin in vergleichbaren Konzentrationsbereichen lagen, werden die durch Diclofenac hervorgerufenen Organschäden jedoch als weitaus schwerwiegender beurteilt als die durch Carbamazepin ausgelösten, in der Regel reversiblen Enzymreaktionen.

Die Studien verdeutlichen die je nach Wahl des Testorganismus, der Expositionsdauer und der Untersuchungsmethoden unterschiedliche Einschätzung der Toxizität einer Substanz. Ein Vergleich der in Tabelle 1 und 2 zusammengestellten Toxizitätsdaten für Diclofenac und Carbamazepin ergibt, dass die an adulten Fischen ermittelten toxischen Schwellenwerte für Diclofenac und

Carbamazepin in der Regel um den Faktor 10^2 bis 10^5 unter den für Algen und Invertebraten ermittelten Wirkungswerten aus Standardtests liegen.

Aufgrund der spezifischen, auf die Anwendung bei Wirbeltieren ausgerichteten Wirkungsweise von Arzneimitteln erscheint somit eine ausschließliche Risikoabschätzung auf der Basis von in Routinetests v.a. an Nicht-Wirbeltier-Spezies ermittelten Toxizitätsdaten als bedenklich. Ebenso wird am Beispiel von Diclofenac deutlich, dass auf akuten Toxizitätsstudien beruhende Schwellenwerte bei Fischen (Dietrich und Prietz, 1999) keine realistische Einschätzung des Risikos erlauben, welches möglicherweise von einer langfristigen Exposition in belasteten Gewässern ausgeht. Schließlich wird das Ergebnis einer ökotoxikologischen Bewertung von Human-Pharmaka maßgeblich dadurch beeinflusst, welche Endpunkte (Mortalität oder subletale Wirkungen) zur Erfassung toxischer Wirkungen gewählt wurden. Aus einem aktuellen Bericht des Bund/Länderausschusses für Chemikalien (BLAC, 2003) geht hervor, dass zwar aus den bisher bekannten akuten und chronischen Wirkungen gegenüber Algen, Daphnien und Fischen für die beiden Pharmaka kein Umweltgefährdungspotenzial abzuleiten ist ($\text{MEC/PNEC-Verhältnis} < 1$), dass man jedoch bei Berücksichtigung sublethaler Wirkungen durchaus von einer Umweltrelevanz ausgehen kann.

Tabelle 1: Vergleich der an verschiedenen Organismen erhobenen Toxizitätsdaten für Diclofenac (Konzentrationen in µg/L)

Toxizität	Spezies	Dauer	Endpunkt	Konzentr	Literatur
Akut	<i>V. fischeri</i>	30 min	Lumineszenz	EC50 11.454	Ferrari et al., 2003
	<i>D. magna</i>	24 h	Mobilität	EC50 74.270	LfW, 2003
	<i>D. magna</i>	48 h	Mobilität	EC50 22.430	Ferrari et al., 2003
	<i>C. dubia</i>	48 h	Mobilität	EC50 22.704	Ferrari et al., 2003
	<i>D. rerio</i>	96 h	Mortalität	LC50 480 ± 50	Dietrich und Prietz, 1999
	<i>D. rerio</i>	96h	Teratogenität	EC50 90 ± 20	Prietz, 1999
	<i>D. rerio</i> verlängerter Embryotest	96h	Schlupfzeitpunkt	NOEC 500 LOEC 1000	Hallare et al., 2004
	<i>D. rerio</i> verlängerter Embryotest	96h	Hsp70	NOEC 2000	Hallare et al., 2004
Chronisch	<i>P. subcapitata</i>	96 h	Wachstum	NOEC 10.000 LOEC 20.000	Ferrari et al., 2003
	<i>D. magna</i>	21 d	Reproduktion	NOEC 200 LOEC 1000	LfW, 2003
	<i>C. dubia</i>	7 d	Reproduktion	NOEC 1000 LOEC 2000	Ferrari et al., 2003
	<i>D. rerio</i>	10 d	Mortalität	NOEC 4000	Ferrari et al., 2003
	ELS-Test		Schlupfrate	LOEC 8000	
	<i>S. trutta</i>	90 d	Schlupfzeitpunkt	NOEC 1000 LOEC 2000	Bach, 2004
	ELS-Test	90 d	Hsp70	NOEC 2000	Bach, 2004
	ELS-Test				
	<i>S. trutta</i>	2 Mon.	Mortalität	NOEC 500	LfW, 2004
	ELS-Test		Schlupfrate		
			Teratogenität		
			Entwicklung		
	<i>O. mykiss</i>	28d	Histopathologie	NOEC 1 LOEC 5	Schwaiger et al., 2004
	<i>O. mykiss</i>	28d	Ultrastruktur und Speicherstoffe	NOEC <1 LOEC 1	Triebskorn et al., 2004
	<i>O. mykiss</i>	28d	Hsp70 Leber, Niere	NOEC 500	Eikemper, 2003
	<i>A. fluviatilis</i>	3d	Histopathologie, hsp70	LOEC 500	Triebskorn et al., unveröffentlicht

Tabelle 2: Vergleich der an verschiedenen Organismen erhobenen Toxizitätsdaten für Carbamazepin (µg/L)

Toxizität	Spezies	Dauer	Endpunkt	Konzentr.	Literatur
Akut	<i>V. fischeri</i>	30 min	Lumineszenz	EC50 > 81.000	Ferrari et al., 2003
	<i>D. magna</i>	24 h	Mobilität	EC 50 > 50.000	LfW, 2003
	<i>D. magna</i>	48 h	Mobilität	EC50 > 13.800	Ferrari et al., 2003
	<i>C. dubia</i>	48 h	Mobilität	EC50 77.700	Ferrari et al., 2003
	<i>D. rerio</i> verlängerter Embryotest	96h	Mortalität, Schlupfrate, Entwicklung	NOEC 1000 LOEC 100.000	Hallare et al., unveröffentlicht
Chronisch	<i>P. subcapitata</i>	96 h	Wachstum	NOEC > 100.000 LOEC > 100.000	Ferrari et al., 2003
	<i>D. magna</i>	21 d	Reproduktion	NOEC 500 LOEC 1000	LfW, 2003
	<i>C. dubia</i>	7 d	Reproduktion	NOEC 25 LOEC 100	Ferrari et al., 2003
	<i>D. rerio</i> ELS-Tesr	10 d	Mortalität Schlupfrate	NOEC 25.000 LOEC 50.000	Ferrari et al., 2003
	<i>S. trutta</i> ELS-Test	2 Mon.	Mortalität Schlupfrate Teratogenität Entwicklung	NOEC 100	LfW, 2004
	<i>C. carpio</i>	28d	Histopathologie	NOEC 100	LfW, 2004
	<i>C. carpio</i>	28d	Ultrastruktur	NOEC <1 LOEC 1	LfW, 2004
	<i>C. carpio</i>	28d	Plasmaenzyme (AP)	NOEC <1 LOEC 1	LfW, 2004

5. Literaturverzeichnis

- 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
- Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC), 2003. Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse. pp. 92-99
- Dietrich, D.R., Prietz, A., 1999. Fish embryotoxicity and teratogenicity of pharmaceuticals, detergents and pesticides regularly detected in sewage treatment plant effluents and surface waters. *Toxicologist* 48 (1-S), 151
- Eikemper, R., 2003. Die Wirkung von Diclofenac auf zelluläre und biochemische Parameter bei der Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*). Zulassungsarbeit für das Lehramt an Gymnasien, Fakultät für Biologie, Universität Tübingen

- EMA, 1998. Note for guidance: Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. EMA, London (EMA/CVMP/055/96)
- EMA, 2003. Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. Draft of the European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA), 24 July 2003
- 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. Safety* 55, 359-370
- Hallare, A. V., Köhler, H.-R., Triebkorn, R., 2004. Developmental toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO. *Chemosphere* 56 (7), 659-666
- Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H.C., Jørgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 36 (2), 357-393
- Heberer, T., Stan, H.-J., 1998. Arzneimittelrückstände im aquatischen System. *Wasser & Boden*. 50. Jahrg. 4, 20-24
- Heberer, T., Schmidt-Bäumler, K., Stan, H.-J., 1998. Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I: Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and ground water. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 26 (5), 272-278
- Henschel, K.P., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A., 1997. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 25, 220-225
- Killeen, J., McLay, H.A., Johnston, I.A., 1999. Development in *Salmo trutta* at different temperatures, with a quantitative scoring method for intraspecific comparisons. *J. Fish Biology* 55, 382-404
- Lehmann, M., 2000. Arzneimittel und hormonell wirksame Stoffe in Fließgewässern Baden-Württembergs. In: 25 Jahre LFU. Jahresbericht 1998/99. LFU Baden-Württemberg (Ed.)
- LfW, 2003. Arzneimittel in der Umwelt. Abschlussbericht des Bayerischen Landesamtes für Wasserwirtschaft zum Forschungs- und Entwicklungsvorhaben 2000-2003
- LfW, 2004. Ökotoxikologische Auswirkungen von Arzneimitteln. Langzeitwirkungen bei Fischen. Abschlussbericht des Bayerischen Landesamtes für Wasserwirtschaft zum Forschungs- und Entwicklungsvorhaben 2001-2003
- OECD, 1984. Guideline for testing of chemicals 204, fish, prolonged toxicity study of at least 14 days
- Sacher, F., Lochow, E., Bethmann, D., Brauch, H.J., 1998. Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern. *Vom Wasser* 90, 233-243
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R.D., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*, 68, 141-150
- Stumpf, M., Ternes, T.A., Heberer, K., Seel, P., Baumann, W., 1996. Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser* 86, 291-303
- Ternes, Th., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Wat. Res.* 32(11), 3245-3260
- Ternes, Th., 2001. Vorkommen von Pharmaka in Gewässern. *Wasser & Boden* 53(4), 9-14
- Triebkorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H.-R., Schwaiger, J., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* 68, 151-166
- Webb, S.F., 2001. A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I – Collation of available ecotoxicity data. In: Kümmerer, K. (Ed.). *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp. 175-201

Risikomanagement

Die Notwendigkeit einer umfassenden Umweltbewertung von Tierarzneimitteln

Jan Koschorreck

Umweltbundesamt, PF 1406, D- 06813 Dessau,
e-mail: jan.koschorreck@uba.de

1. Einleitung

Das Arzneimittelrecht regelt die Anforderungen an Arzneimittel, ihre Herstellung, die Zulassung und die Abgabe von Arzneimitteln, die Preisgestaltung sowie die Haftung für Arzneimittelschäden. Darin eingeschlossen sind die Anforderungen an die Arzneimittelsicherheit, zu der mittlerweile auch Prüfungen zur Umweltsicherheit gehören. Das Gros der vermarkteten Tierarzneimittel bleibt jedoch nicht-umweltgeprüft, da die rechtlichen Regelungen lediglich neue Wirkstoffe betreffen. Illustriert wird dies am Beispiel zweier Tierarzneimittelgruppen: den Antiparasitika und den Antibiotika. Notwendig ist ein Altstoffprogramm für Veterinärpharmaka, um sicherzustellen, dass die Anwendung von Tierarzneimitteln kein Risiko für die Umwelt darstellt oder, um– im Fall eines erkannten Risikos – über Auflagen zum Schutz der Umwelt risikomindernd einzuschreiten zu können.

1.1 Die Anfänge des Arzneimittelgesetz

Das erste Arzneimittelgesetz führte 1961 in Deutschland erstmals eine *umfassende* gesetzliche Regelung für den Verkehr mit Medikamenten ein. Zuvor existierten lediglich einzelne Gesetze und Verordnungen zum Verkehr von Arzneimitteln. Mit dem ersten Arzneimittelgesetz unterlagen Arzneimittel einer Registrierungspflicht und durften nur mit behördlicher Erlaubnis hergestellt werden. Geregelt wurden im Wesentlichen die Herstellungsleitung, die Kennzeichnungspflicht und die dokumentierte Prüfung der Arzneimittel.

Die Einführung neuer Medikamente (Ovulationshemmer, Psychopharmaka), die erste und zweite europäischen Basisrichtlinie (65/65/EWG, 75/319/EWG) sowie der Contergan Skandal zeigten Lücken in den Vorschriften zur klinischen Erprobungsverfahren auf. Tiefgreifende Änderungen im deutschen Arzneimittelrecht wurden notwendig.

1976 trat daher das zweite Arzneimittelgesetz in Kraft, ein gänzlich neues gesetzliches Regelwerk für Human- und Tierarzneimittel. Seitdem unterliegen Arzneimittel einer Zulassungspflicht. Vor der Zulassung muß die Qualität des Arzneimittels, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit nachgewiesen werden. Je nach Risiko werden die Arzneimittel dann als freiverkäuflich (Reformhaus, Supermarkt), apothekenpflichtig (nur in der Apotheke abzugeben, dadurch Informationsmöglichkeit durch den Apotheker) oder verschreibungspflichtig (nur auf Rezept eines Arztes, Zahnarztes oder Tierarztes) eingestuft.

Regelungen zur Umweltsicherheit von Arzneimitteln fanden sich weder im ersten noch im zweiten Arzneimittelgesetz. Sie wurden erst in den 90er Jahre eingeführt.

1.2 Die AMG Novellen

Bis heute gab es 14. Änderungen des Arzneimittelgesetzes. Mit Blick auf die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln sind die erste, die fünfte, die siebte und die achte Novelle sowie die Gesetzesänderung dieses Jahres von besonderem Interesse.

Die erste Novelle des Arzneimittelgesetzes im Jahr 1983 greift zwei europäische Richtlinien mit dem Ziel auf, die Sicherheit von Arzneimitteln zur Anwendung an lebensmittelliefernden Tieren verbessern: Während die Richtlinie 81/851/EWG die Angleichung der Verkehrsvorschriften für Tierarzneimittel in den EU Mitgliedsstaaten bestellt, listet die Richtlinie 81/852/EWG die dazugehörigen Prüfnachweise. Dazu zählten 1981 noch keine Prüfungen zur Ökotoxikologie.

Das änderte sich neun Jahre später. Die EU Richtlinie 90/676/EWG berücksichtigt die Umwelt als ein Aspekt der Tierarzneimittel. In der fünften Fassung des deutschen Arzneimittelgesetzes von 1994 heißt es unter § 21 (3a) richtlinienkonform: *„Erfordert die Aufbewahrung des Arzneimittels oder seine Verabreichung an Tiere oder die Beseitigung seiner Abfälle besondere Vorsichts- oder Sicherheitsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt oder die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen zu vermeiden, so ist dies ebenfalls anzugeben. Angaben zur Verminderung dieser Gefahren sind beizufügen und zu begründen“.* Wie eine solche Umweltprüfung auszusehen hat und wann sie zu erfolgen hat, wird im Anhang 1 der Richtlinie 92/18/EWG geregelt. Die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Tierarzneimittelprüfrichtlinien vom 30. 03. 1995 verweist gleitend auf diesen Anhang. Die siebente Novelle des Arzneimittelgesetzes vom 25. Februar 1998 führte mit Blick auf den Umweltschutz zu zwei entscheidende Änderungen: In Angleichung an die Richtlinie 93/39/EWG sind jetzt nach § 28 Abs. 3c AMG im Zulassungsantrag für beide, Tier- und Humanarzneimittel, besondere Vorsichts- oder Sicherheitsmaßnahmen anzugeben, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden. Und: In Zulassungsverfahren, die nicht auf Deutschland beschränkt sind, also mehrere oder alle EU Mitgliedsstaaten beteiligen, kann nach § 25 Abs. 5b AMG die Zulassung verweigert werden kann, falls der *„Anlass zu der Annahme besteht, dass die Zulassung ... bei Arzneimitteln zur Anwendung bei Tieren eine Gefahr für die Gesundheit von Menschen oder Tier oder für die Umwelt darstellen kann“.*

Mit der achten Novelle des Arzneimittelgesetzes wurde 1998 dem UBA die Bewertung der Umweltwirkungen von Human- und Tierarzneimitteln zugewiesen. In den Jahren 1995-98 erfolgte die Umweltbewertung durch das damalige Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV, heute Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)). Im § 28 Abs. 1 heißt es im AMG: *„Bei Auflagen nach den Absätzen 2 bis 3 c zum Schutz der Umwelt, entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt, soweit Auswirkungen auf die Umwelt zu bewerten sind. Hierzu übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Umweltbundesamt die zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Umwelt erforderlichen Angaben und Unterlagen“.* Die Gesetzesbegründung führte seinerzeit aus: *„Die zuständige Behörde erteilt die Auflagen zum Schutz der Umwelt im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt, das für den Schutz der Umwelt fachkompetente Behörde ist. Zur Herstellung des Einverständnisses hinsichtlich der Erteilung oder Nichterteilung einer*

Auflage stellt die für die Zulassung zuständige Behörde⁶ dem Umweltbundesamt alle zur Beurteilung der Auswirkungen des Arzneimittels auf die Umwelt notwendigen Angaben und Unterlagen zur Verfügung, die sich insbesondere aus dem § 22 ergeben.“ Eine weitere Gesetzesänderung der 8. Novelle mit Umweltrelevanz findet sich in § 48 Abs. 2 Nr. 1a: Wenn bei der bestimmungsgemäßen Anwendung von nicht-verschreibungspflichtigen Stoffen oder Zubereitungen Umweltrisiken entstehen, können sie verschreibungspflichtig werden.

Neben der Gründung der Europäischen Arzneimittelagentur im Jahr 1995 und dem neuen zentralen Zulassungsverfahren sind auch Bestimmungen zur Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) *nach* der Zulassung auf europäischer Ebene etabliert worden. Im Wesentlichen handelt es sich bei der Pharmakovigilanz um ein Schnellwarnsystem basierend auf der Sammlung von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit einer wissenschaftlichen Bewertung der Berichte. Mit dem zwölften Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes von 2004 bezieht das AMG in § 62 *Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken* potentielle Risiken für die Umwelt aufgrund der Anwendung eines Tierarzneimittels ein. Dieser Wortlaut entspricht dem einschlägigen EG-Recht, welches in Artikel 73 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG vorsieht, dass „*Informationen über... und über potentielle Umweltprobleme im Zusammenhang mit der Verwendung des betreffenden Erzeugnisses gesammelt*“ werden.

1.3 14. AMG Novelle 2005

2001 leiteten die neuen kodifizierten Basisrichtlinien 2001/82/EG und 2001/83/EG für die Zulassung von Tier- und Humanarzneimitteln die europäische Arzneimittelrechtsreform ein. Im Anschluß überarbeitete der so genannten EU-Pharma Review die Regelungen der Zulassungsverfahren. Am 30. April 2004 wurde das Gesetzespaket zur Novellierung des europäischen Arzneimittelrechts im EU-Amtsblatt (L 136) veröffentlicht. Es umfasst die Verordnung 726/2004/EG zur *Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur*, die am 20. Mai 2004 in Kraft trat sowie die Richtlinie 2004/27/EG zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und die Richtlinie 2004/28/EG zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Beide Richtlinien sind seit dem 30. April 2004 in Kraft und müssen bis zum 30.10.2005 in nationales Recht umgesetzt werden.

Die verabschiedeten europäischen Regelungen verbessern die Anforderungen an die Gewährleistung der Umweltsicherheit von Tierarzneimitteln. Für Humanarzneimittel bringen sie eine überfällige Klarstellung zu der Verbindlichkeit und des Stellenwertes von Umweltprüfungen in der Zulassung.

Für beide, Human- und Tierarzneimittel, wird eine Risiko-Nutzen Abwägung eingeführt, die abschließend über die Zulassung entscheidet. Die Risikodefinition schließt in beiden Gesetzeswerken die Umweltsicherheit eines Medikamentes mit ein. Für Tierarzneimittel gilt: Ein Risiko für die Umwelt steht in der Risiko-Nutzen Abwägung gleichberechtigt neben der Verbrauchersicherheit, der Qualität und dem

⁶ Die zuständige Bundesoberbehörde für Humanarzneimittel ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Pendant für Tierarzneimittel ist das BVL, das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit.

Tierschutz und kann zu der Verweigerung der Zulassung eines Veterinärarzneimittels führen. Ein anderes Bild zeigt sich bei Humanarzneimitteln. Hier werden mögliche Risiken für die Umwelt in der Risikodefinition zwar genannt. Sie werden jedoch explizit von der Risiko-Nutzen Abwägung ausgeschlossen. Diese Regelung ist janusköpfig, da die neuen Bestimmungen für Humanarzneimittel mit den bislang bestehenden Regelungen für Tierarzneimittel in sofern gleichziehen, dass sie im Fall von Risiken Auflagen zum Schutz der Umwelt vorsehen. Wie solche Auflagen ausgestaltet werden sollen, ohne die Vermarktung eines Humanarzneimittels einzuschränken, wird nicht ausgeführt. Erfreulich sind die neuen Regelungen zur Entsorgung von Tier- und Humanarzneimittelresten und zur Einrichtung von geeigneten Entsorgungssystemen in den Mitgliedsstaaten. Die europäische Arzneimittelreform wird mit der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) in das deutsche Arzneimittelgesetz umgesetzt. Der Bundesrat hat am 8. Juli 2005 der Neuregelung zugestimmt.

2. Bewertungskonzepte für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln

Abgestimmte Bewertungskonzepte bilden für Behörden und Industrie die gemeinsame Grundlage für Umweltprüfungen. Sie enthalten – neben einer Liste der notwendigen Tests – eine detaillierte Anleitung für das schrittweise Erstellen einer Umweltbewertung. Die Leitfäden für die Umweltbewertung von Arzneimitteln werden von den wissenschaftlichen Beiräten für Human- (CHMP) und Tierpharmaka (CVMP) zur Anwendung in den EU Mitgliedstaaten /der Kommission zur Verabschiedung empfohlen?? verabschiedet. Im Folgenden wird die Entwicklung des Bewertungskonzeptes für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln kurz dargestellt.

2.1 Erste Schritte

Die Umweltexposition durch Veterinärpharmaka ist - anders als bei Humanarzneimitteln - lokal. Betroffen sind einerseits Weideland, vornehmlich durch direkten Eintrag nach der Behandlung von Rindern und andererseits Ackerland durch Gülledüngung aus der Intensivtierhaltung von Rindern und Schweinen. Durch Abschwemmung an angrenzende Wasserflächen und Versickerung im Boden kann auch bei landgebundener Viehhaltung eine Exposition des aquatischen Kompartiments eintreten.

Trotz der unterschiedlichen Exposition der Umwelt durch Human- und Veterinärpharmaka wird Anfang der 90er Jahre eine europäische Arbeitsgruppe mit dem Ziel gegründet, einen gemeinsamen Leitfaden für die Umweltbewertung beider Stoffgruppen zu erarbeiten. Ein erster Entwurf sieht für beide, Tier- und Humanarzneimittel, eine Risikocharakterisierung im aquatischen und terrestrischen Kompartiment vor. Mitte der 90er Jahre erfolgt ein Schnitt, das Bewertungskonzept teilt sich in zwei unterschiedliche Phasen; dazwischen ist ein umweltschadungskonzentrationsabhängiger Schwellenwert platziert. Nur wenn die in der ersten Phase errechnete Konzentration des Human- oder Tierarzneimittels 1 ng/L im Oberflächengewässer oder 10 µg/kg im Boden übersteigt, ist eine weitere Bewertung in der zweiten Phase notwendig. Diese zweite Phase enthält einen ausführlichen

Prüfkatalog zur Bewertung des Verhaltens und der Effekte von Human- und Tierarzneimitteln in den Kompartimenten Boden und Wasser. Zudem sind Tests zur Risikocharakterisierung von Humanarzneimitteln in Kläranlagen aufgeführt und Prüfungen für Tierarzneimitteln gelistet, die eine Einschätzung ihrer Wirkung auf terrestrische Invertebraten und Vertebraten erlauben. Das ehrgeizige Konzept, ein gemeinsames Konzept für die Bewertung von Human- und Tierarzneimitteln zu entwerfen, wird jedoch bald verworfen und die Bewertungskonzepte für die beiden Stoffgruppen gehen eigene Wege.

2.2 EU/VICH harmonisierte Bewertungskonzepte für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln

1997 verabschiedet der wissenschaftliche Beirat für Tierarzneimittel (CVMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein eigenes Konzept (EMA, 1997) für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln. Dieser Leitfaden tritt ein Jahr später in Kraft und basiert auf dem Zweiphasenkonzept seiner Vorläufer. Die Vorgaben für den Leitfaden finden sich im Anhang I der Richtlinie 81/852/EWG, geändert durch die Richtlinie 92/18/EWG. Erst wenn das neue Tierarzneimittel eine Reihe von Kriterien erfüllt (Rechtliche Grundlage für Umweltbewertung gegeben, Umfang und Ort der Behandlung umweltrelevant, Anwendung an lebensmittel-liefernde Tiere,...) und die errechnete Umweltkonzentration den festgelegten Schwellenwert überschreitet, kommt es zu einer vertieften Phase II Bewertung.

In dieser zweiten Phase wird das Risiko für das terrestrische und aquatische Ökosystem charakterisiert. Wenn ein Risiko ermittelt ist, wird schrittweise weitergeprüft; dabei steigen Länge und Komplexität der Studien. Wie viele Stufen die Umweltprüfung eines Tierarzneimittels durchläuft, ist durch die Ergebnisse der einzelnen Prüfungen bedingt. Der Bewertung des Wirkstoffs kann sich eine Prüfung der Metaboliten anschließen.

Ohne in die fachliche Tiefe der Leitfäden abzutauchen, soll hier festgehalten werden, dass in der EU ab 1998 eine geregelte Umweltbewertung auf der Basis eines verabschiedeten Bewertungskonzeptes möglich war.

Beinahe zeitgleich mit dem Inkrafttreten des europäischen Leitfadens wurde auf VICH -Ebene (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) die Entwicklung eines neuen Bewertungskonzeptes gestartet. Der VICH Prozess hat sich zum Ziel gesetzt, durch die Harmonisierung von Bewertungskonzepten die Zulassung von Tierarzneimitteln in mehreren Regionen zu erleichtern. soll durch harmonisierte Leitfäden die Zulassung in verschiedenen Regionen erleichtern und so die Verfügbarkeit von Medikamenten erhöhen. Beteiligt sind Behörden- und Industrievertreter aus Europa, Japan, USA, sowie mehreren Ländern mit Beobachterstatus, beispielsweise Kanada und Australien.

Das VICH Konzept für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln folgt dem EU Konzept und ist ebenfalls zweiphasig angelegt. Das Konzept für die erste Phase des VICH-Leitfadens (CVMP/VICH/592/98) ist 2001 in Europa implementiert worden [VICH 2000]. Wie im EMA Konzept wird auch im VICH Leitfaden im Wesentlichen eine Umweltkonzentration errechnet und ermittelt, ob der Umfang der Behandlung zu einem potentiellen Umweltrisiko führt oder nicht. Der Schwellenwert für eine Phase II Bewertung wurde mit dem VICH Papier in der EU von 10 auf 100 µg/Kg angehoben. Gegenwärtig wird in Europa die sich anschließende vertiefte Umweltprüfung noch entsprechend des gültigen EMA-Konzeptes (EMA/CVMP/55/96) [EMA 1998]

durchgeführt. Das VICH-Pendant ist im Oktober 2004 vom VICH Hauptausschuss in Berlin verabschiedet worden und wird in der EU nach einer zwölfmonatigen Übergangsfrist angewendet werden. In den drei Abschnitten der vertieften VICH Umweltprüfung für Veterinärpharmaka sind unterschiedliche Prüfanforderungen und Expositionsszenarien aufgeführt: Die Abschnitte "Intensivhaltung" und "Weidehaltung" gelten für Tierarzneimittel die stallgebunden bzw. an Weidetieren angewendet werden. Die Testanforderungen umfassen die Untersuchung des Verhaltens des Tierarzneimittels im Boden sowie seinen Effekten gegenüber terrestrischen Organismen. Der dritte Abschnitt "Aquakultur" dient der Umweltbewertung von Fischarzneimitteln im aquatischen Kompartiment. Darüber hinaus wird in diesem Abschnitt das Umweltisiko durch die Abschwemmung von Arzneimittelresten von landwirtschaftlichen Flächen in angrenzende Entwässerungsgräben, Teiche etc. untersucht.

Die Erarbeitung des VICH - Bewertungskonzeptes hat gezeigt, dass den Harmonisierungsbestrebungen durch unterschiedliche Ansprüche hinsichtlich des Vorsorgeprinzips, aber auch der Expositionsszenarien von Tierarzneimitteln in den verschiedenen Regionen enge Grenzen gesetzt sind. Ausführungsbestimmungen zu technischen Details der Umweltbewertung des VICH-Leitfadens werden daher spezifiziert für die einzelnen Regionen in Form von Technical Guidance Documents ausgeführt werden.

3. Der veterinärmedizinische Einsatz von Tierarzneimitteln

Die Tierproduktion ist ein bedeutender Wirtschaftsbereich in Deutschland. Von den Verkaufserlösen der Landwirtschaft entfallen rund zwei Drittel auf tierische Erzeugnisse. Im Jahr 2003 wurden in Deutschland rund 4 Millionen Rinder und Kälber, 45 Millionen Schweine und knapp 1 Millionen Schafe geschlachtet. Insgesamt wurden gut 6,3 Millionen Tonnen Fleisch aus gewerblichen Schlachtungen (einschließlich Geflügelschlachtungen) erzeugt. Schweinefleisch hatte im Jahr 2003 mit 4,2 Millionen Tonnen den Hauptanteil an der Fleischerzeugung, gefolgt von Rind- und Kalbfleisch mit zusammen 1,2 Millionen Tonnen. An der Erzeugung von Geflügelfleisch hatte Jungmasthühnerfleisch mit 493 200 Tonnen den größten Anteil, gefolgt von 355 200 Tonnen Truthuhnfleisch und 42 300 Tonnen Entenfleisch (Statistisches Bundesamt, 2004). Tabelle 1 zeigt die Stückzahlen für lebensmittelliefernde Tiere in Deutschland als Bestandsaufnahme im Mai 2004.

Die Rinder-, Milchkuh- und Schweinehaltung tendiert bei insgesamt rückläufigen Stückzahlen zu Betrieben mit großen Beständen mit größerer Rentabilität. Vor allem bei Mastschweinen steht inzwischen fast ein Viertel der Tiere in Beständen mit 1 000 Tieren und mehr. Das hat auch Folgen für den Arzneimiteleinsatz: Die Übertragung von Parasiten durch die Ausscheidungen der Wirte, die Anreicherung infektiöser parasitärer Stadien im Boden oder in der Einstreu (Helmintheneier, Oozysten) sowie der direkte Kontakt der Parasitenwirte untereinander (Räudemilben, Läuse) bilden in großen Beständen ideale Vorraussetzungen für die Ausbreitung von Parasitosen und geben der antiparasitären medikamentellen Behandlung einen größeren Stellenwert

als dies in kleineren Betrieben der Fall ist (Liebisch, 2002). Ähnliches gilt für bakterielle Infektionen und den Einsatz von Antiinfektiva in der intensiven Schweine und Kälberhaltung. Hühner sind generell in jedem Lebensalter durch Infektionen mit der Gattung Eimeria gefährdet, und bei jeder Haltungsform ist die Geflügelproduktion nur unter Daueranwendung von Antikokzidien möglich (Löscher, Ungemach, Kroker, 2004).

Tabelle 5 Viehbestand Deutschland in Tausend, Bestandsaufnahme vom Mai 2004. Quelle: Statistisches Bundesamt

Rind	Milchkuh	Schwein	Sau	Eber	Schaf	Pferd	Huhn	Geflügel
13 196	5 036	25 695	2 565	50	2 174	525	109 794	13 614

Der Markt für Tierarzneimittel in Deutschland gliedert sich in Medikamente für Hobbytiere und für lebensmittelliefernde Tiere. Hier sollen lediglich Veterinärpharmaka für lebensmittelliefernde Tiere betrachtet werden, die sich in vier Hauptgruppen unterteilen: Antiinfektiva, Parasitika (Endo-, Ekto- und Endektoparasitika), Hormone und nichtsteroidale Antiphlogistika. Die Anfälligkeit von Viehbeständen für bakterielle und parasitäre Infektionen spiegelt sich in den Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln wider: In der Tiermedizin werden vornehmlich antimikrobielle und antiparasitäre Substanzen eingesetzt. Diese Arzneimittelklassen sind aus dreierlei Gründen unverzichtbar: Insbesondere bei bakteriellen, viralen und parasitären Infektionen gilt es den Tierschutz einzuhalten, den Menschen vor Zoonosen zu schützen und die einwandfreie Qualität tierischer Lebensmittel zu gewährleisten.

Tabelle 6 Verbrauchszahlen für Veterinärpharmaka in Tonnen für Deutschland, 2003. Quelle: BfT 2004

Antiinfektiva	Endoparasitika	Endektoparasitika	Ektoparasitika (Nutztiere)	Hormone	Nichtsteroidale Antiphlogistika
668,80	31,28	1,56	13,43	0,67	4,49

Mit Blick auf das Umweltrisiko ist vornehmlich die veterinärmedizinische Behandlung ganzer Viehbestände, weniger die Therapie einzelner Tiere von Bedeutung. In der Intensivtierhaltung ergeben sich erst bei der Behandlung einer größeren Zahl Tiere oder kompletter Bestände Arzneimittel-Konzentrationen in der Gülle, die in einem ökotoxikologisch relevanten Bereich liegen können. Auch in der Weidehaltung stellt die individuelle Behandlung ein eher geringes Risiko für die Umwelt dar. Erst auf die Bestandsbehandlung folgt eine Anhäufung von belasteten Dunghaufen auf der Weide, die beispielsweise im Fall von insektiziden Wirkstoffen ein Risiko für die Weidedungfauna darstellen kann. Das Bewertungskonzept für die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln trägt dieser Annahme seit 2001 Rechnung und sieht bei

Einzelfallbehandlung in beiden Szenarien, Intensivtier- und Weidehaltung, einen frühen Stopp der ökotoxikologischen Prüfung vor.

Das besondere ökotoxikologische Interesse gilt der routinemäßigen Behandlung von Tierbeständen, wenn mehrere Tierzyklen pro Jahr und Stallplatz (Metaphylaxe in der Intensivtierhaltung) oder wenn derselbe Tierbestand mehrfach hintereinander (Metaphylaxe auf der Weide) behandelt wird. Der repetitive metaphylaktische Einsatz von Tierarzneimitteln soll an zwei Beispielen skizziert werden, dem Antibiotikaeinsatz in der spezialisierten Schweinehaltung und der Anwendung von Avermektinen in dem Weidemanagement der Rinderhaltung. Besorgniserregend ist, dass die Umweltsicherheit dieser metaphylaktisch eingesetzten Veterinärpharmaka bislang in der Regel nicht gewährleistet ist. Kapitel 4 erläutert die Gründe.

3.1 Antibiotika in der spezialisierten Schweinehaltung

Die Akuttherapie wendet Antiinfektiva zur Behandlung von einzelnen, erkrankten Tieren an. In der Metaphylaxe werden Bestände behandelt, die unter hohem Infektionsdruck stehen, so dass eine Erkrankung wahrscheinlich ist. In den letzten Jahren hat die Anwendung von Antiinfektiva in der Tierhaltung zugenommen. Der europäische Industrieverband für Tierarzneimittel IFAH Europe (ehemals FEDESA) bezifferte den Verbrauch von Antibiotika in der deutschen Tierhaltung für das Jahr 1997/98 auf rund 500 Tonnen (BfT, 2000). Im Jahr 2003 ist der Verbrauch der antimikrobiellen Wirkstoffe auf über 680 Tonnen angestiegen (BfT, 2004).

In konventionellen Schweinemastbetrieben werden Ferkel in der Absatzphase häufig metaphylaktisch behandelt: Es summieren sich mehrere Stressfaktoren - Trennung von der Mutter, der Transport, erneute Rangordnungskämpfe, die Auseinandersetzung mit dem Keimdruck der neuen Umgebung, die Futterumstellung von Muttermilch auf Festfutter - die bei Ferkeln eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber unspezifischen Verdauungsstörungen und für Infektionen mit enteropathogenen Erregern hervorrufen. Prädisponierende Faktoren, beispielsweise ein schlechtes Stallklima, Überbelegung oder Hygienemängel erhöhen das Infektionsrisiko zusätzlich und erfordern häufige Behandlungen.

Im Jahr 2003 wurden in Deutschland etwa 45 Millionen Schweine geschlachtet. Zwar ist Deutschland einer der größten Ferkelerzeuger der EU. Mit dem gegenwärtigen Sauenbestand kann der Inlandsbedarf jedoch nicht gedeckt werden. Insbesondere die Veredelungshochburgen Niedersachsen und Nordrhein Westfalen müssen Ferkel noch in beachtlichen Mengen aus den Nachbarländern importieren (ZMP, 2003).

Die diagnostisch abgesicherte Erfahrung lässt besonders im so genannten ‚Rein-Raus‘-Verfahren der Schweinehaltung bakterielle Infektionen erwarten. Die vorsorgliche Medikamentenbehandlung zu festen Zeiten von kompletten und noch gesunden Tierbeständen ist daher ein wichtiger Bestandteil dieser Mastpraxis. Im ‚Rein-Raus‘-Verfahren sind - anders als in geschlossenen Anlagen - die Ferkelaufzucht und die Maststadien auf unterschiedliche Anlagen/Höfe verteilt. Nach Beendigung der Aufzucht wechseln die Läufer in die Mastanlage, auf die Endmast folgt die Schlachtung, alle Tiere verlassen miteinander die Anlagen und werden durch neue Tiere ersetzt. Das Wechselspiel von Stress (psychische Belastung durch

Transport, Eingliederung in eine neue Gruppe, Tränkeumstellung) und Infektionen (hoher Erregerdruck durch Tiere verschiedener Herkunft und Transport) ruft im Rein-Raus-Verfahren eine besondere Abwehrschwäche der Tiere hervor.

Tabelle 7 Fallbeispiel A: Wirkstoffe zur Behandlung von Darminfektionen bei Schweinen auf Bestandsebene (Orale Behandlung über Tränke und/oder Arzneimittelvormischung), DIMDI 2005

Monopräparate (Antibiotika)	Kombinationspräparate
Amoxicillin (Penicillin)	Chlortetracyclin und Sulfadimidin
Apramycinsulfat (Aminoglykosid)	Lincomycin und Spectinomycin
Chlortetracyclin (Tetracyclin)	Colistinsulfat und Zinkoxid
Tetracyclin (Tetracyclin)	Sulfadimethoxin und Trimethoprim
Colistinsulfat (Polypeptidantibiotikum)	Sulfadimidin und Trimethoprim
Tylosin A-phosphat (Makrolid)	Sulfadiazin und Trimethoprim
Tylosin [(R,R)-tartrat] (Makrolid)	Sulfadoxin und Trimethoprim
Valnemulin (Pleuromutilin)	Sulfamerazin und Trimethoprim
Lincomycin (Lincosamid)	
Monopräparat (Chemotherapeutika)	
Sulfadimidin (Sulfonamid)	
Sulfamidin (Sulfonamid)	

Typische Erkrankungen die eine Metaphylaxe erforderlich machen, sind Atemwegs- und Darminfektionen. In Tabelle 3 sind Wirkstoffe aufgeführt, die zur Behandlung von Darminfektionen zugelassen sind. Teilweise erstreckt sich das Anwendungsgebiet auch auf die Behandlung anderer typischer Erkrankungen der Aufstallung, beispielsweise Lungen- und Atemwegsinfekte. Das Umweltbundesamt hat für keinen der aufgeführten Wirkstoffe eine Umweltbewertung vorliegen! Die Gründe werden in Kapitel 4 erläutert.

3.2 Antiparasitika im Weidemanagement

Zu einem routinemäßigen, repetitiven Einsatz von *antiparasitären* Veterinärpharmaka kommt es beispielsweise in der Rinderhaltung. Endo- und Ektoparasiten treten in Viehbeständen als Krankheitserreger (beispielsweise Räude milben, Würmer, Leberegel) und Krankheitsüberträger (beispielsweise Fliegen und Zecken) auf. Die Vorsorge und Bekämpfung von parasitären Infektionen ist ein wichtiger Bestandteil der allgemeinen veterinärmedizinischen Betreuung. Für Rinder in Weidehaltung wurden spezielle Bekämpfungspläne entwickelt, die das Risiko für eine Infektion der Tiere u.a. mit Magendarmwürmern minimieren sollen. Das Weidemanagement sieht vor, dass Rindern im dreimonatigen Abstand Wurmmittel verabreicht werden. Die erste Behandlung erfolgt bei Weideaustrieb im Frühjahr. Der genaue Zeitpunkt ist

rein klimatisch bedingt, so dass die Behandlung von Weidetieren in einer klimatischen Region zeitgleich erfolgt und sich die darauffolgende Exposition der Umwelt sich über große Flächen mit teilweise angrenzenden Weideflächen erstreckt. In einem Abstand von drei Monaten nach der ersten Behandlung erfolgt im Sommer eine zweite Behandlungswelle. Mit Weideabtrieb kommt es zu einer dritten Behandlung. Die Umweltbelastung ist also nicht nur regional, sondern kann sich auch zeitlich in Abhängigkeit des Exkretionsverhaltens des antiparasitären Wirkstoffs über die Weideperiode erstrecken. Zur Wurmbehandlung werden Benzimidazole, Imidathiazole, Tetrahydropyrimidine sowie makrozyklische Laktone (Avermektine und Milbemyzine) eingesetzt. In der Wahl des Wurmmittels ist in den letzten Jahren eine Verschiebung von den klassischen Endoparasitika zu den moderneren, hoch wirksamen Endektoparasitika, den makrozyklischen Laktonen zu beobachten. Im Vergleich zum Beobachtungszeitraum 1997/98 (Jun - Jun) hat sich im Jahr 2003 (Jan - Dez) der Verbrauch der Avermektine verdreifacht (BfT, 2000; BfT, 2004).

Tabelle 8 Fallbeispiel B: Wirkstoffe zur Wurmbehandlung bei lebensmittelliefernden Tieren (ATC Code QP52C), DIMDI 2005

Endoparasitika	Endektoparasitika
Albendazol	Ivermectin
Fenbendazol	Abamectin
Levamisol	Doramectin
Pyrantel	Eprinomectin
Oxfendazol	Moxidectin

In Tabelle 4 sind die Wirkstoffe aufgeführt, die zur Wurmbehandlung bei lebensmittelliefernden Tieren zugelassen sind. Informationen zur Ökotoxizität liegen dem Umweltbundesamt lediglich für das Imidazothiazol Pyrantel, das makrozyklische Lakton Ivermektin sowie das Milbemyzin Moxidectin vor. Angesichts der umfangreichen Anwendung von Ivermektin durch preisgünstige Generika ist die Datenlage – insbesondere zu den Effekten auf Populationsebene gegenüber Dunginsekten – jedoch unzureichend.

4. Die Umweltbewertung in der Zulassung

In Kapitel 1 und 2 wurde die Entwicklung der rechtlichen Vorgaben an eine ökotoxikologische Prüfung und der Leitlinien zur Umweltbewertung dargelegt. Kapitel 3 erläutert, dass der Bestand an Schlachtvieh etwa 41 Millionen Rinder, Schweine und Schafe sowie etwa 120 Millionen Stück Geflügel umfasst. Ein großer Teil dieser Tiere wird mit hoher Wahrscheinlichkeit während der Mast veterinärmedizinisch betreut und behandelt. Die Umweltsicherheit der Präparate, die dabei eingesetzt werden, steht aus dreierlei Gründen auf einer sehr dünnen ökotoxikologische

Datendecke: Erstens, die Leitfäden für eine geregelte Umweltbewertung traten erst nach der Zulassung der meisten verkehrsfähigen Tierarzneimittel in Kraft. Zweitens, die errechnete Umweltkonzentration liegt unter dem festgelegten Schwellenwert für eine vertiefte Umweltbewertung. Und drittens fehlt neben einer Umweltprüfung im Verlängerungsverfahren bislang eine Altstoffbewertung von Veterinärpharmaka.

4.1 Späte Entwicklung der Bewertungsleitfäden für Tierarzneimittel

Seit 1998 gibt es eine geregelte Umweltbewertung von Tierarzneimitteln nach einem von der Europäischen Arzneimittelagentur und dem wissenschaftlichen Beirat für Tierarzneimittel verabschiedeten Bewertungskonzept. Die Mehrzahl der vermarkteten Tierarzneimittel wurde jedoch vor 1998 zugelassen und unterlag somit keiner geregelten ökotoxikologischen Prüfung. Wie die Abbildung 1 zeigt, sind nach 1998 keine neuen Wirkstoffe zu Wurmbehandlung von Stall- und Weidetieren zugelassen worden. Erst 2001 trat der VICH Phase I Leitfaden in Kraft, der den spezifischen Eigenschaften von parasitären Wirkstoffen Rechnung trägt und sie unabhängig ihrer Umweltkonzentration in eine vertiefte Phase II Prüfung leitet. Eine aussagekräftige Umweltbewertung der regelmäßig und in großem Umfang eingesetzten Veterinärpharmaka zur Behandlung von Wurmerkrankungen von Rindern, Schweinen, Schafen und Pferden ist also nicht die Regel, sondern die Ausnahme. Da in Deutschland in den in fünfjährigen Intervallen eintretenden Verlängerungsverfahren keine Anpassung der Umweltbewertung der Tierarzneimittel an den Stand von Wissenschaft und Technik erforderlich ist, wurde die Umweltsicherheit dieser Präparate bislang nicht nachträglich gesichert.

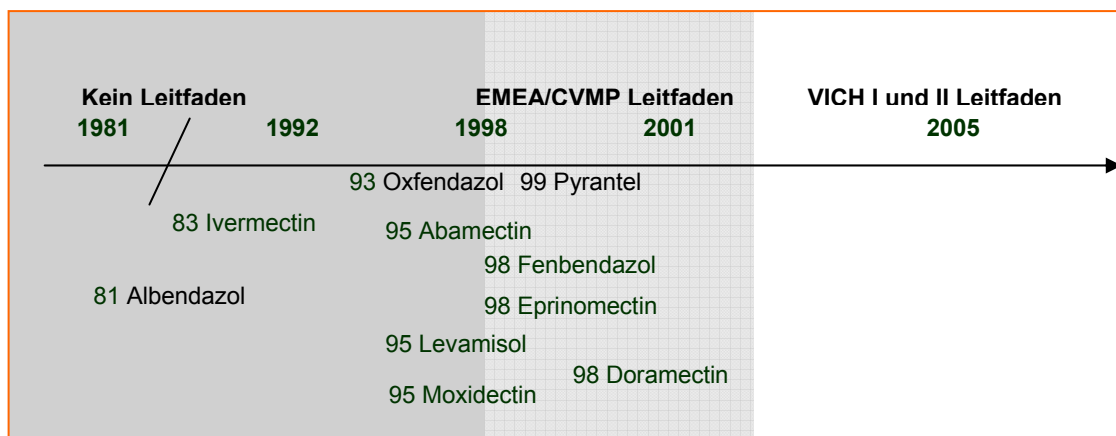


Abbildung 1 : Erstzulassungsjahr von ektoparasitären und endoparasitären Wirkstoffen zur Wurmbehandlung lebensmittelliefernder Tiere in Deutschland.

Erschwerend kommt hinzu, dass – wie in Kapitel 1.3 dargestellt – bislang für bibliografische Zulassungen mit Blick auf die ursprüngliche Zulassung keine Aktualisierung der Umweltbewertung erforderlich ist. Das gilt auch für den Fall, dass mit der ursprünglichen Zulassung keine experimentellen Daten zur Ökotoxizität eingereicht wurden.

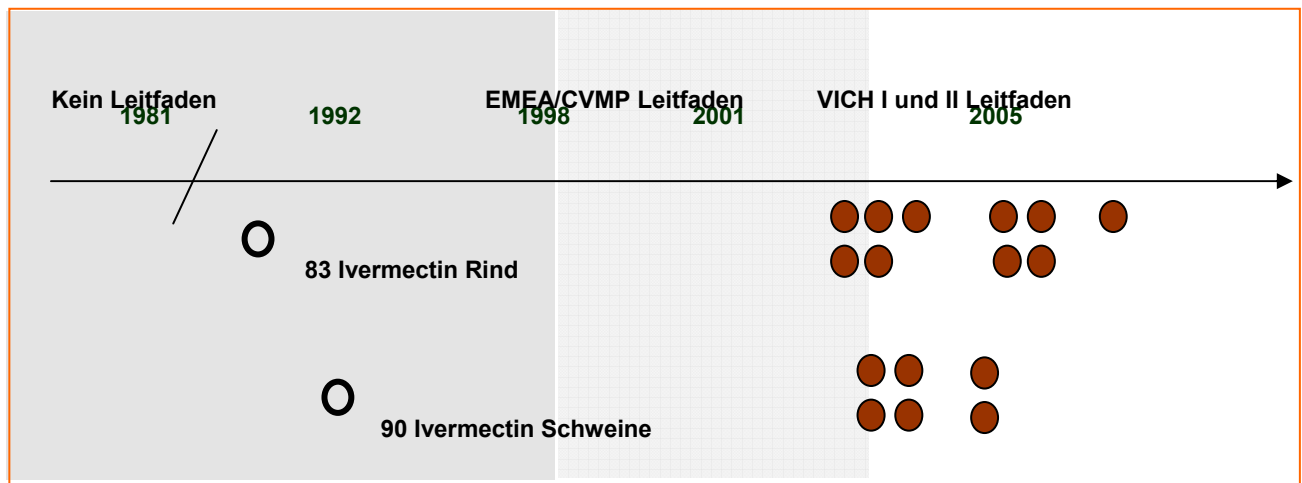


Abbildung 2: Erstzulassung (○) und bibliografische Zulassungen (●) von Ivermectin-Injektionspräparaten (10 mg)

Abbildung 2 zeigt, dass die Zahl der „Kopien“ der Ivermectin Injektionspräparate für Rinder und Schweine stetig zunimmt. Trotz neuer Leitfäden ist nach Auslegung der Generaldirektion Unternehmen für die bibliografische Zulassung von – in diesem Fall – Ivermectin-Präparaten der Stand von Wissenschaft und Technik von 1983 (Zulassung für Rinder) bzw. 1990 (Zulassung für Schweine) ausreichend.

4.2 Expositionsabhängiger Schwellenwert für eine vertiefte Umweltprüfung

In der Regel entscheidet allein die Quantität der Exposition am Ende der ersten Phase der Umweltbewertung, ob es zu einer ökotoxikologischen Bewertung kommt, oder nicht: Die Umweltsicherheit von Tierarzneimitteln gilt als gegeben (mit Ausnahme von Antiparasitika), wenn die berechnete Konzentration unterhalb von 100 µg/kg im Boden liegt oder (im Fall von Fischarzneimitteln) 1 µg/l im Ablauf von Aquakulturen unterschreitet. Gemäß Leitfaden wird die Umweltbewertung in diesen Fällen abgebrochen, ohne dass experimentelle Daten vorgelegt werden.

Der expositionsabhängige Schwellenwert wurde bereits mit dem ersten europäischen Bewertungskonzept EMEA/CVMP/055/96 eingeführt. Im EMEA Leitfaden galt eine Umweltkonzentration von 10 µg Wirkstoff/kg Boden als Hürde für eine Phase II Bewertung. Mit der Implementierung des VICH Leitfadens im Jahr 2000 wurde diese Hürde auf 100 µg Wirkstoff/kg Boden angehoben.

Die Leitfäden für die Umweltbewertung von Tier- und Humanarzneimitteln beschreiben mit expositionsabhängigen Schwellenwerten als Kriterien für experimentelle Prüfergebnisse einen eigenen Weg in Europa: In der Umweltbewertung von Pflanzenschutzmitteln und Bioziden ist ein solcher Ansatz gänzlich unbekannt. In der Chemikalienbewertung steht die Umweltprüfung einer Substanz zwar in Abhängigkeit seines Produktionsvolumens. Jedoch ist das Produktionsvolumen als Kriterium für Umweltprüfungen anders als im Fall von

Tierarzneimitteln nicht in dem Bewertungsleitfaden, sondern im Chemikaliengesetz selber festgelegt. Somit ist klar gestellt, dass es sich um eine rein politische Vorgabe handelt. Dagegen erhebt der konzentrationsabhängige Schwellenwert in den Leitfäden für Arzneimittel einen Anspruch auf wissenschaftliche Gültigkeit. Wie aber sieht es damit aus?

Der expositionsabhängige Schwellenwert fußt auf einer Untersuchung der US amerikanischen Industrie (Animal Health Institute, 1997) aus den 90er Jahren. Grundlage waren Daten aus der Umweltbewertung von Arzneimitteln, die von 1973 bis 1997 bei der US Lebensmittelbehörde FDA eingereicht wurden (FDA, 1997). Die Relevanz der Untersuchung ist gleich aus mehreren Gründen fraglich: Der Datenpool enthielt rund 70 Testergebnisse für lediglich 31 verschiedene Tierarzneimittel. Ein terrestrischer Basisdatensatz, wie er in der modernen Ökotoxikologie üblich ist, lag nur in Ausnahmen vor. In der Mehrzahl wurden Ergebnisse von Untersuchungen an Mikroorganismen, Pflanzen und Regenwürmern für die Auswertung verwendet. Die Endpunkte dieser ökotoxikologischen Tests waren akut und nicht chronisch. Umweltrisiken beispielsweise durch Persistenz und/oder Bioakkumulation wurden ignoriert, Effektdaten weiterer Testspezies (aquatische Organismen, Dungfauna) wurden nicht berücksichtigt.

Die Plausibilität des expositionsabhängigen Schwellenwertes für die experimentelle Umweltprüfung neuer Tierarzneimittel ist aus oben genannten Gründen zweifelhaft. Jedoch ist dieser Bewertungsansatz in international harmonisierten VICH Leitfäden sowie der europäischen Gesetzgebung

(EU, 2001) fest verankert. Trotz substanzieller Kritik (CSTEE, 2001; Montforts, de Knecht, 200X) sind die Chancen gering, das Zwei-Phasenkonzept und ein zwischen die Phasen geschaltetes Action-Limit kurz- oder mittelfristig aufzulösen. Soll ein Schwellenwert aber weiter darüber entscheiden, ob eine Umweltprüfung vorgenommen wird, so muss er sich der veränderten ökotoxikologischen Datenlage anpassen, um in den Bewertungskonzepten einer vorsorgenden Umweltpolitik einen angemessenen Platz einnehmen zu können. Seit 1997 wurde eine Fülle von Wirkdaten für Veterinärpharmaka in Tierarzneimittel-Zulassungsanträgen sowie in einer Vielzahl von nationalen und internationalen Forschungsprojekten generiert. Werden diese Daten ausgewertet, kann der 1997 abgeleitete Schwellenwert überprüft und auf eine neue, solidere Datengrundlage gestellt werden.

4.3 Die Altstoffbewertung für Tierarzneimittel hinkt anderen Stoffvollzügen hinterher

Die gesetzlichen Grundlagen für die Umweltbewertung von Xenobiotika in der EU wurden in den 80er und 90er Jahren geschaffen. Ein Anmelde- oder Zulassungsverfahren in Verbindung mit einer Umweltprüfung gibt es für Chemikalien, Pflanzenschutzmittel, Biozide, Futtermittelzusatzstoffe, Human- und Tierarzneimittel. Der Beginn einer Umweltprüfung für neue Produkte, alte Wirkstoffe sowie der Zeitpunkt des Inkrafttretens der jeweiligen Leitlinien für die Umweltbewertung der einzelnen Stoffgruppen ist unterschiedlich.

4.3.1 Tierarzneimittel

Wie in Kapitel 1 und 2 dargestellt, wurden die rechtlichen Vorgaben für eine Umweltprüfung von Tierarzneimitteln Anfang der 90er Jahre geschaffen und das dazu gehörige Bewertungskonzept 1998 in der EU implementiert. Das Gros der verkehrsfähigen Arzneimittel wurde vor 1998 zugelassen. Ein Altstoffprogramm ist bislang nicht etabliert.

4.3.2 Chemikalien

Bereits 1967 wurde eine europäische Richtlinie für neue Stoffe verabschiedet (67/548/EWG). Mit der sechsten Änderungsrichtlinie wurde der Schutzzweck vom Gesundheitsschutz auf den Umweltschutz ausgedehnt sowie ein Anmelde- und Prüfverfahren für neue Stoffe eingeführt. Das Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz) wurde als zentrale Regelung des nationalen Gefahrstoffrechts 1981 verabschiedet. Es setzt u.a. das Anmelde- und Prüfverfahren in nationales Recht um. Hersteller wurden verpflichtet, bei der Anmeldung eines Neustoffs Daten über seine Eigenschaften und eine Abschätzung des Risikos, das von dem Stoff ausgeht, vorzulegen. Der Datensatz erlaubt die physikalisch-chemische, toxikologische und ökotoxikologische Charakterisierung eines Neustoffes.

Die im europäischen Altstoffverzeichnis EINECS gelisteten etwa 100.000 Altstoffe, die bereits vor dem 18.09.1981 vermarktet wurden, sind keiner Anmeldepflicht unterworfen. Mit dem Inkrafttreten der EG-Altstoffverordnung (EWG, 1993) im Jahr 1993 wurde die Altstoffbearbeitung rechtsverbindlich für alle Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft geregelt. Ihr Ziel ist, wesentliche Informationslücken zu schließen, vorrangig für Stoffe, die in großen Mengen hergestellt werden. Dazu dient ein Stufenprogramm, im Zuge dessen Hersteller und EU-Importeure Daten an das Europäische Chemikalienbüro (ECB) übermitteln. Die Auswahl der Stoffe erfolgt in Form von Prioritätslisten, wobei sich die Mitgliedstaaten zur Ausarbeitung von Risikobewertungen und erforderlichenfalls von Strategien zur Risikoreduzierung verpflichten.

4.3.3 Pflanzenschutzmittel

Mit dem ersten Pflanzenschutzgesetz aus dem Jahr 1968 wurde eine Zulassungspflicht für Pestizide eingeführt. Die Umweltsicherheit von Pflanzenschutzmitteln spielte in der Zulassung vorerst keine Rolle. Mit der Pflanzenschutzgesetznovelle von 1986 wurden die Ziele des Gesetzes um den Schutz des Naturhaushaltes erweitert. Gleichzeitig wurden ökotoxikologische Prüfanforderungen eingeführt und das Umweltbundesamt über Einvernehmensentscheidungen in das Zulassungsverfahren von Pflanzenschutzmitteln eingebunden. Auf europäischer Ebene wurde die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln 1991 durch die EU Richtlinie 91/414/EWG harmonisiert. Die Richtlinie regelt auch die Anforderungen an die Umweltbewertung. Die neuen Regelungen und der harmonisierte Katalog von ökotoxikologischen Prüfungen wurde 1998 in das nationale Pflanzenschutzmittelgesetz übernommen.

Die Richtlinie 91/414/EWG verlangt eine vollständige Neubewertung aller 800 vor dem 25.7.1993 in der EU in Verkehr gebrachten Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe, die als „alte“ Wirkstoffe definiert wurden. Mit der Verordnung (EG) Nr. 933/94 wurde die

Steuerung der Bewertungen der Kommission übertragen, welche die Bericht erstattende Mitgliedstaaten für die Durchführung bestimmt sowie die Antragsteller der einzelnen Wirkstoffe identifiziert. Die Bewertung aller „alten Wirkstoffe“ soll am 31.12.2008 abgeschlossen sein. Mittlerweile wurde ein Entwurf für die Neuregelung der Bewertung vorgelegt, der eine Prüfung aller vermarkteten Chemikalien vorsieht.

4.3.4 Biozide

Mit dem Biozidgesetz erfolgte im Juni 2002 die Umsetzung der Biozid-Produkt-Richtlinie 98/8/EG von 1998 in deutsches Recht als Teil des neu gefassten Chemikaliengesetzes. Danach dürfen nur zugelassene Biozidprodukte vermarktet werden. Bis 2010 gibt es Übergangsregelungen für alte Biozidstoffe. Biozid - Altstoffen werden als Wirkstoffe definiert, die bereits vor dem 14.05.2000 vermarktet wurden. Innerhalb von zehn Jahren sollen diese Wirkstoffe erfasst und einer systematischen Überprüfung zugeführt werden. Am Ende dieser Überprüfung steht jeweils die Entscheidung, ob ein Wirkstoff in die Positivliste, den Anhang I der Richtlinie, aufgenommen werden darf oder nicht.

4.3.5 Futtermittelzusatzstoffe

Die EU Richtlinie 2001/79/EC (EC, 2001e) verlangt für neue Futtermittelzusatzstoffe ein Zulassungsverfahren. Der Datensatz enthält Prüfungen zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Futtermittelzusatzstoffes. Der Leitfaden für die Bewertung der Umweltsicherheit wurde 2001 verabschiedet (EC, 2001e). Gegenwärtig führt das wissenschaftliche Gremium für Zusatzstoffe, Erzeugnisse und Stoffe in der Tierernährung (Panel on additives and products or substances used in animal feed, FEEDAP) der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA eine Umweltbewertung der vor 2001 zugelassenen Futtermittelzusatzstoffe durch.

5. Fazit

Im europäischen Vergleich zeigt sich, dass die rechtlichen Anforderungen für Umweltprüfungen von neuen Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln und Chemikalien auf die frühen neunziger Jahre zurückgehen. Die gesetzlich vorgegebene Umweltbewertung von bioziden Wirkstoffen folgte Ende der 90er. Für den Stoffvollzug in Deutschland zeigt sich ein leicht verändertes Bild: Die Umweltbewertung von Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln wurde bereits in den 80er Jahren etabliert, die Regelungen zu der ökotoxikologischen Prüfung von Arzneimitteln folgten in den 90er Jahren, für Bioziden ist sie seit 2002 Pflicht.

Hinsichtlich der Überprüfung alter Stoffe gibt es allein für Tier- und Humanarzneimittel eine Regelungslücke, die Altstoff-Programme in den anderen Stoffvollzügen sind bereits installiert. Die Europäische Union plant darüber hinaus, über das REACH Regelwerk die Bewertung aller vermarkteten Chemikalien zu beschleunigen.

Die harmonisierten Bewertungskonzepte für die Umweltprüfung von Chemikalien, Bioziden und Pflanzenschutzmitteln wurden zusammen mit den dazugehörigen rechtlichen Regelungen etabliert. Für Humanarzneimittel fehlt ein solches Konzept auch 12 Jahre nach den gesetzlichen Vorgaben. Bei Tierarzneimitteln lagen acht Jahre zwischen den rechtlichen Vorgaben und der Implementierung des dazu gehörigen Leitfadens für die Umweltbewertung.

	Neue Stoffe (DE)	Neue Stoffe (EU)	Alte Stoffe (EU)	Definition alte Stoffe	Bewertungs- Konzept*
Chemikalien	1982	1992	1993	Zul. v. 18.9.81	1982 ¹
PSM	1986	1991	1993	Zul. v. 25.7.93	1986
Biozide	2002	1998	2003	Zul. v. 14.5.00	2003
Tierarzneimittel	1992	1990	-	-	1998
Humanarzneimittel	1993	1993	-	-	2005

* Implementierung des ersten verabschiedeten Bewertungskonzeptes; ¹UBA eigenes Bewertungskonzept, später EU harmonisiertes Konzept;

Tabelle 9 Die gesetzlichen Vorgaben und Bewertungskonzepte für eine Umweltbewertung von Xenobiotika in Deutschland (DE) und der Europäischen Union (EU)

Zwei Stoffgruppen der Tierarzneimittel, Antibiotika und Antiparasitika, zeigen wie weit Anspruch und Wirklichkeit in der regulatorischen Praxis aus einander klaffen. Sowohl mit Blick auf ihre jährlichen Verbrauchsmengen als auch auf das veterinärmedizinische Profil und das ökotoxische Potential zeigt sich, dass die Umweltsicherheit beider Stoffgruppen nicht gewährleistet ist. Die ökotoxikologische Datenlage zeigt erhebliche Lücken, obgleich beide Stoffgruppen routinemäßig und im großen Umfang in der Viehzucht angewendet werden. Da die Innovationskraft des Tierarzneimittel-Marktes klein ist, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die gegenwärtig vermarkteten, nicht umweltgeprüften Produkte mittelfristig durch neue, umweltgeprüfte Medikamente ersetzt werden.

Um die Bewertungslücken bei der Umweltprüfung von Arzneimitteln zu schließen, muss ein Altstoffprogramm etabliert werden. Am sinnvollsten ist ein Programm, das nicht bei der Überprüfung einzelner Produkte ansetzt, sondern auf Wirkstoffebene. Ein Verfahren zur Priorisierung der Umweltbewertung von Alt-Tierarzneimittelwirkstoffen wurde bereits zur Diskussion gestellt (Boxhall, 2003). Das Umweltbundesamt fördert in diesem Jahr ein Forschungsvorhaben, das die fachliche Grundlage für ein Tieraltarzneimittelprogramm ausloten soll und ggf. einen methodischen Ansatz für ein priorisiertes, wirkstoffbezogenes Programm erarbeiten soll.

Rückgabe von Altarzneimitteln über die Apotheke

Michael Jung

Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Jägerstraße 49/50, 10117 Berlin,
e-mail: m.jung@abda.aponet.de

Zusammenfassung

1. Primäres Ziel bei der Diskussion der Altarzneimittelproblematik sollte die grundsätzliche Vermeidung unnötiger Abfälle sein. Hierbei sind vor allem pharmazeutische Unternehmer und Ärzte gefordert: Unternehmer müssen geeignete Packungsgrößen bereitstellen (N1 bis N3 für kurze, mittlere und Dauerbehandlung), und Ärzte müssen durch therapiegerechte Auswahl dieser Packungsgrößen entsprechend sparsam verordnen. Apotheker können im Rahmen der Selbstmedikation entsprechende Beiträge leisten.
2. Abfallrechtlich sind Altarzneimittel aus privaten Haushalten als Siedlungsabfälle einzustufen, die somit mit dem Hausmüll zu entsorgen sind. Aufgrund einiger Aspekte der Arzneimittelsicherheit (vor allem der Vermeidung eines missbräuchlichen Zugriffs Dritter) wird jedoch seitens der Apotheken die Rücknahme von Altarzneimitteln über die Apotheke angeboten.
3. Es bestehen geeignete Sammelsysteme, an die flächendeckend eine hohe Anzahl von Apotheken angeschlossen ist. Diese Sammelsysteme gewährleisten eine sichere Rückführung und thermische Entsorgung von Altarzneimitteln.

Über die Umweltauswirkungen von Arzneimitteln ist in den letzten Jahren vermehrt debattiert worden. Nicht zuletzt haben Presseveröffentlichungen dazu beigetragen, in denen zum Beispiel Szenarien einer Verweiblichung ganzer Fischbestände aufgrund eingeleiteter Hormonrückstände aus Verhütungsmitteln ausgemalt wurden. Auch die heutige Tagung hat sich intensiv mit der Thematik befasst, und viele ökologische und pharmakologische Aspekte sind in den bisherigen Vorträgen beleuchtet worden.

Als Jurist– der noch dazu nicht im Umwelt- oder Abfallrecht zu Hause ist, sondern sich in seiner täglichen Arbeit mit dem Apotheken- und Arzneimittelrecht beschäftigt– kann man zu dieser fachlichen Debatte wohl leider wenig Erhellendes beitragen. Allenfalls könnte ich auf die kürzlich beschlossene Richtlinie 2004/27/EG zur Änderung des Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel zu sprechen kommen, mit der eine Umweltrisikobewertung in die Zulassungsverfahren eingeführt worden ist. Diese europäische Entwicklung ist jedoch bereits gestern zum Anfang der Tagung Gegenstand der Erörterung gewesen.

Aber diese Fachfragen sollen auch gar nicht Thema meines Vortrages sein, sondern ich möchte vielmehr vor Ihnen im Rahmen des abschließenden Tagungsabschnitts „Risikomanagement“ über die Entsorgung von Altarzneimitteln referieren. Hier bieten die Apotheker einen sinnvollen Service für die Bevölkerung an, nämlich die Rücknahme von verfallenen oder sonst nicht mehr benötigten Altarzneimitteln. Diese Rücknahme stellt eine flächendeckende, freiwillige Serviceleistung der Apotheken und einen bedeutenden Beitrag zur Arzneimittelsicherheit dar.

1. Grundsätzliche Strategie: Abfallvermeidung

Bevor ich aber im Detail auf die Ausgestaltung dieser Rücknahmesysteme zu sprechen komme, möchte ich zunächst auf einen übergeordneten Aspekt der Altarzneimittelproblematik eingehen, der aus Sicht der deutschen Apothekerschaft größte Aufmerksamkeit verdient: Bevor man sich mit allen Feinheiten der Entsorgung von Altarzneimitteln auseinandersetzt, sollte bereits im Vorfeld eine grundsätzliche Strategie verfolgt werden, nämlich die weitestgehende Vermeidung des Anfalls von Arzneimittelabfall.

Bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sind vor allem pharmazeutische Unternehmer und Ärzte gefordert, ihren Beitrag zu leisten. Pharmazeutische Unternehmer haben geeignete Packungsgrößen für eine optimale Arzneimitteltherapie zur Verfügung zu stellen. Die Packungsgrößenverordnung sieht hierzu drei Einstufungen vor: N1 für eine kurze Behandlungsdauer, N2 für eine mittlere Behandlungsdauer und N3 für Dauerbehandlungen. Die Ärzte sollten sich bei der Verordnung von Arzneimitteln am Grundsatz der Wirtschaftlichkeit orientieren und unter diesen Packungsgrößen therapiegerecht auswählen.

Apotheker können im Bereich der nicht-verschreibungspflichtigen OTC-Arzneimittel ihren Beitrag leisten, indem sie bei der Beratung der Patienten auf eine angemessene Packungsgröße hinwirken. Allerdings ist wie bei den verschreibungspflichtigen Arzneimitteln auch hier meist ein gegenteiliger Anreiz durch die Preisgestaltung gegeben: größere Arzneimittelpackungen sind – bezogen auf die Kosten der einzelnen Dosis – meist günstiger als kleine. Dieser „Mengenrabatt“ trägt sicherlich in manchen Fällen zur Verordnung bzw. zum Kauf einer unnötig hohen Arzneimittelmenge bei.

Durch die Liberalisierung der OTC-Arzneimittelwerbung im Zuge der letzten Gesundheitsreform wurden insofern leider noch zusätzliche Möglichkeiten eröffnet, indem zum Beispiel Gestaltungen wie „3 Packungen zum Preis von 2“ denkbar wurden. Solche Werbeformen können mittlerweile kaum noch unter heilmittelwerberechtlichen oder wettbewerbsrechtlichen Gesichtspunkten angegriffen werden, sondern nur noch aus berufsrechtlicher Sicht, wenn nämlich der Apotheker im Einzelfall durch seine Werbung zu einem unnötigen Arzneimittelmehr- oder -fehlgebrauch beiträgt.

2. Abfallrechtliche Aspekte

Wie aber sind Altarzneimittel aus abfallrechtlicher Sicht zu beurteilen? Hierzu hilft ein Blick in das Europäische Abfallverzeichnis, das in seinen Kapiteln 18 („Abfälle aus der humanmedizinischen Versorgung“) und 20 („Siedlungsabfälle“) jeweils eigene Abfallschlüssel für Arzneimittel enthält. Es wird dabei jeweils unterschieden zwischen zytotoxischen bzw. zytostatischen Arzneimitteln, die als besonders überwachungsbedürftig eingestuft sind, und den übrigen Arzneimitteln. Für den Blickwinkel dieses Referats ist lediglich letztere Gruppe von Bedeutung, da an die Entsorgung von Zytostatika erhöhte Anforderungen gestellt werden. Es ist zu konstatieren, dass aus abfallrechtlicher Sicht keine besonderen Anforderungen an

die Entsorgung von Altarzneimitteln gestellt werden, sondern dass die allgemeinen Grundsätze des Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetzes für die Behandlung des Hausmülls gelten. Insbesondere bestehen also grundsätzlich Andienungspflichten gegenüber den kommunalen Entsorgern oder gegebenenfalls dritten Anbietern. Zusätzlich können im Einzelfall landes- oder kommunalrechtliche Besonderheiten zu beachten sein.

Von erheblicher Bedeutung für die praktische Arbeit in Apotheken ist in diesem Zusammenhang die „Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes“, die im Jahr 2002 von der „Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA)“, einem Gremium der Umweltministerkonferenz, verabschiedet wurde. In dieser Richtlinie finden sich folgende Passagen über die Behandlung von Altarzneimitteln:

„Wichtig ist, dass ein missbräuchlicher Zugriff durch Dritte und eine damit verbundene Gefährdung ausgeschlossen wird. Eine gemeinsame Beseitigung mit gemischten Siedlungsabfällen ist – im Rahmen der freiwilligen Rücknahme durch Apotheken – zulässig.“

„Soweit bei Anfallstellen mit geringem Abfallaufkommen (z.B. Apotheken), die nicht besonders überwachungsbedürftige Abfälle im Rahmen der regelmäßigen Restmüllabfuhr des öffentlich-rechtlichen Entsorgungsträgers diesem überlassen werden, ist eine besondere Zuordnung zu einem Abfallschlüssel nicht erforderlich.“

Diese Aussagen verdeutlichen, dass die Altarzneimittelproblematik weniger ein abfallrechtliches Problem darstellt, als vielmehr ein Problem der Arzneimittelsicherheit. Genau aus diesem Grund sind Apotheken die geeignete Anlaufstelle, wenn es um die Rücknahme von Altarzneimitteln geht. Der Apotheker als Arzneimittelfachmann kann ein mögliches Gefährdungspotential abschätzen und auf eine ordnungsgemäße Entsorgung hinwirken. Dabei stehen ihm heute geeignete Sammelsysteme zur Verfügung.

3. Sammelsysteme

Durch die bereits oben erwähnte Richtlinie 2004/27/EG wird ebenfalls eine Vorschrift in den Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel eingefügt, die sich mit Sammelsystemen für Altarzneimittel beschäftigt. Demnach sollen die Mitgliedstaaten bis Ende Oktober 2005 sicherstellen, dass geeignete Sammelsysteme für nicht verwendete oder abgelaufene Arzneimittel in ihrem Hoheitsgebiet bestehen.

Umsetzungsbedarf für den deutschen Gesetzgeber besteht aber insoweit nicht. Bereits heute existieren nämlich entsprechende Sammelsysteme am Markt, die die europarechtlichen Voraussetzungen erfüllen. Hierbei handelt es sich vor allem um Systeme, die von der pharmazeutischen Industrie und den Medizinproduktherstellern getragen werden. Sie bieten Apotheken einen kostenlosen Anschluss an ihr

Rückführungs- und Verwertungssystem an. Dies fördert sicherlich die Akzeptanz und die Bereitschaft der Apotheker, sich flächendeckend an solchen Systemen zu beteiligen. So haben sich gegenwärtig allein über 15.000 der 21.000 deutschen öffentlichen Apotheken an das System des größten Anbieters angeschlossen.

Im Rahmen dieser Sammelsysteme werden nicht nur Altarzneimittel, sondern auch Verpackungen entgegengenommen. Apotheken erhalten entsprechende Sammelbehälter für ihre Offizin, in denen die jeweiligen Sammelsäcke (getrennt nach Umverpackungen, entleerten Primärverpackungen und Altarzneimitteln) gefüllt werden können. Die so gesammelten Materialien werden von Logistikunternehmen turnusmäßig abgeholt und einer ordnungsgemäßen Entsorgung (nach den uns vorliegenden Informationen vor allem der thermischen Verwertung) zugeführt.

4. Fazit

Nach alledem kann konstatiert werden, dass das Hauptproblem bei dem Umgang mit Altarzneimitteln die Gewährleistung der Zuführung zu einer sicheren Entsorgung sein dürfte. Wenn Mengen abgelaufener oder nicht mehr benötigter Arzneimittel in privaten Haushalten lagern, muss ein missbräuchlicher Zugriff Dritter oder von Kindern ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang bietet sich die Rückgabe von Altarzneimitteln an Apotheken an, die flächendeckend an bestehende Sammelsysteme angeschlossen sind. Die ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände unterstützt daher ihre Mitgliedsorganisationen (die 17 Landesapothekerkammern und 17 Apothekervereine/-verbände der Länder) nachdrücklich darin, diese freiwillige Rücknahme flächendeckend zu gewährleisten.

Wie viel Arzneimittel ver(braucht) der Mensch? Arzneimittelverbrauch in Deutschland

Helmut Schröder

Wissenschaftliches Institut der AOK, Kortrijker Straße 1, 53177 Bonn
e- mail: Helmut.Schroeder@wido.bv.aok.de

Das Thema Arzneimittel in der Umwelt – wie es im Rahmen dieser Veranstaltung diskutiert wird – geht aus von dem aktuellen Status quo der Arzneimittelverbrauchsmengen bei Mensch und Tier. Die Mengen und die Struktur des Arzneimittelverbrauchs sind kritisch zu hinterfragen. Über- und Fehlversorgung, wie sie aus Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch beim Menschen bekannt sind, aber auch eine Überwindung der mangelnden Akzeptanz von präventiven Maßnahmen könnten helfen, „unnötige“ Arzneimittelanwendung zu vermeiden.

Status quo:

Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) untersucht seit 1980 den bundesdeutschen Fertigarzneimittelmarkt mit seinen 2.600 verschiedenen Wirkstoffen (64.000 Präparate), die von knapp 1.000 unterschiedlichen Herstellern produziert werden (Verordnungsjahr 2002). Dabei werden die knapp 71 Millionen Personen, die in 445 Krankenkassen gesetzlich krankenversichert sind, von mehr als 129.000 Kassenärzten therapiert und von etwa 22.000 Apotheken mit Arzneimitteln versorgt. Im Jahr 2002 hat jeder Arzt im Durchschnitt 5.880 Verordnungen ausgestellt und jeder Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung hat 10,8 Arzneimittelpackungen erhalten. Damit wurde im Jahr 2002 jeder Versicherte im Durchschnitt mit 1,2 Arzneimitteldosen dauertherapiert, wobei Frauen mehr Arzneimittel als Männer erhalten, die Arzneimittelmenge mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt und gravierende regionale Unterschiede der Arzneimittelverordnungen bekannt sind. Ob und wann ein Arzneimittel in der Umwelt wieder aufgefunden wird, hängt unter anderem von verschiedenen Faktoren ab:

Prävention:

Unter Prävention wird ein umfassendes Bündel von Strategien verstanden, die auf verschiedenen Ebenen und in verschiedenen Phasen ansetzen: Primärprävention zielt darauf ab, den Eintritt von Krankheiten bei noch gesunden Menschen zu verhindern oder zu verzögern. Selbst wenn bereits Symptome einer Krankheit erkennbar sind, kommen präventive Interventionen – Sekundärprävention genannt – in Betracht, deren Ziel es ist, durch frühzeitige Erkennung von Risiken und frühes Eingreifen das Fortschreiten der Erkrankungen aufzuhalten, wie beispielsweise durch Gewichtsreduktion bei erhöhtem Blutdruck zur Vermeidung langfristiger gravierenderer koronarer Herzkrankheiten. Die sogenannten großen Volkskrankheiten wie Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Krebs und Krankheiten des Skeletts, der Muskeln und des Bindegewebes können durch Präventionsangebote vermieden werden, die auf Bewegungsgewohnheiten (zur Unterstützung des Herz-/Kreislaufsystems und des Muskel-Skelett-Apparates), Ernährung (Vermeidung von Übergewicht und

Mangel-/Fehlernährung), Stressreduktion/Entspannung oder den Genuss- und Suchtmittelkonsum fokussieren.

Patient/Arzt:

Die Gesundheit wird von 80% der Deutschen als sehr wichtiger Lebensbereich benannt, der für das individuelle Wohlbefinden bestimmend ist. Dies wird auch im Inanspruchnahmeverhalten ärztlicher Leistungen deutlich: ca. 90% der Deutschen erhalten mindestens eine ambulante Behandlung innerhalb eines Jahres. Dabei stufen mehr als 90 % der Patienten das Arzt-Patienten-Gespräch als „sehr wichtig“ ein. Dem Patientenwunsch nach einem Gespräch mit dem Arzt wird jedoch bei weniger als 30% der Arztbesuche entsprochen. Dagegen verlassen knapp 66% der Patienten die Arztpraxis mit einem Arzneimittelrezept.

Compliance:

Viele Arzneimittel werden unbenutzt weggeworfen. Das lässt ganz unabhängig von dem angerichteten ökonomischen und möglicherweise auch ökologischen Schaden darauf schließen, dass die Patienten die ärztlichen Anordnungen nur unzureichend akzeptieren. Nach den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahre 1992 ergibt sich für die gesamte Bundesrepublik eine geschätzte Gesamtmenge von knapp 12.000 Tonnen Arzneimittel. Aktuellere Studien aus dem 2001, die den Entsorgungsweg über die Apotheke untersuchten, schätzen, dass der Wert unverbrauchter Arzneimittel insgesamt bis zu 2 Mrd. € ausmacht und ungefähr jede 20. Packung wieder als Altarzneimittel in der Apotheke landet.

Über-/Fehlversorgung:

Die Analysen des WIdO zur Antibiotika- oder Hormontherapie legen die Vermutung nahe, dass Arzneimittel nicht immer leitlinien- und indikationsgerecht eingesetzt werden. So wirken Antibiotika bei Bakterien, nicht aber bei Viren. Untersuchungen zeigen jedoch, dass beispielsweise bei 80 Prozent der – in der Regel durch Viren verursachten – Erkältungsfälle trotzdem Antibiotika eingesetzt werden. Dies zeigt sich besonders bei den jährlichen Grippewellen, die regelmäßig mit einem deutlichen Anstieg von Antibiotikaverschreibungen einhergehen. Doch selbst ein zurückhaltenderes Ordnungsverhalten der Ärzte allein würde den Trend zu Reserveantibiotika noch nicht aufhalten können: Jede dritte deutsche Antibiotika-Verordnung des Jahres 2001 entfiel auf ein Antibiotikum der Reserve. Aktuelle Ergebnisse über die dauerhafte Gabe von Hormonen als Ersatz der nachlassenden körpereigenen Hormonproduktion deuten beispielsweise darauf hin, dass dies bei Frauen in den Wechseljahren mit erheblichen Risiken wie zum Beispiel einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist. Die Analyse der Hormonverordnungen in Deutschland zeigt jedoch, dass die Hormontherapie noch keineswegs der heutigen wissenschaftlichen Erkenntnislage entspricht: Obwohl zwischenzeitlich verschiedene Studien belegen, dass die gesundheitlichen Risiken einer langjährigen Hormoneinnahme den Nutzen überwiegen, wurden im Jahr 2002 immer noch 877 Millionen Tagesdosen an Hormonen verordnet. Diese Menge reicht aus, um 2,4 Millionen Frauen dauerhaft mit Hormonen zu versorgen.

Fazit:

Eine qualitativ anspruchsvolle Arzneitherapie hängt von vielen Faktoren ab. Dazu gehören die richtige Diagnose, eine leitliniengerechte Behandlung und die Patientencompliance. Selbst eine richtige Diagnose führt nicht zwangsläufig zu einer leitliniengerechten Behandlung oder der entsprechenden Compliance beim Patienten. So kann beim Krankheitsbild Asthma gezeigt werden, dass mehr als 45% der deutschen Patienten nicht leitliniengerecht therapiert werden. Die Qualität der Versorgung in Deutschland ist somit optimierbar. Nach dem Gutachten des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen zu Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit gibt es eine Vielzahl von Hinweisen auf Über-, Unter- und Fehlversorgung im Bereich der Arzneimitteltherapie. Als Beispiele seien die Wirtschaftlichkeitspotenziale, die Vielzahl von unverbrauchten Arzneimitteln im Müll oder der nicht indikationsgerechte Einsatz von Arzneimittel genannt. Die Aufgabe aller Akteure im Arzneimittelmarkt sollte es sein, Qualitätsmängel zu identifizieren und – jenseits von Standes- und Verbandspolitik – im Interesse der Patienten und der Umwelt zu beheben.

Risikominderung- was bleibt zu tun?

Marike Kolossa-Gehring

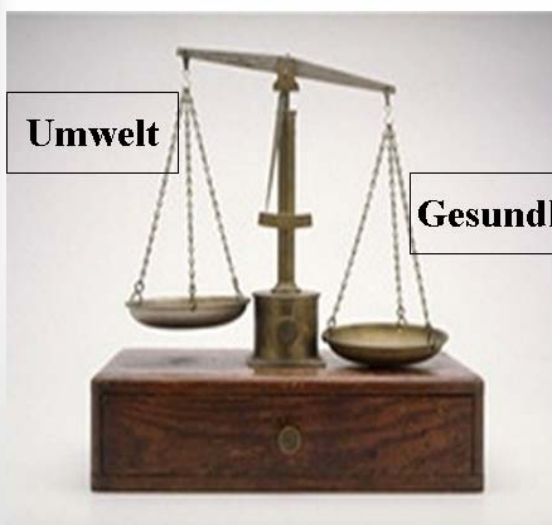
Petra Apel, Jan Koschorreck und Ines Rönnefahrt



Voraussetzungen

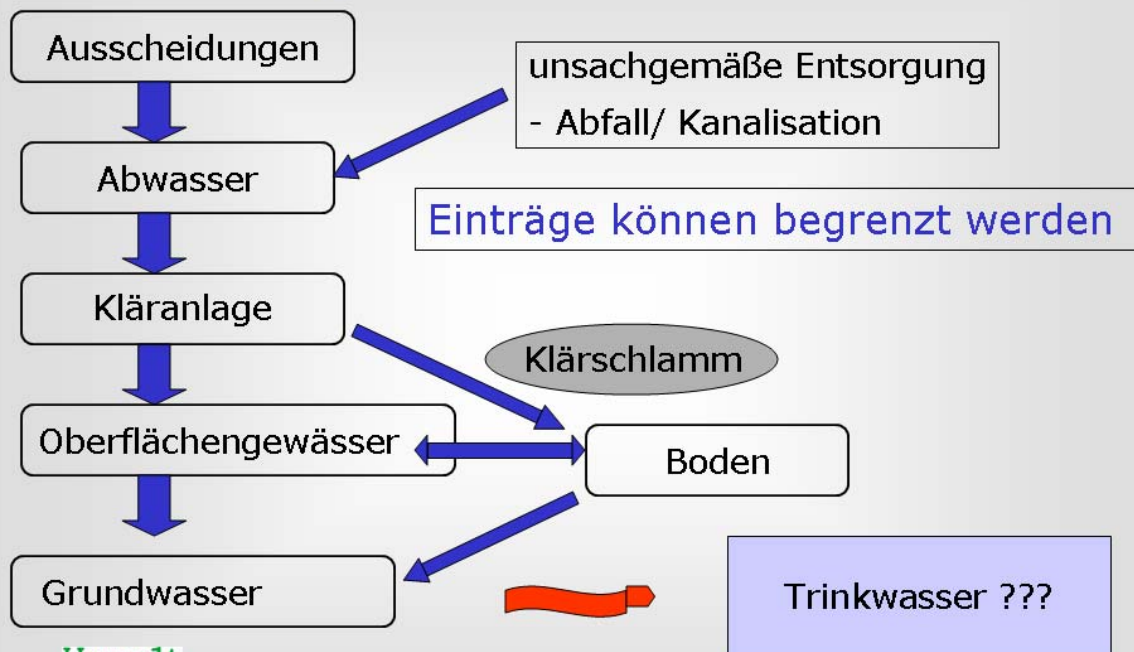
- Risikominderung setzt Risikocharakterisierung und Risikobewertung voraus, diese wiederum eine Datengrundlage
- Leitfäden fassen harmonisierte Vorstellungen über eine sachgerechte Bewertung zusammen
- Die darin abgebildeten wissenschaftlichen Grundlagen bedürfen fortlaufender Überprüfung und Aktualisierung
- Risikomanagement ist ohne Risikokommunikation nicht möglich

Humanarzneimittel: Kein Grund für eine Zulassungsverweigerung



- Umweltwirkungen von Humanarzneimitteln gehen nicht in die Risiko-Nutzen-Analyse ein
- Bei Tierarzneimitteln halten sich Umwelt- und Verbraucherschutz die Waage

Eintrag von Humanarzneimittel



Eintrag begrenzen: Auflagen I

- Alle Auflagen zielen darauf ab, den Eintrag des Wirkstoffs und/oder Metabolite in die Umwelt zu begrenzen.
 - Arzneimittel nie in die Toilette werfen
 - Arzneimittelreste zurück in die Apotheke
 - Gabe problematischer Arzneimittel in der Klinik?
 - Reduzierung des Arzneimittel- Abfalls
 - passgenaue Verordnung



Auflagen II: Tierarzneimittel

Der Zulassungsantrag muss eine Umweltprüfung und ggf. Maßnahmen zur Risikominderung enthalten.

Der Risiko-Begriff schließt künftig Umweltwirkungen ein.

Risiken für die Umwelt gehen mit in die Risiko-Nutzen-Analyse ein.

Gibt es keine **wirksamen** Maßnahmen zum Risikomanagement, kann die Vermarktung verhindert werden.



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

6

Risikominderung ist möglich

- Eine Umweltbewertung von Arzneimitteln sowie Auflagen im Rahmen der Zulassung können das Umweltrisiko vermindern
- In Deutschland ist dies nach § 28 AMG eine gesetzliche Vorgabe

„Bei Auflagen ... zum Schutz der Umwelt, entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt ... „
- Die Möglichkeiten der Risikominderung im Rahmen der Zulassung sind begrenzt- aber nicht der einzige Weg der Risikominderung



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

7

Entsorgung optimieren

- Sichere Abfallentsorgung
- Abfall: Verbrennung statt Lagerung
- Umgang mit Gülle/Mist?



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

8

- Kein Klärschlamm auf landwirtschaftlich genutzte Flächen
- Verbesserte Technologien zur Abwasser/Trinkwasserreinigung

EU- Pharma Review Regelungen zur Entsorgung

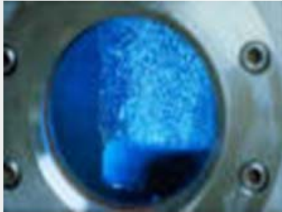
- „ ... ggf. Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls von Arzneimitteln...“
- „ Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete Sammelsysteme für nicht verwendete oder abgelaufene Arzneimittel bestehen.“



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

9

Verbesserte Technologien: Abwasserreinigung



- Oxidative Behandlung von Trink- und Abwässern/ Ozonierung

Offene Fragen: wie verhalten sich die Oxidationsprodukte, wie wirken sie?



- Biologische Verfahren
- Membranverfahren: Nanofiltration und Membranbioreaktoren



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

10

„Stockholm-Vision“



„Kein Eintrag von persistenten Arzneimitteln in Boden, Wasser oder Atmosphäre“

- Einflussnahme auf EU-Aktivitäten
- Information institutioneller Einkäufer
- ApothekerInnen informieren Kunden
- Umwelt-Klassifizierung als Kriterium für Verschreibungs-Entscheidung



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

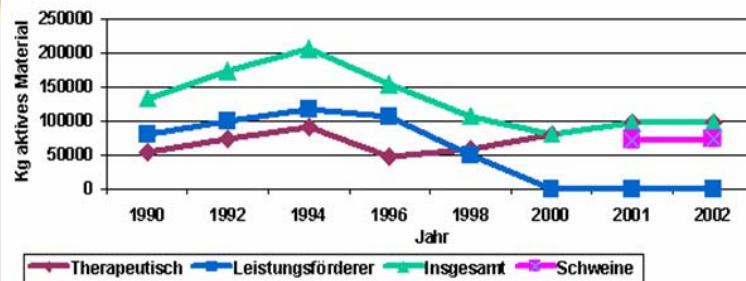
11

Vorbeugende Maßnahmen



- Geschlossene Systeme statt weltweitem Transport
- Stallhygiene
- Statistische Erfassung des Arzneimitteleinsatzes

DK: Antibiotika-Einsatz in der Schweinezucht



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

12

Kommunikation

- Was müssen mündige VerbraucherInnen lesen, wissen, beachten?
- Wünschen PatientInnen umweltfreundliche Behandlung?
- Kann man von ÄrztInnen verlangen, dass sie sich für Umwelt + Gesundheit interessieren?
- Wenn medizinisch vertretbar: erste Therapiewahl nach Umweltverträglichkeit?
- Umweltverträglichkeit von Arzneimitteln als Werbeargument?



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

13

Mögliche Beiträge der Industrie

- Entwicklung umweltfreundlicher Arzneimittel
- Applikationsformen, die zielgerichtete Entsorgung und geringere Umwelt-Exposition ermöglichen, z.B Pflaster oder Sprays
- Arzneimittel mit maßgeschneiderten pharmakologischer Eigenschaften
- Freiwillige Vereinbarung zum green labelling?



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

14

Der Stand der Dinge

- Es gibt eine Reihe von Risikominderungsmaßnahmen zum Schutz der Umwelt für die **Anwendung** von Tierarzneimitteln
- Innerhalb des nächsten Jahres werden auf EU-/MS-Ebene Entsorgungssysteme für Tier- und Human**arzneimittelreste** etabliert
- Die Risiken, die von der Humanarzneimittel-**Anwendung** ausgehen, können bislang nur unzureichend gemindert werden



„Arzneimittel in der Umwelt- Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt“, Berlin, 29./30. September 2004

15

Diskussion

**Arzneimittel in der Umwelt – Zu Risiken und
Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt**

Recht & Leitfäden

Harmonisierung in Europa ist weit vorangeschritten .

EU Pharma-Review: adäquate Umsetzung in
Deutschland steht noch aus.

Verbrauchsmengen

Verbrauchsmengen sind wichtig:

- Indikator für Auftreten in der Umwelt
- Prioritätensetzung im Rahmen einer Altstoff-
bewertung.
- Weiterentwicklung von Expositionsszenarien
(indikationsbezogene Verbrauchsmengen)

Exposition

Einzelne Stoffe sind in einzelnen Umweltkompartimenten gut untersucht.

- Analysenmethoden fehlen: Sind Methoden aus der Arzneimittelentwicklung und Prüfung nutzbar?
- Auswertung und Abgleich der vorhandenen Monitoring-Daten mit Expositionsmodellen.
- Monitoring-/Überwachungsprogramme auch weiterhin notwendig. (Wirksamkeit von Minderungsmaßnahmen.) Umsetzung der BLAC-Beschlüsse
- Qualitätssicherung von Monitoringprogrammen
- Was machen wir in Bezug in Grundwasser? Schnittstelle zum Verbraucherschutz?

Abbau & Wirkungen

Klassische Wirkungstests zentrales Element der Risikobewertung.

- Bewertung von Persistenz ?
- Bewertung von Metaboliten ?
- Längerfristige Wirkungstests anstelle akuter Tests.
- Differenziertes Vorgehen in der Risikobewertung sollte möglich sein.
- Weiterentwicklung von Tests für Arzneimittel mit spezifischen Wirkungen
- Können Wirkspiegel im Patienten Hinweise auf Effektkonzentrationen in der Umwelt geben?

Risikomanagement

Risikominderung
= Verminderung des Eintrags in die Umwelt

- Altarzneimittelprogramm mit Prioritätensetzung
- Kriterien für Prioritätensetzung? Nach Leitfäden oder Vorkommen in der Umwelt?
- Risikokommunikation!
- Risikominderung nicht nur im Rahmen des Zulassungsverfahrens