

## Originalarbeiten

## Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem

## Bewertungsansatz zur Abschätzung des ökotoxikologischen Risikos von Arzneimittelrückständen

Bernd Hanisch<sup>1\*</sup>, Bettina Abbas<sup>1</sup>, Werner Kratz<sup>1</sup> und Gerrit Schüürmann<sup>2</sup><sup>1</sup> Landesumweltamt Brandenburg, Müllroser Chaussee 50, D-15326 Frankfurt (Oder)<sup>2</sup> UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Permoser Straße 15, D-04318 Leipzig

\* Korrespondenzautor (bernd.hanisch@lua.brandenburg.de)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1065/uwsf2004.02.076>**Zusammenfassung**

**Zielstellung.** Im Landesumweltamt Brandenburg wurde auf der Grundlage einer für das Jahr 1999 durchgeführten landesspezifischen Verbrauchsmengenerhebung ein Bewertungsansatz für das Gefährdungspotenzial von Arzneimittelrückständen im aquatischen Ökosystem mit der Zielstellung entwickelt, eine mögliche Umweltrelevanz wichtiger Wirkstoffe festzustellen oder auszuschließen sowie prioritäre Analyten für künftige Monitoringprogramme zu definieren.

**Methode.** Dieses an 60 Arzneimittelwirkstoffen erprobte Bewertungskonzept basiert auf einer Expositionsabschätzung unter Berücksichtigung des Haupteintragspfades Mensch-Abwasser-Kläranlage-Oberflächengewässer, auf einer stoffspezifischen Wirkungsanalyse sowie auf einer Analyse bekannter Umweltverhaltensmuster wie Kompartimentverteilungstendenzen, Bioakkumulationsvermögen und Persistenz.

**Ergebnisse.** Während in Brandenburger Oberflächengewässern für acht der betrachteten Wirkstoffe von Wirkstoffkonzentrationen oberhalb von 1 µg/l auszugehen ist, liegt für mindestens 13 der untersuchten Wirkstoffe die PNEC im aquatischen Ökosystem unter 1 µg/l.

Für die Antibiotika Ciprofloxacin-HCl und Clarithromycin, die Desinfektionsmittelwirkstoffe Benzalkoniumchlorid, Cocospropylendiaminguanacetat, Glucoprotamin, Laurylpropylendiamin und Polyvidon-Iod, das Sexualhormon Ethinylestradiol, das Antidiabetikum Metformin-HCl, das Antiepileptikum Carbamazepin sowie für den Lipidsenkermetaboliten Clofibrinsäure lässt sich anhand des Vergleiches von Expositionskonzentrationen und ökotoxischen Wirkungen ein Umweltgefährdungspotenzial für Brandenburger Oberflächengewässer ableiten, da die entsprechenden PEC:PNEC-Verhältnisse um 1 oder darüber liegen.

Für weitere 19 Wirkstoffe muss aufgrund ihrer Verhaltensmuster in der Umwelt ebenfalls von einer Umweltrelevanz ausgegangen werden, ohne dass diese derzeit wegen des Fehlens von ökotoxikologischen Wirkungsdaten wirkungsseitig belegt werden kann.

**Schlussfolgerung.** Diese erste Risikoabschätzung zeigt trotz einer unvollständigen Basis valider Daten, dass Schädwirkungen in der aquatischen Umwelt durch einige Arzneimittelwirkstoffe nicht auszuschließen sind. Es ist uns jedoch bewusst, dass diese Bewertung zunächst orientierenden Charakter hat und im Zuge zu erwartender und zu fordernder neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fort- und möglicherweise auch umgeschrieben werden muss.

**Schlagwörter:** Aquatisches Ökosystem; Expositionsanalyse; Gefährdungsabschätzung; Humanarzneimittel; Land Brandenburg; Oberflächengewässer; Ökotoxikologie; ökotoxikologische Bewertung; Wirkungsanalyse

**Abstract****Human Drugs in Aquatic Ecosystems: Approach for the Environmental Risk Assessment of Drug Residues**

**Goal.** In the Brandenburg State Office for the Environment an approach to assess the potential risk of drug residues in aquatic ecosystems has been developed based on an investigation of the consumption amounts in 1999 to identify or to exclude a potential environmental risk of important human drugs and further to define priority substances for monitoring programs in Brandenburg in the future.

**Method.** This assessment approach tested with 60 drug agents is based on an exposure estimation considering the main path for the entry human – waste water – sewage plant – surface water, on a substance specific analysis of effects and on an analysis of the environmental fate as compartment distribution, bioaccumulation and persistence.

**Results.** In Brandenburg surface waters the drug agent concentration for eight of the considered substances is supposed to be greater than 1 µg/l and for at least 13 of the considered substances the PNEC in aquatic ecosystems is assumed to be lower than 1 µg/l.

A potential risk for the environment can be seen for the antibiotics Ciprofloxacin-HCl and Clarithromycin, the disinfectants Benzalkonium Chloride, Cocospropylendiaminguanacetat, Glucoprotamine, Laurylpropylendiamine and Polyvidone-iodine, the sexual hormon Ethinylestradiol, the antidiabetic Metformin-HCl, the antiepileptic Carbamazepine and the lipid regulator Clofibrinic acid on the basis of effects because their PEC:PNEC-relation is about 1 or higher.

For further 19 drug agents an environmental risk is to be assumed because of their environmental behaviour without support by ecotoxicological data at present.

**Conclusion.** Although there is only a small base of valid ecotoxicological data, this risk assessment shows that adverse effects in the aquatic environment by some drug agents cannot be excluded. However, it should be noted that this first assessment gives only a crude orientation. Appropriate test data are necessary to refine the assessment in future.

**Keywords:** Aquatic ecosystem; ecotoxicological assessment; effect analysis; ecotoxicology; exposure analysis; human pharmaceuticals; Land Brandenburg; risk assessment; surface water

**Einleitung und Zielstellung**

Entsprechend der Definition des Arzneimittelgesetzes sind Arzneimittel u.a. dazu bestimmt, Krankheiten und Leiden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen. Diese unbestritten positive Zweckbestimmung ließ bis in die jüngste Vergangenheit, von möglichen unerwünschten Nebenwirkungen im Zielorganismus und Fragen der Kostenbudgetierung



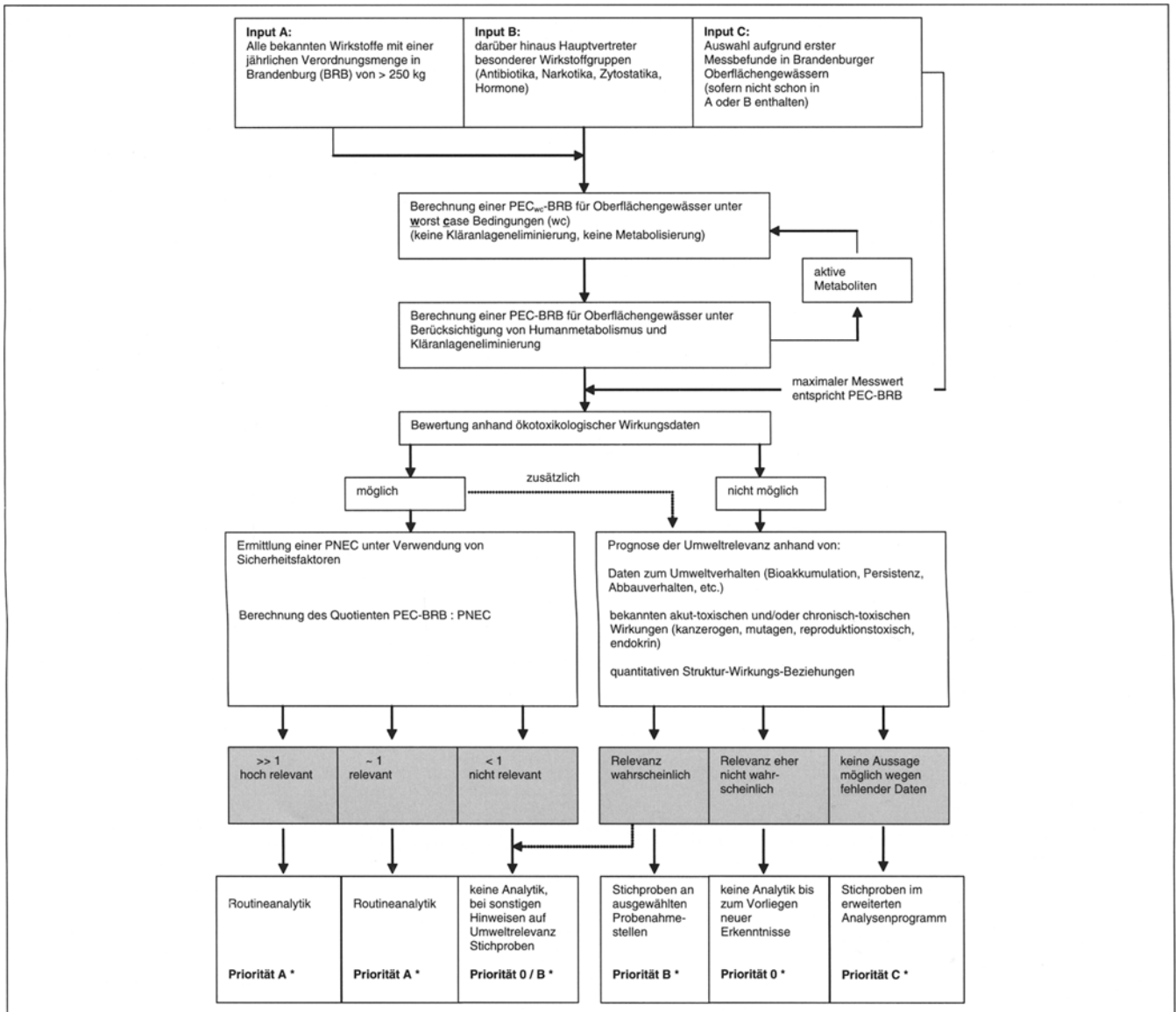


Abb 1: Verfahrensschema zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimitteln (\* : zur Definition der Prioritäten siehe 1.5)

Bei dieser Abschätzung wird zunächst davon ausgegangen, dass die eingenommene Wirkstoffmenge unverändert wieder ausgeschieden wird, über das Abwasser ins Klärwerk gelangt und dort keine Eliminierung stattfindet (Rückhalterate = 0%). Ferner wird von einer durchschnittlichen 10-fachen Verdünnung des Abwassers im Oberflächengewässer ausgegangen. Es werden dabei außerdem folgende vereinfachende, in der Praxis aber teilweise oft nicht zutreffende Annahmen getroffen:

- zeitlich gleichmäßige Verteilung der Einnahme und somit auch Ausscheidung über das gesamte Jahr
- örtliche Gleichverteilung im Oberflächengewässer
- kein späterer (z.B. photolytischer) Abbau im Oberflächenwasser
- der Eintragspfad über die Kläranlage stellt den alleinigen Eintragspfad dar

Für die nach der jährlichen Verbrauchsmenge ausgewählten Wirkstoffe (Input A) ergibt sich für die unterste Mengengrenze (250 kg/a) nach der Berechnungsformel eine  $PEC_{wc}-BRB$  von 0,2 µg/l.

Aus der so grob errechneten  $PEC_{wc}-BRB$  wurde, sofern Daten zum Humanmetabolismus und zur Kläranlageneeliminierung verfügbar waren, unter Berücksichtigung dieser Daten (Tabelle 3) eine genauere  $PEC-BRB$  für Brandenburger Oberflächengewässer nach Gleichung (2) berechnet:

$$PEC-BRB = PEC_{wc}-BRB$$

\* Anteil des unverändert ausgeschiedenen Wirkstoffes [%]

$$100$$

(2)

\* 100 – Kläranlageneeliminierung [%]

$$100$$

Diese  $PEC-BRB$  fand für die Wirkstoffe nach Input A und B (außer für Metoprololtartrat, Diclofenac-Na und Indometacin) für die nachfolgende Bewertung eines möglichen Umwelttrisikos als (geschätzte) Wirkstoffkonzentration in Oberflächengewässern des Landes Brandenburg Anwendung.

**Tabelle 1:** Input A und B: Wirkstoffauswahl nach der jährlichen Verbrauchsmenge im Land Brandenburg (1999), Kriterium: > 250 kg /Jahr sowie Hauptvertreter von Stoffen mit besonderen Wirkmechanismen

Lfd. Nr.	Wirkstoff	Indikation	Indikationsnummer nach Rote Liste [7]	Jährliche Verbrauchsmenge in BRB in kg [5]
1	Acetylsalicylsäure	Analgetikum	5	24.269
2	Acetylcystein	Antitussivum	24	10.561
3	Phenoxypropanol-Isomere <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	7.892
4	Metformin-HCl	Antidiabetikum	12	7.620
5	Paracetamol	Analgetikum	5	6.753
6	Glucoprotamin <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	5.023
7	Iodixanol	Diagnostikum (Röntgenkontrastmittel)	35	4.940
8	Metamizol-Na	Analgetikum	5	4.649
9	Cocospropylendiaminguaniacetat <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	3.157
10	Theophyllin	Antiasthmatikum	28	2.790
11	Metoprololtartrat	Betarezeptorenblocker Antihypertonikum	27 / 17	2.547
12	Diclofenac-Na	Antirheumatikum	5	2.471
13	Furosemid	Diuretikum	36	2.210
14	Pentoxifyllin	Durchblutungsförderndes Mittel	37	2.071
15	Verapamil-HCl	Antihypertonikum	17	2.033
16	Pentaerythrithyltetrinitrat <sup>a</sup>	Koronarmittel	55	1.802
17	Allopurinol	Gichtmittel	44	1.695
18	Polyvidon-Iod	Desinfizientium / Antiseptikum	33	1.571
19	Ibuprofen	Antirheumatikum	5	965
20	Glutaral <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	951
21	Lysinamidotrizoat	Diagnostikum (Röntgenkontrastmittel)	35	946
22	Acarbose	Antidiabetikum	12	919
23	Roxithromycin	Antibiotikum	10	915
24	Laurylpropylendiamin <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	905
25	Naftidofurylhydrogenoxalat	Durchblutungsförderndes Mittel	37	879
26	Torasemid-Na	Diuretikum	36	837
27	Benzalkoniumchlorid <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	35	700
28	Isosorbiddinitrat	Koronarmittel	55	540
29	Propranolol-HCl	Betarezeptorenblocker Antihypertonikum	27 / 17	539
30	Ampicillin	Antibiotikum	10	488
31	Captopril	Betarezeptorenblocker Antihypertonikum	27 / 17	483
32	Glyoxal <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	482
33	Formaldehyd <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	446
34	Ciprofloxacin-HCl	Antibiotikum	10	401
35	Talinolol	Betarezeptorenblocker	27	398
36	Dimeticon	Dermatikum	32	350
37	Mezlocillin-Na-Monohydrat	Antibiotikum	10	325
38	Dodecylbispropylentriamin <sup>a</sup>	Desinfizientium / Antiseptikum	33	296
39	Indometazin	Antirheumatikum	5	255
40	Piperacillin-Na	Antibiotikum	10	144
41	Sultamicillin	Antibiotikum	10	138
42	Sulbactam-Na	Antibiotikum	10	127
43	Clarithromycin	Antibiotikum	10	107
44	Prednisolon	Cortikoid	31	61
45	Gestagene (Levonorgestrel, Norethisteron, Norethisteronacetat)	Sexualhormone	76	50 (in Summe)
46	Prilocain-HCl	Lokalanästhetikum	59	27
47	Lidocain-HCl	Lokalanästhetikum	59	22
48	5-Fluorourazil	Zytostatikum	86	22
49	Cyclophosphamid	Zytostatikum	86	8
50	Ifosfamid	Zytostatikum	86	8
51	Medroxyprogesteronacetat	Sexualhormon / Gestagen	76	4
52	Ethinylestradiol	Sexualhormon / Östrogen	76	1,6

<sup>a</sup>: Für diese Stoffe existieren auch Anwendungen außerhalb des Regelungsbereiches des Arzneimittelgesetzes bzw. des Gesundheitswesens überhaupt. Die hier angegebenen Verbrauchsmengen berücksichtigen nur die medizinisch relevante Applikation.

**Tabelle 2:** Input C: Wirkstoffauswahl aufgrund von ersten Messbefunden oberhalb der Bestimmungsgrenze in den Brandenburger Oberflächengewässern Havel (H), Teltowkanal (TK), Schwarze Elster (SE), sofern nicht schon in Input A oder B erfasst

Lfd. Nr.	Wirkstoff	Indikation	Indikationsnummer nach Rote Liste [7]	nachgewiesen in
53	Phenazon	Analgetikum	5	H, TK
54	Naproxen	Analgetikum	5	H, TK
55	Propyphenazon	Analgetikum / Migränemittel	5 / 61	TK
56	Primidon	Antiepileptikum	12	TK
57	Carbamazepin	Antiepileptikum	12	H,TK
58	Bezafibrat	Lipidsenker	58	H, TK
59	Fenofibrinsäure	Lipidsenker-Metabolit	58	H,TK
60	Clofibrinsäure	Lipidsenker-Metabolit	(58)	H, TK, SE

Für die Wirkstoffe der Inputgruppe C und die vorgenannten drei Wirkstoffe aus Input A wurde als PEC-BRB für die nachfolgenden Bewertungen die maximale, bisher in einem Brandenburger Oberflächengewässer analytisch bestimmte Konzentration direkt verwendet, da entweder (wie für Stoffe aus Input C) keine Verbrauchsmengen bekannt waren oder wie bei Metoprololtartrat, Diclofenac-Na und Indometacin die gemessenen Konzentrationen höher waren als die abgeleiteten PEC-BRB. Derartige gegenüber der abgeleiteten PEC erhöhte Messbefunde können u.a. aus örtlichen und zeitlichen Ungleichverteilungen sowie aus jahreszeitlich veränderlichen Abbauraten in der Kläranlage [1] resultieren. Sie stellen die prinzipielle Eignung der PEC-Abschätzung nach den Gleichungen 1 und 2 nicht in Frage, wie das folgende Beispiel zeigt:

Von insgesamt 172 Messwerten für Metoprolol in repräsentativen deutschen Oberflächengewässern fanden sich vier Messwerte im Konzentrationsbereich zwischen 1 µg/l und 5 µg/l, während der Median bei 0,012 µg/l und das 90-Perzentil bei 0,090 µg/l lag [8]. Ferner variierte die Metoprolol-Konzentration an einer Brandenburger Messstelle im Verlauf von fünf Beprobungen über acht Monate zwischen < 0,06 µg/l und 1,8 µg/l [8].

### 1.3 Wirkungsanalyse

Ziel der Wirkungsanalyse ist die Ermittlung der Wirkstoffkonzentration im Oberflächengewässer, unterhalb der keine Schadefekte auf das aquatische System bzw. auf die in ihm lebenden Organismen zu erwarten sind (Predicted No Effect Concentration, PNEC).

In einem ersten Schritt erfolgte aus der im Vorfeld erstellten Sammlung ökotoxikologischer Daten die Feststellung des für jeden Wirkstoff jeweils niedrigsten Wirkungswertes für die empfindlichste Spezies. Zur Ermittlung der PNEC wurde dieser niedrigste Wirkungswert entsprechend der Gleichung (3) durch einen Sicherheitsfaktor dividiert.

PNEC

= niedrigster bekannter Wirkungswert : Sicherheitsfaktor (3)

Sicherheitsfaktoren wurden in der Vergangenheit auch bei anderen Risikoabschätzungen für Arzneimittelwirkstoffe verwendet [53,54]. Sie sind notwendig, um Unsicherheiten zu berücksichtigen, die bei der Extrapolation von an einer

begrenzten Anzahl von Organismen erhaltenen Testdaten auf die realen Umweltverhältnisse entstehen. Der Sicherheitsfaktor verringert sich in der Regel mit der Zunahme der Datenbasis und der Aussagefähigkeit der durchgeführten Tests. Daten aus Langzeittests besitzen verglichen mit Akuttests dabei generell eine größere Aussagekraft, so dass der Sicherheitsfaktor bei Vorliegen derartiger Daten entsprechend verringert werden kann.

Die in dieser Arbeit zur Ermittlung der PNEC verwendeten Sicherheitsfaktoren sind in Tabelle 4 dargestellt. Die erste Spalte der nachfolgenden Tabelle gibt Auskunft über die Anzahl der Trophiestufen des aquatischen Ökosystems (z.B. Algen als Primärproduzenten, Daphnien als Primärkonsumenten, Fische als Sekundärkonsumenten und Bakterien als Destruenten), für die ökotoxikologische Wirkungsdaten zur Verfügung standen.

Ausgangspunkt bei der Ableitung der Sicherheitsfaktoren war der im EMEA-Papier [10] vorgeschlagene Wert von 1000 auf die niedrigste  $EC_{50}$  für drei trophische Stufen des aquatischen Ökosystems. Im Unterschied zur üblichen Chemikalienbewertung nach TGD, bei der in der Regel für alle trophischen Stufen mindestens akute Toxizitätsdaten vorliegen, fehlen derzeit für die Bewertung der Humanarzneimittel teilweise Daten zur akuten Toxizität für eine oder auch mehrere Trophieebenen, während Daten aus Tests zur chronischen Toxizität nahezu ganz fehlen. Um dennoch eine erste und orientierende Risikobewertung, die alle wichtigen trophischen Stufen einschließt, mit einem geschlossenen Bewertungsansatz vornehmen zu können, haben wir, ausgehend vom Wert 1000, in beide Richtungen fehlendes oder zusätzliches Wissen formal mit einer Erhöhung oder Verringerung des Sicherheitsfaktors berücksichtigt. Dabei haben wir für jede fehlende (zusätzliche) Trophiestufe den Sicherheitsfaktor um den Faktor 5 erhöht (verringert). Diesen Faktor 5 haben wir gewählt, weil die so entstandene Spannweite der Sicherheitsfaktoren zwischen 200 (bei vorhandenen Wirkungswerten für 4 trophische Stufen) und 25000 (bei vorhandenen Wirkungswerten für nur eine trophische Stufe) in grober Näherung auch die mittlere Spannweite der verschiedenen Akuttoxizitäten ( $EC_{50}/LC_{50}$ ) zwischen empfindlichster und unempfindlichster Trophiestufe widerspiegelt (Tabelle 5, Beispiel Ciprofloxacin-HCl für eine höhere Spannweite, Paracetamol für eine mittlere Spannweite und Clofibrinsäure für eine niedrigere Spannweite der  $EC_{50}/LC_{50}$ ).

Tabelle 3: Ableitung einer PEC-BRB für das Land Brandenburg für Stoffe nach Input A und B

Lfd. Nr.	Wirkstoff	Jährliche Verbrauchsmenge in BRB in kg [5]	PEC <sub>wc</sub> -BRB in µg/l	ausgeschiedener Wirkstoffanteil in % nach Passage des menschlichen Organismus [34]	Rückhaltung in der Kläranlage in % [34] A = Abbau S = Sorption E = Eliminierung	PEC-BRB in µg/l
1	Acetylsalicylsäure	24.269	17,05	5–10 <sup>b</sup>	81, E	0,32
2	Acetylcystein	10.561	7,42	< 10 <sup>c</sup>	> 0, leichter A <sup>c</sup>	< 0,74
3	Phenoxypropanol-Isomere	7.892	5,54	100 (keine Passage)	24–88, A	4,21
4	Metformin-HCl	7.620	5,35	100	0, A	5,35
5	Paracetamol	6.753	4,74	5 + 90% Glucuronid	> 99, E	< 0,045
6	Glucoprotamin	5.023	3,53	100 (keine Passage)	58–94	1,48
7	Iodixanol	4.940	3,47	100	0, E	3,47
8	Metamizol-Na	4.649	3,27	< 10	20–50	0,26
9	Cocospropylendiamin-guaniacetat	3.157	2,22	100 (keine Passage)	0 <sup>c</sup>	2,22
10	Theophyllin	2.790	1,96	7–13	> 0, leichter A	< 0,25
11	Metoprololtartrat	2.547	1,79	3–10	67, E	0,059 / 1,8 <sup>d</sup>
12	Diclofenac-Na	2.471	1,74	15	31–69, E, 4, S	0,18 / 0,47 <sup>d</sup>
13	Furosemid	2.210	1,55	90	0 <sup>c</sup>	1,4
14	Pentoxifyllin	2.071	1,45	< 5	> 80, A, 27 S	< 0,015
15	Verapamil-HCl	2.033	1,43	20	0 <sup>c</sup>	0,29
16	Pentaerythrylthyltetranitrat	1.802	1,27	< 30	0 <sup>c</sup>	0,41
17	Allopurinol	1.695	1,19	27	0 <sup>c</sup>	0,32
18	Polyvidon-Iod	1.571	1,10	100 (keine Passage)	0 – < 20, A	1,10
19	Ibuprofen	965	0,68	15	58–90, E	0,042
20	Glutaral	951	0,67	100 (keine Passage)	74–100, A	0,17
21	Lysinamidotrizoat	946	0,66	100 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0,66
22	Acarbose	919	0,65	53	47, A	0,18
23	Roxithromycin	915	0,64	50 <sup>c</sup>	30–50, E	0,22
24	Laurylpropylendiamin	905	0,64	100 (keine Passage)	> 90, A	0,064
25	Naftidrofurylhydrogenoxalat	879	0,62	0,5	0, A	0,003
26	Torasemid-Na	837	0,59	24	0 <sup>c</sup>	0,14
27	Benzalkoniumchlorid	700	0,49	100 (keine Passage)	36–100, A	0,31
28	Isosorbitdinitrat	540	0,38	< 5	0 <sup>c</sup>	0,019
29	Propranolol-HCl	539	0,38	1–4	95, E	0,0008
30	Ampicillin	488	0,34	90	48, A	0,16
31	Captopril	483	0,34	40–50	0 <sup>c</sup>	0,17
32	Glyoxal	482	0,34	100 (keine Passage)	> 90, A	0,034
33	Formaldehyd	446	0,31	100 (keine Passage)	63 – > 90, A	0,11
34	Ciprofloxacin-HCl	401	0,31	70	0, A	0,22
35	Talinolol	398	0,28	99	0 <sup>c</sup>	0,277
36	Dimeticon	350	0,25	100 (orale Applikation)	0 <sup>c</sup>	0,25
37	Mezlocillin-Na-Monohydrat	325	0,23	100	0 <sup>c</sup>	0,23
38	Dodecylbispropylentriamin	296	0,21	100 (keine Passage)	91–96, A	0,019
39	Indometazin	255	0,18	10–20	38–83, E	0,022 / 0,026 <sup>d</sup>
40	Piperacillin-Na	144	0,10	60–80	0 <sup>c</sup>	0,08
41	Sultamicillin	138	0,10	42–86	0 <sup>c</sup>	0,086
42	Sulbactam-Na	127	0,09	75–80	0 <sup>c</sup>	0,072
43	Clarithromycin	107	0,08	20–30	61, E	0,009
44	Prednisolon	61	0,04	< 10 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0,004
45	Kombiwirkstoff (Levonorgestrel, Norethisteron, Norethisteronacetat)	Σ 50 Anteil zu je 1/3 angenommen	0,03 0,01 0,01 0,01	100 <sup>c</sup> 10 <sup>c</sup> 3,1–8	70, A 0 <sup>c</sup> 72–100, A	0,003 0,001 0,00022
46	Prilocain-HCl	27	0,02	100 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0,02
47	Lidocain-HCl	22	0,02	5–10	0 <sup>c</sup>	0,002
48	5-Fluorourazil	22	0,02	15	0, A	0,003
49	Cyclophosphamid	8	0,005	10–40	0, E, 0 A	0,002
50	Ifosfamid	8	0,005	15–53	0, A	0,0027
51	Medroxyprogesteronacetat	4	0,003	25–60 (Konjugate)	0 <sup>c</sup>	0,0018
52	Ethinylestradiol	1,6	0,001	100 (Konjugate)	~ 0, E, 0 A	0,001

<sup>b</sup>: Sofern in den Spalten 5 und 6 Intervalle bzw. Obergrenzen angegeben sind, wurde mit den fett gedruckten Angaben gerechnet.

<sup>c</sup>: konservative Annahmen

<sup>d</sup>: maximale Analysenwerte in µg/l in Brandenburger Oberflächengewässern



**Tabelle 4:** Sicherheitsfaktoren zur Ermittlung der PNEC

Ökotoxikologische Wirkungsdaten vorhanden für:	Wirkkonzentration als NOEC bzw. als EC <sub>0</sub> – EC <sub>10</sub>	Wirkkonzentration als EC <sub>50</sub>
4 Trophiestufen	100	200
3 Trophiestufen	500	1000
2 Trophiestufen	2500	5000
1 Trophiestufe	12500	25000

**Tabelle 5:** Vergleich der E(L)C<sub>50</sub> von Ciprofloxacin-HCl, Clofibrinsäure und Paracetamol für verschiedene Trophiestufen, (Angaben in mg/l)

Wirkstoff	Algen	Krebse	Fische	Bakterien
Ciprofloxacin-HCl	<b>33</b> <i>Sc. subspicatus</i> EC <sub>50</sub> , 72 h Hemmung Zellvermehrung [18]	<b>176</b> <i>Daphnien</i> (nicht näher bezeichnet EC <sub>50</sub> ) [18]	<b>1000</b> <i>Brachydanio rerio</i> LC <sub>50</sub> , 96 h [18]	<b>0,0093</b> <i>Ps. putida</i> EC <sub>50</sub> [18]
Clofibrinsäure	<b>145</b> <i>Desmodesmus. subspicatus</i> EC <sub>50</sub> , Wachstum [57]	<b>&gt; 200</b> <i>C. dubia</i> 48 h, EC <sub>50</sub> [56]  <b>75</b> <i>Daphnia magna</i> EC <sub>50</sub> [57]	<b>86 / 126</b> Fischembryonen, EC <sub>50</sub> Sterblichkeit / Pulsrate  (Test n. Schulte und Nagel) [1]	<b>91,8</b> <i>Vibrio fischeri</i> EC <sub>50</sub> Microtox 30 min  [56]
Paracetamol	<b>134</b> nicht näher bezeichnet EC <sub>50</sub> [1]	<b>9,2–55,5</b> <i>Daphnia magna</i> EC <sub>50</sub> , 48 und 24 h [23, 27]	<b>378 / 920</b> Fischembryonen, EC <sub>50</sub> Sterblichkeit / Pulsrate (Test n. Schulte und Nagel) [1]	<b>650</b> nicht näher bezeichnet EC <sub>50</sub> Lumineszenzhemmung [1]

Dieses formale Vorgehen hat den Nachteil, dass Stoffe, deren Akuttoxizitäten zwischen den Trophiestufen in Wirklichkeit wenig schwanken (wie z.B. Clofibrinsäure), bei Fehlen von Daten für einzelne trophische Stufen zu streng bewertet werden. In der Realität vorhandene große Schwankungsbreiten der EC<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> (wie z.B. Ciprofloxacin-HCl) könnten bei dieser Vorgehensweise das Umweltrisiko u.U. aber unterschätzen. Dieser Faktor 5 sollte deshalb als ein Kompromiss angesehen werden, der für eine grobe Erstbewertung der Stoffe die derzeitige schlechte und heterogene Datenlage auszugleichen versucht.

Andererseits wurde mit dem Faktor 2 berücksichtigt, ob es sich bei der niedrigsten Wirkkonzentration um eine EC<sub>50</sub> oder um eine NOEC bzw. EC<sub>0</sub>–EC<sub>10</sub> handelt. Hinweise für diese Annahme gibt der Verlauf einzelner zur Verfügung stehender Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen (z.B. Fisch- und Daphnientoxizität von Diclofenac-Na [26] oder Ciprofloxacin-HCl [18]), wobei jedoch auch in diesem Punkt vom Vorhandensein von stoff- und wirkungsspezifischen Variationen auszugehen ist.

#### 1.4 Bewertung der Umweltrelevanz

Die Vorgehensweise zur Bewertung der Umweltrelevanz der ausgewählten Arzneimittelwirkstoffe, für die ökotoxikologische Wirkungsdaten vorhanden sind, unterscheidet sich grundsätzlich von jener für Wirkstoffe ohne verfügbare ökotoxikologische Wirkungsdaten.

Könnte bei vorhandenen Wirkungsdaten entsprechend 1.3 eine PNEC berechnet werden, so wurde zunächst das Verhältnis von PEC-BRB : PNEC, also von geschätzter oder

gemessener Konzentration im Oberflächenwasser zu der Wirkstoffkonzentration, bei der nach dem jetzigen Stand der Erkenntnis keine Schadwirkungen auf das aquatische System zu erwarten sind, bestimmt.

Ist dieses Verhältnis < 1 und liegen keine anderen Hinweise für eine Umweltrelevanz (z.B. Akkumulationspotential, Persistenz, siehe unten) vor, so wird nach jetzigem Kenntnisstand für diesen Wirkstoff nicht vom Vorhandensein einer Umweltrelevanz ausgegangen.

Ist das Verhältnis PEC-BRB : PNEC ~ 1 oder > 1, so ist unabhängig von den o.g. sonstigen Parametern zum Umweltverhalten vom Vorhandensein einer Umweltrelevanz bzw. einer hohen Umweltrelevanz (ab PEC-BRB : PNEC > 10) auszugehen.

Bei fehlenden ökotoxikologischen Wirkungsdaten ist eine konsistente Risikobewertung nicht möglich. In Abhängigkeit von der Verfügbarkeit weiterer Daten erfolgte aber aufgrund chemisch-physikalischer Stoffdaten, Erkenntnissen zur Persistenz bzw. zum Akkumulationspotential des Stoffes in der Umwelt, aber auch aufgrund nachgewiesener kanzerogener, mutagener, reproduktionstoxischer oder endokriner Wirkungen auf den Human- bzw. Säugerorganismus eine vorläufige Beurteilung der Umweltrelevanz.

Als Hinweis für eine Umweltrelevanz im aquatischen Ökosystem außerhalb des PEC-BRB : PNEC-Kriteriums gilt, wenn:

a: der Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient > 1000 (bzw. log K<sub>ow</sub> > 3) ist oder ein Biokonzentrationsfaktor (BCF) von > 100 für einen aquatischen Organismus vorliegt und somit eine beachtliche Bioakkumulation möglich ist, oder

- b: die Halbwertszeit des Wirkstoffes im Oberflächenwasser mehr als 2 Monate beträgt (Screening – Kriterium des Anhangs D der POP-Konvention [14]), oder
- c: Tests der biologischen Abbaubarkeit Abbauraten von weniger als 90% aufweisen, oder
- d: Untersuchungen zur Kläranlageneeliminierung (z.B. Ermittlung der Konzentrationsdifferenz zwischen Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf) Eliminationsraten von weniger als 30% ergeben oder
- e: es für den Human- oder Säugerorganismus Hinweise auf kanzerogene und/oder mutagene und/oder reproduktions-toxische und/oder endokrine Wirkungen gibt.

Wirkstoffe, die zwei oder mehr der Kriterien a–e erfüllen, sind aus Tabelle 8 in 2.3 ersichtlich.

Um die Datenbasis zur Beurteilung des Umweltverhaltens von Arzneimittelwirkstoffen zu erweitern, wurden mit Hilfe von quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR), für 57 Wirkstoffe Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten<sup>1</sup>, Biokonzentrationsfaktoren ( $BCF = \log K_{ow} - 1,3$ ), Wasserlöslichkeiten<sup>2</sup>, Henry-Konstanten<sup>2</sup>, Dampfdrücke<sup>3</sup> sowie Mindestfischtoxizitäten<sup>4</sup> berechnet. Desweiteren wurden aus den so ermittelten chemisch-physikalischen Daten Verteilungstendenzen für die Wirkstoffe in den verschiedenen Umweltkompartimenten für wasserreiche und wasserarme Szenarien abgeleitet (Level-I-Verteilungen nach Mackay [11,12]).

Der Oktanol / Wasser-Verteilungskoeffizient kennzeichnet das Konzentrationsverhältnis eines Stoffes in den zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten n-Oktanol und Wasser im Gleichgewichtszustand. Aus diesem Verteilungskoeffizienten lässt sich durch die o.g. Beziehung in einfacher Art und Weise ein Biokonzentrationsfaktor als ein Maß für die direkte Aufnahme eines Stoffes in den aquatischen Organismus aus der Umgebung abschätzen. Aus der Henry-Konstante und dem Dampfdruck können dagegen Aussagen zur Tendenz des Stoffübergangs in das Kompartiment Luft abgeleitet werden.

Unter der Mindestfischtoxizität ist eine mit der Lipophilie eines Stoffes korrelierende Basistoxizität gegenüber Guppys, die aufgrund von narkotischen Wirkungen zu erwarten ist, zu verstehen. Die Berechnung dieser Mindestfischtoxizität erfolgte nach der Kőnemann-Gleichung (siehe [13]):  $\log 1/LC_{50} [\text{mol/l}] = 0,871 * \log K_{ow} + 1,13$ .

Bei den Berechnungen der Level-I-Verteilungen nach Mackay handelt es sich um eine grobe Näherung mit folgender stark vereinfachter Annahme: Es existiert ein thermodynamisches Gleichgewicht zwischen allen Kompartimenten ohne weiteren Input bzw. Output. Zur Berechnung für die Szenarien wasserreiche Region und wasserarme Region wurden die in [11] genannten Parameter angewendet. Beispielsweise wurde für eine wasserreiche Region eine 30%-ige Wasserbedeckung, für die wasserarme Region dagegen lediglich eine 2,5%-ige Wasserbedeckung der Oberfläche (repräsentativ für die Region Leipzig-Halle, aber auch für das Land Bran-

denburg) gewählt [11]. Im Rahmen der Arzneimittelproblematik können Fragen der Kompartimentverteilungen beispielsweise bei der Beantwortung der Frage von Bedeutung sein, inwieweit ein Wirkstoff während der Kläranlagenpassage zur Anreicherung im Klärschlamm tendiert.

Die mit Hilfe von QSAR-Betrachtungen abgeleiteten Werte sind, sofern für die jeweiligen Parameter keine experimentell bestimmten Werte zur Verfügung standen, in den Datenblättern in [34] zusammengestellt. In diesem Aufsatz sollen im Ergebnisteil (siehe 2.3) beispielhaft lediglich die berechneten minimalen Fischtoxizitäten im Vergleich mit experimentell bestimmten Fischtoxizitäten diskutiert werden.

### 1.5 Empfehlungskriterien zur Analytik

Die zur Analytik vorgeschlagenen Wirkstoffe wurden entsprechend der für sie festgestellten Umweltrelevanz in vier Prioritätengruppen eingeteilt.

Stoffe mit einer nach dem PEC-BRB : PNEC-Verhältnis festgestellten ökotoxikologischen Relevanz (PEC-BRB : PNEC-Verhältnis von  $\approx 1$  oder  $> 1$ ) sollten mit höchster Priorität (Priorität A) routinemäßig in Brandenburger Oberflächengewässern überwacht werden.

Wirkstoffe, die bei ausschließlicher Betrachtung des PEC-BRB : PNEC-Verhältnisses zwar nicht auf eine wirkungsseitig belegbare Umweltrelevanz schließen lassen, jedoch mindestens zwei Hinweiskriterien nach 1.4 erfüllen, werden in der Prioritätengruppe B für eine zunächst stichprobenartige Analytik z.B. in Oberflächengewässern mit hohem Abwasseranteil empfohlen. Diesen Stoffen werden hinsichtlich der Analysenpriorität jene Wirkstoffe gleichgestellt, für welche die Bestimmung des PEC-BRB : PNEC-Verhältnisses mangels geeigneter ökotoxikologischer Wirkungsdaten derzeit nicht möglich ist, die aber dennoch mindestens zwei Hinweiskriterien für eine Umweltrelevanz nach 1.4 erfüllen.

Wirkstoffe, für die wegen fehlender Daten weder eine Bewertung der Umweltrelevanz nach dem PEC-BRB : PNEC-Konzept noch eine Prognose des Umweltverhaltens entsprechend den Kriterien nach 1.4 möglich ist, bilden die Prioritätengruppe C. Für diese Stoffe ist durch Erweiterung der ökotoxikologischen Datenbasis ein mögliches Umweltgefährdungspotential schnellstmöglich aufzuklären. Bis dahin sollten sie im Rahmen eines erweiterten Analysenprogramms an wenigen repräsentativen Probenahmestellen in einem größeren Zeitraster analysiert werden.

Für Wirkstoffe mit einem Verhältnis PEC-BRB : PNEC  $< 1$  und ohne Anhaltspunkte für eine Umweltrelevanz gemäß den Kriterien nach 1.4 wird bis zum Vorliegen anders lautender ökotoxikologischer Erkenntnisse eine analytische Überwachung nicht als notwendig erachtet (Analysenpriorität 0).

## 2 Ergebnisse

Gemäß der Vorgehensweise bei der Bewertungsmethodik soll auch die Ergebnisbetrachtung separat für die Expositionsanalyse, die Wirkungsanalyse und die Bewertung der Umweltrelevanz erfolgen.

<sup>1</sup> Daylight, KOWIN

<sup>2</sup> nach Howard

<sup>3</sup> Antoine-Gleichung

<sup>4</sup> Kőnemann-Gleichung



## 2.1 Expositionsanalyse

In Abb. 2 sind die nach der in 1.2 vorgestellten Methodik für Brandenburger Oberflächengewässer abgeleiteten Wirkstoffkonzentrationen, sofern sie einen Wert von  $0,1 \mu\text{g/l}$  überschreiten, dargestellt. Bei den grau unterlegten Konzentrationsangaben handelt es sich um die Maxima von analytisch in Brandenburger Oberflächengewässern ermittelten Messwerten [8,9].

Festzustellen ist zunächst, dass von den betrachteten 60 Arzneimittelwirkstoffen 8 (1 Antidiabetikum, 4 Desinfektionsmittel, 1 Röntgenkontrastmittel, 1 Betarezeptorenblocker und 1 Diuretikum) im Brandenburger Oberflächengewässer in einer Konzentration  $> 1 \mu\text{g/l}$  zu erwarten sind. Dabei wurde für das Antidiabetikum Metformin-HCl mit  $5,35 \mu\text{g/l}$  die höchste PEC-BRB von allen betrachteten Wirkstoffen ermittelt. Für weitere 27 Arzneimittelwirkstoffe wird eine PEC-BRB zwischen  $1 \mu\text{g/l}$  und  $0,1 \mu\text{g/l}$  erwartet. In dieser Gruppe finden sich u.a. neben den häufig gebrauchten Schmerz- und Rheumamitteln (Diclofenac-Na, Phenazon, Acetylsalicylsäure, Metamizol-Na) auch einige Antibiotika (Roxithromycin, Ciprofloxacin-HCl, Mezlocillin-Na-Monohydrat) und die Antiepileptika Carbamazepin und Primidon. Für alle weiteren Wirkstoffe ist eine PEC-BRB von  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  zu erwarten.

Betrachtet man die drei bei der Ermittlung der PEC-BRB berücksichtigten Einflussfaktoren jährliche Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlageneeliminierung (Abb. 3), so ist ein wesentlicher Einfluss der jährlichen Verbrauchsmenge eines Wirkstoffes auf die PEC-BRB nur dann festzustellen, wenn der Humanmetabolismus und/oder die Kläranlageneeliminierung wenig zur Verringerung der Wirkstoffmenge auf dem Weg ins Oberflächengewässer beitragen. Dies trifft insbesondere für den Wirkstoff Metformin-HCl zu, dessen relativ große jährliche Verbrauchsmenge bei nahezu fehlender Humanmetabolisierung und Kläranlageneeliminierung unmittelbar einen Spitzenplatz in der PEC-BRB-Rangliste bewirkt. Ähnlich inert wie Metformin-HCl verhält sich sowohl hinsichtlich des Humanmetabolismus als auch bezüglich der Kläranlageneeliminierung das Röntgenkontrastmittel Iodixanol. Ganz im Gegensatz dazu erfolgt bei der Acetylsalicylsäure eine weitgehende Metabolisierung im menschlichen Organismus sowie eine umfangreiche Kläranlageneeliminierung. Beide genannten Faktoren bewirken, dass trotz sehr hoher Verbrauchsmengen die geschätzte Konzentration an unveränderter Acetylsalicylsäure im Oberflächengewässer als eher gering anzusehen ist. Beim Glucoprotamin findet, wie bei nahezu allen Desinfektionsmitteln, durch eine fehlende Passage des Organismus kein Humanmetabolismus statt, allerdings kommt es in der Kläranlage zu einem merklichen Abbau [15]. Ebenso wird Paracetamol in der Kläranlage nahezu vollständig eliminiert, nach dem die als Folge der Biotransformation im menschlichen Organismus gebildeten Glucuronide teilweise instabil sind und später wieder gespalten werden [16]. Bei vielen Antibiotika gelangen, wie hier für Ciprofloxacin-HCl und Ampicillin beispielhaft gezeigt, wesentliche Anteile der ursprünglich verabreichten Menge unverändert in das Oberflächenwasser.

Eine Verifizierung der abgeschätzten PEC-BRB ist aufgrund von fehlenden Analysenwerten für Brandenburger Ober-

flächengewässer derzeit für die meisten Wirkstoffe nicht möglich. Für die Mehrzahl der Wirkstoffe, für die sowohl PEC-Abschätzungen als auch Messwerte [8] vorliegen, lässt sich eine gute Übereinstimmung zwischen Modell und Realität feststellen. Ausnahmen sind beispielhaft in 1.2 diskutiert.

## 2.2 Wirkungsanalyse

Zur Vorhersage einer Wirkstoffkonzentration, unterhalb der keine schädigenden Effekte auf das aquatische System zu erwarten sind (PNEC), sind zunächst ökotoxikologische Wirkungswerte für die verschiedenen Arzneimittelwirkstoffe erforderlich. Weil derartige ökotoxikologische Prüfungen bislang im Zulassungsverfahren für Humanarzneimittelwirkstoffe nicht gefordert wurden, ist die Datenlage im Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe sehr unterschiedlich, insgesamt aber als dürftig zu bezeichnen.

Für insgesamt 40 der untersuchten 60 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffmetaboliten konnte mindestens ein ökotoxikologischer Wirkungswert ermittelt werden. Viele der Wirkdaten sind den Sicherheitsdatenblättern für die Wirkstoffe entnommen und nicht in jedem Fall validiert. Die hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffe unterschiedliche Datenlage und -qualität wird bei der Ermittlung der PNEC durch unterschiedlich hohe Sicherheitsfaktoren ausgeglichen (siehe 1.3). Die Ableitung einer PNEC bei Vorliegen lediglich eines ökotoxikologischen Wirkungswertes (eine Trophiestufe) ist trotz der hohen Sicherheitsfaktoren sehr unsicher und nur mit der ohnehin schlechten Datenlage und dem Ziel der Vorgabe erster Trends zur Bewertung des Umweltrisikos überhaupt zu rechtfertigen. Allgemein gilt, je schlechter die Basis ökotoxikologischer Wirkungsdaten ist, desto unsicherer ist die abgeleitete PNEC und das sich vielleicht aus ihr ergebende Umweltrisiko, und desto notwendiger sind künftige, möglicherweise anders lautende Neubewertungen.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die zur Ableitung der PNEC verwendeten jeweils niedrigsten ökotoxikologischen Wirkungswerte und die zur Anwendung gelangten Sicherheitsfaktoren.

Betrachtet man exemplarisch die Wirkstoffe der ersten zwei Gruppen aus Tabelle 6 mit einer hohen Toxizität gegenüber Wasserorganismen ( $\text{PNEC} < 1 \mu\text{g/l}$ ), so finden sich in dieser Gruppe neben dem Sexualhormon Ethinylestradiol auch das Antibiotikum Ciprofloxacin-HCl, das Antiepileptikum Carbamazepin, der Lipidsenkermetabolit Clofibrinsäure und die Desinfektionsmittelwirkstoffe Benzalkoniumchlorid und Glucoprotamin. Dabei stellen im Falle der Clofibrinsäure, des Carbamazepins und beim Glucoprotamin die Daphnien, beim Benzalkoniumchlorid die Algen und beim Ciprofloxacin-HCl die Bakterien die empfindlichsten Organismen im aquatischen System dar. Die extrem niedrige PNEC für Ethinylestradiol resultiert aus der im unteren  $\text{ng/l}$ -Bereich einsetzenden unphysiologischen Induktion der Vitellogeninsynthese bei Fischen [48–50] sowie aus der ebenfalls in diesem Konzentrationsbereich beginnenden negativen Beeinflussung von Wachstum, Überlebensrate und Reproduktion (einschließlich der Verschiebung des Geschlechterverhältnisses) bei *Pimephales promelas* [52]. Da es sich hier um spezifische Wirkungen handelt, muss davon ausgegangen werden, dass durch die bisher

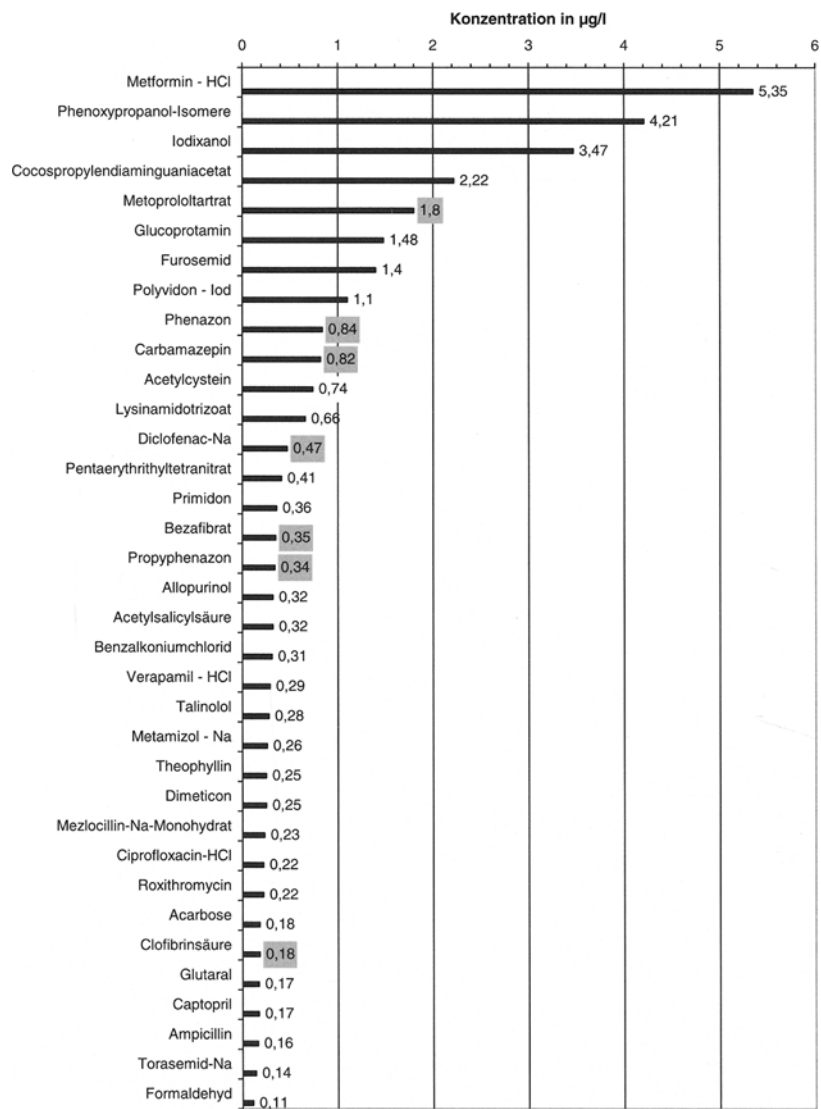


Abb. 2: PEC-BRB für Arzneimittel in Brandenburger Oberflächengewässern (für Wirkstoffe mit einer PEC > 0,1 µg/l). Bei den grau unterlegten Konzentrationswerten handelt es sich um die Maxima realer Messwerte in Brandenburger Gewässern

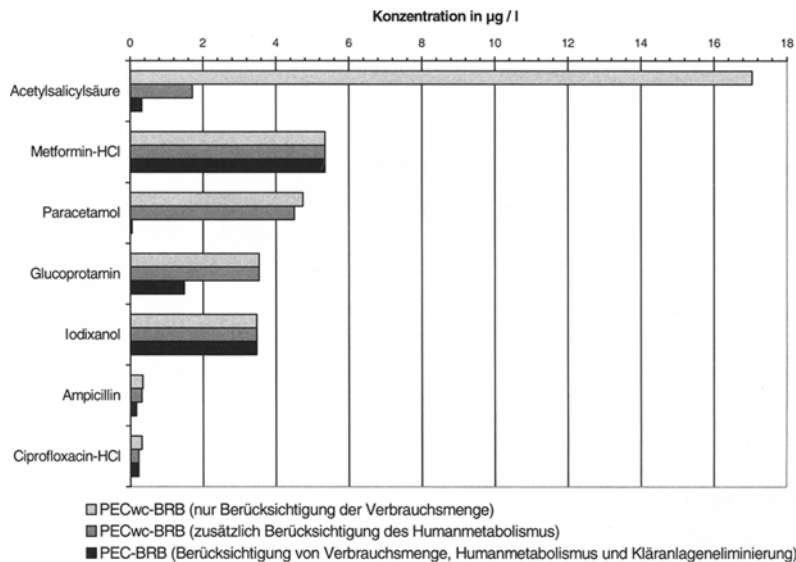


Abb. 3: Einflussfaktoren Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlageneeliminierung auf die PEC-BRB

Tabelle 6: Ableitung der PNEC aus ökotoxikologischen Wirkungswerten<sup>e</sup>

Wirkstoff	Molare Masse [g/mol]	Charakterisierung des niedrigsten bekannten Wirkungswertes	niedrigster Wirkungswert [µg/l]	Quelle	Sicherheitsfaktor	PNEC [µg/l]
Acetylsalicylsäure	180	Bakterientoxizität, EC <sub>0</sub> , <i>Pseudomonas putida</i>	8000	[17]	100	80
Benzalkoniumchlorid	280–420	Algentoxizität, EC <sub>50</sub> , <i>Scenedesmus subspicatus</i>	24	[15]	200	0,12
Carbamazepin	236	Daphnientoxizität, NOEC <i>C.dubia</i> , 7 d,	25	[56]	100 <sup>f</sup>	0,25
Ciprofloxacin-HCl	368	Bakterientoxizität, EC <sub>10</sub> , <i>Pseudomonas putida</i>	1,8	[18]	100	0,018
Clofibrinsäure	215	Daphnientoxizität, NOEC Reproduktion,	10	[1]	100 <sup>f</sup>	0,1
Diclofenac-Na	318	Daphnientoxizität, NOEC, 7 d, <i>C. dubia</i>	1000	[56]	100 <sup>f</sup>	10
Dodecylbispropylentriamin	300	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 24 h, <i>Daphnia magna</i>	< 1000	[19]	200	< 5
Formaldehyd	30	Algentoxizität, <i>Scenedesmus</i>	300–500	[15]	200	1,5
Glutaral	100	Algentoxizität, EC <sub>50</sub> , 72 h	610	[20]	200	3,05
Glyoxal	58	Bakterientoxizität, EC <sub>50</sub> Wachstum, <i>Pseudomonas putida</i>	133 700	[15]	200	668
Ibuprofen	206	Daphnientoxizität, NOEC, <i>Daphnia magna</i>	3000	[21]	100	30
Iodixanol	1550	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub>	> 2500 000	[22]	200	> 12500
Paracetamol	151	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 48 h, <i>Daphnia magna</i>	9200	[23]	200	46
Acarbose	646	Daphnientoxizität, EC <sub>0</sub> , <i>Daphnia magna</i>	> 1000 000	[24]	500	> 2000
Cyclophosphamid	261	Fischttoxizität, NOEC 96 h, <i>Salmo gairdneri</i>	> 984 000	[23]	500	>1970
Ethinylestradiol	296	Fischttoxizität, NOEC full life-cycle-test, Geschlechtsentwicklung, Wachstum, histologische Organveränderungen, <i>Pimephales promelas</i>	0,001	[52]	500 <sup>f</sup>	0,000002
Glucoprotamin		Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub>	500	[15]	1000	0,5
Ifosfamid	261	Daphnientoxizität, NOEC 48 h, <i>Daphnia magna</i>	100 000	[28]	500	200
Lidocain HCl	271	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Zebrafisch</i>	106 000	[29]	1000	106
Mezlocillin-Na-Monohydrat	562	Daphnientoxizität, <i>Daphnia magna</i> Strauss	20 000	[30]	1000	20
Pentaerythrylthetranitrat	316	Bakterientoxizität, EC <sub>50</sub> , 30 min, <i>Vibrio fischeri</i>	14 500	[31]	1000	14,5
Prilocain-HCl	257	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 48 h, <i>Daphnia magna</i>	61 000	[32]	1000	61
Verapamil-HCl	491	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Goldorfe</i>	4600–10000	[33]	1000	4,6–10
5-Fluorouracil	130	Akute Daphnientoxizität, EC <sub>10</sub> , <i>Daphnia magna</i>	1 300	[57]	2500	0,52
Furosemid	331	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Goldorfe</i>	> 500 000	[35]	5000	> 100
Laurylpropylendiamin	243	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Zebrabärbling</i>	100	[36]	5000	0,02
Metamizol-Na	334	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Goldorfe</i>	> 500 000	[37]	5000	> 100
Metformin-HCl	166	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 48 h, <i>Daphnia m.</i>	60 000	[38]	5 000	12
Naproxen	230	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 24 h, <i>Daphnia m.</i>	140 000	[27]	5000	28
Norethisteron	298	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 48 h, <i>Daphnia magna</i>	> 4600	[39]	5000	> 0,92
Pentoxifyllin	278	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Zebrabärbling</i>	100 000	[40]	5000	20
Polyvidon-Iod	2252	Fischttoxizität, NOEC, <i>Leuciscus idus</i>	4600	[41]	2500	1,84
Propranolol-HCl	296	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , <i>Daphnia magna</i>	2700	[27]	5000	0,54
Propyphenazon	230	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Zebrabärbling</i>	220 000	[42]	5000	44
Clarithromycin	748	Bakterientoxizität, EC <sub>50</sub> , Wachstum, <i>Enterococcus faecalis</i>	151	[43]	25 000	0,006
Cocospropylendiamin-guanacetat		Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h, <i>Zebrabärbling</i>	< 1000	[44]	25 000	< 0,04
Naftidrofurylhydrogenoxalat	474	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 48 h	20 000	[45]	25 000	0,8
Phenazon	188	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h	> 500 000	[46]	25 000	> 20
Roxithromycin	837	Fischttoxizität, LC <sub>50</sub> , 96 h	> 100 000	[47]	25 000	> 4
Theophyllin	180	Daphnientoxizität, EC <sub>50</sub> , 24 h	155 000	[27]	25 000	6,2

<sup>e</sup>: Die innerhalb der Tabelle erfolgte Graustufung der Spaltenbereiche weist auf den unterschiedlichen ökotoxikologischen Datenfundus bezüglich der Trophiestufenzahl im aquatischen Ökosystem hin. Der Übergang von weiß nach dunkelgrau entspricht der Verfügbarkeit von ökotoxikologischen Wirkungsdaten zwischen vier und einer Trophiestufe(n) und spiegelt sich in der Wahl der Sicherheitsfaktoren (siehe Tab. 4) wider.

<sup>f</sup>: Da für diese Wirkstoffe Ergebnisse aus chronischen Tests vorliegen, sind die Sicherheitsfaktoren möglicherweise zu hoch. Dennoch liegen uns z.B. keine Ergebnisse zur Bakterientoxizität von Ethinylestradiol vor, so dass für die Bewertung eine trophische Stufe fehlt. Wir haben uns deshalb entschlossen, den dargestellten Bewertungsformalismus auch für diese Wirkstoffe beizubehalten. Die Gesamtaussage (Verhältnis PEC-BRB : PNEC) würde für Ethinylestradiol und Diclofenac-Na auch bei kleineren Sicherheitsfaktoren erhalten bleiben, während sich für Clofibrinsäure und Carbamazepin das Verhältnis PEC-BRB:PNEC auf einen Wert < 1 verringern würde.

aus den üblichen Tests zur akuten Fisch-, Daphnien- und Algen-toxizität resultierenden Daten die tatsächliche Ökotoxizität unter Umständen stark unterschätzt wird.

**2.3 Bewertung der Umweltrelevanz**

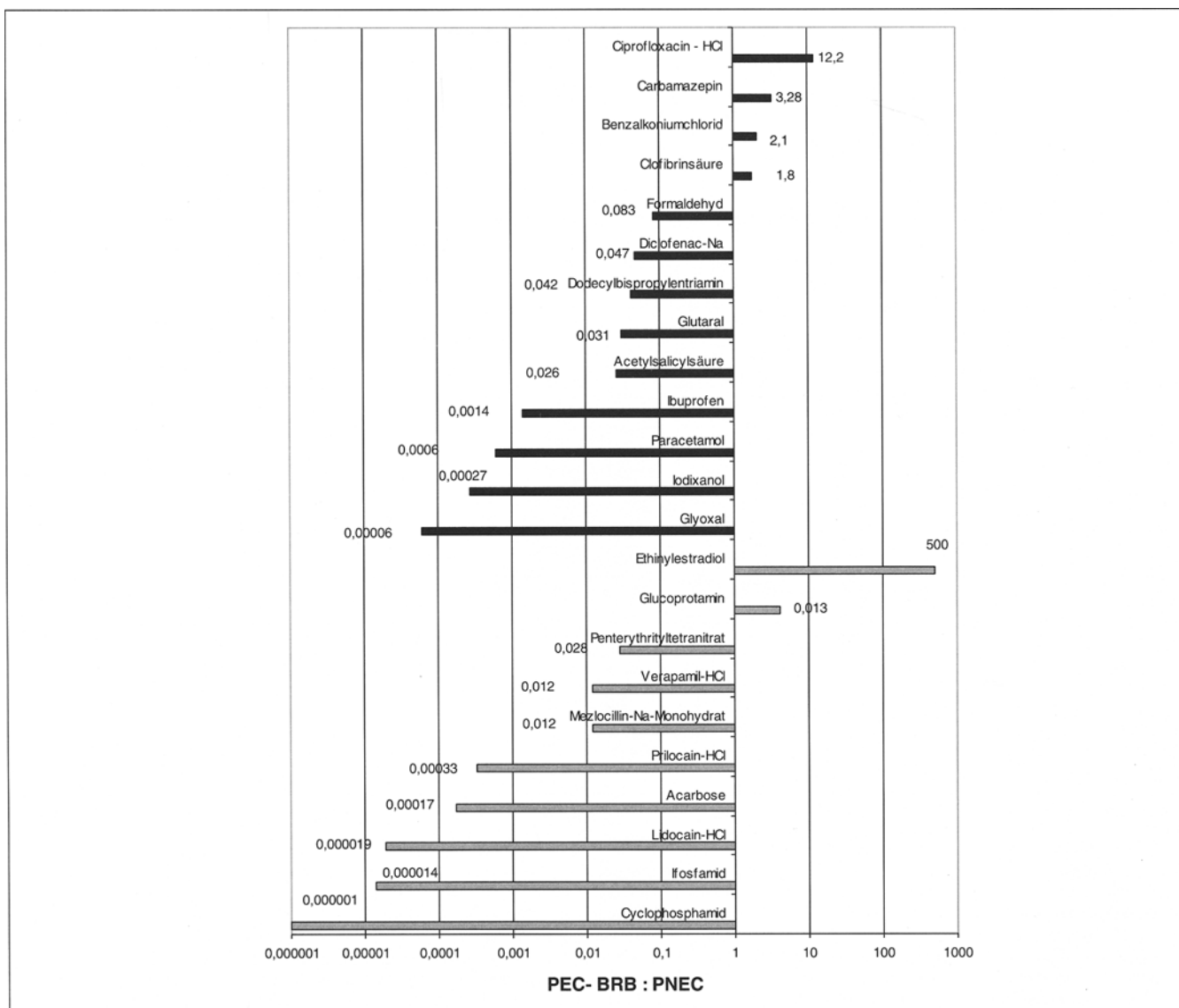
Für etwa 2/3 der ursprünglich betrachteten Wirkstoffe konnte eine Bewertung nach dem PEC : PNEC-Konzept vorgenommen werden, da, allerdings in unterschiedlichem Umfang, ökotoxikologische Wirkungsdaten zur Verfügung standen. Die entsprechenden PEC-BRB : PNEC-Verhältnisse sind in **Abb. 4** (für Stoffe mit Wirkungsdaten für vier und drei Trophiestufen) sowie in **Abb. 5** (für Stoffe mit Wirkungsdaten für zwei bzw. eine Trophiestufe(n)) dargestellt.

Somit lässt sich nach dem Kriterium ökotoxikologischer Wirkungen, aber auch unter Betrachtung sonstiger Umwelteigenschaften für die Antibiotika Ciprofloxacin-HCl und Clarithromycin, das Antiepileptikum Carbamazepin, die Desinfektionsmittelwirkstoffe Benzalkoniumchlorid, Cocospropy-

endiaminguaniacetat, Glucoprotamin, Laurylpropyldiamin und Polyvidon-Iod, das Sexualhormon Ethinylestradiol, das Antidiabetikum Metformin-HCl sowie für den Lipidsenkermetaboliten Clofibrinsäure ein Umweltgefährdungspotential für Brandenburger Oberflächengewässer ableiten, da deren PEC-BRB : PNEC-Verhältnisse um 1 oder darüber liegen.

Nachfolgend sollen exemplarisch die Resultate verschiedener Risikoabschätzungen (PEC : PNEC-Verhältnisse) für die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Clofibrat/Clofibrinsäure und Ethinylestradiol verglichen werden.

**Tabelle 7** verdeutlicht, dass verschiedene Risikobewertungen für ein und denselben Arzneimittelwirkstoff zu übereinstimmenden, aber auch, wie insbesondere das Beispiel Ethinylestradiol zeigt, zu durchaus unterschiedlichen Resultaten führen können. Eine Vergleichbarkeit der Resultate aus verschiedenen Risikoabschätzungen ist nur gegeben, wenn die Methodik und die Datenbasis bei der Definition der PEC (Verbrauchsmengen, Humanmetabolismus, Kläranlagenverhalten, Verdün-



**Abb. 4:** PEC-BRB : PNEC-Verhältnisse ( Wirkungsdaten für vier und **drei** Trophiestufen)

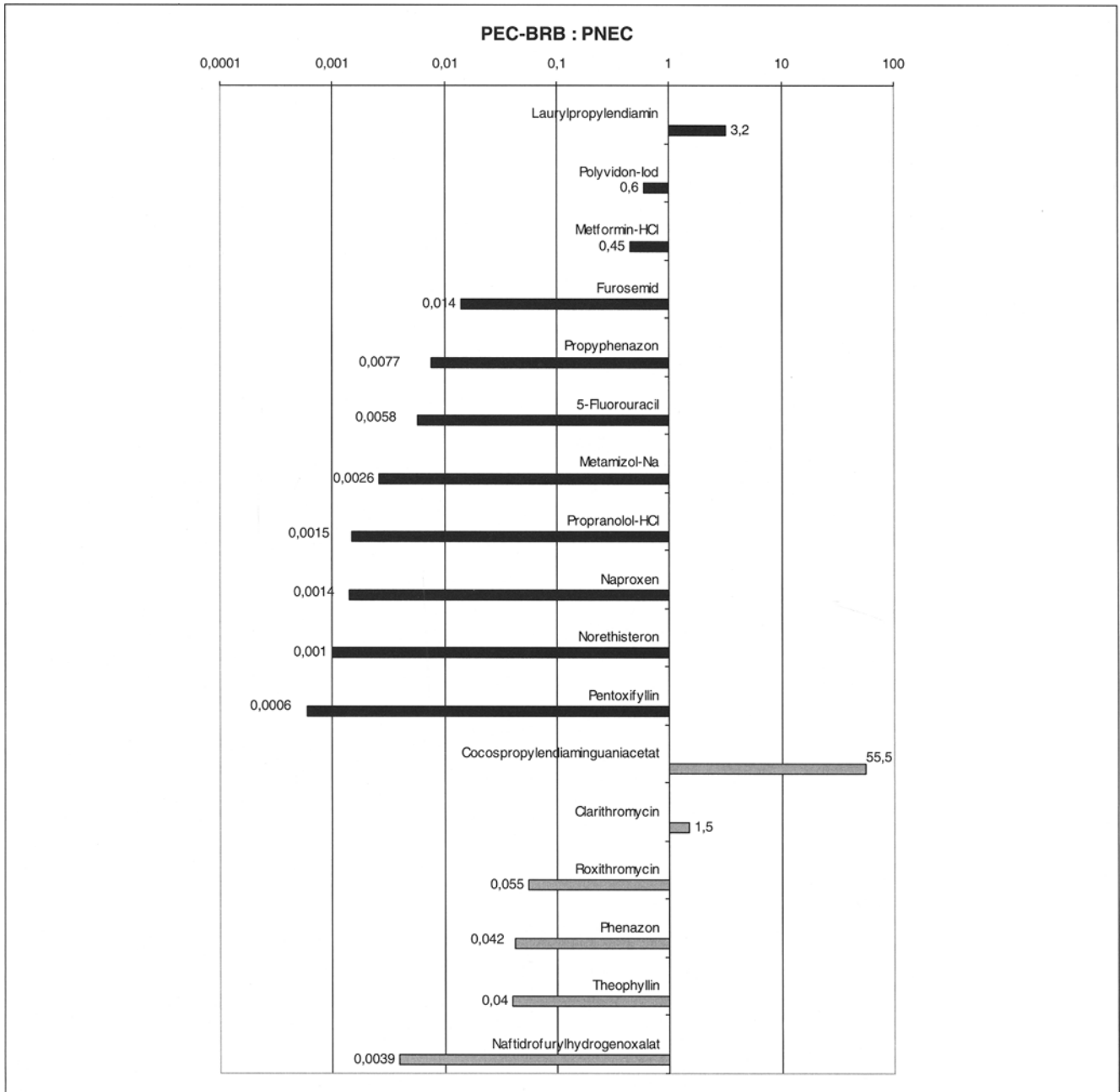


Abb. 5: PEC : PNEC-Verhältnisse (Wirkungsdaten für zwei und eine Trophiestufe(n))

Tabelle 7: Vergleich PEC : PNEC nach verschiedenen Risikobewertungen

Wirkstoff	Landesumweltamt Brandenburg	Römbke et al. [54]	Webb [53]
Acetylsalicylsäure	0,013	0,002	< 0,01
Clofibrat / Clofibrinsäure	1,8 (chronische Wirkdaten)	8,75 (chronische Wirkdaten)	0,02 (akute Wirkdaten) 3,6 (90-P) – 8,75 (max. Messwert) (chronische Wirkdaten)
Ethinylestradiol	500 (endokrine Effekte berücksichtigt, PEC worst case, hoher Sicherheitsfaktor, siehe auch Fußnote 1, Tabelle 6)	0,62 (endokrine Effekte nicht berücksichtigt, sehr hohe PEC)	1 – > 2 bzw. < 1 (geringe (1:2) bzw. größere (1:10) Verdünnung, endokrine Effekte berücksichtigt, relativ geringe PEC)

**Tabelle 8:** Prognose der Umweltrelevanz für Wirkstoffe ohne verfügbare ökotoxikologische Wirkungsdaten (Kriterien siehe 1.4)

Gruppe 1: Umweltrelevanz wahrscheinlich	nach 1.4 erfüllte Kriterien	Gruppe 2: Umweltrelevanz wenig oder nicht wahrscheinlich	Gruppe 3: Umweltrelevanz mangels Daten derzeit nicht prognostizierbar
Bezafibrat <sup>g</sup>	a, e	Acetylcystein	Ampicillin
Fenofibrinsäure <sup>g</sup>	a, e	Allopurinol	Captopril
Indometacin <sup>g</sup>	a, e	Isosorbiddinitrat	Dimeticon
Levonorgestrel <sup>g</sup>	a, e	Metoprololtartrat	Phenoxypropanol-Isomere
Lysinamidotrizoat <sup>g</sup>	c, d		Piperacillin-Na
Medroxyprogesteronacetat <sup>g</sup>	a, e		Prednisolon
Primidon <sup>g</sup>	c, e		Sulbactam-Na
Naftidrofurylhydrogenoxalat <sup>h</sup>	a, c		Sultamicillin
5-Fluorouracil <sup>h</sup>	c, e		Torasemid-Na
Naproxen <sup>h</sup>	a, c, e		
Norethisteron <sup>h</sup>	a, c, e		
Propyphenazon <sup>h</sup>	c, e		
Cyclophosphamid <sup>h</sup>	c, d, e		
Ifosfamid <sup>h</sup>	c, e		
Lidocain-HCl <sup>h</sup>	c, e		
Pentaerythryltetranitrat <sup>h</sup>	a, c		
Prilocain-HCl <sup>h</sup>	c, e		
Verapamil-HCl <sup>h</sup>	a, c		
Iodixanol <sup>h</sup>	c, d		

<sup>g</sup>: keine ökotoxikologischen Wirkungsdaten vorhanden; <sup>h</sup>: keine Umweltrelevanz allein nach dem PEC : PNEC-Konzept

nungsfaktor) sowie bei der Ableitung der PNEC (akute bzw. chronische Wirkdaten, Sicherheitsfaktoren) vergleichbar sind. Dies ist in der o.g. Gegenüberstellung nur bedingt der Fall.

Für ca. 1/3 der in dieser Arbeit betrachteten 60 Wirkstoffe liegen derzeit keine ökotoxikologischen Wirkkonzentrationen vor. Auch wenn dadurch eine Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz im aquatischen Ökosystem für diese Stoffe nicht möglich ist, soll nachfolgend entsprechend den in 1.4 benannten Kriterien eine grobe Einteilung in drei Gruppen versucht werden. Die Zuordnung der Wirkstoffe in diese Gruppen ist **Tabelle 8** zu entnehmen.

**1. Gruppe:** Wirkstoffe, für die eine Umweltrelevanz als wahrscheinlich angesehen werden kann

Für die in diese Gruppe eingeteilten Wirkstoffe sind mindestens zwei der in 1.4 genannten Umweltrelevanzkriterien erfüllt. Dabei enthält diese Gruppe sowohl Stoffe, für die keine ökotoxikologischen Wirkungswerte verfügbar waren (in Tab. 8 mit <sup>g</sup> gekennzeichnet) als auch solche Stoffe, für die nach dem PEC : PNEC-Konzept zwar rein wirkungsseitig

keine Umweltrelevanz ermittelt werden konnte, die jedoch ebenfalls mindestens zwei Kriterien nach 1.4 erfüllen (in Tab. 8 mit <sup>h</sup> gekennzeichnet).

**2. Gruppe:** Wirkstoffe, für die es derzeit wenig oder keine Hinweise für eine ökotoxikologische Relevanz gibt

**3. Gruppe:** Wirkstoffe, für die mangels verfügbarer Daten zum Umweltverhalten eine Prognose der Umweltrelevanz derzeit nicht möglich ist

Bisher konnte für keinen der bewerteten Stoffe eine Halbwertszeit von mehr als 2 Monaten im Oberflächenwasser (Kriterium b) ermittelt werden, wobei jedoch für viele Arzneimittelwirkstoffe keine entsprechenden Halbwertszeiten verfügbar waren.

Inwieweit Daten aus QSAR-Rechnungen bei der Abschätzung des Umweltverhaltens verwendet werden können, soll nachfolgend kurz am Beispiel der berechneten minimalen Fischtoxizitäten (durch Vergleich mit experimentell bestimmten Werten, siehe **Tabelle 9**) gezeigt werden.

**Tabelle 9:** Vergleich von experimentell ermittelten Fischtoxizitäten mit den nach der Könemann-Gleichung berechneten minimalen Fischtoxizitäten (alle Angaben als LC<sub>50</sub> in mg/l)

Wirkstoff	log K <sub>ow</sub> berechnet	LC <sub>50</sub> experimentell ermittelt	LC <sub>50</sub> nach der Könemann-Gleichung berechnet
Propyphenazon	1,7	<b>220-550</b> (Test nach OECD 203 am <i>Zebrabärbling</i> ) [42]	<b>564</b>
Clofibrinsäure	3,1	<b>86</b> (Sterblichkeit Fischembryonen, Test nach Schulte und Nagel) [1]	<b>53,1</b>
Benzalkoniumchlorid	3,4	<b>5,2</b> ( <i>Leuciscus idus</i> ) [15]	<b>27,6</b>
Laurylpropylendiamin	4,8	<b>0,1-0,35</b> ( <i>Zebrabärbling</i> , 96h) [36]	<b>1,2</b>
Ibuprofen	3,7	<b>173</b> ( <i>Lepomis machrochirus</i> , 96 h) [21]	<b>8,5</b>
Naproxen	3,0	<b>560</b> ( <i>Lepomis machrochirus</i> , 96 h) [27]	<b>45</b>
Paracetamol	0,4	<b>378</b> (Sterblichkeit Fischembryonen, Test nach Schulte und Nagel) [1]	<b>5208</b>
Pentoxifyllin	0,3	<b>100-220</b> ( <i>Zebrabärbling</i> , Test nach OECD 203, 96 h) [40]	<b>10 000</b>



Ein Vergleich der mit der Könemann-Gleichung ermittelten Mindestfischtoxizitäten mit den der Literatur zu entnehmenden, experimentell ermittelten  $LC_{50}$ -Werten liefert ein insgesamt heterogenes Bild: Für einige Wirkstoffe mit mittlerem bis hohem  $\log K_{ow}$ , wie z.B. für Clofibrinsäure, Propyphenazon oder für Benzalkoniumchlorid und Laurylpropylendiamin erhält man eine relativ gute Übereinstimmung (Differenz < Faktor 5). Für eine weitere Substanzgruppe mit hohem  $\log K_{ow}$  (wie z.B. Naproxen oder Ibuprofen) ist die mittels QSAR berechnete Mindestfischtoxizität deutlich höher als die bisher experimentell ermittelte. Mögliche Gründe hierfür könnten in unterschiedlichen Prüfbedingungen bzw. in Variationen der Sensitivität sowie der metabolischen Kapazität der Testorganismen zu finden sein. Für eine dritte Wirkstoffgruppe (hier beispielhaft durch Paracetamol und Pentoxifyllin vertreten) sind die experimentell ermittelten  $LC_{50}$ -Werte deutlich geringer als die berechneten. Dieser Sachverhalt weist auf das Vorhandensein spezifischer Toxizitätsmechanismen hin, für welche die Könemann-Gleichung (abgesehen von Spezies-Unterschieden) erwartungsgemäß eine Unterschätzung der aquatischen Toxizität liefert. Zugleich verfügen diese Wirkstoffe über eine geringere Lipophilie, was an den  $\log K_{ow}$ -Werten erkennbar ist.

### 3.4 Analysenempfehlungen

Gemäß der in 1.5. vorgenommenen Einteilung ergeben sich hinsichtlich der Stoffanalytik in Brandenburger Oberflächengewässern folgende Prioritäten:

**Priorität A** mit der Empfehlung zur Routineanalytik für die Antibiotika Ciprofloxacin-HCl und Clarithromycin, das Antiepileptikum Carbamazepin, die Desinfektionsmittelwirkstoffe Benzalkoniumchlorid, Cocospropylendiaminguaniacetat, Glucoprotamin, Laurylpropylendiamin und Polyvidon-Iod, das Sexualhormon Ethinylestradiol, das Antidiabetikum Metformin-HCl sowie für den Lipidsenkermetaboliten Clofibrinsäure.

**Priorität B** mit der Empfehlung der Analytik an ausgewählten Messstellen (z.B. hoher Abwasseranteil) für die in Tabelle 8 in Gruppe 1 erwähnten Stoffe.

**Priorität C** mit der Analysenempfehlung für erweiterte Messprogramme an wenigen Messstellen in größerem Zeitraster für die in Tabelle 8 in Gruppe 3 erwähnten Stoffe.

**Priorität 0** für alle betrachteten Stoffe außerhalb der Prioritäten A bis C.

## 4 Ausblick

Den Autoren ist durchaus bewusst, dass nicht zuletzt wegen des im Vergleich zu Industriechemikalien oder Pflanzenschutzmitteln bei Arzneimittelwirkstoffen spärlichen Vorhandenseins valider Wirkdaten eine umfassende Abschätzung des Umweltgefährdungspotentials in vergleichbarer Qualität derzeit nicht möglich ist. So ist zu bedenken, dass die aus den ökotoxikologischen Standardtestverfahren (meist Akuttests) gewonnenen Daten chronische Effekte nicht berücksichtigen und somit das ökosystemare Umweltgefährdungspotential möglicherweise unterschätzt wird [1]. Ferner muss das Problem der Kombinationswirkungen verschiedener, in der aquatischen Umwelt nebeneinander existierender Wirkstoffe berücksichtigt werden [57].

Trotz der genannten vielfältigen Einschränkungen erscheint es nach unserer Einschätzung nicht nur gerechtfertigt son-

dern auch notwendig, eine erste und orientierende Bewertung von möglichen arzneimittelbedingten Risiken für aquatische Ökosysteme vorzunehmen, auch wenn uns bewusst ist, dass diese Bewertung zunächst tendenziellen Charakter hat und im Zuge zu erwartender und zu fordernder neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fort- und möglicherweise auch umgeschrieben werden wird.

Eine Möglichkeit dazu bietet der nach Abfassung dieser Arbeit veröffentlichte und seit Juli 2003 in der Kommentierungsphase befindliche überarbeitete Entwurf des EMEA-Leitfadens [55]. In diesem wird die Bewertung der Exposition in zwei Phasen, zunächst als worst-case-Szenario und bei Überschreitung des Triggerwertes von  $0,01 \mu\text{g/l}$  nach einem verfeinerten Verfahren unter Berücksichtigung einer genaueren Marktanalyse sowie des Umweltverhaltens und des Metabolismus des Wirkstoffes durchgeführt. Ein Vergleich der nach den PEC-Formeln des alten und des neuen EMEA-Leitfadens berechneten PEC worst case zeigt nicht zwangsläufig unterschiedliche Ergebnisse. Wir haben stichprobenartig die PEC für Metoprolol, Paracetamol und Ibuprofen nach der alten und der neuen Formel auf der Basis der in den Fachinformationen genannten maximalen Tagesdosen bzw. der Verkaufszahlen für 2001 in Deutschland (Quelle: IMS/UBA [58]) verglichen. Resultat alte PEC vs. neue PEC: Metoprolol:  $2,0 \mu\text{g/l}$  vs.  $2,25 \mu\text{g/l}$ ; Paracetamol:  $13,7 \mu\text{g/l}$  vs.  $17,5 \mu\text{g/l}$ ; Ibuprofen:  $7,63 \mu\text{g/l}$  vs.  $12 \mu\text{g/l}$ . Bezüglich der Wirkungsanalyse werden zur Ableitung der PNEC in Abhängigkeit vom Vorhandensein chronischer Testdaten Sicherheitsfaktoren zwischen 10 und 1000 vorgeschlagen. Eine PNEC für Mikroorganismen wird dabei separat abgeleitet. Ferner gibt es auch Vorschläge für ein Risk-Assessment für den terrestrischen Bereich. Eine interessante Aufgabe könnte u.E. nun darin bestehen, die in dieser Arbeit diskutierten Wirkstoffe bei Vorhandensein entsprechender Effektdaten nach der Methodik des neuen EMEA-Leitfadens zu bewerten und die mit beiden Methoden erhaltenen Ergebnisse zu vergleichen.

**Danksagung.** Besonders gedankt sei allen pharmazeutischen Unternehmen, deren namentliche Aufzählung an dieser Stelle den Rahmen sprengen würde, für ihr Interesse an dieser Problematik und für die engagierte Unterstützung bei der Beschaffung von Stoffdaten in Form von Sicherheitsdatenblättern, Fachinformationen und anderer Literatur, welche zu großen Teilen die Datenbasis zur Beurteilung der Ökotoxizität bildeten. Für die Mitarbeit bei der Gewinnung der QSAR-Daten danken wir Herrn Ralf-Uwe Ebert und Herrn Dr. Ralph Kühne.

## Literatur

- [1] Ternes Th, Hirsch R, Stumpf M, Eggert T, Schuppert B, Haberer K (1999): Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt. Abschlussbericht des ESWE-Institutes für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH zum Forschungsvorhaben 02WU9567/3 des BMBF 234 S.
- [2] Heberer Th, Stan HJ (1997): Determination of clofibrin acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water. *Inter J Environ Anal Chem* 67, 113–124
- [3] Heberer Th, Schmidt-Bäumler K, Stan HJ (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 Groundwater. *Acta hydrochim hydrobiol* 26 (5) 272–278
- [4] Kratz W, Abbas B, Linke I (2000): Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt. *UWSF – Z Umweltchem Ökotox* 12 (6) 343–349
- [5] Abbas B, Kratz W (2000): Humanarzneimittel in der Umwelt. Erhebung von Humanarzneimittelmengen im Land Brandenburg 1999. Studien und Tagungsberichte Band 25. Hrsg.: Landesumweltamt Brandenburg

- [6] Abbas B, Linke I, Kratz W (2001): Erhebung des Verbrauchs von Arzneimitteln im Land Brandenburg. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 13 (4) 197–203
- [7] [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)
- [8] BLAC (2001): Hrsg.: Bund-Länderausschuss für Chemikaliensicherheit. Untersuchungsprogramm Arzneimittel in der Umwelt. unveröffentlicht. 170 S.
- [9] Fuhrmann B (1999): Vergleichende Untersuchung von Oberflächenwässern in Athen und Berlin auf Arzneimittelrückstände aus kommunalen Kläranlagen. Diplomarbeit. Institut für Lebensmittelchemie der TU Berlin, 77 S.
- [10] EMEA (2001): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Discussion Paper on Environmental Risk Assessment of non-genetically modified Organism (non-GMO) containing Medicinal Products for Human Use. London. 13 pp
- [11] Breitkopf C, Kühne R, Schüürmann G (2000): Dependence of Multimedia Level-III Partitioning and Residence Times of Compounds on Physicochemical Properties and System Parameters of Water-Rich and Water-Poor Environments. Environ Toxicol Chem 19, 1430–1440
- [12] Schüürmann G (2001): Stoffeigenschaften zu 57 Arzneimittel-Inhaltsstoffen. Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Sektion Chemische Ökotoxikologie. Schriftliche Mitteilungen vom 18.09.2001 und 12.12.2001, unveröffentlicht
- [13] Schüürmann G, Marsmann M (1991): QSAR-Modelle – Interpretation und Prognose der Biokonzentration und aquatischen Toxizität. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 3 (1) 42–47
- [14] <http://www.chem.unep.ch/pops/newlayout/negotiations.htm>
- [15] Gartiser S, Stiene G, Hartmann A, Zipperle J (1999): Umweltverträgliche Desinfektionsmittel in Krankenhausabwässern. Hydrotex GmbH Freiburg im Auftrag des Umweltbundesamtes. FKZ 29727526, 106 S.
- [16] Möhle E, Kempster C, Kern A, Metzger JW (1999): Untersuchungen zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Electrospray-Massenspektrometrie. Acta hydrochim hydrobiol 27 (6) 430–436
- [17] Merck KgaA Darmstadt (2000): Sicherheitsdatenblatt Acetylsalicylsäure
- [18] Bayer AG (2001): Sicherheitsdatenblatt Ciprofloxacin-Hydrochlorid
- [19] Lonza AG Basel (1997): Sicherheitsdatenblatt Lonzacab 12.100
- [20] Dr. Theodor Schuchardt & Co. (1999): Sicherheitsdatenblatt Glutarialdehyd (25%-ige Lösung zur Synthese)
- [21] Halling-Sørensen B, Nielsen Nors S, Lansky PF, Ingerselv F, Holten Lützhøft HC, Jørgensen SE (1997): Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment – A Review. Hrsg: The Royal Danish School of Pharmacy 357–391
- [22] Nycomed Amersham Buchler GmbH & Co. KG (2001): Umweltdatenblatt Visipaque® Iodixanol
- [23] Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Holten Lützhøft HC, Halling-Sørensen B (2000): Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. Chemosphere 40, 783–793
- [24] Bayer AG (1999): Sicherheitsdatenblatt Acarbose 050192/09, 1999
- [25] ASTA Medica AG (2001): Sicherheitsdatenblatt Cyclophosphamid
- [26] BIOCHEMIE Ges.m.b.H., Kundl (1999): Sicherheitsdatenblatt Diclofenac-Natrium
- [27] Kümmerer K (Hrsg.) (2001): Pharmaceuticals in the Environment – Fate, Effects and Risks. Springer Verlag Berlin, 265 pp
- [28] Schecker J, Al-Ahmad A, Bauer M, Zellmann H, Kümmerer K (1998): Elimination des Zytostatikums Ifosamid während der simulierten Zersetzung von Hausmüll im Labormaßstab. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 10 (6) 339–344
- [29] Astra Zeneca GmbH (2000): Sicherheitsdatenblatt Lidocaine Hydrochloride
- [30] Bayer AG (2001): Sicherheitsdatenblatt Baypen p.i./Mezlocillin
- [31] Rippen G (Hrsg.) (1990): Handbuch Umweltchemikalien. Stoffdaten-Prüfverfahren-Vorschriften. ecomed verlag Landsberg – Loseblatt-Ausgabe, 3. Auflage 1990, Bd. 4–8
- [32] Astra Zeneca GmbH (2000): Sicherheitsdatenblatt Prilocaine Hydrochloride
- [33] Knoll GmbH Ludwigshafen (1997): Sicherheitsdatenblatt Verapamil-HCl
- [34] Hanisch B, Abbas B, Kratz W (2002): Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte Band 39. Hrsg.: Landesumweltamt Brandenburg
- [35] Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH (1999): Sicherheitsdatenblatt Furosemid
- [36] Clariant GmbH Frankfurt / M. (2000): Sicherheitsdatenblatt Genamin LAP 100 D
- [37] Höchst Marion Roussel (1999): Sicherheitsdatenblatt Metamizol-Na Monohydrat
- [38] Merck Lipha (1997): Material Safety Data Sheet Metforminhydrochlorid
- [39] Schering AG Berlin (2000): Sicherheitsdatenblatt Norethisteron
- [40] Aventis Pharma (2000): Sicherheitsdatenblatt Pentoxifyllin
- [41] BASF AG (2001): Sicherheitsdatenblatt PVP-Iod
- [42] Hoechst Marion Roussel (1999): Sicherheitsdatenblatt Propyphenazon. Version 1.1, 1999
- [43] Alexy R, Kämpel T, Kümmerer K (2001): Effekte von Antibiotika auf das Bakterienwachstum in der Umwelt. (SETAC-Tagung Berlin 10.09.2001), Abstractband
- [44] Dr. Schuhmacher GmbH (1995): Sicherheitsdatenblatt Cocospolylen-1,5-bis-guanidiniumacetat
- [45] Merck Lipha s.a. France (1997): Safety Data Sheet, Naftidrofuryl Oxalate, Edition Nr. 2
- [46] Kraemer & Martin Pharma Handels GmbH (1998): Sicherheitsdatenblatt Phenazon
- [47] Hoechst Marion Roussel (1999): Roxithromycin. Safety Data Sheet
- [48] Allner B, Bergholz A, Möller M, Stahlschmidt-Allner P, Wegener G (1998): Wirkungen umweltrelevanter synthetischer Östrogene auf Fische. Fachtagung 'Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?' 04. Juni 1998 Wiesbaden. Hessische Landesanstalt für Umwelt
- [49] Braunbeck Th, Islinger M, Koerr S, Pawlowski S, Bieberstein U, Hollert H, Siebert I, Uhde Th, Wetterauer B (2001): Endocrine disrupters in fish and fish cells – in vitro versus in vivo testing strategies. Universität Heidelberg. Second Status Seminar endocrine disrupters. 02.–04.04.2001 Berlin. Proceedings 89–92
- [50] Schäfers Ch, Wenzel A, Schmitz A, Böhmer W (2001): Effects of xenoestrogens on the life cycle of fish. Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie IUCT. Second Status Seminar endocrine disrupters. 02.–04.04.2001 Berlin. Proceedings, 97–98
- [51] Derksen JGM, van Eijnatten GM, Lahr J, van der Linde P, Kroon AGM (2002): Environmental effects of human pharmaceuticals – The presence and risks, Publishers: Association of River Waterworks RIWA, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment-RIZA, RIZA report 2001.051
- [52] Länge R, Hutchinson ThH, Croudace ChP, Siegmund F, Schweinfurth H, Hampe P, Panter GH, Sumpter JP (2001): Effects of the synthetic estrogen 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol on the life-cycle of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Environ Toxicol Chem (20) 6, 1216–1227
- [53] Webb SF (2001): A data-based Perspective on the Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals I- Collation of Available Ecotoxicity Data, enthalten in: Kümmerer K (Hrsg.) (2001): Pharmaceuticals in the Environment – Fate, Effects and Risks. Springer Verlag Berlin, 265 pp
- [54] Römbke J, Knacker T, Teichmann H (2001): Ecotoxicological Evaluation of Pharmaceuticals, enthalten in: Kümmerer K (Hrsg.) (2001): Pharmaceuticals in the Environment – Fate, Effects and Risks. Springer Verlag Berlin, 265 pp
- [55] EMEA (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 11 June 2003, 19 pp
- [56] Ferrari B, Paxeus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garrii J (2003): Ecotoxicological impact of Pharmaceuticals found in treated waste waters: study of carbamazepine, clofibric acid and diclofenac. Ecotox Environ Saf 55, 359–370
- [57] Cleuvers M (2002): Aquatische Ökotoxikologie ausgewählter Arzneimittel. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 14 (2) 85–89
- [58] IMS/UBA (2002): IMS Health chemical country profile 2002/UBA Forschungsvorhaben FKZ 200 67 401

Eingereicht: 17. April 2003

Akzeptiert: 31. Dezember 2003

OnlineFirst: 09. Februar 2004