

# Medikamente im Abwasser

## geochemisches Seminar

unter Leitung von: Prof. Stüben  
Referentin: Siegrun Dietz  
gehalten am: 19.03.2002

## Inhaltsverzeichnis

1. **Einführung**
2. **Umsatzmengen und Eigenschaften**
3. **Analysemethoden**
4. **Eintragspfade**
5. **Untersuchungen hessischer Gewässer**
6. **Östrogene**
7. **Krankenhäuser**
8. **Gesetzliche Vorschriften**
9. **Gefährdungseinschätzung**
10. **Reduktion der Einträge**
11. **Literatur**

## 1. Einführung

Bis vor wenigen Jahren wurden vornehmlich solche Substanzen auf ihr Umweltverhalten untersucht, die entweder bewusst in der Umwelt eingegeben werden (z.B. Pestizide) oder sich aufgrund ihrer hohen Lipophilie und Persistenz in Organismen oder Sedimenten langfristig akkumulieren (z.B. PCBs, Dioxine). Diese Substanzen waren auch schwerpunktmäßig in den Monitoringprogrammen der Grund- und Trinkwässer enthalten, da deren Belastung vielfach in direktem Zusammenhang mit der Umweltbelastung steht. Das Spektrum der Zielstoffe richtete sich hierbei hauptsächlich nach den bestehenden analytischen Methoden, die für solche empfindlichen Messungen im sub- $\mu\text{g/l}$  (kg) – Bereich weitgehend auf gaschromatographische Verfahren mit unterschiedlich empfindlichen Detektoren beschränkt waren. Unter den organischen Substanzen, die in größeren Mengen produziert und angewendet werden, stellen die bisher intensiver untersuchten allerdings nur einen kleinen Teil eines viel größeren Puzzeles von umweltrelevanten Substanzen dar. Unter die potenziellen Umweltchemikalien, worunter man Substanzen versteht, die in der Umwelt ohne menschliches Zutun nicht oder zumindest nicht in so hoher Konzentration auftreten, fallen die Industriechemikalien, die Waschmittelinhaltsstoffe, Pestizide, Pharmaka und Kosmetika (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

Im Human- und Veterinärbereich sind in Deutschland derzeit über 2900 unterschiedliche Arzneimittelinhaltsstoffe zugelassen. Im humanmedizinischen Bereich kann man im Gegensatz zu dem Veterinärbereich auf Statistiken der jährlichen Verordnungszahlen zurückgreifen, die auf den ärztlichen Verschreibungen basieren und in dem jährlich erscheinenden Arzneimittelverordnungsreport veröffentlicht werden. In einzelnen Fällen können allein die in Deutschland über Rezept verordneten Arzneistoffmengen Spitzenwerte von über 100 t/a erreichen. Ein nicht zu vernachlässigender Anteil an Medikamenten ist ohne Rezept, d.h. direkt im Handel erhältlich und wird daher in der Statistik nicht erfasst. Da die Humanpharmaka teilweise bis zu 50 % unverändert ausgeschieden werden, ist mit einem verbreiteten Auftreten der Arzneimittelwirkstoffe im kommunalen Abwasser zu rechnen. Aus pharmakokinetischen Untersuchungen ist bekannt, dass Pharmakawirkstoffe, die bereits funktionelle Gruppen enthalten, häufig als Konjugate (z.B. Glucuronide) ausgeschieden werden. Da diese Konjugate in der Abwasserreinigung jedoch gespalten werden können, wird hierdurch der ausgeschiedene umweltrelevante Anteil an unveränderten Pharmaka deutlich erhöht. Neben diesen reversiblen Konjugat-Metaboliten werden im Stoffwechsel auch eine Vielzahl sogenannten Phase I-Metaboliten gebildet und ausgeschieden, die in der Kläranlage nicht wieder zu den Ausgangsverbindungen umgesetzt werden können. Metaboliten sind Substanzen, die als Glieder von Reaktionen im normalen Stoffwechsel eines Organismus vorkommen. Studien zur Umweltverträglichkeit von Arzneistoffen müssen daher neben den eigentlichen Wirkstoffen und den in der Umwelt gebildeten Metaboliten auch die von den Zielorganismen (Mensch, Tier) ausgeschiedenen Metabolite berücksichtigen (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

Es zeichnet sich allerdings ab, dass in der Umwelt nachgewiesene Konzentrationen nicht dazu führen können, dass Dosen erreicht werden, wie sie im Rahmen einer Behandlung angewandt werden. Labortests ergaben, dass nur wenige Stoffe einem biologischen Abbau zugänglich sind (KÜMMERER 2001/5).

## 2. Umsatzmengen und Eigenschaften

Die Rote Liste der Arzneimittel von 1998 führt 9.438 Präparate von 482 Herstellern auf, die etwa 2900 Wirkstoffe enthalten und 88 Indikationsklassen zugeordnet werden (FREIE UND HH 1998). 1996 wurden z.B. 505 t Paracetamol und 320t Antibiotika auf dem deutschen Markt abgesetzt (RAT DER SACHVERSTÄNDIGEN 1998, TERNES 1998). Insgesamt wurden im Jahr 1996 in Dtl. auf dem Human-Pharmakamarkt ca. 50. Mrd. DM umgesetzt. auf dem Tierarzneimittelmarkt in Dtl. wurde 1995 ein Umsatz von ca. 765 Millionen DM erzielt (BUNDESVERBAND TIERGESUNDHEIT 1996). In Dtl. sind derzeit ca. 200 Substanzen in 3000

Tierarzneimitteln zugelassen. Der größte Teil von ihnen sind Antibiotika, Chemotherapeutika und Antiparasitika. (KRATZ ET AL., 2000/6)

Aufgrund der für die Anwendung gewünschten Eigenschaften überrascht es nicht, dass Arzneimittel, Desinfektionsmittel und Diagnostika in der Umwelt nachweisbar sind. Sie sollen möglichst stabil sein, damit sie lange lagerfähig sind und einfach verabreicht werden können. Außerdem sollen sie ihren Wirkungsort erreichen, was bei oral verabreichten Medikamenten voraussetzt, dass sie gegen gewisse Enzyme stabil sind und durch den sauren pH-Wert des Magens nicht hydrolysiert werden. Folgende umweltrelevanten Eigenschaften sind aufgrund ihres Anwendungszweckes von einigen Pharmaka zu erwarten:

- persistent
- in wässriger Phase hoch mobil
- umweltschädigend, insbesondere den Gewässerzustand beeinträchtigend (z.B. bakterientoxisch, daphnientoxisch, algentoxisch, fischtoxisch)
- Funktionen störend (z.B. bakterientoxisch) (KÜMMERER, 2001/5).

Bei Arzneimitteln ist die Prüfung der biologischen Abbaubarkeit von Substanzen nötig, die gegen Mikroorganismen wirken. Dabei ist besonders zu beachten, dass alle Pharmaka und Desinfektionsmittel, im Gegensatz zu vielen anderen Chemikalien, Stoffe sind, die gezielt wegen ihrer Wirkung angewandt werden, wie z.B. Antibiotika gegenüber Mikroorganismen oder Stoffe gegen Parasiten. Oral verabreichte Diagnostika sind auf gute Wasserlöslichkeit und hohe Inertheit gegenüber niedrigen pH-Werten maßgeschneidert, so dass bei schlechter Abbaubarkeit aufgrund ihrer hohen Mobilität in der Umwelt von einer weiten Verbreitung und evt. von Schädwirkungen im aquatischen Bereich auszugehen ist (KÜMMERER, 2001/5).

Arzneimittel können nach Wirkung bzw. Indikation eingeteilt werden (Schmerzmittel, Antibiotika, Antihistaminika, Kontrastmittel, Anästhetika...) (SCHWABE UND PFAFFRATH, 2000), aber auch nach chemischer Struktur `quer dazu`. Meist wird letzteres für Untergruppen der Wirkstoffe herangezogen. Die Untergruppen sind sich strukturell meistens sehr ähnlich. Häufig handelt es sich bei den Pharmaka um heterozyklische Wirkstoffe (Z.B.  $\beta$ -Laktame,  $\delta$ -Laktame, Chinolone...). Neben den Wirkstoffen sind fast immer auch Formulierungshilfsstoffe, manchmal auch noch Farbstoffe Bestandteile eines Arzneimittels. Insbesondere bei den Desinfektionsmitteln handelt es sich oft um komplexe Produkte oder Wirkstoffgemische (KÜMMERER, 2001/5).

Die Arzneimittel können abhängig von ihrer chemischen Struktur und ihren Eigenschaften auf unterschiedliche Weise bestimmt und nachgewiesen werden. So werden sie von Professor Thomas Ternes in die Gruppen unterteilt (TERNES, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 20, NO.8, 2001).

- saure Arzneimittel
- Betablocker and  $\beta$ 2-sympathomimetics  
Diese enthalten eine sekundäre Aminoethanolstruktur und gleichzeitig mehrere Hydroxygruppen. Aufgrund ihrer funktionellen Gruppen ist ihre Polarität relativ hoch, so dass für die GC Analyse eine effiziente Derivatisierung nötig ist. Ihre Detektion ist mit zwei Methoden möglich: GC/MS oder LC-ES/MS/MS.
- neutrale pharmazeutische Antibiotika  
Dazu gehören verschiedene Komponenten aus unterschiedlichen medizinischen Klassen, die keine saure funktionelle Gruppe enthalten und bei neutralem pH in der zurückgehaltenen Phase angereichert werden können. Die Probe kann generell ohne Derivatisierung mit GC/MS analysiert werden.

- Antibiotika  
Die Analyten gehören in verschiedenen Gruppen von Antibiotika sowie Penicillin, Tetracyclinen oder Sulfonamiden.
- Röntgenkontrastmittel  
Sie gehören zu den meist verwendeten Bestandteilen in der Medizin. Sie zeigen eine hohe Polarität und sind sehr persistent gegen Metabolismus durch Organismen und Degradation durch die Umwelt.
- Östrogene  
Östrogene besitzen Steroidstruktur und enthalten phenolische und manchmal aliphatische Hydroxygruppen. Natürliche Östrogene (z.B. 17 $\beta$ -Östradiol, Östron) und die synthetischen Kontrazeptiva (z.B. 17  $\alpha$ - Ethinylestradiol) können aufgrund ihres ähnlichen physich-chemischen Verhältnisses gleich analysiert werden. Grundsätzlich besitzen die Östrogene eine höhere Lipophilie als alle humanpharmazeutischen Medikamente der anderen Gruppen und ihre ausgeschiedenen Mengen sind extrem niedrig (TERNES, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 20, NO.8, 2001).

### 3. Analysemethoden

Eine große Anzahl von Arzneimitteln aus verschiedenen Klassen können bis zu einer Nachweisgrenze im Bereich von ng/l bestimmt werden. Je nach der Polarität der Arzneimittel können die Analysen entweder mit LC-ES/MS/MS (Flüssigkeitschromatographie/electrospray tandem MS) oder mit einer vorherigen Derivatisierung können Messungen mit GC/MS (Gaschromatographie/Massenspektrometrie) durchgeführt werden (TERNES, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 20, NO.8, 2001).

Wegen der großen Zahl der Bestandteile, zu denen die Menge an der Metaboliten hinzugezählt werden sollte, erscheint es fast unmöglich für alle Wirkstoffe analytische Methoden zu entwickeln. Deswegen, ist es notwendig eine Methodik der Vorauswahl zur Erfassung der potentiell wichtigen umweltrelevanten Bestandteile zu entwickeln. Um eine Vorauswahl zu treffen, wurden folgende Kriterien ausgewählt:

- Beschreibung erhöhter jährlicher Mengen
- Effekt zwischen Dosis und Konzentration
- pharmakokinetisches Verhalten (Metabolismus, Urin/Stuhlgang, Exkretionsrate.....) (TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 20, NO.8, 2001).

Einige endokrin aktive Medikamente besitzen ein extrem hohes biologische Potential bis in niedrige Bereiche von  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  Dosen. Deswegen ist es sehr wahrscheinlich, dass sie auch bei sehr niedrigen Konzentrationen Auswirkungen in der Umwelt hinterlassen. Z.B. verursacht das Kontrazeptiva 17  $\alpha$  Ethinylöstradiol die Reproduktion von Zebrafischen (*Danio rerio*) bei Konzentrationen von 1 ng/l. Das pharmakokinetische Verhalten beeinflusst direkt die mögliche Umweltverschmutzung. Bei einem Arzneimittel, das nur als Metabolit ausgeschieden wird, sollten generell die stabilen Metabolite solcher Präparate untersucht werden. Pharmakokinetische Daten zeigen, dass menschliche Ausscheidungsraten an unveränderten Medikamenten manchmal 50 % erreichen. Ausgeschiedene Metabolite, geformt durch die Konjugation mit polaren Bestandteilen, werden wahrscheinlich von Mikroorganismen in die unveränderten Arzneimittel gespalten und die umweltrelevante Konzentration wird ansteigen. Solch hohe Ausscheidungsraten von Medikamenten und ihren Metaboliten sollten nicht unentdeckt im Abwasser bleiben. Dieser Überblick zählt die Methoden auf, die eine Bestimmung der Arzneimittel in verschiedenen aquatischen Systemen bis zu einer Konzentration von ng/l erlauben (TERNES, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 20, NO.8, 2001).

### **Analytische Methoden:**

Verschiedene analytische Methoden sind veröffentlicht worden, die die Bestimmung von Arzneistoffen in biologischen Proben wie Blut, Serum oder Urin im mg/l Bereich betrafen. Die Bestimmung wurde hauptsächlich mit der high performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography/ mass spektrometry (GC/MS) oder GC/MS/MS vorgenommen. Antiepileptika wie Carbamazepine sind in menschlichem Serum bis 14 µg/l detektiert worden. Diese Methoden benutzen im Durchschnitt Probenmengen von 100 µl und weniger. Um Quantifikationsgrenzen im niedrigen ng/l Bereich für eine große Menge von Arzneimitteln in aquatischen Systemen zu erhalten, sind fortschrittliche Festphasenmaterialien, modifizierte Derivatisierungsprozesse wie auch Techniken wie GC/MS und LE-elektrospray tandem MS (LC-ES/MS/MS) nötig. Für Umweltproben waren in der Vergangenheit meistens die Analysen von individuellen Substanzen in der Literatur beschrieben. Neuere Bestrebungen versuchen mit einigen wenigen analytischen Methoden möglichst viele Stoffe zu detektieren (TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 20, NO.8, 2001).

Aufgrund der hohen Polarität können Stoffe mit Carboxylgruppen nicht ohne weiteres gaschromatographisch analysiert werden. Durch eine geeignete chemische Derivatisierung z.B. Methylierung mit Diazomethan bzw. Trimethylsulfoniumhydroxid (TMSH) kann die Polarität jedoch entsprechend herabgesetzt werden, so dass eine gaschromatographische Bestimmung möglich wird. Prinzipiell können jedoch diejenigen Stoffe, die sich aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften nicht ohne weiteres mittels SPME (= Festphasenmikroextraktion) aus der Wasserprobe extrahieren lassen und/oder einer gaschromatographischen Analyse nicht direkt zugänglich sind, unterschiedlichen Derivatisierungsverfahren unterzogen werden (WERRES ET AL., VOM WASSER, 94, 2000).

Polare Verbindungen sind aufgrund ihrer Lipophilie von besonderem Interesse, weil sie tendenziell weniger dazu neigen, an Klärschlamm zu adsorbieren und deshalb in Lösung bleiben. Zudem neigen insbesondere organische stickstoffhaltige Verbindungen häufig zur Persistenz. Von Vorteil ist die Erfassung solcher Verbindungen mit Hilfe von Screening-Tests (SPENGLER ET AL., VOM WASSER 92, 1999).

### **4. Eintragspfade:**

1991 wurde mit der Clofibrinsäure (Lipidsenker) erstmals ein aus der Humanmedizin stammender Arzneimittelwirkstoff im Grundwasser und 1993 sogar im Trinkwasser Berlins nachgewiesen (Heberer 1998, Scheytt 1998). Zahlreiche Untersuchungen über die Kontamination von Umweltmedien mit Arzneimittelwirkstoffen in Deutschland zeigen inzwischen, dass der Clofibrinsäurefund in Berlin keine Ausnahme ist. Ca. 50 Arzneimittelwirkstoffe wurden bisher in Rhein, Mulde, Donau, Elbe, Havel und dem Teltowkanal nachgewiesen. Die Konzentrationen der gefundenen Stoffe in der Berliner Oberflächenwässern gehen mit bis zu 200 ng/l Diclofenad (ein Rheumamittel) und 120 ng/l Clofibrinsäure, ein Lipidsenker, deutlich über die Mengen an Mecoprop (20 ng/l) oder Dichlorprop (15 ng/l) hinaus, die zu den meistverwendeten Herbiziden in Deutschland gehören und in den gleichen Proben gefunden wurden (Heberer et al 1997). Das zeigt die zunehmende Bedeutung der Arzneimittelrückstände in den Umweltmedien im Vergleich zu häufig angewendeten Pestiziden (KRATZ ET AL., 2000/6).

„Der Eintrag von Arzneimitteln in den Boden und andere Umweltmedien erfolgt über verschiedene Eintragspfade. Die kommunalen Abwässer und Abwässer aus Krankenhäusern stellen z. B. im Land Brandenburg wahrscheinlich den bedeutendsten Eintragungspfad für Arzneimittel dar“ (KRATZ ET AL., 2000/6, S.344). Die Berechnungen und z.T. niedrigeren Eliminationsraten der Arzneimittel deuten für einzelne Wirkstoffe (Röntgenkontrastmittel, Sexualhormone) auf eine hohe Umweltrelevanz hin. Die Klärschlämme aus den Klärwerken stellen ein Haupteintragsmedium für Arzneimittelrückstände für das Bodenkompartment dar. Neuere Untersuchungen durch Hegemann & Busch (2000) konnten anhand von Untersuchungen an Klärschlämmen aus dem Klärwerk Potsdam-Nord zeigen, dass der Pillenwirkstoff Ethinylestradiol im entwässerten Schlamm mit 29 µg/kg auftritt. Auch wiesen die Autoren im Ablauf des Klärwerks Potsdam – Nord 0,23 µg/l 17 a- Ethinylestradiol

nachgewiesen werden. Im Nordseewasser ist die Clofibrinsäure von Buser et al. (1998) nachgewiesen worden (KRATZ ET AL., 2000/6).

Außer den Zytostatika können die Arzneimittelabfälle im normalen Hausmüll entsorgt werden. Für die Gesamtmenge von Medikamenten, die mit dem Hausmüll entsorgt werden, schätzt Glaeske (1998) für die BRD 11.000 bis 16.000 Tonnen pro Jahr. Pharmakaeinträge aus Deponien in das Grundwasser sind bisher nur in einer dänischen Studie (Grinsted) beschrieben worden (1995). Das Grundwasser unterhalb der untersuchten Deponien war insbesondere mit Barbituraten und Sulfonamiden belastet. Die Konzentrationen für Sulfonamide im Grundwasser lagen direkt unterhalb der untersuchten Deponie bei max. 6,5 mg/l. Zahlreiche Nachweise liegen inzwischen für Pharmaka im Grundwasser vor (KRATZ ET AL., 2000/6).

Darüber hinaus sind vor allem Antibiotika, die auch in der Landwirtschaft eingesetzt werden (Tetracycline, Sulfonamide), im Grundwasser nachgewiesen worden (Meyer et al. 2000). Die Autoren führen die Einträge in das Grundwasser auf versickerte Gülle zurück, da in der Gülle die gleichen Antibiotika gefunden wurden. Als Haupteintragsmedium für den Boden kann bei der landwirtschaftlichen Tierproduktion die Gülle angesehen werden. Hugenroth (1997) und Langhammer (1989) konnten zeigen, dass das Antibiotikum Sulfadimidin noch nach 11 Wochen mit 90 % der ursprünglichen Menge in der Gülle vorhanden war. In der Gülle von Mastschweinen in Niedersachsen werden Konzentrationen von ca. 20 mg/kg für die Tetrazyklone gefunden. Bei Ausbringung dieser Gülle nach den in der Düngverordnung zulässigen Mengen errechnen sich theoretisch worst-case-Konzentration im Boden von 0,9 – 2,1 mg/kg je nach Einarbeitungstiefe (KRATZ ET AL., 2000/6).

## 5. Untersuchung hessischer Gewässer

Die ersten Veröffentlichungen von Arzneimittelrückständen in Kläranlagenabläufen und Umweltkompartimenten beschränken sich weitgehend auf die Salicylsäure und die Clofibrinsäure, ein aktiver Metabolit von drei Lipidsenkern. In Deutschland wurde die Clofibrinsäure in Fluss-, Grund- und sogar im Trinkwasser mit bis zu 0,165 µg/l detektiert.

Aufgrund der unvollständigen Eliminierung vieler Arzneistoffe in den untersuchten kommunalen Kläranlagen wurde vom ESWE-Institut (Stadtwerke Wiesbaden) ein Monitoringprogramm durchgeführt, in dem 49 unterschiedliche Abläufe zumeist hessischer kommunaler Kläranlagen analysiert wurden. Anschließend wurde eine Vielzahl an Flüssen, Bächen und Drainagegräben auf Arzneimittelrückstände untersucht, um Expositionsdaten zur Abschätzung der Umweltrelevanz dieser Verbindungen zu erhalten (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

### **Kommunale Kläranlagenabläufe**

Die Expositionsdaten verdeutlichen, dass Arzneimittelrückstände offensichtlich in bedeutenden Konzentrationen im gereinigten Abwasser kommunaler Kläranlagen vorliegen, und zwar bis in den µg/l-Bereich. 36 von 55 analysierten Pharmakawirkstoffen und fünf von neun Metaboliten konnten in mindestens einem Kläranlagenablauf quantifiziert werden. Zu den nachgewiesenen Verbindungen zählen drei Lipidsenker mit den aktiven Metaboliten Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure, neun Antiphlogistika (Analgetika und Antirheumatika), sieben Betablocker, vier Bronchospasmolytika, das Psychopharmakon Diazepam, das Antiepileptikum Carbamazepin, zwei Zytostatika, fünf Antibiotika und sechs Röntgenkontrastmittel. Des Weiteren war permanent das Antikiotikum-Metabolit Dehydrato-Erythromycin nachweisbar. Zusätzlich konnten drei natürliche Östrogene und zwei Kontrazeptiva im unteren µg/l-Bereich quantifiziert werden. Die höchste Konzentration der Arzneimittelwirkstoffe wurden mit 6,3 µg/l für das Antiepileptikum Carbamazepin detektiert, Maximalwerte der Diagnostika waren mit 15 µg/l für Iopamidol und 11 µg/l für Iopromid zu beobachten. Die ubiquitäre Verbreitung der Arzneistoffe in den Abläufen kommunaler Kläranlagen zeigte sich darin, dass 25 Pharmaka und vier Metabolite in über 50 % der untersuchten Proben nachweisbar waren (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

## **Fließgewässer**

In 40 untersuchten deutschen Fließgewässern konnten 31 Pharmaka und fünf Metabolite in zumindest einer Probe nachgewiesen werden. Die Medianwerte von sechs Pharmaka, vier Röntgenkontrastmitteln, dem Metabolit Dehydrato-Erythromycin und der Clofibrinsäure, dem gemeinsamen Metabolit von drei unterschiedlichen Lipidsenkern, lagen sogar über 0,05 µg/l. Alle Verbindungen für die ein Medianwert über der Bestimmungsgrenze ermittelt wurde, müssen aufgrund ihres erhöhten Auftretens als ubiquitär verbreitete Umweltchemikalien eingestuft werden. Auch wenn die Medianwerte größtenteils unter 0,1 µg/l lagen, waren Spitzenwerte von über 1 µg/l keine Seltenheit (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

## **Vergleich kleinerer und größerer Fließgewässer**

Untersucht wurde „die Belastung kleiner Flüsse und Bäche im Hessischen Ried mit ausgewählten Antiphlogistika, Betablockern und der Clofibrinsäure im Vergleich zu den Konzentrationen in größeren Fließgewässern wie Rhein oder Main“ (TERNES, BODEN UND WASSER 2001, S. 12). Für die kleineren Gewässer und den Main wurden die Ergebnisse von drei Beprobungen und für den Rhein die Konzentrationen aus einer Beprobungsperiode über ein dreiviertel Jahr gemittelt. Sowohl die sauer anreicherbaren Lipidsenker und Antiphlogistika als auch die Betablocker waren in den kleinen Fließgewässern in deutlich höheren Konzentrationen nachweisbar als im Rhein oder Main (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

Mit Ausnahme von Phenazon und Dimethylaminophenazon wurden zudem die Maximalwerte von allen untersuchten Pharmaka in Bächen oder kleinen Flüssen detektiert. In der Weschnitz, einem kleinen Fluss im hessischen Ried, konnten beispielsweise in einer Probe bis zu 20 unterschiedliche Arzneimittelrückstände detektiert werden. So waren in der Weschnitz für 20 Verbindungen in der Summe über 6 µg/l an Pharmaka nachweisbar. Diese Summe ist umso bemerkenswerter, da im damaligen Untersuchungsprogramm weder die Antibiotika noch die iodierten Röntgenkontrastmittel enthalten waren; ein Monitoring mit der derzeitigen Analytenanzahl von über 80 Substanzen würde vermutlich eine deutlich höhere Summe ergeben. Diese kleinen Fließgewässer im Hessischen Ried enthalten einen beträchtlichen Anteil an gereinigtem kommunalen Abwasser, wie deren relativ hohe Borgehalte zwischen 0,25 und 1,0 mg/l zeigen (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

Da in kleinen Fließgewässern mit hohem Abwasseranteil für nahezu alle detektierten Pharmaka und Röntgenkontrastmittel eine deutliche Konzentrationszunahme zu beobachten war, steht die Belastung dieser als Vorfluter genutzten Fließgewässer offenbar in direktem Zusammenhang mit deren Abwasseranteil. Die Abläufe kommunaler Kläranlagen sind wegen der unvollständigen Eliminierung mit einer überaus großen Anzahl an Pharmakarückständen und Röntgenkontrastmitteln belastet, so dass die Einträge in die Gewässer maßgeblich über die Kläranlagen erfolgen. Dies bedeutet gleichzeitig, dass die Verbindungen vor allem aus der Humanmedizin und nicht aus der Veterinärmedizin stammen (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

## **Punktuelle Einträge durch Arzneimittelproduzenten**

Für größere Fließgewässer wie Rhein oder Main ist neben dem Eintrag von Pharmakarückständen über kommunale Kläranlagen auch ein Beitrag durch industrielle Abwässer der Pharmakaproduzenten zu erwarten. Hierfür sprechen beispielsweise die relativ hohen Konzentrationen von Phenazon und Dimethylaminophenazon im Main mit bis zu 0,95 µg/l (TERNES, BODEN UND WASSER 2001, S.13).

Diese Belastung ist höchstwahrscheinlich auf den Eintrag durch die Industriekläranlage eines Produzenten zurückzuführen. In allen anderen untersuchten Fließgewässern lagen die Konzentrationen für diese beiden Analgetika um eine Größenordnung niedriger. Unter den Antiphlogistika und Lipidsenkern im Rhein bei Mainz wurden 1996 allein für Diclofenac Frachten bis zu 45 kg/d ermittelt. Da im Rhein auch einige Diclofenac-Produzenten ansässig sind, ist ein industrieller Eintrag für diese Verbindung nicht auszuschließen. Um die Einträge durch Industrieabwässer von denen der kommunalen Kläranlage zweifelsfrei zu unterscheiden, sind direkte Untersuchungen von den Industrieabwässern notwendig. Diese stehen bislang noch aus. Für die ubiquitäre Verbreitung der Pharmaka, insbesondere in den kleinen Flüssen

und Bächen, sollten jedoch in erster Linie die Einträge kommunaler Kläranlagenabläufe verantwortlich sein (TERNES, BODEN UND WASSER 2001).

### **Schlussfolgerung:**

Das vollständige Erfassen der zugelassenen Wirkstoffe und der wichtigsten Metabolite in einem Monitoringprogramm ist derzeit wegen der überaus großen Anzahl an Substanzen und der begrenzten Anzahl der für Umweltmatrizes zur Verfügung stehenden analytischen Methoden relativ problematisch. Ein flächendeckendes Untersuchungsprogramm für ausgewählte Leitsubstanzen sollte jedoch bereits wertvolle Informationen liefern. Mit deren Hilfe könnten dann Expositionsmodelle erarbeitet und validiert werden, um für weitere Arzneimittelwirkstoffe Umweltkonzentrationen abschätzen zu können. (TERNES, BODEN UND WASSER 2001)

Die momentan in deutschen Fließgewässern nachgewiesenen Konzentrationen beispielsweise an Acetylsalicylsäure, Diclofenac und dem Antibiotikum Chloramphenicol waren so gering, dass von ihnen nach derzeitigem Kenntnisstand keine schädliche Wirkung zu erwarten ist, selbst wenn man das Flusswasser trinken würde. Basis dieser Bewertung der Ökotoxizität sind die in der Umwelt nachgewiesenen Konzentrationen und vorliegende Wirkdaten von Medikamenten auf Wasserorganismen wie Algen, Wasserflöhen und Fische. Es ist zu überlegen, ob für 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, dem Wirkstoff der Babypille, ein Risikomanagement erfolgen sollte (WEIL, CHEMIE IN LABOR UND BIOTECHNIK, 1/2000).

Erst wenn die Konzentrationen pharmakologisch wirksamer Substanzen in aquatischen Ökosystemen und deren Effekte bekannt sind, können in der Praxis wirksame Umweltschutzmaßnahmen bei der Herstellung und Verwendung von Medikamenten erfolgen (WEIL, CHEMIE IN LABOR UND BIOTECHNIK, 1/2000).

## **6. Östrogene**

Natürliche Östrogene können durch die Ausscheidungen von Mensch und Tier in die Umwelt gelangen. Die tägliche Sekretionsrate von Östrogenen beträgt bei der Frau je nach Zyklusphase 25 bis 100 $\mu$ g. Neben der Synthese im Organismus werden zusätzlich natürliche Sexualhormone auch durch die Anwendung als Pharmaka dem Menschen zugeführt. Hierbei werden sowohl natürliche Östrogene als auch Konjugate und Derivate des Östradiols verabreicht. Letztere werden im menschlichen Körper zum freien Sexualhormon hydrolysiert. Östradiol kann dann im Organismus rasch zu Östron und Östriol metabolisiert werden. Diese Sexualhormone werden unverändert oder als Glucuronidkonjugate (auch Sulfate) ausgeschieden und gelangen so in die Umwelt (VOM WASSER, 87, 1996).

Die Anwendung von Östradiol als Kontrazeptivum wäre wegen des beschriebenen Metabolismus nicht oder nur mit hohen Dosen durchführbar. Durch synthetisch hergestellte Derivate des Östradiols, die am 17-Kohlenstoff-Atom des Steroidgerüsts mit einem Ethinylrest substituiert sind, wird eine höhere Persistenz der Verbindung im Organismus erreicht. Die östrogene Wirkung des Hormons wird durch die Substitution nicht verändert. Die synthetischen Östrogene 17-Ethinylöstradiol und Mestranol sind daher wesentliche Komponenten der Präparate zur hormonellen Kontrazeption. Zu den natürlichen Östrogenen zählen auch Phytoöstrogene wie das  $\beta$ -Sitosterol. Das Hormon kommt natürlicherweise in Holz, Hopfen, Mais und Kautschuk vor. In der Medizin wird  $\beta$ -Sitosterol in geringem Umfang auch als Pharmazeutikum zur Senkung des Lipidspiegels verordnet. Über das Auftreten von natürlichen und synthetischen Östrogenen in der aquatischen Umwelt ist wenig bekannt. Insbesondere fehlt es an Analyseverfahren, die die simultane eindeutige Detektion verschiedener Einzelstoffe im unteren ng/l-Bereich im Wasser ermöglichen (VOM WASSER, 87, 1996).

## **7. Krankenhäuser**

Bei der Erfassung und Bewertung der Einleitung von Krankenhausabwasser in die öffentliche Kanalisation bestehen sowohl bei den Behörden als auch bei den Einleitern selbst noch eine Reihe von Unsicherheiten. Die Gründe dafür liegen in der geringen Fallzahl pro entsorgungspflichtiger Körperschaft bzw. pro Sachbearbeiter (in kleinen Kommunen 1

Krankenhaus) und in der Vielzahl möglicher Anfallstellen (Teilströme) in solch einem komplexen Betrieb. Außerdem fehlen bislang verwaltungsrechtliche Handlungsanweisungen in Form eines Anhangs zu Abwasserverordnung. Ein wesentlicher Grund für die Unsicherheit auf Seiten der Betreiber ist die unter Kostenaspekten im allgemeinen nicht relevante Größe des Abwasser. Zweifellos spielen aber auch weitere Gesichtspunkte eine Rolle wie die Unantastbarkeit des Schutzgutes der menschliche Gesundheit und die daraus folgende Sanktionierung aller hierfür notwendigen Maßnahmen. Für die Beurteilung möglicher Auswirkungen der Abwassereinleitung auf den Klärbetrieb und die Klärschlamm Entsorgung ist i. d. R. branchenspezifisches und chemisches Spezialwissen erforderlich, das gerade in kleineren und mittleren Kommunen häufig fehlt (V. FLÖSER, KRANKENHAUSABWASSER, 1999).

## 8. Gesetzliche Vorschriften

Für Humanarzneimittel gibt es bisher keine Vorschriften, die deren umweltrelevanten Eigenschaften prüfen. Nur ein Bruchteil der etwa 2900 in Deutschland zugelassenen und regelmäßig eingesetzten Humanarzneimittel ist momentan überhaupt auf seine Verbreitung im Gewässern untersucht. Obwohl Arzneimittelrückstände großräumig in aquatischen Ökosystemen verteilt sind, liegen für die meisten Pharmaka keine beziehungsweise oftmals unzureichendes toxikologische Daten vor. Eine Risikoabschätzung für die Umwelt ist deswegen nur bedingt möglich (CHEMIE IN LABOR UND BIOTECHNIK, 1/2000).

Für Chemikalien sind gemäß dem Chemikaliengesetz (ChemG) ausgiebige, gestufte Prüfungen zur Umweltverträglichkeit vorgeschrieben. Mit zunehmender Menge steigt das Expositionspotential einer Substanz. Die anzuwendenden Testverfahren richten sich daher nach der in den Verkehr gebrachten Menge eines Stoffes. Gemäß §2 ChemG (2) sind Arzneimittel jedoch vom Chemikaliengesetz ausgenommen. Prüfungen zur Umweltverträglichkeit von Arzneimitteln waren bis vor kurzem auch im Arzneimittelgesetz (AMG) nicht vorgeschrieben, lediglich die Angabe bekannter Risiken für die Umwelt bei der Beseitigung als Abfall (AMG §11a, Nr.16a). Mit der 8. Novelle des AMG, die 1999 in Kraft trat, wird künftig die Zulassungsbehörde im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt über gegebenenfalls notwendige Auflagen zum Schutz der Umwelt bei Neuzulassungen entscheiden. Allerdings fehlen bisher Ausführungsbestimmungen zur Prüfung selbst. Für Altmedikamente gibt es derzeit ebenfalls keine Vorschriften, ob und wie sie hinsichtlich ihrer Umweltauswirkungen zu prüfen sind. Ein generelles Gebot der Minimierung von Stoffeinträgen (§2, Abs.3 Trinkwasserverordnung) gilt jedoch zum Schutz des Trinkwassers sinngemäß auch für Arzneimittel (KÜMMERER, 2001/5).

Der wissenschaftliche Beirat Bodenschutz beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit verwies in seinem Gutachten 'Wege zum vorsorgenden Bodenschutz' in Kapitel 4.7 darauf, dass viele Produkte und Materialien, die bisher noch nicht in der BBSchVO (BGBl 1999) geregelt sind, Auswirkungen auf die Bodenfunktionen (z.B. Lebensgrundlage für Organismen, Schutz des Grundwassers) haben können (Deutscher Bundestag 2000). In diesem Zusammenhang geht der Beirat auch ausdrücklich auf die Arzneimittelwirkstoffe, Tierarzneimittelwirkstoffe und die Futterzusatzstoffe ein (KRATZ ET AL, 2000/6).

Auch die 47. Umweltkonferenz (UMK) beauftragte schon 1996 den Bund/Länderausschuss Chemikaliensicherheit (BLAC) damit, ein Konzept zur Beurteilung möglicher Auswirkungen von Arzneimitteln in der Umwelt zu erarbeiten (KRATZ ET AL, 2000/6).

Ein erster Bericht des BLAC mit dem Titel Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung liegt inzwischen vor (Freie u. Hansestadt Hamburg 1998). Der BLAC-Bericht geht insbesondere auf den rechtlichen Hintergrund der Arzneimittelzulassung unter Berücksichtigung möglicher Umweltschädigungen ein. Die Autoren des BLAC-Berichtes empfehlen ein bundesweites Monitoringprogramm zur Klärung der Haupteintragspfade von Arzneimittelwirkstoffen bzw. deren Metabolite. Inzwischen hat der BLAC einen Entwurf für ein Monitoringprogramm vorgelegt, dessen Analysenaufwand sich auf 273 Proben mit jeweils 60 Parametern aus Oberflächengewässern, 145 Proben auf Kläranlagen, 75 Proben aus feststoffhaltigem Material (Klärschlämme, Böden, Gülle) und 345

Proben mit bis zu 5 Parametern aus Grundwässern beläuft (Freie und Hansestadt Hamburg 1999) (KRATZ ET AL, 2000/6).

Im Moment werden Human- und Tier-Arzneimittel nach dem `Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln` (Arzneimittelgesetz, AMG) zugelassen. Ausgenommen sind Tierarzneimittel, die gegen Tierseuchen eingesetzt werden müssen. Seit 1994 ist für Tierarzneimittel und seit 1998 auch für Humanarzneimittel eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften bei der Neuzulassung von Arzneimitteln erforderlich. Unter den in § 25 AMG aufgelisteten Versagungsgründen für eine Zulassung von Human-Arzneimitteln ist `Umweltverträglichkeit` jedoch nicht aufgeführt und stellt daher offenbar kein gleichberechtigtes Zulassungskriterium dar. Zur Durchführung der Prüfung der Umweltverträglichkeit von Tier-Arzneimitteln auf EU-Ebene liegt eine Leitlinie vor, die allerdings keine Konsequenzen für den Fall eines festgestellten Umweltrisikos vorgibt (EMEA/CVMP: Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medical Products), (EU 1997). In der nationalen Zulassungspraxis wird jedoch Umweltschädlichkeit bei Tierarzneimitteln als Zulassungskriterium berücksichtigt. Für Human-Arzneimittel liegt bisher nur der Entwurf für ein Bewertungskonzept vor ( Freie und Hansestadt Hamburg 1999).Pharmakologisch wirksame Futtermittel-Zusatzstoffe (z.B. Antibiotika) unterliegen in der EU und in Deutschland nicht dem Arzneimittelrecht sondern dem Futtermittelgesetz und der Futtermittelverordnung. Für Futtermittel-Zusatzstoffe liegen EG-Bestimmungen zur Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften vor, die allerdings bisher nicht in das deutsche Futtermittelrecht übernommen wurden. In den entsprechenden Richtlinien der EU handelt es sich bei Angaben zur Ökotoxizität jedoch zurzeit um `Kann-Bestimmungen` d.h. die aufgelisteten Angaben müssen nicht gefordert werden. Die Umsetzung von ökotoxikologischen Anforderungen an den Zulassung von Human- und Tier-Arzneimitteln sowie von pharmakologisch wirksamen Futtermittel-Zusatzstoffen kommt nur langsam voran (KRATZ ET AL, 2000/6).

Auch nach dem Recht der Europäischen Union sind für Humanpharmaka nur „...gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Erzeugnissen oder den davon stammenden Abfallmaterialien“ anzugeben. Gemäß Artikel 4.6 der Richtlinie 93/39/EWG sind dem Antrag auf Neuzulassung eines Medikamentes „...sofern zutreffend, Gründe für etwaige Vorsicht- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produktes, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe etwaiger potenzieller Risiken, die das Produkt für die Umwelt darstellt“ beizufügen. Die Ausführungsbestimmungen zur Ermittlung der Umwelteigenschaften und damit der Umfang der notwendigen Daten zur Beurteilung des Verhaltens von Arzneimitteln in der Umwelt sind aber noch nicht endgültig verabschiedet (EU 1995). Vielmehr wurden spätere Entwürfe wieder zurückgezogen. Im Januar 2001 wurde ein Entwurf von der Zulassungsbehörde vorgelegt, der sich jedoch lediglich zur Risikoabschätzung für Humanarzneimittel äußert, aber nicht zu den in welchem Fall und im Einzelnen notwendigen Untersuchungen (EMEA 2001). Zu diesem Entwurf der EMEA können bis zum Juni 2001 Einsprüche und Kommentare vorgebracht werden. Wann eine endgültige Verabschiedung der genannten Papiere erfolgen wird, ist derzeit offen. Für Tierarzneimittel sind bei Neuzulassungen in der EU seit 1998 Daten zum Umweltverhalten gefordert (Kratz, 2001). Medizinische Desinfektionsmittel fallen normalerweise unter die Biozidrichtlinie, Desinfektionsmittel zur Anwendung am Patienten jedoch unter das Arzneimittelgesetz, Instrumentendesinfektionsmittel unter das Medizinproduktengesetz. Für Desinfektionsmittel, die zur Flächendesinfektion verwendet werden, ist die Zuordnung derzeit unklar. Zur Beurteilung von Wirkstoffen, die sich schon auf dem Markt befinden (sog. Altmedikamente), ist eine Umweltprüfung jedoch nach wie vor nicht erforderlich. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, sind auch seitens der Hersteller die notwendigen Daten nicht verfügbar. Damit ist das vom Eintrag der Wirkstoffe in die Umwelt ausgehende Risiko für Mensch und Umwelt derzeit nicht abzuschätzen. Henschel et al. (1997) kommen in einer Abschätzung für 4 ausgewählte Stoffe zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Standorttests (z.B. gemäß ChemG, nach DIN oder ISO) dazu führen könne, dass die von Arzneimitteln in der Umwelt ausgehenden Risiken unterschätzt werden. Die Autoren fordern, dass die EU-Richtlinie eine

Teststrategie enthalten solle, die den Wirkmechanismus einer Substanz berücksichtigt (KÜMMERER, 2001/5).

## 9. Gefährdungseinschätzung

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung des Umweltverhaltens von Stoffen ist neben der Toxizität deren Persistenz, d.h. ihre Lebensdauer in der Umwelt. Werden sie in der Umwelt nicht oder nur unvollständig abgebaut, so können sie sich in ihr anreichern, z.B. adsorbiert an Gewässersedimenten oder aufgenommen und gespeichert von Organismen (Bioakkumulation und Biomagnifikation). Sie können aber auch an Partikel gebunden oder nach Rücklösung mobilisiert werden, so dass sie dann über die Nahrungskette oder das Trinkwasser zum Menschen gelangen können. Bei persistenten Verbindungen nimmt die Möglichkeit langfristiger und damit vielfältiger Effekte sowie der Belastung von Ökosystemen mit zunehmender Dauer der Exposition zu. Neben dem chemischen und photochemischen Abbau haben die biologische Abbaubarkeit und Akkumulierbarkeit (Adsorption, Bioakkumulation, Biomagnifikation) von Stoffen entscheidenden Einfluss auf deren Elimination aus der Umwelt bzw. einzelnen Kompartimenten und damit letztlich auch auf Exposition und Risikoabschätzung. Für die Beurteilung der eingetragenen Stoffe sind die Prüfung ihrer biologischen Abbau- und Akkumulierbarkeit und die Erfassung toxischer Effekte auf Bakterien der Abwasserreinigung und der Oberflächengewässer wesentliche Elemente. In Böden und Oberflächengewässern kann der photochemische Abbau von Bedeutung sein. Die mit Pestiziden und Bioziden gemachten Erfahrungen können genutzt und gegebenenfalls weiterentwickelt werden. Für einen Großteil der Arzneimittel kann auf Vorhandenes, wie z.B. Daten aus der Arzneimittelzulassung (u.a. physikochemische und pharmakokinetische Daten) zurückgegriffen werden. Einigen Wirkstoffgruppen ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Dies sind (KÜMMERER, 2001/5):

- ° Zytostatika wegen ihrer häufig vorhandenen kanzerogenen, mutagenen und gentoxischen Wirkung.
- ° Antibiotika und Desinfektionsmittel wegen der Möglichkeit der Resistenzbildung, die für Menschen und andere Organismen wie z.B. Fische von Bedeutung.
- ° Es muss geprüft werden, welche Wirkstoffe oder Hilfsstoffe von Arzneimitteln, Diagnostika und Desinfektionsmitteln xenoöstrogene Wirkung aufweisen.

Neben den eigentlichen Arzneimitteln sind aber zudem andere Stoffgruppen, die in der Medizin verwendet werden wie Diagnostika, Konservierungsstoffe und Desinfektionsmittel eine genauere Betrachtung wert:

- ° AOX-relevante Wirkstoffe wie z.B. iodorganische Röntgenkontrastmittel oder chlorabspaltende Reagenzien wie Natriumhypochlorit
- ° Stoffe bzw. Produkte mit gentoxischem Potential wie einige Antibiotika und Diagnostika, die beispielsweise in Analyseautomaten der klinischen Chemie und der Hämatologie Verwendung finden
- ° schwermetallhaltige Stoffe wie quecksilberhaltige Desinfektions- und Konservierungsstoffe, platinhaltige Zytostatika oder gadoliniumhaltige Kontrastmittel (KÜMMERER, 2001/5).

Für andere Stoffgruppen ist im Einzelfall zu prüfen, inwieweit neben den allgemeinen auch spezielle Eigenschaften zur Prüfung kommen sollten. Barbiturate beeinflussen beispielsweise den PCB-Metabolismus bei Fischen oder sie könnten Räuber-Beute-Beziehungen aufgrund veränderter Aktivitäten der Organismen negativ beeinflussen. Immunsuppressiva sind wegen der möglichen Wirkungen auf aquatische Organismen bzw. Populationen (z.B. Reduktion von Fischbeständen) von Interesse (KÜMMERER, 2001/5).

Sichere Prognosen zur Risikoabschätzung für Arzneimittel sind in der Ökotoxikologie nur schwer möglich:

- Chemikalien wie Pharmaka können je nach Umweltbedingungen und Kombination mit anderen Substanzen ein differenziertes Umweltverhalten zeigen; z.B. kann je nach Umweltkompartiment die Bioverfügbarkeit sehr unterschiedlich sein.
- Die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen den vielen Tier- und Pflanzenarten und ihrer Umwelt innerhalb von Ökosystemkompartimenten ist sehr groß und kaum vorhersagbar.
- Je nach Exposition, genetischer Ausstattung und Entwicklungsphase reagieren Individuen einer Art unterschiedlich auf Chemikalien (KRATZ ET AL, 2000/6).

Bei einer Beurteilung des ökotoxikologischen Gefährdungspotentials von Arzneimitteln muss deshalb versucht werden, eine Vielzahl von Einzeldaten so zu gewichten, dass eine Gesamtaussage in Form einer Klassifikation der jeweiligen Chemikalie nachvollziehbar wird. Die Regulation der Marktzulassung von Chemikalien durch die EU folgt, unabhängig vom jeweiligen Einsatzzweck, seit Ende der achtziger Jahre ähnlichen Regeln. Das erste Mal wurde das Prinzip des „Risk and Hazard Assessment“ (Risikoabschätzung) in der EU-Richtlinie 91/414/EEC für Pflanzenschutzmittel formuliert (EU 1991). Inzwischen wird dieses Prinzip auch für die Zulassung von Altstoffen und Neustoffen, d.h. die Gruppe der allgemeinen Umweltchemikalien sowie für Biozide angewandt. Das Prinzip der Risikoabschätzung für die Beurteilung des Umweltgefährdungspotentials wurde Ende der siebziger Jahre in den USA entwickelt (Fava et al. 1987). Darunter versteht man „simply a systematic means of developing a scientific basis for regulatory decision making“ (Barnhouse 1992). Etwas genauer kann es als ein Prozess verstanden werden, in dem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von negativen Umweltauswirkungen als Ergebnis der Exposition gegenüber einem Stressfaktor (hier: Arzneimittel) angegeben wird (KRATZ ET AL, 2000/6).

Der Prozess enthält Aspekte aller drei klassischen Teilaufgaben der Ökotoxikologie:

- der Erkennung
- der Vorhersage
- der Überwachung von unerwünschten Wirkungen

von Chemikalien (KRATZ ET AL, 2000/6).

### **1.Schritt: Gefährdungserkennung**

Im Rahmen der Gefährdungserkennung werden Kenngrößen zur Charakterisierung sowie zur Expositionssituation einer Substanz ermittelt:

- Produktions- bzw. Verordnungsmengen
- Eintrag des Wirkstoffes in die Umwelt,
- Expositionsdauer (Persistenz)
- Auftreten stabiler Metabolite
- betroffene Umweltkompartimente und Medien sowie
- mögliche Expositionspfade (KRATZ ET AL, 2000/6)

### **2. Schritt: Expositions- und Wirkungsanalyse**

Im 2. Schritt werden zwei Faktoren getrennt erfasst, die zusammen als Gefährdungseinschätzung (=hazard assessment) bezeichnet werden:

- Die Messung oder Abschätzung der Konzentration eines Stoffes in den verschiedenen Umweltmedien, denen Organismen potentiell ausgesetzt sind (Expositionsanalyse = exposure assessment)

- ° Die Messung oder Abschätzung der Konzentration, bei der ein Stoff, allein oder zusammen mit anderen, auf Organismen oder ökosystemare Prozesse wirken kann (Wirkungsanalyse = effect assessment) (KRATZ ET AL, 2000/6)

Ziel der Expositionsanalyse ist die Bestimmung der „predicted Environmental Concentration“ (PEC), d.h. die Abschätzung der in den Umweltmedien und –kompartimenten vorkommenden Konzentrationen der Arzneimittelwirkstoffe (KRATZ ET AL, 2000/6).

Ziel der Wirkungsanalyse ist die Bestimmung der „Predicted No Effect Concentration“ (PNEC), d.h. die Abschätzung der Konzentration, bei der keine Wirkung in der Umwelt zu erwarten ist. Festzuhalten ist allerdings hierbei, dass diese PNEC nicht als die Konzentration anzusehen ist, bis zu der ein Stoff in die Umwelt abgegeben werden darf. Im Gegensatz zur Expositionsanalyse werden hier Sicherheitsfaktoren bei der Extrapolation von Labortestdaten auf Freilandsituationen verwendet. Dabei werden die Messwerte durch einen von der Qualität und Menge dieser Daten abhängigen Faktor dividiert. Je schlechter die Datenlage ist, desto höher ist dieser Faktor. Überlegungen zur Wirkung einer Arzneimittelsubstanz sollten folgende Aspekte einschließen:

- ° Akute Wirkungen (z.b. Mortalität)
- ° subletale Effekte (vor allem bei längerer Exposition):
  - Reproduktionstoxizität
  - endokrine Wirkungen
  - Mutagenität
  - Neurotoxizität
  - Immunotoxizität
- ° Resistenzbildungen bei Mikroorganismen (z.b. gegenüber Antibiotika) (KRATZ ET AL., 2000/6)

Ist das PEC/PNEC-Verhältnis  $> 1$ , so sind Maßnahmen notwendig (KÜMMERER, 2001/5)

### 3. Schritt: Risikocharakterisierung

Im dritten Schritt der ökotoxikologischen Beurteilung wird die Wahrscheinlichkeit, mit der die möglichen Arzneimittelwirkungen unter realen Bedingungen eintreten können, abgeschätzt (Risikocharakterisierung = risk assessment). Da dazu jedoch nur wenig Freilanduntersuchungen vorliegen, wird bei der Nutzung der Labormesswerte die daraus resultierende Unsicherheit durch mehrere Extrapolationsschritte abgedeckt, die durch Sicherheitsfaktoren (im Bereich zwischen 1000 und 1) überbrückt werden. Konkret wird also eine gemessene oder geschätzte Umweltkonzentration (PEC) mit einer gemessenen oder geschätzten Konzentration, bei der keine Wirkung auf Organismen in Ökosystemen erwartet wird (PNEC), verglichen. Ergibt der reale Vergleich PEC/PNEC Werte  $< 1$ , so ist davon auszugehen, dass von der betreffenden Substanz nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand kein Umweltrisiko ausgeht. Ziel einer formalisierten Risikocharakterisierung der EU, ist die Einordnung einer Substanz in eine entsprechende Risikoklasse (KRATZ ET AL., 2000/6).

### 4. Schritt: Risikomanagement

Im letzten Schritt, dem Risikomanagement sind Maßnahmen festzulegen und umzusetzen, um die aufgrund der Risiko-Charakterisierung für wahrscheinlich gehaltene Gefährdung durch Chemikalien zu verhindern oder zumindest zu minimieren. Hierbei gehen außer naturwissenschaftlichen auch sozioökonomischen Kriterien (z.B. Kosten/Nutzen-Abwägungen) in die Bewertung ein (KRATZ ET AL., 2000/6).

Dieses Konzept weist jedoch (nicht nur für Arzneimittel) einige Schwächen auf:

- ° Es werden nur Einzelsubstanzen betrachtet. Insbesondere bei Stoffen, die gezielt wegen ihrer biologischen Wirkung Verwendung finden, erscheint diese Vorgehensweise kritisch. Zumindest Einzelstoffe mit gleichem Wirkmechanismus, Wirkspektrum und

/oder ähnlicher Struktur werden sich ähnlich verhalten und /oder sich in ihrer Wirkung zumindest addieren (KÜMMERER, 2001/5).

- Einige Wirkstoffe wie z.B. Zytostatika aber auch einige Antibiotika sind gentoxisch, mutagen oder cancerogen. Es ist unklar, ob und gegebenenfalls wie in solchen Fällen ein PNEC-Wert angegeben werden kann. Für die Abschätzung des Risikos für den Menschen bedarf es Methoden wie sie in der Humantoxikologie üblich sind, beispielsweise über die mögliche und duldbare tägliche Aufnahme oder Abschätzung eines Krebsrisikos. Hierbei wäre zu klären, inwieweit die Ergebnisse einer kurzzeitigen Hochdosisangabe (entspricht einer Therapie) Basis für die Abschätzung des Risikos einer lebenslangen niedrigen Aufnahme (z.B. über den Trinkwasserpfad) sein können. Für hormoneartig wirkende Stoffe ist aufgrund ihrer sehr niedrigen Wirkschwellen eine Abschätzung einer PNEC für den Menschen schwierig. Dies dürfte auch für andere Organismen in der Umwelt gelten. Beispielsweise wurden durch 17  $\alpha$ -Ethinylöstradiol ausgelöste Effekte in Konzentrationen unter 1 ng/l nachgewiesen (KÜMMERER, 2001/5).
- Die PEC beruht auf einer räumlichen Mittelung: Eintrag im Jahresdurchschnitt für eine Region, wobei diese üblicherweise einem Land entspricht. In der Praxis sind beispielsweise folgende Situationen zu bedenken. Abwässer von Krankenhäusern werden nicht in alle Kläranlagen eingeleitet. Tatsächliche lokale Konzentrationen dürften also höher sein als die berechneten Durchschnittswerte. Altenheime mit oft nicht unerheblichen Antibiotikaverbrauch befinden sich nicht nur in größeren Städten mit größeren Kläranlagen. D.h. die Verdünnung des Abwassers aus gesundheitlichen Einrichtungen ist nicht immer gleich groß (KÜMMERER, 2001/5).
- Die zeitliche Dynamik der Emissionen wird in diesem Konzept nicht berücksichtigt. So werden beispielsweise Diagnostika und Desinfektionsmittel am Wochenende kaum verwendet. Aber auch im Tagesverlauf zeigen sie z.T. ausgeprägte Konzentrationsspitzen (KÜMMERER, 2001/5).
- Inwieweit im Oberflächengewässer ein photochemischer Abbau stattfindet, hängt von der Intensität des einfallenden Lichts ab, d.h. u.a. von der Trübung des Wassers, der Wassertiefe und der Tages- und Jahreszeit, aber auch von der lokal (z.B. Beschattung, Gewässermorphologie und vom Breitengrad) unterschiedlichen Lichtintensität (KÜMMERER, 2001/5).
- In die Formel zur Berichtigung der PEC geht ein Faktor von 10 für die Verdünnung von Kläranlagenabläufen durch Oberflächenwasser ein. Auch dies ist ein Durchschnittswert, der für einzelne Gewässer durchaus unterschiedlich sein kann und auch jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt. So ist z.B. bekannt, dass im Rhein-Main-Gebiet oder im Raum Berlin in trockenen Sommern der überwiegende Teil des Oberflächenwassers aus Kläranlagenabläufen besteht. Berücksichtigt man die im langjährigen Durchschnitt einmal pro Jahr zu erwartende Niedrigwasserstände, so können sich die PEC verfünffachen: Für Gemfibrozil wurden unter Berücksichtigung der Dynamik des Abflussregimes einzelner Flüsse PEC von  $< 5 - 100$  mg/l berechnet (KÜMMERER, 2001/5).
- Die Organismen zeigen eine Empfindlichkeit die neben allen experimentell bedingten Variabilitäten auch einer chronologischen, d.h. zeitlichen Dynamik innerhalb eines Tages, den Jahreszeiten und innerhalb des Lebenszyklus unterschiedlich ist. U.a. sind im Wachstum befindliche Organismen besonders empfindlich gegenüber Schadstoffen. Dem kann nur Rechnung getragen werden, wenn Tests diese Zeiten berücksichtigen. Wie in der Toxikologie müssen auch in der Ökotoxikologie Tests über den gesamten Lebenszyklus von Organismen und gegebenenfalls über mehrere Generationen

durchgeführt werden. Dies gilt besonders für Stoffe mit gentoxischer oder mutagener bzw. kanzerogener, antibiotischer oder hormoneller Wirkung (KÜMMERER, 2001/5).

## 10. Reduktion der Einträge

Die bisherigen Untersuchungen zeigen die schlechte biologische Abbaubarkeit für typische Vertreter von Arzneimitteln, Diagnostika und Desinfektionswirkstoffen auf. Aus umwelthygienischer Sicht und unter dem Vorsorgeaspekt ist der Eintrag in die Umwelt, auch bei in der Umwelt (noch) nicht nachgewiesenen Wirkungen, so gering wie möglich zu halten. Durch bessere mikrobiologische Diagnostik kann gezielter therapiert werden, was auch zu einer Emissionsreduktion führt (KÜMMERER, 2001/5).

Restmengen sollten nicht über das Abwasser entsorgt, sondern separat gesammelt und entsorgt oder nach Absprache dem Hersteller zurückgegeben werden. Aufgrund der sehr viel höheren Konzentrationen der Substanzen im Urin der Patienten ist von einem Risiko für das Personal beim Sammeln der Ausscheidungen von mit Zytostatika behandelten Patienten auszugehen, das nach derzeitigem Kenntnisstand sehr viel höher ist, als das für die Allgemeinbevölkerung durch mögliche Aufnahme über das Trinkwasser. Das Sammeln der Patientenausscheidungen ist daher in diesem Fall nicht zu empfehlen (KÜMMERER, 2001/5).

Durch eine sinnvolle Vorratshaltung kann dafür gesorgt werden, dass die Vorräte in Krankenhäusern und Haushalten und damit die Möglichkeiten des Verfalls vor Gebrauch und damit wiederum die zu entsorgenden Mengen gering gehalten werden. Sinnvoll dafür wären Kontroll- und Beratungslehrgänge und eine finanzielle Einsparung wäre eine weitere Folge (KÜMMERER, 2001/5).

Eine Reduktion der Stoffvielfalt erscheint möglich, beispielsweise über eine Liste der wirksamen Stoffe. Es ist zu prüfen, inwieweit verschiedene Wirkstoffe für denselben Zweck notwendig sind. Bei weniger Stoffen und Produkten ist leichter der Überblick sowohl hinsichtlich der Anwendung als auch bezüglich der Umweltauswirkungen zu behalten (KÜMMERER, 2001/5).

Durch Veränderung der modernen Teilhaltungsbedingungen wie z.B. geringere Bestandsdichten, geeignete Hygienemaßnahmen und geringere Mischung der Bestände ließ sich der Verbrauch durch Prophylaxe und Therapie deutlich senken, wie Erfahrungen in anderen Ländern zeigen (z.B. Dänemark, Schweden) (KÜMMERER, 2001/5).

„Daten aus der USA und Kanada legen nahe, dass z.B. der Antibiotikaverbrauch sowohl im Humanbereich als auch in der Tiermedizin um bis zu 50 % vermindert werden kann“ (KÜMMERER, 2001/5, S. 274). Für antibiotische Leistungsförderer der Tiermast konnte beispielsweise gezeigt werden, dass sie in nicht unerheblichem Maße zur Verbreitung von Resistenzgenen beitragen. Auf sie sollte gänzlich verzichtet werden, um nicht kalkulierbare Risiken für Mensch und Tier zu vermeiden. Das scheint auch in Deutschland möglich. Dabei sind auch die Zwischenhändler und die Verbraucher gefordert, die höheren Preise für sichere und bessere Lebensmittel und die Entlastung der Umwelt zu bezahlen (KÜMMERER, 2001/5).

Auch im Fall von pharmazeutischen Wirkstoffen muss, bevor sie in Verkehr gebracht werden, wie bei anderen Chemikalien eine Prüfung ihres Verhaltens in der Umwelt durchgeführt werden. Die wichtigsten Metabolite sind in die Beurteilung mit einzubeziehen. Persistenz der Wirkstoffe, ihre (bio-) Akkumulierbarkeit und Toxizität gegenüber Organismen und Ökosystemen sind dafür zentrale Kriterien (KÜMMERER, 2001/5).

Zur Beurteilung von schon zugelassenen Wirkstoffen müssen seitens der Hersteller Daten zur Produktionsmenge sowie zu schon bekannten oder zu erwartenden Wirkungen und zum Verbleib in der Umwelt zur Verfügung gestellt werden. Bereits vorliegende Daten aus der Arzneimittelzulassung (z.B. Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten, pKs-werte---) sollten dabei berücksichtigt werden (KÜMMERER, 2001/5).

Die als Entwurf vorliegende Vorgehensweise der EU zum Environmental Risk Assessment für in der Humanmedizin eingesetzte Arzneimittel bzw. ihrer Wirkstoffe wie auch der neueste Entwurf der EMEA sind als erster Schritt möglichst umgehend zu verabschieden, um eine einheitliche und zügige Bearbeitung der Problematik zu beginnen (KÜMMERER, 2001/5).

Eine weitere Möglichkeit für eine Emissionsreduktion ist, bei vergleichbarer Wirkung dasjenige Arzneimittel zu wählen, dessen Umweltrelevanz geringer ist. Unabhängig davon ist jetzt schon

die Problematik des Eintrags von Wirkstoffen und Metaboliten in die Umwelt in die Ausbildungsprogramme von Medizinern, Pharmazeuten und Pflegepersonal aufzunehmen. So müssen Patienten beispielsweise wissen, dass Antibiotika nicht gegen eine viral bedingte Krankheit hilft und es daher durchaus in Ordnung ist, wenn der Arzt in diesem Fall kein Antibiotikum verschreibt. In diesem Zusammenhang ist vielleicht auch ein gesellschaftliches Umdenken notwendig. Manchmal ist es sinnvoller, insbesondere Erkältungskrankheiten richtig auszukurieren, anstatt durch Einnahme von Medikamenten wieder allzu früh am Arbeitsplatz zu erscheinen ohne voll leistungsfähig zu sein und verbunden mit der Gefahr Kollegen und Kolleginnen anzustecken. Insgesamt könnte sich dies auch für die Betriebe rechnen (KÜMMERER, 2001/5).

# 11. Literatur

BGBI: Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung, 1554ff, 1999

Bundesverband Tiergesundheit: Gesundheits- und Umweltrisiken nach der Anwendung von Antiinfektiva und Antiparasitika in der Nutztierhaltung. 24. Seminar Umwelthygiene, Deutsch, Tierärztliche Wochenschrift – Wiss. Zeitschrift für die Vertinärmedizin 103, 239 – 284, 1996

Buser HR et al.: Occurrence of the pharmaceutical drug Clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and in the Nort Sea. Environ. Sci. Technol. 32, 188 – 192, 1998

Deutscher Bundestag: Gutachten des wissenschaftlichen Beirates Bodenschutz beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Drucksache 14/2834 von 25.02.2000, 2000

Fava J et al.: Reserch priorities in enviromental risk assessment. EETAC Workshop report, Breckenridge, Colorado, 103 pp, 1987

Flöser, Veit, u.a.: Krankenhausabwasser, Renningen-Malmsheim, (1999)

Freie und Hansestadt Hamburg: Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. Bericht des Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit. Eigenverlag 5 S, 1998

Heberer Th: Arzneimittelrückstände als organische Kontaminanten im Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser, Institut für Lebensmittelchemie, TU Berlin, Lebensmittelchemie 52, 160, 1998

Heberer Th et al: Vorkommen und Bestimmung von Arzneimittelrückständen im Berliner Oberflächen- und Grundwasser. Fachgruppe Wasserchemie Ges. Deutsch. Chem. 103-106, 1997

Hegemann W, Busch K: Untersuchungen zum Abbau endokrin wirksamer Substanzen in Kläranlagen. In: Schriftenreihe Wasserforschung, Band 6: Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen. Wasserforschung e.V. Berlin. S. 199-208, 2000

Henschel KP, Wenzel A, Diedrich M, Fliedner A: Regul. Toxicol. Pharmacol. 25, 220 – 225, 1997

Hugenroth H: Ergebnisprotokoll des Fachgesprächs Bodenschutz bei organischen Materialien aus der Tierhaltung – Klärung des Handlungsbedarfs bei Rückständen von Tierarzneimitteln. Niedersächsisches Umweltministerium Hannover, 1997

Kratz, Werner/ Abbas, Bettina/ Linke, Irina: Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt; UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 12 (6/2000)

Kümmerer, Klaus: Arzneimittel, Diagnostika und Desinfektionsmittel in der Umwelt; USWF - Z. Umweltchem. Ökotox. 13 (5/2001)

Langhammer JP: Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneistoffe als Rückstände in der Gülle und landwirtschaftlichem Umfeld. Universität Bonn, Dissertation, 1989

Meyer et al: Occurrence of Antibiotics in Liquid Waste at Confinde Animal Feeding Operations and in Surface and Ground Water. US Geological Survey, 2000

Rat der Sachverständigen für Umweltfragen: Sondergutachten Grundwasser, Metzler-Poeschel Verlag, Stuttgart, 1998

Scheytt Th et al: Vorkommen und Verhalten eines Arzneimittels (Clofibrinsäure) im Grundwasser. Grundwasser-Zeitschrift der Fachsektion Hydrogeologie 2, 67 – 77, 1998

Ternes, Thomas: Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples; trends in analytical chemistry, vol. 20, no. 8, 2001

Ternes, Thomas: Vorkommen von Pharmaka in Gewässern; Wasser & Boden, 53/4, (2001)

Ternes, Thomas: Arzneimittel in Gewässern und Kläranlagen, Fachtagung Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Hess. Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 21 – 28, 1998

Schwabe U, Papfrath D: Arzneiverordnungsreport, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000

Spengler, Peter/ Körner, Wolfgang/ Metzger, Jörg Wolfgang: Schwer abbaubare Substanzen mit östrogenartiger Wirkung im Abwasser von kommunalen und industriellen Kläranlagenabläufen; Vom Wasser, 93, (1999)

Stumpf, Markus/ Ternes, Thomas/ Haberer, Klaus/ Baumann, Wolfram: Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern; Vom Wasser, 87, (1996)

Weil, Martina: Medikamente im Wasser; Chemie in Labor und Biotechnik, 51. Jahrgang, Heft 1/2000

Werres F, Stien J, Balsaa P, Schneider A, Winterhalter P, Overath H: Automatisierte Bestimmung polarer Arzneimittelrückstände in Wässern mittels Festphasenmikroextraktion (SPME) und Derivatisierung, Vom Wasser, 94, 135 – 147, 2000