

## Bewertung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen

Axel Bergmann · Reinhard Fohrmann · Annegret Hembrock-Heger

Erhalten: 22. 2. 2008 / Akzeptiert: 21. 4. 2008 / Online veröffentlicht: 29. Mai 2008  
© Springer-Verlag 2008

**Zusammenfassung** *Ziel* Das Ziel dieser Arbeit war es, zu ermitteln, welche Human- und Veterinärarzneistoffe aufgrund ihrer in die Umwelt eingetragenen Mengen sowie ihrer Wirkung und ihres Verhaltens in der Umwelt als umweltrelevant bewertet werden, welcher Kenntnisstand zu den als umweltrelevant beurteilten Wirkstoffen vorliegt und für welche Stoffe sich ein Handlungsbedarf für weitergehende Untersuchungen ergibt.

*Methoden* Es wurde eine zweistufige Methodik entwickelt, mit welcher auf der Grundlage der Kriterien Verkaufsmenge, Konzentrationen, Wirkungen und Verhalten in der Umwelt zunächst die potenziell umweltrelevanten Arzneistoffe aus der Human- und Veterinärmedizin identifiziert wurden. Diese wurden in einem zweiten Schritt einer detaillierten Einzelstoffbewertung unterzogen, in der auf der Grundlage von vorliegenden Literaturangaben zu Metabolismus, Vorkommen, Verhalten und Wirkungen die tatsächliche Umweltrelevanz der Arzneistoffe beurteilt wurde.

*Ergebnisse* Von ca. 2.700 zugelassenen Humanarzneistoffen wurden 29 Wirkstoffe, von den Veterinärarzneistoffen sieben Wirkstoffe und drei Wirkstoffgruppen zunächst als potenziell umweltrelevant identifiziert. Die im zweiten Schritt durchgeführte detaillierte Bewertung ergab für die Humanarzneistoffe, dass neun Einzelstoffe und zwei Substanzgruppen hinsichtlich ihres Umweltverhaltens und sieben Einzel-

stoffe aufgrund ihrer ökotoxikologischen Wirkungen als eindeutig umweltrelevant eingestuft werden müssen. Insgesamt sechs von sieben Veterinärarzneistoffen sowie die drei Wirkstoffgruppen konnten hinsichtlich ihres Umweltverhaltens, aber lediglich drei Wirkstoffe aufgrund ihrer Umweltwirkungen als umweltrelevant bewertet werden.

*Diskussion* Mithilfe der gewählten Methodik konnte das sehr umfangreiche Arzneistoffspektrum auf eine Größenordnung reduziert werden, die eine detaillierte Bewertung erst ermöglichte. Die Abschätzung sowohl der potenziellen als auch der tatsächlichen Umweltrelevanz mittels der festgelegten Kriterien setzt aber voraus, dass zu den einzelnen Wirkstoffen entsprechende Untersuchungen in den Umweltmedien sowie zu ihren Wirkungen und ihrem Verhalten durchgeführt und in der Literatur publiziert wurden.

*Schlussfolgerungen* Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung haben gezeigt, dass die vorgestellte Methode für eine umfassende Bewertung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen geeignet ist. Eine vollständige Erfassung und Bewertung aller Risikopotenziale scheitert jedoch an der Vielzahl der zu berücksichtigenden Stoffe sowie an einer häufig zu schlechten Datenbasis. Generell lässt sich festhalten, dass sowohl hinsichtlich der einzelnen Wirkstoffe als auch der Wirkstoffgruppen z. T. noch erhebliche Kenntnislücken für eine abschließende Bewertung bestehen.

*Empfehlungen* Zur abschließenden, umfassenden Bewertung der Umweltrelevanz sind für eine Reihe von Wirkstoffen weitere Untersuchungen erforderlich. Forschungsbedarf besteht vor allem bei der Beschreibung der Prozesse, denen Arzneistoffe im Wasser und in Böden unterworfen sind. Darüber hinaus fehlen für eine Reihe von Humanarzneistoffen Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkungen auf Organismen verschiedener Trophiestufen. Weder zu den Metaboliten von Human- und Veterinärarzneistoffen noch zu Stoffgemischen liegen in der Literatur

---

Axel Bergmann (✉), Reinhard Fohrmann  
IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasserforschung gemeinnützige GmbH  
Moritzstraße 26, 45476 Mülheim a. d. Ruhr, Deutschland  
E-Mail: a.bergmann@iww-online.de

Annegret Hembrock-Heger  
Landesamt für Natur  
Umwelt und Verbraucherschutz NRW  
Leibnizstraße 10, 45659 Recklinghausen, Deutschland

hinreichende Daten vor, um deren Verhalten in der Umwelt abzuschätzen.

**Schlüsselwörter** Arzneistoffe · Boden · Grundwasser · Humanarzneistoffe · Oberflächenwasser · Ökologische Bewertung · Trinkwasser · Umweltverhalten · Umweltwirkungen · Veterinärarzneistoffe

### Assessment of the ecological relevance of pharmaceuticals – results of a literature review

**Abstract** *Aim* The aim of this work was to investigate, which human and veterinary pharmaceuticals are of high ecological relevance due to the input into the environment as well as with regard to the effects and behaviour in the environment. Furthermore, the state of knowledge concerning the ecologically relevant substances and the need of research was evaluated.

*Methods* A two-step approach considering the criteria quantity of sold pharmaceuticals, concentrations, effects and fate in the environment was developed to identify the pharmaceuticals of potential ecological relevance. In a second step the identified individual substances and groups of substances were considered in more detail concerning metabolism, environmental behaviour and ecological effects.

*Results* In a first step 29 out of approximate 2,700 licensed human pharmaceuticals and seven substances as well as three substance groups used in veterinary medicine were identified as potentially ecologically relevant. The detailed assessment in a second step lead to the conclusion, that of the human pharmaceuticals 9 substances as well as two substance groups concerning the environmental behaviour and seven substances concerning the effects are of high environmental relevance. Concerning the environmental behaviour six out of seven veterinary pharmaceuticals as well as three substance groups and only three substances concerning the ecological effects were classified as relevant for the environment.

*Discussion* By means of the presented method it was possible to limit the scope of a wide spectrum of pharmaceuticals, so that a detailed assessment of only relevant active agents was possible. Nevertheless, it is a precondition that investigations concerning the occurrence, fate and effects of the individual compounds in the environment have been already carried out and published in the literature.

*Conclusions* The method is suitable for a comprehensive assessment of the ecological relevance of pharmaceuticals, but for a lot of human and veterinary pharmaceuticals the data available in the literature are insufficient.

*Recommendations* For a final extensive assessment of the environmental relevance for some of the human and veterinary pharmaceuticals more studies are necessary. Especially data concerning the environmental behaviour in water

and soils, data from long-term-studies for the assessment of ecological effects and data concerning metabolites and mixtures of pharmaceutical compounds are lacking.

**Keywords** Drinking water · Ecological assessment · Ecological effects · Ecological fate · Groundwater · Human pharmaceuticals · Pharmaceuticals · Soil · Surface water · Veterinary pharmaceuticals

### 1 Einleitung

In Deutschland waren in den vergangenen Jahren etwa 2.700 Wirkstoffe in der Humanmedizin zugelassen (Umweltbundesamt 2003). Viele Wirkstoffe werden regelmäßig in Abwässern, Oberflächengewässern oder, bei Veterinärarzneimitteln, in Wirtschaftsdüngern und Bodenproben nachgewiesen. In den 1970er Jahren wurden zum ersten Mal Ergebnisse aus Untersuchungen zum Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen in die Umwelt veröffentlicht. Jedoch wurden erst 1994 mit dem Nachweis der Clofibrinsäure in Berliner Oberflächengewässern die Forschungsaktivitäten intensiviert (Stan et al. 1994). Einige dieser Wirkstoffe zeichnen sich durch eine außerordentliche Persistenz aus; sie sind mittlerweile als ubiquitär anzusehen. Die Bewertung des Umweltrisikos ist meistens schwierig, da die Wirkstoffkonzentrationen in den Umweltmedien oft sehr niedrig sind und nicht genügend Daten über Wirkungen vorliegen. Insbesondere fehlen in vielen Fällen Daten aus ökotoxikologischen Tests zu chronischen Wirkungen. Der Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) hat in seiner aktuellen Stellungnahme von April 2007 festgestellt, dass in Bezug auf den diffusen Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen in die Umwelt weiterhin Handlungsbedarf besteht (SRU 2007). Die wesentlichen Ergebnisse dieser Stellungnahme wurden von Salomon (2007) zusammengefasst und publiziert. Arzneimittelwirkstoffe, die in vergleichsweise geringen Mengen eingesetzt werden, beispielsweise Hormone wie 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, sind in der Stoffrisikobewertung ebenfalls von Bedeutung. Zwar ist der Jahresverbrauch von 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol in Deutschland mit ca. 50 kg verglichen mit anderen Wirkstoffen sehr gering, das Hormon weist jedoch ein sehr hohes östrogenes Potenzial auf. So werden Effekte bei aquatischen Organismen nach einer chronischen Exposition schon bei sehr geringen Konzentrationen nachgewiesen (Nash et al. 2004; Schulte-Oehlmann et al. 2004).

### 2 Ziel der Literaturstudie

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu ermitteln, welche Human- und Veterinärarzneimittelwirkstoffe aufgrund ihrer in die Umwelt eingetragenen Mengen sowie ihrer Wirkung und

ihres Verhaltens in der Umwelt als umweltrelevant bewertet werden, welcher Kenntnisstand zu den als umweltrelevant beurteilten Wirkstoffen vorliegt und für welche Stoffe sich ein Handlungsbedarf für weitergehende Untersuchungen ergibt.

### 3 Methode und Datengrundlage

Die Identifizierung der potenziell umweltrelevanten Wirkstoffe stützte sich auf

- die Mengen der in die Umwelt eingetragenen Arzneistoffe (Verkaufsmengen),
- die gemessenen Konzentrationen und Gehalte in den Umweltmedien,
- die Wirkungen der Stoffe auf Organismen und
- das Umweltverhalten, insbesondere das Abbau- und Verlagerungsverhalten, in den Umweltmedien.

Dabei wurden für die Erstbewertung der Umweltrelevanz die in der Tabelle 1 aufgeführten Kriterien gewählt. In einem zweiten Schritt wurden die als potenziell umweltrelevant klassifizierten Wirkstoffe einer detaillierten Einzelstoffbetrachtung unterzogen, in der auf der Grundlage von vorliegenden Literaturangaben zu Metabolismus, Vorkommen, Verhalten und Wirkungen die tatsächliche Umweltrelevanz der Arzneistoffe beurteilt wurde (Abschn. 4.2). Die Studie wurde im September 2006 beendet, sodass Literatur bis zum Jahr 2006 berücksichtigt wurde.

#### 3.1 Verkaufsmenge

Die Mengen der in Deutschland in der Humanmedizin eingesetzten Arzneistoffe wurden erstmals umfassend in dem Forschungsvorhaben „Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG“ erhoben. Diese vom Umweltbundesamt veröffentlichten Mengendaten beruhen auf durch die Firma Intercontinental Marketing Services Health AG (IMS Health AG 2002) erhobenen Verkaufszahlen sowie auf Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) (Umweltbundesamt 2003) zu den Verschreibungen.

Um umweltrelevante Wirkstoffe zu identifizieren, stütze sich das Umweltbundesamt (2003) zunächst auf die Vorgaben der EMEA (2001) zur Abschätzung des Umweltrisikos. Außerdem wurden nur Wirkstoffe berücksichtigt, die in einer Menge von mehr als 5.000 kg/a verkauft wurden. Nach Ausschluss von z. B. Naturstoffen, Enzymen und Mineralien verblieben von 2.754 im Jahre 1999 verkauften Arzneistoffen noch 111 Wirkstoffe – diese Liste diente für diese Studie zunächst als Ausgangspunkt. Da auch Arzneimittel, die in wesentlich geringeren Mengen angewendet werden, ebenfalls umweltrelevant sein können, wurde die Liste erweitert. Dies betrifft insbesondere hochwirksame Arznei-

**Tabelle 1** Kriterien zur Erstbewertung der Umweltrelevanz von Human- und Veterinärarzneistoffen

Kriterium	Wert	Bemerkung
<b>Verkaufsmenge</b>		
Humanarzneimittel	> 10.000 kg/a	
Veterinärarzneimittel	> 1.000 kg/a	
<b>Umweltkonzentrationen und Umweltgehalte</b>		
Oberflächengewässer	> 0,01 µg/l	Mindestens ein Kriterium
Grundwasser	Positivbefund	muss erfüllt sein
Trinkwasser	Positivbefund	
Böden	> 100 µg/kg	
Wirtschaftsdünger	> 100 µg/kg	
<b>Umweltwirkungen</b>		
	PEC/PNEC-Verhältnis > 1	Effektkonzentration des empfindlichsten Testorganismus, maximale Umweltkonzentration, Unsicherheitsfaktor 1.000
<b>Umweltverhalten</b>		
Biologische Abbaubarkeit	< 10 %	Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein
Halbwertszeit in Böden	> 60 d	

mittelwirkstoffe wie Hormone und Zytostatika, deren jährliche Verkaufsmengen im Kilogramm-Bereich liegen. Die modifizierte Liste, die als Grundlage für die Datensammlung genutzt wurde, enthält schließlich 138 Stoffe, von denen insgesamt 66 Wirkstoffe in einer Menge von mehr als 10.000 kg/a verkauft und deshalb als potenziell umweltrelevant eingestuft wurden.

Im Unterschied zu Humanarzneimitteln ist die Erhebung von Verbrauchsdaten für Veterinärarzneimittel in Deutschland deutlich schwieriger. Daher wurden zunächst Daten aus der Region Weser/Ems verwendet (Winckler und Grafe 2000). Als Auswahlkriterium für die potenziell umweltrelevanten Veterinärarzneistoffe wurden die in der von Winckler und Grafe (2000) erstellten Studie ermittelten Absatzmengen herangezogen und als Schwellenwert eine Grenze von 1.000 kg/a festgelegt. Danach sind die Wirkstoffgruppen der Tetracycline (Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin), der Sulfonamide (z. B. Sulfadiazin, Sulfadimidin), der Aminoglykoside (z. B. Neomycin) sowie  $\beta$ -Lactame und Polymyxine sowie Cholinchlorid aufgrund ihrer verwendeten Menge als potenziell umweltrelevant zu betrachten. Zum Vergleich wurden die Absatzmengen aus 14 Landkreisen in Brandenburg herangezogen (Linke und Kratz 2001).

#### 3.2 Umweltkonzentrationen und Umweltgehalte

##### 3.2.1 Oberflächengewässer

In Deutschland wurden insgesamt 56 Human- und elf Veterinärarzneistoffe in Oberflächengewässern nachgewiesen.

**Tabelle 2** Nachweis von Wirkstoffen mit Konzentrationen >0,01 µg/l in Oberflächengewässern und mit Gehalten >100 µg/kg in Wirtschaftsdüngern sowie Positivbefunde im Grund- und Trinkwasser

	Oberflächenwasser		Grundwasser		Trinkwasser		Wirtschaftsdünger	
	Konzentr. <sup>d</sup> [µg/l]	Maximum <sup>e</sup> [µg/l]	Konzentr. <sup>d</sup> [µg/l]	Maximum <sup>e</sup> [µg/l]	Konzentr. <sup>d</sup> [µg/l]	Maximum <sup>e</sup> [µg/l]	Konzentr. <sup>d</sup> [µg/kg TS]	Maximum <sup>e</sup> [µg/kg TS]
<b>Humanarzneistoffe</b>								
Acetylsalicylsäure	>0,1	0,34 <sup>2,3</sup>	–	–	–	–	–	–
Atenolol	>0,01	0,22 <sup>1,21</sup>	–	–	–	–	–	–
Bezafibrat	>0,1	3,1 <sup>2,3</sup>	>0,1	1,2 <sup>13</sup>	>0,001	0,027 <sup>26,27</sup>	–	–
Bisoprolol	>0,01	2,9 <sup>2,3</sup>	>0,01	0,11 <sup>9</sup>	–	–	–	–
Carbamazepin	>0,1	6,1 <sup>1</sup>	>0,01	0,9 <sup>21,22</sup>	>0,01	0,03 <sup>20</sup>	–	–
Clenbuterol	>0,01	0,11 <sup>1,4</sup>	–	–	–	–	–	–
Clofibrinsäure	>0,1	1,1 <sup>1</sup>	>0,01	7,3 <sup>13</sup>	>0,01	0,27 <sup>14,24</sup>	–	–
Cyclophosphamid	>0,01	0,1 <sup>1,4,9</sup>	–	–	>0,001	0,008 <sup>28</sup>	–	–
Diatrizoat	>1	15,8 <sup>1</sup>	>0,1	0,63 <sup>18</sup>	>0,01	0,085 <sup>20</sup>	–	–
Diazepam	>0,01	0,14 <sup>21</sup>	–	–	>0,01	0,01 <sup>10,25</sup>	–	–
Diclofenac	>0,1	2,0 <sup>2</sup>	>0,1	3,4 <sup>19</sup>	>0,001	0,006 <sup>26</sup>	–	–
Erythromycin	>0,01	1,7 <sup>3,13,14</sup>	>0,01	0,049 <sup>21</sup>	–	–	–	–
Estradiol	–	–	>0,0001	0,001 <sup>13</sup>	>0,0001	0,0009 <sup>13</sup>	–	–
Ethinylestradiol	–	–	>0,0001	0,023 <sup>13</sup>	>0,0001	0,023 <sup>13</sup>	–	–
Fenofibrat	>0,01	0,28 <sup>2,3</sup>	>0,01	0,53 <sup>19</sup>	>0,01	0,21 <sup>13</sup>	–	–
Gemfibrozil	>0,01	0,51 <sup>2</sup>	>0,01	0,34 <sup>13</sup>	–	–	–	–
Ibuprofen	>0,01	1,5 <sup>1</sup>	>0,1	0,51 <sup>19</sup>	>0,001	0,003 <sup>26,23</sup>	–	–
Ifosfamid	>0,1	0,18 <sup>1,4</sup>	–	–	–	–	–	–
Indometacin	>0,01	0,7 <sup>13</sup>	>0,01	0,23 <sup>13</sup>	–	–	–	–
Iohexol	>0,1	1,5 <sup>5</sup>	–	–	>0,01	0,034 <sup>18</sup>	–	–
Iomeprol	>0,1	0,89 <sup>3,6</sup>	>0,1	0,16 <sup>9</sup>	–	–	–	–
Iopamidol	>0,1	2,8 <sup>6</sup>	>0,1	2,4 <sup>6,20</sup>	>0,01	0,079 <sup>20</sup>	–	–
Iopromid	>0,1	8,5 <sup>5</sup>	>0,01	0,22 <sup>18</sup>	>0,01	0,086 <sup>20</sup>	–	–
Ketoprofen	>0,01	0,61 <sup>1</sup>	>0,01	0,05 <sup>19</sup>	–	–	–	–
Metoprolol	>0,1	2,2 <sup>2,3</sup>	>0,01	0,11 <sup>22</sup>	–	–	–	–
Naproxen	>0,01	0,99 <sup>24</sup>	–	–	–	–	–	–
Paracetamol	>0,1	3,59 <sup>16</sup>	–	–	–	–	–	–
Pentoxifyllin	>0,01	0,62 <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–
Phenazon	>0,1	0,95 <sup>2,3</sup>	>0,01	1,25 <sup>11</sup>	>0,01	0,05 <sup>20</sup>	–	–
Phenytoin	>0,01	0,02 <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–
Primidon	>0,1	0,56 <sup>8</sup>	–	–	–	–	–	–
Propranolol	>0,01	0,59 <sup>2,3</sup>	–	–	–	–	–	–
Propyphenazon	>0,01	0,31 <sup>1</sup>	>0,1	1,47 <sup>11</sup>	–	–	–	–
Roxithromycin	–	–	>0,01	0,026 <sup>22</sup>	–	–	–	–
Salbutamol	>0,01	0,19 <sup>1,4</sup>	–	–	–	–	–	–
Salicylsäure	>0,01	4,1 <sup>2,13</sup>	–	–	–	–	–	–
Sotalol	>0,1	0,95 <sup>1,9</sup>	>0,1	0,56 <sup>21,22</sup>	–	–	–	–
Sulfamethoxazol	>0,1	1,0 <sup>10</sup>	>0,1	0,47 <sup>26,19</sup>	–	–	–	–
Terbutalin	>0,01	0,03 <sup>4,9</sup>	>0,01	0,012 <sup>22</sup>	–	–	–	–
Theophyllin	>0,1	1,0 <sup>10,11</sup>	–	–	–	–	–	–
Trimethoprim	>0,01	0,2 <sup>3,13</sup>	>0,1	0,16 <sup>19</sup>	–	–	–	–
Valproinsäure	>0,01	0,019 <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–
<b>Veterinärarzneistoffe</b>								
Abamectin	–	–	–	–	–	–	>1.000	<sup>a</sup> 9.000 <sup>16</sup>
Chloramphenicol	>0,01	0,06 <sup>26</sup>	–	–	–	–	–	–
Chlortetracyclin	>0,1	0,69 <sup>16</sup>	–	–	–	–	>1.000	<sup>b</sup> 46.000 <sup>29</sup>
Enrofloxacin	–	–	–	–	–	–	>100	<sup>c</sup> 8.300 <sup>29</sup>
Ivermectin	–	–	–	–	–	–	>1.000	<sup>a</sup> 9.000 <sup>31</sup>
Oxytetracyclin	>0,01	0,34 <sup>16</sup>	–	–	–	–	>1.000	29.000 <sup>29</sup>
Sulfadiazin	–	–	>0,01	0,017 <sup>16</sup>	–	–	>1.000	<sup>c</sup> 91.000 <sup>29</sup>

Sulfadimidin/Sulfamethazin	–	–	>0,1	0,16 <sup>26</sup>	–	–	> 1.000	40.000 <sup>30</sup>
Sulfathiazol	–	–	–	–	–	–	>100	12.400 <sup>32</sup>
Tetracyclin	>0,1	1,0 <sup>11</sup>	>0,1	0,13 <sup>23</sup>	–	–	> 1.000	66.000 <sup>32</sup>
Trimethoprim	–	–	–	–	–	–	> 100	17.000 <sup>29</sup>

<sup>a</sup>Rinderung, <sup>b</sup>Schweinegülle, <sup>c</sup>Putenmist <sup>d</sup>Konzentrationsbereich, in dem die Arzneistoffe regelmäßig nachgewiesen wurden, <sup>e</sup>nachgewiesene Maximalkonzentration, <sup>f</sup>im Rohwasser gemessen

Quellen: <sup>1</sup>Ivashechkin 2005; <sup>2</sup>Ternes 1998a; <sup>3</sup>Ternes 2001; <sup>4</sup>Schüssler und Sengl 2004; <sup>5</sup>Putschew und Jekel 2001; <sup>6</sup>Ternes und Hirsch 2000; <sup>7</sup>Römbke et al. 1996; <sup>8</sup>Rögler et al. 2005; <sup>9</sup>BLAC 2003; <sup>10</sup>Halling-Sörensen et al. 1998; <sup>11</sup>Heberer und Stan 1998; <sup>12</sup>Sacher 2002; <sup>13</sup>Robakowski 2000; <sup>14</sup>Cleuvers 2003; <sup>15</sup>Stumpf et al. 1998; <sup>16</sup>Alexy und Kümmerer 2005; <sup>17</sup>Hirsch et al. 1999; <sup>18</sup>Schittko et al. 2004; <sup>19</sup>Lilienblum et al. 1998; <sup>20</sup>Ternes et al. 1999; <sup>21</sup>Sacher et al. 2001; <sup>22</sup>Sacher et al. 2002; <sup>23</sup>Hamscher et al. 2005; <sup>24</sup>Snyder et al. 2003; <sup>25</sup>Stuer-Lauridsen et al. 2000; <sup>26</sup>Stumpf et al. 1996; <sup>27</sup>Ternes 1998b; <sup>28</sup>Christensen 1998; <sup>29</sup>Sattelberger et al. 2005; <sup>30</sup>Hamscher et al. 2004; <sup>31</sup>Sommer et al. 1992; <sup>32</sup>Kues et al. 2004

In Anlehnung an die Richtlinie der EMEA zur Risikoanalyse von Humanarzneimitteln wurden die Human- und Veterinärarzneistoffe als potenziell umweltrelevant eingestuft, die regelmäßig mit Konzentrationen über 0,01 µg/l in Oberflächengewässern beobachtet werden. Dieses Kriterium wurde von 39 Human- und vier Veterinärarzneistoffen erfüllt (Tabelle 2).

### 3.2.2 Grundwasser

Da der Nachweis eines Stoffes im Grund- und Trinkwasser auf eine hohe Persistenz und Mobilität hinweist, wurden alle Stoffe, die im Grund- und Trinkwasser nachgewiesen wurden, als potenziell umweltrelevant eingestuft. Im Grundwasser wurden sowohl Human- als auch Veterinärarzneimittel nachgewiesen. Bisher konnten 25 Human- und drei Veterinärarzneistoffe im Grundwasser detektiert werden (s. Tabelle 2). Es wurden vier Röntgenkontrastmittel nachgewiesen, drei davon mit ähnlichen Konzentrationen wie im Oberflächenwasser. Für die bereits aufgrund ihrer hohen Konzentration in Oberflächengewässern als potenziell umweltrelevant klassifizierten Wirkstoffe Bezafibrat, Diclofenac und Phenazon wurden Konzentrationen von mehr als 1 µg/l im Grundwasser ermittelt. Da die Nachweise der Hormone Estradiol und Ethinylestradiol in Konzentrationen im ng/l-Bereich mehrfach erfolgten, ist von einer Anwesenheit geringster Mengen dieser Substanzen im Grundwasser auszugehen (Rurainski et al. 1977, zit. in Robakowski 2000). Zwei der drei nachgewiesenen Veterinärarzneistoffe gehören zur Gruppe der Sulfonamide, sodass diese Stoffklasse neben den auch bereits in Oberflächengewässern nachgewiesenen Tetracyclinen als potenziell umweltrelevant klassifiziert werden muss.

### 3.2.3 Trinkwasser

In Deutschland wurden in Trinkwasserproben bisher 15 Humanarzneistoffe nachgewiesen (s. Tabelle 2). Das Stoffspektrum ähnelt dem des Grundwassers. Veterinärarzneistoffe wurden bisher nicht im Trinkwasser beobachtet.

### 3.2.4 Wirtschaftsdünger und Boden

In Wirtschaftsdüngern wurden ausnahmslos Veterinärarzneimittel nachgewiesen. Durch ihre Ausbringung auf Acker- und Grünlandflächen, aber auch direkt durch die Weidewirtschaft können die Stoffe in Böden gelangen, sich in Abhängigkeit von ihren Sorptions- und Abbaueigenschaften hier anreichern und/oder in tiefere Bodenhorizonte bis in das Grundwasser verlagert werden. Da dies für Veterinärarzneimittel der wichtigste Eintragungspfad in die Umwelt ist, wurde durch die EMEA (1998) für Wirtschaftsdünger ein Schwellenwert von (100 µg/kg) festgelegt, bei dessen Überschreiten eine potenzielle Umweltrelevanz der betrachteten Wirkstoffe zu erwarten ist. In Wirtschaftsdüngern wurden bisher zehn Veterinärarzneistoffe mit Gehalten von >100 µg/kg nachgewiesen (s. Tabelle 2). Es handelt sich vor allem um Antibiotika aus der Stoffgruppe der Sulfonamide und Tetracycline. Auffällig ist das Antiparasitikum Ivermectin, das zwar in vergleichsweise geringen Mengen eingesetzt wird, aber trotzdem mehrfach in Wirtschaftsdüngern nachgewiesen wurde.

Tetracyclin, das mehrfach in Gehalten über 100 µg/kg nachgewiesen wurde, wurde als potenziell umweltrelevant eingestuft. Die Stoffgruppe der Sulfonamide wurde ebenfalls mit Gehalten über 100 µg/kg nachgewiesen, allerdings lagen die Gehalte der Einzelstoffe deutlich unter 100 µg/kg.

### 3.3 Umweltwirkungen

Neben den Umweltkonzentrationen ist für die Ersteinschätzung der Umweltrelevanz auch die Wirkung der Arzneistoffe auf Organismen von großer Bedeutung. Das potenzielle Umweltrisiko wurde aus dem Vergleich von Exposition und Wirkung abgeleitet. In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich auf bereits erhobene Daten zurückgegriffen. Um eine Risikoabschätzung vornehmen zu können, wurden die Effektkonzentrationen des empfindlichsten Testorganismus zum gemessenen Konzentrationsbereich der Arzneiwirkstoffe in Beziehung gesetzt. Erreicht die Effektkonzentration

**Tabelle 3** Ökotoxikologisch relevante Wirkstoffe nach der Gegenüberstellung von Konzentrationen in Oberflächengewässern bzw. Böden und Effektkonzentrationen

	Konzentration in Oberflächengewässern und Böden	Wirkkonzentration (empfindlichster Testorganismus)	Literaturquellen zu Wirkkonzentrationen
<b>Humanarzneistoffe</b>			
Bezafibrat <sup>a</sup>	>0,1 µg/l (max. 3,1 µg/l)	LC <sub>50</sub> : 6.000 µg/l (Fischtoxizität)	Schüürmann 2001
Carbamazepin	>0,1 µg/l (max. 6,1 µg/l)	NOEC: 25 µg/l ( <i>Ceriodaphnia dubia</i> ) NOEC: <1 µg/l ( <i>Cyprinus carpio</i> )	Ferrari et al. 2003; Schwaiger und Negele 2004
Ciprofloxacin	>0,001 µg/l (max. 0,06 µg/l)	EC <sub>50</sub> : 5 µg/l ( <i>Microcystis aeruginosa</i> )	Halling-Sörensen et al. 2000
Clarithromycin	>0,001 µg/l (max. 0,98 µg/l)	EC <sub>50</sub> : 2 µg/l ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Isidori et al. 2005
Diclofenac	>0,1 µg/l (max. 2,0 µg/l)	NOEC: 1 mg/l ( <i>Ceriodaphnia dubia</i> ) NOEC: <1 µg/l ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Ferrari et al. 2003; Triebskorn et al. 2004
Estradiol	>0,0001 µg/l (max. 0,025 µg/l)	LOEC: 0,001 µg/l ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Hansen et al. 1998
Ethinylestradiol	>0,001 µg/l (max. 0,004 µg/l)	LOEC: 0,0001 µg/l ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Kümmerer 2001
Ibuprofen <sup>a</sup>	>0,01 µg/l (max. 1,5 µg/l)	NOEC: 3.000 µg/l ( <i>Daphnia magna</i> )	Halling-Sörensen et al. 1998
Sulfamethoxazol	>0,01 µg/l (max. 1 µg/l)	NOEC: 10 µg/l ( <i>Lemna gibba</i> )	Brain et al. 2004
<b>Veterinärarzneistoffe</b>			
Lincomycin	>0,01 µg/l (max. 0,730 µg/l)	LC <sub>50</sub> : 70 µg/l ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Isidori et al. 2005
Spiramycin	>0,01 µg/l	EC <sub>50</sub> : 5 µg/l ( <i>Microcystis aeruginosa</i> )	Halling-Sörensen 2000
Chlortetracyclin	>0,1 µg/l (max. 35 µg/l)	EC <sub>50</sub> : 30 µg/l (Klärschlambakterien)	Halling-Sörensen et al. 2002
Tetracyclin	>0,1 µg/l (max. 1 µg/l)	EC <sub>50</sub> : 80 µg/l (Klärschlambakterien)	Halling-Sörensen et al. 2002
Oxytetracyclin	>0,01 µg/l (max. 0,34 µg/l)	EC <sub>50</sub> : 80 µg/l (Klärschlambakterien)	Halling-Sörensen et al. 2002
Tylosin <sup>a</sup>	>0,001 µg/l (max. 0,28 µg/l)	EC <sub>50</sub> : 34 µg/l ( <i>Microcystis aeruginosa</i> )	Boxall et al. 2004
<b>Böden</b>			
Chlortetracyclin	>0,1 µg/kg (max. 35 µg/kg)	NOEC: 600 µg/l (Bodenatmung)	Boxall et al. 2004
Ivermectin	>1 µg/kg	EC <sub>50</sub> : 0,5 µg/kg ( <i>Scatophaga stercoraria</i> )	Strong und Wall 1994

<sup>a</sup>Nur Extremwerte im ökotoxikologisch relevanten Bereich

on (dividiert durch einen Unsicherheitsfaktor) die Größenordnung der gemessenen Konzentration in der Umwelt, so wurde der Stoff als ökotoxikologisch relevant eingeschätzt. Aufgrund der z. T. lückenhaften Datenbasis ist eine Unterscheidung der Tests nach der Trophiestufe nicht immer möglich; deshalb wurde für die grobe Ersteinschätzung der Unsicherheitsfaktor 1.000 gewählt. Bei der ökologischen Einzelstoffbewertung wurden jedoch durch die verfügbare Datenbasis begründete Unsicherheitsfaktoren von 10 bis 1.000 gewählt.

Von den Arzneistoffen der Humanmedizin wurden sieben Stoffe als ökotoxikologisch relevant (und damit als potenziell umweltrelevant) identifiziert (Tabelle 3). Zwei Stoffe, Bezafibrat und Ibuprofen, lagen mit den in Oberflächengewässern gemessenen Maxima im Risikobereich. Unter den in der Veterinärmedizin eingesetzten Wirkstoffen sind fünf Stoffe ökotoxikologisch relevant für Oberflächengewässer (s. Tabelle 3). Für Böden stellen in erster Linie die Tetracycline und das Antiparasitikum Ivermectin ein Risiko dar. Tylosin lag mit der in Oberflächengewässern gemessenen Maximalkonzentration im ökotoxikologisch relevanten Bereich.

### 3.4 Umweltverhalten

Zur Identifizierung potenziell umweltrelevanter Arzneimittelwirkstoffe wurden die der Literatur entnommenen Anga-

ben zur biologischen Abbaubarkeit in wässrigen Lösungen bewertet. Die biologische Abbaubarkeit eines Stoffes wird nach EMEA (2003) mit dem Standardtest nach OECD 301 ermittelt. Neben den Ergebnissen des Standardtests gibt es noch eine Reihe weiterer Literaturangaben. Wird ein Stoff beispielsweise als „persistent“ oder „nicht abbaubar“ bezeichnet, so wird er in die Kategorie <10% Abbaubarkeit eingeordnet.

Alle Stoffe mit einer biologischen Abbaubarkeit <10% wurden als potenziell umweltrelevant bewertet. 25 Wirkstoffe aus der Humanmedizin sowie fünf Wirkstoffe und eine Wirkstoffgruppe aus der Veterinärmedizin werden aufgrund ihrer geringen Abbaubarkeit als potenziell umweltrelevant eingestuft.

Zur Beschreibung der biologischen Abbaubarkeit wurde auch die Halbwertszeit in Böden herangezogen ( $T_{1/2}$  oder  $DT_{50}$ ). Die Einstufung der Arzneimittelwirkstoffe als potenziell umweltrelevant erfolgte mittels der Maßzahl der Halbwertszeit, wenn diese in der Literatur mit >60 Tagen (nach EMEA 1998) angegeben war. Nach ihrer Halbwertszeit in Böden müssen Enrofloxacin und Virginiamycin, außerdem die Stoffgruppe der Makrolidantibiotika als potenziell umweltrelevant betrachtet werden. Zu beachten sind außerdem Tylosin, Oxytetracyclin und Sulfadimidin, zu denen es allerdings widersprüchliche Angaben gibt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Erstbewertung

Fasst man die Ergebnisse zur Erstbewertung der Umweltrelevanz von Human- und Veterinärarzneistoffen zusammen,

so erhält man insgesamt 92 Wirkstoffe aus der Human- und 19 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen aus der Veterinärmedizin, die mindestens eines der Kriterien Menge, Konzentration, Wirkung oder Verhalten zur Auswahl der potenziell umweltrelevanten Stoffe erfüllen. Als „Masterkriterien“ gelten jedoch die Umweltkonzentration und die Wirkung

**Tabelle 4** Potenziell umweltrelevante Arzneistoffe aus der Human- und Veterinärmedizin

Arzneistoffe	Umweltkonzentration	Effektkonzentration	Verhalten	Menge
<b>Humanarzneistoffe</b>				
Carbamazepin	x	x	x	x
Sulfamethoxazol	x	x	x	x
Diclofenac	x	x	x	x
Bezafibrat	x	x	–	x
Ibuprofen	x	x	–	x
Erythromycin	x	–	x	x
Phenazon	x	–	x	x
Propyphenazon	x	–	x	x
Trimethoprim	x	–	x	x
Atenolol	x	–	x	x
Clofibrinsäure	x	–	x	–
Indometacin	x	–	x	–
Clarithromycin	x	x	–	–
Acetylsalicylsäure	x	–	–	x
Fenofibrat	x	–	–	x
Metoprolol	x	–	–	x
Paracetamol	x	–	–	x
Ranitidin	x	–	–	x
Sotalol	x	–	–	x
Theophyllin	x	–	–	x
Ciprofloxacin	–	x	–	x
<b>Wirkstoffgruppe Hormone</b>				
Estradiol	x	x	–	–
Ethinylestradiol	x	x	–	–
<b>Wirkstoffgruppe Röntgenkontrastmittel</b>				
Iomeprol	x	–	–	x
Iopamidol	x	–	–	x
Iopromid	x	–	–	x
Diatrizoat	x	–	–	x
<b>Wirkstoffgruppe Zytostatika</b>				
Cyclophosphamid	x	–	x	–
Ifosfamid	x	–	x	–
<b>Veterinärarzneistoffe</b>				
Oxytetracyclin	x	x	x	x
Chlortetracyclin	x	x	–	x
Tetracyclin	x	x	–	x
Sulfadimidin (Sulfamethazin)	x	–	x	x
Sulfadiazin	x	–	–	x
Trimethoprim	x	–	–	x
Ivermectin	–	x	x	–
<b>Stoffgruppen</b>				
<i>Aminoglykoside</i>	–	–	x	x
<i>Sulfonamide</i>	x	–	–	x
<i>Tetracycline</i>	–	–	–	x

auf Organismen, d. h. der Arzneistoff besitzt bei Erfüllung eines dieser beiden Kriterien eine potenzielle Umweltrelevanz. Somit verbleiben 29 Wirkstoffe aus der Humanmedizin sowie sieben Wirkstoffe und drei Wirkstoffgruppen aus der Veterinärmedizin, die als potenziell umweltrelevant identifiziert wurden (Tabelle 4).

Das Kriterium Konzentration ist jeweils dann erfüllt, wenn einer der Unterpunkte (Oberflächenwasser  $>0,01 \mu\text{g/l}$ , Positivbefund in Grund- oder Trinkwasser) erfüllt ist. So reicht beispielsweise für die Hormone Estradiol und Ethinylestradiol der Nachweis im Grund- und Trinkwasser aus, um das Kriterium Konzentration zu erfüllen, auch wenn die Konzentration im Oberflächenwasser unterhalb des Schwellenwertes von  $0,01 \mu\text{g/l}$  liegt.

#### 4.2 Einzelstoffbetrachtung der potenziell umweltrelevanten Human- und Veterinärarzneistoffe

Die als potenziell umweltrelevant bewerteten Wirkstoffe aus der Human- und Veterinärmedizin wurden in einem zweiten Schritt einer detaillierten Bewertung unterzogen. Die Ergebnisse dieser Detailbetrachtung zur Umweltrelevanz der Human- und Veterinärarzneistoffe, differenziert nach Umweltverhalten und Umweltwirkungen sowie der aus diesen abgeleitete Forschungsbedarf, sind in der Tabelle 5 zusammengefasst. Reichte die Datenlage für eine abschließende Beurteilung der Umweltrelevanz nicht aus, wurden Empfehlungen für weitere Untersuchungen ausgesprochen.

##### 4.2.1 Humanarzneistoffe

Insgesamt neun Humanarzneistoffe und zwei Substanzgruppen wurden hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als umweltrelevant bewertet: die Antibiotika Ciprofloxacin, Erythromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim, Clofibrinsäure, Diclofenac, Propyphenazon, Carbamazepin,  $17\alpha$ -Ethinylestradiol sowie die Röntgenkontrastmittel und Zytostatika. Für die Arzneistoffe Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol und  $17\beta$ -Estradiol konnte die Umweltrelevanz trotz z. T. beträchtlicher Verkaufsmengen als vernachlässigbar eingestuft werden. Aufgrund mangelhafter Datenlage konnte die Umweltrelevanz bezüglich des Umweltverhaltens für die Arzneistoffe Clarithromycin, die Lipidsenker Bezafibrat und Fenofibrat/Fenofibrinsäure, die Betablocker Atenolol, Metoprolol und Sotalol, Phenazon, Indometacin, Ranitidin und Theophyllin nicht eingeschätzt werden. Es sind weitere Untersuchungen zum Verhalten dieser Stoffe in der Umwelt erforderlich.

Für insgesamt 16 Humanarzneistoffe und eine Substanzgruppe ist die bestehende Datenlage für eine wissenschaftlich fundierte Bewertung der Umweltrelevanz aufgrund des Verhaltens in der Umwelt nicht ausreichend. Für diese Stoffe sind weitere Untersuchungen zum Verhalten in der Umwelt

erforderlich. Lediglich für die sieben Arzneistoffe Sulfamethoxazol, Clofibrinsäure, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Propyphenazon,  $17\beta$ -Estradiol,  $17\alpha$ -Ethinylestradiol und die Gruppe der Röntgenkontrastmittel liegen Literaturdaten zur Abbaubarkeit, zum Sorptions- und Verlagerungsverhalten in einer Qualität und Quantität vor, die eine Einstufung der Umweltrelevanz ermöglichen; hier besteht kein weiterer Forschungsbedarf.

Lediglich sieben Arzneistoffe konnten hinsichtlich ihrer ökotoxikologischen Wirkungen als eindeutig umweltrelevant eingestuft werden: die Antibiotika Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol, Diclofenac, Carbamazepin und  $17\alpha$ -Ethinylestradiol. Von den sechs Arzneistoffen Trimethoprim, Clofibrinsäure, Metoprolol, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol sowie den Substanzgruppen Röntgenkontrastmittel und Zytostatika geht kein wirkungsseitiges Umweltrisiko aus. Für zehn Arzneistoffe waren die für eine ökotoxikologische Bewertung verfügbaren Daten nicht ausreichend: die Lipidsenker Bezafibrat und Fenofibrat/Fenofibrinsäure, die Betablocker Atenolol und Sotalol, Phenazon, Indometacin, Propyphenazon, Ranitidin, Theophyllin und  $17\beta$ -Estradiol. Es sind weitere Untersuchungen zur Wirkung dieser Stoffe erforderlich.

Hinsichtlich der Bewertung der Umweltrelevanz aufgrund der Wirkungen auf aquatische Organismen besteht für 16 Einzelstoffe und die beiden Substanzgruppen Röntgenkontrastmittel und Zytostatika zusätzlicher Forschungsbedarf. Insbesondere fehlen zur Beschreibung der ökotoxikologischen Wirkungen Langzeitstudien für Organismen verschiedener Trophiestufen. Für die Arzneistoffe Ciprofloxacin, Erythromycin, Clofibrinsäure, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol und  $17\alpha$ -Ethinylestradiol ist die Datenlage für eine aussagekräftige Bewertung der Umweltwirkungen ausreichend.

##### 4.2.2 Veterinärarzneistoffe

Die zunächst vorgenommene Bewertung der potenziellen Umweltrelevanz von drei Veterinärarzneistoffgruppen und sieben Veterinärarzneistoffen konnte durch die detaillierte Bewertung dieser Wirkstoffgruppen bzw. Einzelwirkstoffe im Wesentlichen bestätigt werden. Die Ergebnisse der Detailbetrachtung zur Umweltrelevanz dieser Stoffe sowie zu dem sich aus dem aktuellen Kenntnisstand ableitenden Forschungsbedarf sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Es zeigt sich, dass mit Ausnahme von Sulfadiazin (Datenlage nicht ausreichend) alle betrachteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als umweltrelevant bewertet werden. Vergleichsweise gut untersucht sind dabei die Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline und Sulfonamide sowie das Ivermectin. Relativ wenige Informationen liegen hingegen zu Wirkstoffen aus der Gruppe der Aminoglycoside vor, die sowohl aufgrund ihrer



**Tabelle 5** Zusammenfassende Bewertung der Umweltrelevanz von Human- und Veterinärarzneistoffen und des Forschungsbedarfs

Arzneistoffe	Umweltverhalten		Umweltwirkungen	
	Umweltrelevanz	F&E-Bedarf	Umweltrelevanz	F&E-Bedarf
<b>Humanarzneistoffe</b>				
Ciprofloxacin	Ja	Ja	Ja	Nein
Clarithromycin	?	Ja	Ja	Ja
Erythromycin	Ja	Ja	Ja	Nein
Sulfamethoxazol	Ja	Nein	Ja	Ja
Trimethoprim	Ja	Ja	Nein	Ja
Bezafibrat	?	Ja	?	Ja
Clofibrinsäure	Ja	Nein	Nein	Nein
Fenofibrat/Fenofibrinsäure	?	Ja	?	Ja
Atenolol	?	Ja	?	Ja
Metoprolol	?	Ja	Nein	Ja
Sotalol	?	Ja	?	Ja
Acetylsalicylsäure	Nein	Nein	Nein	Nein
Diclofenac	Ja	Nein	Ja	Ja
Ibuprofen	Nein	Ja	Nein	Nein
Paracetamol	Nein	Ja	Nein	Nein
Phenazon	?	Ja	?	Ja
Indometacin	?	Ja	?	Ja
Propyphenazon	Ja	Nein	?	Ja
Carbamazepin	Ja	Ja	Ja	Ja
Ranitidin	?	Ja	?	Ja
Theophyllin	?	Ja	?	Ja
17 $\beta$ -Estradiol	Nein	Nein	?	Ja
17 $\alpha$ -Ethinylestradiol	Ja	Nein	Ja	Nein
Röntgenkontrastmittel	Ja	Nein	Nein	Ja
Zytostatika	Ja	Ja	Nein	Ja
<b>Veterinärarzneistoffe</b>				
<i>Tetracycline</i>	Ja	S. Einzelwirkstoffe	?	S. Einzelwirkstoffe
Oxytetracyclin	Ja	Ja	Ja	Ja
Chlortetracyclin	Ja	Ja	Ja	Ja
Tetracyclin	Ja	Ja	?	Ja
<i>Sulfonamide</i>	Ja	Ja	?	Ja
Sulfadimidin	Ja	Ja	?	Ja
Sulfadiazin	?	Ja	?	Ja
Trimethoprim	S. Humanarzneimittel		S. Humanarzneimittel	
<i>Aminoglycoside</i>	Ja	Ja	?	Ja
Ivermectin	Ja	Ja	Ja	Ja

?: Datenlage für Bewertung nicht ausreichend; *kursiv*: Wirkstoffgruppe

vergleichsweise hohen Anwendungsmengen, ihrer (vermutlich) schlechten biologischen Abbaubarkeit sowie der (anzunehmenden) hohen Mobilität in Böden zumindest vorläufig bis zu einer Verdichtung der Datenlage als umweltrelevant eingestuft werden müssen. Hier bedarf es generell weiterer Untersuchungen zu ihrem Vorkommen in der Umwelt (insbesondere Grund- und Oberflächenwässer und Böden) sowie ihrem Umweltverhalten (Abbau in Wirtschaftsdüngern, Böden und Wasser; Verlagerungsverhalten etc.).

Lediglich die Wirkstoffe Oxytetracyclin, Chlortetracyclin und Ivermectin konnten hinsichtlich ihrer ökotoxikologischen Wirkungen als eindeutig umweltrelevant eingestuft

werden. Für die anderen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen waren die für eine entsprechende Bewertung verfügbaren Daten nicht ausreichend.

## 5 Diskussion

Bei der Erstbewertung der vorliegenden Daten fielen folgende Defizite auf:

Von 21 der 66 als mengenrelevant klassifizierten Arzneistoffe lagen weder Daten zu Konzentrationen in Gewässern noch zu den Umweltwirkungen und zum Umweltverhalten

vor: Aciclovir, Ambroxol, Cefazolin, Cyclandelat, Dimethylsulfoxid, Eprosartan, Hydrochlorothiazid, Ioversol, Irbesartan, Isosorbidmononitrat, Lactitol, Nifedipin, Piracetam, Polidocanol, Propafenon, Thioct(an)säure/Liponsäure, Tilidin, Tramadol, Triamteren, Troxerutin und Verapamil. Obwohl diese Stoffe möglicherweise umweltrelevant sind, konnten sie im Rahmen dieser Literaturstudie nicht weiter betrachtet werden.

Von 16 Arzneistoffen, die in umweltrelevanten Konzentrationen in der aquatischen Umwelt nachgewiesen wurden, lagen keine Daten zu Umweltwirkungen und zum Umweltverhalten vor: Bisoprolol, Clenbuterol, Diatrizoat, Diazepam, Gemfibrozil, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopromid, Ketoprofen, Phenytoin, Ranitidin, Salbutamol, Sotalol, Terbutalin und Valproinsäure. Aufgrund der hohen nachgewiesenen Konzentrationen in Oberflächengewässern und Grund- und Rohwässern wurden die Wirkstoffe Ranitidin und Sotalol sowie die Röntgenkontrastmittel trotz fehlender Daten zur Ökotoxikologie und zum Verhalten im Rahmen der Literaturstudie weiter betrachtet.

Für die Bewertung der Veterinärarzneistoffe war das Fehlen bundesweiter Daten zu Verbrauchsmengen ein großes Defizit.

Für Arzneimittelwirkstoffe lagen nur wenige Daten aus ökotoxikologischen Tests für das Medium Boden vor.

Ein großer Teil der im ersten Schritt unter Einbeziehung der festgelegten Kriterien als potenziell umweltrelevant identifizierten Human- und Veterinärarzneistoffe wurde auch nach detaillierter Betrachtung als tatsächlich umweltrelevant bewertet. Nur die Arzneistoffe Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol werden sowohl aufgrund ihres Umweltverhaltens als auch aufgrund ihrer Umweltwirkung als nicht umweltrelevant eingestuft.

Mithilfe der gewählten Methode konnte das zunächst sehr umfangreiche Spektrum von ca. 2.700 Humanarzneistoffen zuzüglich der Veterinärarzneistoffe auf eine Größenordnung reduziert werden, wodurch eine detaillierte Bewertung der Umweltrelevanz erst möglich wurde. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Begrenzung auf das weiter betrachtete Wirkungsspektrum maßgeblich von der Dimensionierung der zu Grunde gelegten Bewertungskriterien geprägt wird (z. B. Verkaufsmenge größer 10.000 kg/a). Die Abschätzung sowohl der potenziellen als auch der tatsächlichen Umweltrelevanz mittels der Bewertungskriterien Konzentration, Wirkung und Verhalten setzt weiterhin voraus, dass zu den einzelnen Wirkstoffen auch entsprechende Untersuchungen in den Umweltmedien und zu ihren Wirkungen und ihrem Verhalten durchgeführt und in der Literatur publiziert wurden. Für einen Großteil der mehr als 2.700 Arzneimittelwirkstoffe ist dies – abgesehen von vereinzelten Untersuchungen – nur sehr eingeschränkt der Fall.

Ähnliche Untersuchungen wurden auch im Land Brandenburg durchgeführt und von Hanisch et al. (2004) ver-

öffentlicht, die sich jedoch räumlich auf Brandenburg beschränkten und schwerpunktmäßig das wirkungsseitige Umweltrisiko von Humanarzneistoffen im aquatischen Ökosystem auf der Grundlage EMEA-Vorgaben betrachteten. Schulte-Oehlmann et al. (2007) führten eine Studie mit dem Ziel durch, Informationen zu Bewertungs- und Priorisierungskonzepten für Humanarzneimittelwirkstoffe mit potenzieller Umweltrelevanz zusammenzustellen, Angaben zu den quantitativen Einträgen einzelner Wirkstoffe in das aquatische Milieu zu bündeln und relevante Eintragspfade aufzuzeigen. Das derzeit laufende Forschungsvorhaben *start* – Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser – greift das Problemfeld des Vorkommens von Arzneimittelwirkstoffen in Gewässern und im Trinkwasser sowie das damit einhergehende Gefährdungspotenzial auf, mit dem Ziel, ein spezifisches Systemverständnis zu entwickeln, um sektorale Maßnahmen für eine Reduktion von Stoffeinträgen zu einer systemischen Handlungsstrategie zu integrieren (*start* – Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser, [www.start-project.de](http://www.start-project.de)).

## 6 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung haben gezeigt, dass die vorgestellte Methode für eine umfassende Bewertung des Umweltverhaltens und der Umweltwirkungen von Arzneistoffen geeignet ist. Eine endgültige und abschließende Erfassung und Bewertung aller Risikopotenziale scheidet jedoch an der Vielzahl der zu berücksichtigenden Stoffe sowie an einer häufig zu schlechten Datenbasis. Deshalb fordert der Sachverständigenrat für Umweltfragen – in Anlehnung an die Altstoffprogramme für Chemikalien oder Pestizide – zur Beseitigung des Datendefizits bei zugelassenen Arzneimitteln ein Altstoffprogramm für Arzneimittelwirkstoffe (SRU 2007).

Insgesamt ist es gelungen, die Umweltrelevanz der hinsichtlich ihrer Konzentrationen, ihres Verhaltens und ihrer Wirkungen in der Umwelt wesentlichen Arzneistoffe zu bewerten und auf bestehende Kenntnisdefizite hinzuweisen. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch von Arzneistoffen, die im Rahmen der hier gewählten Methodik keine Berücksichtigung fanden, umweltrelevante Risiken ausgehen. Generell lässt sich festhalten, dass sowohl hinsichtlich der einzelnen Wirkstoffe als auch der Wirkstoffgruppen z. T. noch erhebliche Kenntnislücken für eine abschließende Bewertung bestehen.

## 7 Empfehlungen

Zur abschließenden, umfassenden Bewertung der Umweltrelevanz sind für eine Reihe von Wirkstoffen weitere Unter-

suchungen sowohl hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als auch ihrer ökotoxikologischen Wirkungen erforderlich.

Forschungsbedarf besteht vor allem bei der Beschreibung der Prozesse, denen Arzneistoffe im Wasser und in Böden unterworfen sind. Während Daten zum Vorkommen in Umweltmedien und meist auch Labordaten zur biologischen Abbaubarkeit vorliegen, ist über das Verhalten eines Stoffes oder Stoffgruppen in der Umwelt kaum etwas bekannt. Darüber hinaus fehlen für eine Reihe von Humanarzneistoffen Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkungen auf Organismen verschiedener Trophiestufen. Ein großes Defizit zur Bewertung der tatsächlich von Veterinärarzneimitteln ausgehenden Umweltrisiken ist das Fehlen bundesweiter Daten zu den Verbrauchsmengen.

Weder zu den Metaboliten von Human- und Veterinärarzneistoffen noch zu Stoffgemischen liegen in der Literatur hinreichende Daten vor, um deren Verhalten in der Umwelt abzuschätzen. Hier besteht ebenfalls erheblicher Forschungsbedarf, wengleich die tatsächlichen Möglichkeiten diese Kenntnislücken zu schließen, aufgrund der hohen Zahl an Metaboliten bzw. potenziellen Stoffgemischen begrenzt sind.

**Danksagung** Die Literaturstudie wurde im Auftrag des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW erstellt (Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW 2007). Die Langfassung und die Anhänge sind im Internet unter folgender Adresse verfügbar: <http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fabe2/fabe2.pdf> bzw. [fabe2\\_anhaenge.pdf](http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fabe2/anhaenge.pdf). Finanziert wurde die Arbeit durch Mittel des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW.

## Literatur

- Alexy R, Kümmerer K (2005) Antibiotika in der Umwelt. KA – Abwasser Abfall 5:563–571
- BLAC (2003) Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Hrsg.: Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit
- Boxall ABA, Fogg LA, Blackwell PA, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A (2004) Veterinary medicines in the environment. *Rev Environ Contam T* 180:1–91
- Brain RA, Johnson DJ, Richards SM, Sanderson H, Sibley PK, Solomon KR (2004) Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environ Toxicol Chem* 23(2):371–382
- Christensen FM (1998) Pharmaceuticals in the environment – a human risk? *Regul Toxicol Pharm* 28:212–221
- Cleuvers M (2003) Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett* 142(3):185–194
- EMEA (1998) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance – environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. CVMP/055/96-final, London
- EMEA (2001) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organisms (non-GMO) containing medical products for human use. CPMP/SWP/4447/00-draft corr., London
- EMEA (2003) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. CPMP/SWP/4447/00-draft, London
- Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J (2003) Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters – study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55:359–370
- Halling-Sørensen B (2000) Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40:731–739
- Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhof HC, Jørgensen SE (1998) Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 36(2):357–393
- Halling-Sørensen B, Holten B, Luetzoeff HC, Andersen HR, Ingerslev F (2000) Environmental risk assessment of antibiotics: mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 46(Suppl S1):53–58
- Halling-Sørensen B, Sengelöv G, Tjörnelund J (2002) Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Arch Environ Contam Toxicol* 42:263–271
- Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H, Nau H (2004) Antibiotics in soil – routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. In: Kümmerer K (ed) *Pharmaceuticals in the environment – sources, fate, effects and risks*, pp 139–147
- Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H, Nau H (2005) Tierarzneimittel in Böden – eine Grundwassergefährdung? In: *Arzneimittel in der Umwelt. Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt*. UBA Texte 29/05:175–184. Umweltbundesamt, Berlin (Hrsg)
- Hanisch B, Abbas B, Kratz W, Schüürmann G (2004) Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem. *Umweltwiss Schadst Forsch* 16(4) 223–238
- Hansen PD, Dizer H, Hock B, McMaster M, Blaise C (1998) Vitellogenin – a biomarker for endocrine disruptors. *TrAC – Trends in Analytical Chemistry* 17(7):448–451
- Heberer T, Stan HJ (1998) Arzneimittelrückstände im aquatischen System. *Wasser & Boden* 50(4):25
- Hirsch R, Ternes TA, Haberer K, Kratz KL (1999) Occurrence of antibiotics in aquatic environment. *Sci Total Environ* 225 (1,2):109–118
- IMS Health AG (2002) *Chemical Country Profile Germany 2000–2001*
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L, Parrella A (2005) Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Sci Total Environ* 346:87–98
- Ivaschekhin P (2005) Literaturlauswertung zum Vorkommen gefährlicher Stoffe im Abwasser und in Gewässern. Bericht zum Vorhaben Az IV 042 059 im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW. Institut für Siedlungswasserwirtschaft, Aachen (Hrsg)
- Kues J, Höper H, Pawelzick HT, Pluquet E, Hamscher G (2004) Einträge potenzieller Schadstoffe in den Boden über Wirtschaftsdünger. Wirkung auf Bodenorganismen und Verlagerung. In: *Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, Referat IV.6 Bodenschutz und Bundesverband Boden (Hrsg). Bodenschutz – europäisch und lokal. Publikation zur gemeinsamen Fachtagung – soil protection: publication by the Joint Specialist Conference (Umwelt) Berlin, 1. 4. 2004. Düsseldorf, S. 55–62*
- Kümmerer K (ed) (2001) *Pharmaceuticals in the environment – fate, effects and risks*. 1st edn. Springer-Verlag
- Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (2007) Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt – Literaturstudie. Ministerium für

- Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf (Hrsg) <http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fabe2/fabe2.pdf> Letzter Zugriff: 16. 5. 2008
- Lilienblum W, Bülow W, Herbst V, Jandel B, Müller K (1998) Endokrin wirksame Schadstoffe (EWS) und pharmakologisch wirksame Stoffe in aquatischen Bereichen Niedersachsens. Nachhaltiges Niedersachsen – dauerhaft umweltgerechte Entwicklung, Bd 11. Niedersächsisches Landesamt für Ökologie (Hrsg)
- Linke I, Kratz W (2001) Tierarzneimittel in der Umwelt. Studien und Tagungsberichte, Bd 29. Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg)
- Nash JP, Kime DE, Ven LTM vd, Wester PW, Brion F, Maack G, Stahlschmidt-Allner P, Tyler CR (2004) Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceuticals ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environ Health Persp* 112(17):1725–1733
- Putschew A, Jekel M (2001) Iodierte Röntgenkontrastmittel im anthropogen beeinflussten Wasserkreislauf. *Vom Wasser* 97:103–114
- Robakowski H (2000) Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe in der aquatischen Umwelt, Bd 8. Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg)
- Rögler S, Prausa K, Franck B, Mechlinski A, Heberer T (2005) Untersuchungen zu Vorkommen und Verhalten von Antibiotika. Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.–04. Mai. Tagungsband, Bad Mergentheim, S. 415–420
- Römbke J, Knacker T, Stahlschmidt-Allner P (1996) Umweltprobleme durch Arzneimittel – Literaturstudie. UBA Texte 60/96. Umweltbundesamt, Berlin (Hrsg)
- Sacher F (2002) Vorkommen von Arzneimittelrückständen in Grund- und Oberflächenwässern in Baden-Württemberg. In: *Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, Bd 168, S. 59–67. Forschungs- und Entwicklungsinstitut für Industrie- und Siedlungswasserwirtschaft sowie Abfallwirtschaft e. V., Stuttgart (Hrsg)
- Sacher F, Lange FT, Brauch HJ, Blankenhorn I (2001) Pharmaceuticals in groundwaters – analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J Chromatogr A* 938:199–210
- Sacher F, Gabriel S, Metzinger M, Stretz A, Wenz M, Lange FT, Brauch HJ, Blankenhorn I (2002) Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser – Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Württemberg. *Vom Wasser* 99:183–196
- Salomon M (2007) Pharmazeutische Wirkstoffe und Umweltschutz. *Umweltwiss Schadst Forsch* 19(3):155–167
- Sattelberger R, Gans O, Martinez E (2005) Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden, Bd 272. Umweltbundesamt, Wien (Hrsg)
- Schittko S, Putschew A, Jekel M (2004) Bankfiltration – a suitable process for the removal of iodinated X-ray contrast media? *Water Sci Technol* 50(5):261–268
- Schulte-Oehlmann U, Oetken M, Bachmann J, Oehlmann J (2004) Effects of Ethinylestradiol and Methyltestosterone in Prosobranch Snails. In: Kümmerer K (Hrsg), *Pharmaceuticals in the environment – sources, fate, effects and risks*, pp. 233–247
- Schulte-Oehlmann U, Oehlmann J, Püttmann W (2007) Humanpharmakawirkstoffe in der Umwelt – Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme. *Umweltwiss Schadst Forsch* 19(3):168–179
- Schüssler W, Sengl M (2004) Arzneimittel in der Umwelt. Materialien Nr 114. Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft (Hrsg)
- Schüürmann G (2001) Stoffeigenschaften zu 57 Arzneimittel-Inhaltsstoffen. Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Sektion Chemische Ökotoxikologie. Schriftliche Mitteilungen vom 18. 9. 2001 und 12. 12. 2001 (unveröffentlicht)
- Schwaiger J, Negele RD (2004) Ökotoxikologische Auswirkungen von Arzneimitteln. Langzeitwirkungen bei Fischen. Abschlussbericht des Bayerischen Landesamtes für Wasswirtschaft zum Forschungs- und Entwicklungsvorhaben 2001–2003
- Snyder SA, Westerhoff P, Yoon Y, Sedlak DL (2003) Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water – implications for the water industry. *Environ Eng Sci* 20(5): 449–469
- Sommer C, Steffansen B, Overgaard Nielsen B, Grönvold J, Vagn Jensen KM, Bröchner Jespersen J, Sringborg J, Nansen P (1992) Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment – concentrations and impact on dung fauna. *B Entomol Res* 82:257–264
- SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen) (2007) Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme Nr 12, April
- Stan HJ, Heberer T, Linkerhägner M (1994) Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System – führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser. *Vom Wasser* 83:57–68
- Start – Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser, [www.start-project.de](http://www.start-project.de) Letzter Zugriff: 16. 5. 2008
- Strong L, Wall R (1994) Ecological impacts of the avermectins – recent developments. *Pesticide Outlook* 5:13–17
- Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Holten Lützhöft HC, Halling-Sørensen B (2000) Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere* 40:783–793
- Stumpf M, Ternes TA, Heberer K, Seel P, Baumann W (1996) Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser* 86:291–303
- Stumpf M, Ternes TA, Heberer K, Baumann W (1998) Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten der aquatischen Umwelt. *Vom Wasser* 91:291–303
- Ternes TA (1998a) Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res* 32(11):3245–3260
- Ternes TA (1998b) Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen. In: *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz* 254:21–27. Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg)
- Ternes TA (2001) Vorkommen von Pharmaka in Gewässern. *Wasser & Boden* 53(4):9–14
- Ternes TA, Hirsch RW, Stumpf M, Eggert T, Schuppert BF, Heberer K (1999) Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben 02WU9567/3 des BMBF, 234 S.
- Ternes TA, Hirsch R (2000) Occurrence and behaviour of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environ Sci Technol* 34(13):2741–2748
- Triebskorn R, Casper H, Heyd A, Eikemper R, Köhler HR, Schwaiger J (2004) Toxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: Cytological effects in liver, kidney, gills, and intestine of rainbow trout (*Corhynchus mykiss*). *Aquat Toxicol* 68:151–166
- Umweltbundesamt (2003) Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß §28 AMG. Forschungsbericht 20067401. Umweltbundesamt, Berlin (Hrsg)
- Winckler C, Grafe A (2000) Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. UBA Texte 44/00. Umweltbundesamt, Berlin (Hrsg)