

Studienarbeit

an der

Berufsakademie Sachsen
Staatliche Studienakademie Riesa
Studiengang Labor- und Verfahrenstechnik

Kurs: RT10LV1

Studienrichtung: Biotechnologie

Thema:

Arzneimittel in der aquatischen Umwelt - Vorkommen, Belastungspfade,
Nachweismethoden und gesetzliche Regelungen.

Eingereicht von:

Firma:

Felix Straube

QuoData GmbH

Turnerstraße 7
09599 Freiberg

Kaitzer Straße 135
01187 Dresden

Betrieblicher Betreuer: Dipl. Bioinf. Karina Hettwer

Zusammenfassung

Die Zielstellung der vorliegenden Studienarbeit war es den derzeitigen Kenntnisstand zum Thema Arzneimittel in der aquatischen Umwelt zusammenzufassen. Insbesondere sollte auf das Vorkommen, Belastungspfade, mögliche Nachweisverfahren sowie die derzeitigen gesetzlichen Regelungen eingegangen werden. Im Rahmen der Analyse der Belastungspfade sollten zusätzlich mögliche Verfahren zur Minderung des Schadstoffeintrages in die Umwelt erörtert werden.

Im Rahmen der Recherchearbeit konnte festgestellt werden, dass gegenwärtig in nahezu allen Oberflächengewässern bereits Spuren von Pharmaka nachgewiesen wurden. Die Eintragswege sind dabei sehr vielschichtig. Ein Haupteintragsweg in die aquatische Umwelt stellt aber das kommunale Abwasser dar, in welchem ein breites Spektrum an Arzneimitteln nachweisbar ist. Neben ungefährlichen Wirkstoffen wurde aber auch eine Vielzahl von Stoffen mit vermuteter oder bekannter ökotoxikologischer Wirkung (prioritäre Stoffe) gefunden. Durch das IWW (Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratung- und Entwicklungsgesellschaft mbH) wurde 2011 versucht eine Liste der prioritären Stoffe zu erstellen und durch Festlegung verschiedener Kriterien wurden 131 Substanzen in die Liste aufgenommen.

Eine Gefahr für den Menschen ist gegenwärtig als unwahrscheinlich einzustufen, aber aufgrund fehlender Langzeitstudien besteht Handlungsbedarf. So konnten bereits erste Studien negative Auswirkungen bestimmter Arzneiwirkstoffe in der Umwelt auf die Tierwelt nachweisen. Auf politischer Ebene wird daher gegenwärtig über neue Grenzwerte für bestimmte Pharmawirkstoffe diskutiert, ebenso werden Gelder für entsprechende Forschungsgebiete und Pilotprojekte bereitgestellt. Besonders im Bereich des Nachweises der ökotoxikologischen Wirkung bestimmter älterer Arzneiwirkstoffe und ihrer Metaboliten besteht erheblicher Forschungsbedarf. Als problematisch ist bei der derzeitigen Grenzwertfestlegung anzusehen, dass diese der biologischen Vielfalt nicht gerecht wird. Bestimmte Abbauprodukte oder wirkungsäquivalente Stoffe der eigentlich reglementierten Stoffe werden so von der Gesetzgebung nicht erfasst.

Eine mögliche Lösung könnte hierbei durch die wirkungsbezogene Analytik bereitgestellt werden. Durch die Festlegung entsprechender Wirkgrenzwerte, bei

standardisierten Tests, könnten für Problemstoffe reale Grenzwerte abgeleitet werden. Alle ähnlich wirkenden Stoffe würden dann durch den entsprechenden Test ebenfalls erfasst und könnten anhand ihres Signals quantifiziert werden. Eine exakte Bestimmung der entsprechenden Stoffe müsste aber weiterhin durch klassisch analytische Methoden wie z.B. Hochleistungsflüssigchromatographie erfolgen.

Generell könnte eine bessere kommunale Abwasserreinigung zu einer nachhaltigen Entschärfung der Problematik beitragen. Besonders vielversprechend ist in diesem Zusammenhang die Ozonierung des Kläranlagenablaufes.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	i
Inhaltsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Gegenwärtiger Erkenntnisstand	3
2.1 Gegenwärtige Verbrauchssituation	4
2.2 Auswahl prioritärer Wirkstoffe	7
2.3 Eintragswege und Vorkommen von Pharmaka in die Umwelt	8
2.4 Rechtlicher Rahmen	11
2.4.1 Gesetzliche Vorgaben für den Einsatz von Arzneistoffen	11
2.4.2 Gesetzliche Vorgaben hinsichtlich der Gewässerbelastung	12
2.5 Ökotoxizität und Wirkung in der Umwelt	13
2.6 Nachweisverfahren	14
2.6.1 Biologische Wirksamkeit und Bestimmung der Ökotoxizität	14
2.6.2 Analytische Verfahren	15
2.6.3 Immunoassays	17
2.6.4 Wirkungsbezogenen Analytik	17
2.7 Mögliche technische Lösung zur Minderung der Schadstoffbelastung	19
3 Schlussfolgerungen	24
Literaturverzeichnis	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 : Übersicht der Verbrauchsmengen [1]	5
Tabelle 2-2 : Vorkommen ausgewählter Arzneimittel-Wirkstoffe in Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser in Deutschland [40].....	11

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1 : Potentielle Eintragswege von Arzneimitteln in die aquatische Umwelt [30]	10
Abbildung 2-2 : Möglichkeiten der Behandlung von Abwässern: Vereinfacht dargestellter Konzentrationsverlauf der Abwasserinhaltsstoffe beginnend mit dem Eintrag bei der Abwasserentstehung (1) bis hin zur Nachbehandlung des Abwassers (5) vor der Ableitung in den Vorfluter. [41]	21

Abkürzungsverzeichnis

IWW	Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratung- und Entwicklungsgesellschaft mbH
MHK	minimale Hemmstoffkonzentration
EE2	17 α Ethinylestradiol
PBT	persistent, bioakkumulierbar und toxisch
PNEC	predicted no effect concentration
MEC	Datenbank mit Monitoringdaten über Vorkommen von Pharmawirkstoffen in Oberflächengewässern
MEC _{Max}	Maximal Measured Environmental Concentration
ÖKOTOX	Datenbank mit Monitoringdaten über die Ökotoxikologie von Pharmawirkstoffen in Oberflächengewässern
DOC	Dissolved Organic Carbon
EU	Europäische Union
WRRL	Wasserrahmenrichtlinie
GC	Gaschromatographie
MS	Massenspektrometer
EMA	European Medicines Agency
AMG	Arzneimittelgesetz
VCI	Verband der Chemischen Industrie
AWA	Ausschuss Wasser und Abwasser
GfK	Gesellschaft für Konsumforschung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
WHG	Wasserhaushaltsgesetz
OGewV	Oberflächengewässerverordnung
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
CE	Kapillarelektrophorese
LIF	Laser-induzierter Fluoreszenzdetektion

1 Einleitung

Jährlich werden in Deutschland ca. 38.000 t Arzneimittel durch die Pharmaindustrie in Umlauf gebracht [1]. Aufgrund dieser hohen Verbrauchsmengen ist es wahrscheinlich, entsprechende Substanzen auch in Oberflächengewässern wiederzufinden. Dementsprechend konnten mehrere Studien der letzten Jahre weit über 100 Arzneimittelwirkstoffe in Oberflächengewässern und Grundwässern nachweisen [1]. Den Haupteintragsweg für Humanarzneimittelwirkstoffe in die Umwelt stellt hierbei das häusliche Abwasser dar [2]. Die Arzneimittelwirkstoffe gelangen über Ausscheidungen oder durch unsachgemäße Entsorgung von abgelaufenen Präparaten über die Toilette in das Abwassersystem und somit in die Kläranlagen [2]. Viele der Wirkstoffe sind chemisch sehr stabil und werden ebenfalls nahezu unverändert über den Kläranlagenablauf in die Umwelt abgegeben. Weitere Haupteintragsquellen sind Abwässer von Krankenhäusern und Bereichen in denen Tierarzneimittel angewandt werden [3].

Die sich aus dieser Belastung ergebenden Folgen für Mensch und Umwelt sind derzeit noch nicht exakt abschätzbar. Problematisch für die Risikobewertung ist, dass für den Human- und Veterinärbereich unterschiedliche Medikamente zugelassen sind und somit die Anzahl der möglichen Gefahrenstoffe vergrößert wird [2]. Da die biologischen Abläufe von höheren Lebewesen in vielen Bereichen sehr ähnlich sind, ist es wahrscheinlich, dass spezifische Pharmaka ungewollte Effekte beim Menschen oder anderen Arten auslösen. Eine zusätzliche Problematik ergibt sich dadurch, dass auch teilweise Zerfalls- oder Abbauprodukte noch eine biologische Wirkung entfalten können. Die Auswirkungen entsprechender Abbauprodukte wurden bisher nur unzureichend untersucht [2].

Durch die in den letzten Jahren erkannten Probleme kam es im Juli 2011 zur Verabschiedung einer neuen Oberflächengewässerverordnung, welche erstmals bundeseinheitliche Anforderungen zum Schutz von Oberflächengewässern festlegt [4]. Es fehlen in der Verordnung zwar Grenzwerte für wichtige bekannte Problemwirkstoffe wie Diclofenac und Sulfamethoxazol, dennoch wird in den nächsten Jahren mit der Einführung entsprechender Grenzwerte gerechnet. Als richtungsweisend gilt hier die Europäische Wasserrahmenrichtlinie (EU WRRL) [6]. In einem aktuellen Änderungsantrag setzt sich gegenwärtig der Bundesausschuss mit

dem Thema auseinander. In dem Änderungsantrag werden unter anderem Grenzwerte für 17- β -Estradiol und Diclofenac erneut vorgeschlagen [5]. Dadurch wird nochmals bestärkt, dass nur durch kontinuierliches Monitoring der Gewässerqualität der nachhaltige Schutz des Wasserkreislaufes und der Gesundheit der Bevölkerung möglich ist.

Problematisch für die Monitorings ist die hoch komplexe Wechselwirkung zwischen Arzneiwirkstoffen, eventuell wirksamer Metabolite und verschiedener Organismen. Klassische Tests und Nachweisverfahren sind meist ungeeignet um die biologische Gefahrenabschätzung zu beurteilen.

Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin den derzeitigen Kenntnisstand zum Thema Arzneimittel in der aquatischen Umwelt im Rahmen einer Literaturarbeit zusammenzufassen. Für die Recherche wurden folgende Schwerpunkte gesetzt:

- Verbrauch, Eintragspfade und Substanzspektrum
- Auswirkung auf Wasserorganismen
- Monitoring Programme
- Chemisch-analytische und biologische Nachweismethoden
- Eliminationsverfahren in kommunalen Kläranlagen
- Regulatorischer Hintergrund

2 Gegenwärtiger Erkenntnisstand

Bereits in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden Befunde zum Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt veröffentlicht. Vor allem wurden damals Lipidsenker, wie beispielsweise Clorfibrad, nachgewiesen. Mit der zunehmenden Verbreitung der Antibabypille wurden auch Hormone, in diesem Fall 17- α -Ethinylestradiol, detektiert [7]. Mitte der 80er veröffentlichten Richardson und Brown (1985) in einer relativ ausführlichen Studie Ergebnisse über den Austrag von Arzneimitteln aus Kläranlagen und ihre biologische Abbaubarkeit. In den 90er Jahren rückte die Problematik von Pharmaka und Antibiotika in der Umwelt durch mehrere Veröffentlichungen im deutschen und europäischen Raum weiter in das Blickfeld des öffentlichen Interesses [9,10]. Anfangs befassten sich die meisten Arbeiten mit dem Nachweis leicht nachzuweisender Substanzen, zum Beispiel Lipidsenkern, Betablockern oder Schmerzmitteln bzw. besonders gefährlichen Stoffen. Mit wachsendem Erkenntnisstand wurden im Verlauf nach systematischeren Ansätzen gesucht. Ziel dieser Arbeit war nicht nur der Nachweis von bestimmten Stoffen, sondern auch deren Verhalten, wie z.B. Abbaubarkeit und Wirkungen auf Organismen [10,11]. Ab Ende der 90er Jahre und in den Folgejahren erfolgte so in Europa und der Welt der Nachweis von Pharmawirkstoffen und Antibiotika in Kläranlagen Zu- und Abläufen, sowie in Oberflächengewässern [12,13,14,15]. Durch die Ergebnisse dieser Arbeiten und dem flächendeckenden Nachweis verschiedener Arzneiwirkstoffe stellte sich die Frage, welche Risiken mit dem Eintrag und dem Vorkommen entsprechender Stoffgruppen in der aquatischen und terrestrischen Umwelt verbunden sein könnten. So konnte eine Vielzahl von Studien bis in die Gegenwart entsprechende Gefahren nachweisen. Die Forschungsarbeiten von Oaks et al 2004 [16] und Trieborskorn et al 2007 [17] sind gute Beispiele für die Schädlichkeit von bestimmten Arzneimittelrückständen in der Umwelt. Mit den Ergebnissen der Arbeiten wurde der Nachweis für die schädliche Wirkung von Diclofenac auf verschiedene Tiere erbracht. Bedenklich an den Ergebnissen war, dass vergleichsweise niedrige Konzentrationen, wie sie bereits in der Umwelt nachgewiesen wurden, wichtige Organe der Tiere teilweise stark schädigen [17].

2.1 Gegenwärtige Verbrauchssituation

Die Verbrauchsmengen der in Deutschland in der Humanmedizin eingesetzten Arzneistoffe wurden erstmals im Rahmen des Forschungsvorhabens "Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneiwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG" erhoben [1].

Demnach wurden in Deutschland im Jahr 2001 37.915.499 kg der eingesetzten 2.671 Arzneiwirkstoffe verkauft. Im Jahr 2000 betrug die Menge 32.573.595 kg und im Jahr 1999 bei 2.754 Wirkstoffen 28.878.351 kg. Die meistverkauften Wirkstoffgruppen sind nach den Erhebungen die Analgetika (1.836.880 kg), die Antirheumatika (633.125 kg im Jahre 2001), die Antibiotika (496.438 kg im Jahre 2001), die Antiepileptika (204.363 kg im Jahre 2001) und die β -Rezeptorblocker (160.216 kg im Jahre 2001) [1].

Dabei gilt es zu beachten, dass nicht alle Wirkstoffe das Potential besitzen Schäden in der Umwelt zu verursachen. Von Relevanz sind die Stoffe, welche in entsprechenden Mengen verbraucht werden, chemisch stabil und schlecht biologisch abbaubar sind. In einer Studie des IWW konnten so die 2.754 Wirkstoffe auf eine Gruppe von 131 Arzneistoffen, welche ein Gefahrenpotential aufweisen und möglicherweise überwacht werden müssten, reduziert werden [1]. Als Kriterium galt, dass die entsprechenden Stoffe in der Erhebung von 2002 mindestens eine Verbrauchsmenge von 5 t/a aufwiesen. Hierbei handelt es sich um 297 Verbindungen, die neben pharmazeutischen Wirkstoffen auch Kräuter, Mineralien, pharmazeutische Hilfsmittel und ähnliches enthielten, die nach Vorgaben der EMA (European Medicines Agency) (2001) von einer Umweltprüfung ausgenommen sind. Im Anschluss wurde diese Liste nochmals durch die von Huschek und Krengel (2003) veröffentlichte Liste der aussortierten Arzneimittel-Wirkstoffe gekürzt. Die verbliebenen nicht pharmazeutischen Stoffe wurden durch das IWW nochmals bewertet und unbedenkliche Stoffe von der Liste gestrichen [1].

Dennoch ist die Menge des Verbrauches in Deutschland, für allein diese 131 Arzneistoffe, beträchtlich. Zur Veranschaulichung der Dimension der eingesetzten Arzneistoffmengen sind die Verbrauchsmengen der 131 Arzneistoffe der Jahre 2002 sowie 2006 bis 2009 differenziert nach Wirkstoffgruppen tabellarisch (Tabelle2-1) dargestellt.

Tabelle 2-1 : Übersicht der Verbrauchsmengen [1]

Wirkstoffgruppe	Verbrauchsmenge [kg]					Differenz 2002-2009	
	2002	2006	2007	2008	2009	[absolut]	[%]
Analgetika	2.101.787	2.393.087	2.557.436	2.635.613	2.646.851	545.064	26
Antidiabetika	595.269	972.259	1.078.049	1.205.376	1.309.534	714.265	120
Antibiotika	438.397	499.096	523.004	536.071	571.000	132.603	30
Röntgenkontrastmittel	335.202	376.925	364.072	359.098	364.677	29.475	9
Antiepileptika	173.011	207.097	220.433	235.556	247.361	74.350	43
Antihypertensiva	144.276	177.621	183.111	201.528	218.301	74.025	51
Betablocker	210.009	214.062	212.365	211.705	204.088	-5.921	-3
Urikostatika	141.839	155.796	157.946	160.995	157.842	16.003	11
Antitussiva/ Expektorantia	155.844	130.379	134.545	131.144	132.070	-23.774	-15
Antiseptika	128.248	125.065	131.602	127.658	124.618	-3.630	-3
Antikonvulsiva	32.812	72.078	83.273	94.872	102.719	69.908	213
Antiphlogistika	74.624	89.139	93.406	98.154	102.065	27.442	37
Diuretika	89.522	93.789	94.681	95.744	94.114	4.592	5
Anästhetika	48.341	61.938	70.008	72.828	75.545	27.204	56
Lipidsenker	51.598	56.349	61.600	66.398	68.089	16.491	32
Antidementiva	112.036	82.794	74.902	69.200	62.047	-49.989	-45
Antiasthmatika	130.508	89.344	78.730	69.307	59.899	-70.609	-54
Antidepressiva	27.703	37.073	40.645	44.036	46.498	18.795	68
Ulku­therapeutika	11.816	22.559	28.581	36.209	45.681	33.865	287
Antihistaminika	76.529	55.012	50.861	46.627	42.635	-33.893	-44
Naturstoffe	107.613	26.880	26.914	37.701	38.909	-68.704	-64
Narkotika	22.771	29.657	31.708	34.365	36.584	13.813	61
Trombozyten- aggregationshemmer	12.416	26.245	28.520	31.937	34.702	22.286	179
Blutplasmaersatzstoff	89.824	53.192	46.178	38.698	30.356	-59.468	-66
ACE-Hemmer	34.956	28.434	27.618	27.081	26.227	-8.728	-25
Antiarhythmika	28.553	24.288	23.742	23.199	22.386	-6.167	-22
Osteoporosehemmer	0	11.691	15.854	17.846	17.503	17.503	nb
Phosphatbinder	4.644	14.713	14.562	15.181	15.854	11.210	241
Virostatika	12.022	13.260	14.296	14.901	15.729	3.707	31
Antimykotika	11.738	14.200	13.846	14.400	14.422	2.685	23
Immunsuppressivum	6.799	10.800	11.890	12.556	13.005	6.207	91
COMT-Hemmer	4.114	9.255	10.247	11.201	11.694	7.580	184
Zytostatika	7.255	9.692	10.357	11.092	11.497	4.243	58
beta-Lactamase- Inhibitor	801	1.181	1.375	1.642	11.260	10.459	1.306

Wirkstoffgruppe	Verbrauchsmenge [kg]					Differenz 2002-2009	
	2002	2006	2007	2008	2009	[absolut]	[%]
Schleifendiuretika	2.702	7.200	8.425	9.514	10.366	7.664	284
Broncholytika	12.709	11.241	11.490	10.544	11.175	-1.534	-12
AT1-Rezeptor-Antagonisten	2.532	7.813	8.734	9.773	10.666	8.133	321
Decarboxylasehemmer	6.802	9.312	9.813	10.322	10.622	3.821	56
Calciumkanalblocker	2.321	4.830	6.265	7.997	9.525	7.204	310
Muskelrelaxantia	4.097	5.371	6.329	7.249	9.267	5.170	126
Anxiolytika	6.385	7.528	7.824	7.992	7.908	1.523	24
Antipyretika	4.695	3.681	5.373	6.138	7.375	2.679	57
Vasodilator	18.517	10.977	9.303	7.980	6.696	-11.821	-64
Durchblutungsmittel	13.967	9.498	8.331	7.443	6.338	-7.630	-55
atypische Neuroleptika	3.533	4.633	5.143	5.289	5.434	1.902	54
Neuroleptika	4.210	4.773	4.999	5.196	5.286	1.076	26
COX2-Hemmer	8.329	5.602	5.445	5.340	5.262	-3.067	-37
ohne Zuordnung	19.019	10.720	10.071	8.568	7.795	-11.224	-59
Summe	5.532.695	6.288.129	6.623.902	6.899.264	7.089.477	1.556.788	28

Bei der Bewertung der Daten gilt es zu beachten, dass ausschließlich Pharmaka aus dem Humanbereich in der Statistik erfasst wurden. Stoffe, welche in der Veterinärmedizin eingesetzt werden, sind nicht erfasst. Man kann zudem aus Tabelle 2-1 ablesen, dass es unterschiedliche Trends in den Verbrauchsmengen gibt. Während die Verbrauchsmenge von Blutplasmaersatzstoff im Beobachtungszeitraum um 61 % gesunken ist, steigerte sich im selben Zeitraum der Verbrauch von beta-Lactamase-Inhibitor um 1306%.

Auf Basis des Veterinärpanels der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) Nürnberg lag der Antibiotikaeinsatz in Deutschland 2005 im Veterinärbereich bei ca. 784 t [1]. Diese Daten werden aber gegenwärtig hinterfragt, da eine aktuelle Studie des Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) festgestellt hat, dass im Jahr 2011 insgesamt 1734 t Antibiotika von Pharmazieunternehmen und Großhändlern an Tierärzte in Deutschland abgegeben wurden [19]. Wie es zu der Differenz kommt, ist gegenwärtig noch unklar.

2.2 Auswahl prioritärer Wirkstoffe

Vor dem Hintergrund der Vielzahl der weltweit verkauften Pharmaka wurde durch eine Vielzahl von Autoren der Versuch unternommen, eine Priorisierungsliste für Arzneimittelwirkstoffe hinsichtlich ihrer möglichen Umweltrelevanz zu erstellen. Unter anderem werden dabei häufig Kriterien wie Verbrauchsmengen, Anwendungs-/Einsatzbereich, die Häufigkeit mit der Substanzen in Trinkwasser- oder Oberflächengewässern vorkommen, sowie physikalisch-chemische und toxikologische Kenndaten genutzt.

Durch das Umweltbundesamt wurde 2011 eine aktuelle Bestandsaufnahme der in Deutschland und im europäischen Ausland vorliegenden Monitoringdaten zum Vorkommen und Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt vorgenommen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls eine Priorisierungsliste erstellt. Die Ergebnisse der in den vielfältigen Monitoringkampagnen erhobenen Daten wurden in Datenbanken eingepflegt, die eine Auswertung im Hinblick auf die Identifizierung entsprechender Arzneistoffe und die Entwicklung von Monitoringstrategien erlauben [1].

„Die erstellte Datenbank MEC weist 274 Arzneistoffe (Human- und Veterinärpharmaka, davon 27 Wirkstoff-Metaboliten) aus, für die Konzentrationen in einer der Umweltmatrices Kläranlagenablauf, Oberflächengewässer, Grundwasser, Trinkwasser, Klärschlamm, Wirtschaftsdünger, Boden oder Sediment gemessen wurden (10.150 Datenbankeinträge). Die Datenbank ÖKOTOX umfasst 251 Wirkstoffe, für die ökotoxikologische Wirkparameter für wenigstens einen Testorganismus vorliegen, und die Datenbank Umweltverhalten enthält physikochemische Parameter für 183 Wirkstoffe. Die Zitate der für die Zusammenstellung dieser Datenbanken gesichteten Literatur (1.382 Zitate) werden für eine weitere Nutzung im Literaturverwaltungsprogramm Referenzmanager bereitgestellt“ [1].

Durch die Auswertung des Datenbestandes konnte für 70 der 131, als umweltrelevant geltenden, Arzneiwirkstoffe eine Bewertung hinsichtlich ihres Gefahrenpotentials vorgenommen werden. Für die restlichen 61 Arzneiwirkstoffe lagen unzureichende ökotoxikologische Daten vor. Als Methodik für die Priorisierung von Arzneistoffen wurden anschließend folgende Kriterien gewählt [1].

- ökotoxikologisches Wirkpotenzial ($MEC_{max}/PNEC \geq 1$) (MEC Measured Environmental Concentration; $PNEC$ predicted no effect concentration)
- das Vorkommen in der aquatischen Umwelt (Oberflächengewässer, Grund- und Trinkwasser)
- die hohen Verbrauchsmengen und die positive Entwicklung der Verbrauchsmengen im Zeitraum 2002 bis 2009

Für die Aufnahme in die Prioritätenliste musste mindestens eins der drei Kriterien erfüllt werden. Als Resultat wurden in die Priorisierungsliste 97 Wirkstoffe aufgenommen [1].

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

2.3 Eintragswege und Vorkommen von Pharmaka in die Umwelt

Humanpharmaka gelangen hauptsächlich über die Ausscheidungen der Patienten unverändert oder als Metaboliten in die häuslichen Abwässer. Das kommunale Abwasser kann somit als Haupteintragsweg der Arzneistoffe in die aquatische Umwelt angesehen werden [21]. Auch der Eintrag durch die unsachgemäße Entsorgung von Arzneimitteln über die Toilette muss hierbei berücksichtigt werden [26]. Ebenfalls sollte berücksichtigt werden, dass bestimmte Wirkstoffe durch Enzyme im Patienten in unterschiedlichem Maße metabolisiert werden. Teilweise geschieht dies durch Einbau von polaren Gruppen. Diese Ausscheidungsprodukte gelangen anschließend über das kommunale Abwassernetz zu den Kläranlagen. Durch die eingesetzten Mikroorganismen kann dort eine Abspaltung des polaren

Restes erfolgen, so dass im gereinigten Abwasser neben den Metaboliten auch der ursprüngliche Wirkstoff nachgewiesen werden können [20,22].

Arzneistoffe wie zum Beispiel die Antirheumatika Diclofenac und Ibuprofen, welche oftmals als Inhaltsstoffe von Salben Verwendung finden, gelangen durch Abwaschen der Haut zum größten Teil unverändert in das Abwassersystem. Dagegen sind Ausscheidungen von eingenommenen Wirkstoffen über die Haut und Atemluft nur von untergeordneter Bedeutung [23].

Die Verunreinigung von Gewässern durch Produktionsabwässer bei der Herstellung von Arzneimitteln ist in der Regel gering. Dies ist damit zu begründen, dass entsprechende Hersteller meist eigene Klärwerke besitzen, welche auf Problemstoffe spezialisiert sind. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass es punktuell zu Einträgen kommt, welche dann aber mengenmäßig vernachlässigbar sind [24].

Beim Transport des Abwassers kann es aufgrund von Leckagen ebenfalls zur Verunreinigung von Böden kommen. Der Eintrag auf diesem Weg ist besonders dann von Bedeutung, wenn Abwasserleitungen von Kliniken mit hohem Arzneimittelverbrauch betroffen sind. Diese Art der Eintragung muss berücksichtigt werden, da nach einer Untersuchung von Berger *et al.* [25] mindestens 15-25% des Leitungsnetzes Leckagen aufweisen und somit mittelfristig und langfristig sanierungsbedürftig sind [25].

Auch in den Kläranlagen werden die meisten Wirkstoffe aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht vollständig aus dem Abwasser entfernt. Für den Wirkstoff Phenazon geht man z.B. davon aus, dass nur 33% durch die herkömmliche Abwasseraufbereitung eliminiert werden können [28]. Große Mengen gelangen so mit dem gereinigten Abwasser in die angrenzenden Gewässer [27]. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass sich ein hoher Prozentsatz der Wirkstoffe im Klärschlamm ablagert. Durch die Klärschlammverwertung kann es so ebenfalls zu einer entsprechenden Verunreinigung der Umwelt kommen. Von den in Deutschland pro Jahr anfallenden 3 Mio. Tonnen Klärschlamm werden 44% in der Landwirtschaft als Düngemittel und ca. 11% im Landschaftsbau verwendet [28]. Durch dieses Vorgehen kann es zu einer direkten Kontamination des Bodens kommen. Als Folge ist eine Belastung des Grundwassers mit Arzneiwirkstoffen oder anderen Schadstoffen möglich [29].

Die Eintragswege der Veterinärpharmaka und Fütterungsarzneistoffen müssen getrennt von den Humanpharmaka betrachtet werden. Dies ist sinnvoll, da Ausscheidungen von Nutztieren nicht in Kläranlagen behandelt werden, sondern meist als Düngemittel Anwendung in der Landwirtschaft finden. Durch den Gülleeinsatz auf den Feldern sind besonders Boden- und Grundwasserbelastung wahrscheinlich. Die Ausschwemmung von Schadstoffen aus der Gülle wird dabei als „run-off“ bezeichnet [26].

In der nachfolgenden Abbildung 2-1 sind die Eintragswege veranschaulicht.

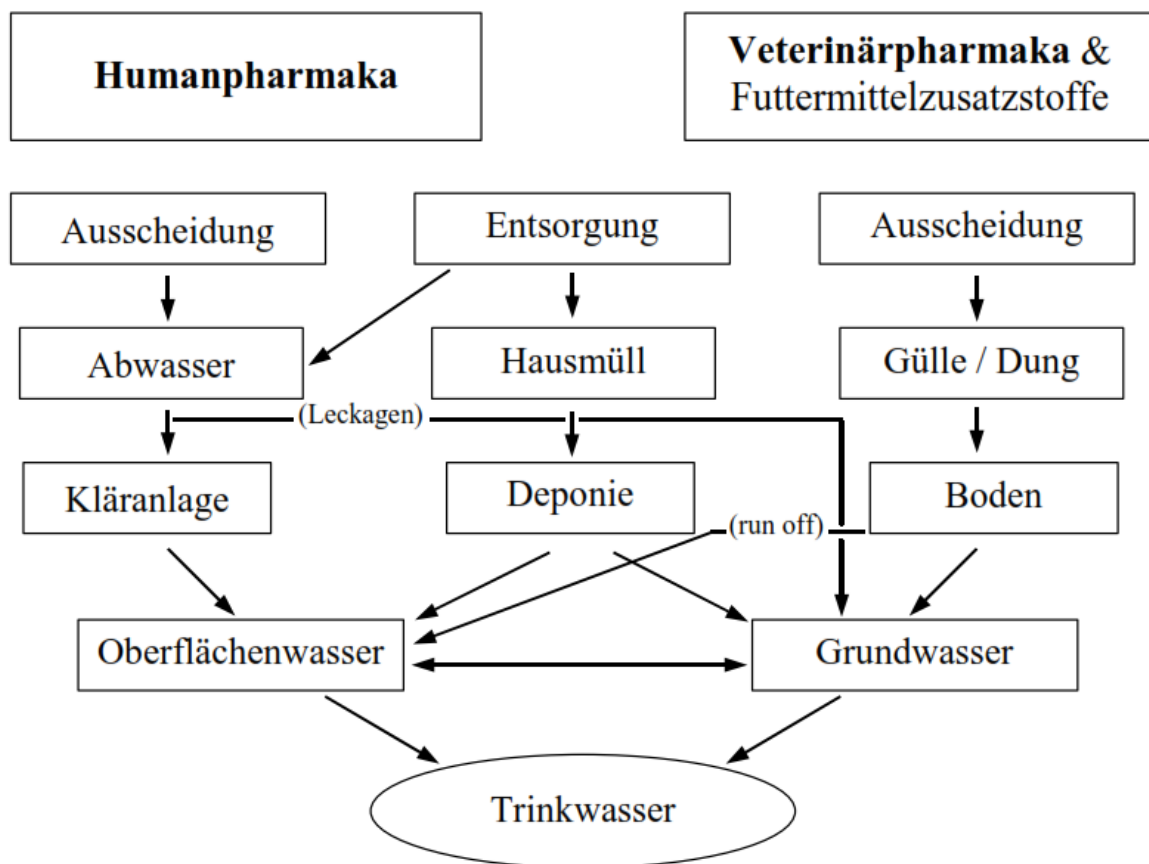


Abbildung 2-1 : Potentielle Eintragswege von Arzneimitteln in die aquatische Umwelt [30]

Aufgrund der hohen Verbrauchsmengen und vielfältigen Eintragswege ist es nicht verwunderlich, dass eine Vielzahl von Wirkstoffen bereits in Oberflächengewässern nachgewiesen wurden. Für viele Wirkstoffe werden regelmäßig Konzentrationen im Bereich von 0,1 bis 1 µg/l, in seltenen Fällen auch Konzentrationen von mehreren µg/l gemessen. Für Trinkwasser sind die Konzentrationen erwartungsgemäß niedriger und bewegen sich im Nanogramm/ Liter Bereich [40]. In der nachfolgenden

Tabelle 2-2 sind Vorkommen und Verbrauchstendenzen ausgewählter Wirkstoffe dargestellt.

Tabelle 2-2 : Vorkommen ausgewählter Arzneimittel-Wirkstoffe in Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser in Deutschland [40]

Wirkstoff	Wirkstoff- gruppe	Verbrauch (in D 2009) (IMS MIDAS)	Verbrauch Tendenz	Maximalkonzentrationen (µg/l)		
				Oberflächen- wasser	Grund- wasser	Trink- wasser
Ibuprofen	Analgetika	842.130	↑	2,4	> 0,1	< 0,1
Paracetamol	Analgetika	591.910	↓	3,6	< BG	--
Metoprolol	Betablocker	156.300	↑	2,5	> 0,1	--
Diclofenac	Analgetika	91.440	--	3,1	> 1,0	< 0,1
Carbamazepin	Antiepileptika	64.600	↓	6,1	> 1,0	< 0,1
Iopromid	Röntgen- Kontrastmittel	46.830	--	30,0	> 0,1	< 0,1
Sulfamethoxazol	Antibiotika	35.600	↓	1,1	> 0,1	< 0,1
Clindamycin	Antibiotika	35.470	↑	2,0	--	--
Iohexol	Röntgen- Kontrastmittel	20.940	↓	1,5	< 0,1	< 0,1
Bezafibrat	Lipidsenker	15.420	↓	5,0	> 1,0	< 0,1
Erythromycin	Antibiotika	9.690	↓	1,7	< 0,1	< BG
Sotalol	Betablocker	7.850	↓	1,3	> 0,1	< BG
Phenazon	Analgetika	2.870	↓	2,5	> 1,0	< 0,1

*BG : Bestimmungsgrenze

2.4 Rechtlicher Rahmen

Der rechtliche Rahmen ist sehr komplex. Neben dem eigentlichen Zulassungsverfahren der Arzneimittel müssen auch Umweltaspekte berücksichtigt werden. Problematisch ist hierbei das breite Spektrum an Eintragswegen in die Umwelt.

2.4.1 Gesetzliche Vorgaben für den Einsatz von Arzneistoffen

Die Zulassung, Herstellung, Abgabe und Anwendung von Arzneimitteln ist durch das Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt. Bereits vor Zulassung eines Wirkstoffes werden eingehende Prüfungen der Wirksamkeit und Sicherheit verlangt. Zusätzlich muss eine Bewertung hinsichtlich Gesundheitsrisiken für Mensch, Tier und Umwelt durchgeführt werden. Bei Antibiotika müssen ebenfalls mögliche Risiken, welche von bakteriellen Resistenzen ausgehen, in die Prüfung einbezogen werden. Hierfür

müssen repräsentative MHK-Werte (minimale Hemmstoffkonzentration) der letzten fünf Jahre sowie Daten zur Resistenzentwicklung und deren Mechanismus vorliegen. Bei Antibiotika für lebensmitteliefernde Tiere müssen zusätzlich mögliche Resistenzen bei Zoonoseerregern und lebensmittelassoziierten Bakterien bei bestimmungsgemäßer Anwendung untersucht werden (§22, 23 AMG).

Nach der erfolgreichen Zulassung eines Arzneimittels ist keine weitere systematische Erhebung von Daten zum Vorkommen in der Umwelt vorgesehen. Ebenso findet keine nachträgliche Prüfung möglicher unbeabsichtigter Umwelteinflüsse statt. Ein wesentlicher Unterschied in der Zulassung von Human- zu Veterinärarzneimitteln besteht darin, dass bei Humanarzneimitteln die Umwelteinflüsse lediglich dokumentiert werden, aber nicht in die allgemeine Zulassungsbewertung einfließen. Bei Veterinärarzneimitteln kann stattdessen eine negative ökotoxikologische Bewertung zu einer Nichtzulassung führen [51].

2.4.2 Gesetzliche Vorgaben hinsichtlich der Gewässerbelastung

Die Anforderungen und Bewertungsrichtlinien für Oberflächengewässer werden in Deutschland durch das Wasserhaushaltsgesetz (WHG) geregelt. Verbindliche Grenzwerte sind in der Oberflächengewässerverordnung (OGewV) festgelegt. Als Referenz für die Grenzwerte ist auf europäischer Ebene die Europäische Wasserrahmenrichtlinie (2000/60/EG) zu nennen. Allerdings fehlen in den Verordnungen Grenzwerte für Arzneiwirkstoffe. Es ist aber davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren entsprechende Grenzwerte für kritische Wirkstoffe eingeführt werden. In einem aktuellen Änderungsantrag setzt sich gegenwärtig der Bundesausschuss mit dem Thema auseinander. In dem Änderungsantrag werden unter anderem Grenzwerte für 17- β -Estradiol und Diclofenac erneut vorgeschlagen [31].

Als wichtiger Teil der wasserrechtlichen Anforderungen ist zudem die Trinkwasserverordnung zu nennen, welche sich aus dem BGB ableitet. In § 1 der deutschen Trinkwasserverordnung heißt es : „Zweck der Verordnung ist es, die menschliche Gesundheit vor den nachteiligen Einflüssen, die sich aus der Verunreinigung von Wasser ergeben, das für den menschlichen Gebrauch bestimmt ist, durch Gewährleistung seiner Genusstauglichkeit und Reinheit [...] zu schützen.“

Durch diesen Paragraphen ist der Gesetzgeber dazu verpflichtet etwaige Schadstoffe (z.B. Arzneistoffe) im Trinkwasser aufzuklären und zu überwachen und entsprechende Maßnahmen zum Schutz und Qualitätssicherung zu ergreifen.

2.5 Ökotoxizität und Wirkung in der Umwelt

Arzneiwirkstoffe sind biologisch hochaktive Stoffe, welche gezielt auf Prozesse im Organismus wirken. Ihre Wirkungsbandbreite reicht von Beeinflussung des Stoffwechsels über Verschiebung des hormonellen Gleichgewichtes bis hin zur Veränderung der Signalübertragung von Zelle zu Zelle. Aufgrund ihrer biologischen Aktivität und der Vielzahl spezifischer Wirkungen ist es sehr wahrscheinlich, dass Arzneimittel auch Wirkungen auf Lebewesen haben, wenn sie unkontrolliert in die Umwelt gelangen. Die sehr häufig verwendeten Antibiotika wirken zum Beispiel nicht nur auf das Wachstum von bestimmten Krankheitserregern, sondern auch auf das Wachstum von Algen und Pflanzen [32]. Besondere Aufmerksamkeit erregte in diesem Zusammenhang das Schmerzmittel Diclofenac, welches besonders für empfindliche Tiere schädigend sein kann. So konnte durch eine Arbeitsgruppe um Oaks *et al.* [16] der Nachweis erbracht werden, dass der Zusammenbruch der Geier-Population auf dem indischen Subkontinent mit der Verwendung von Diclofenac bei der Rinderzucht zusammenhängt. Sie zeigten, dass der Verzehr von mit Diclofenac behandelten Rindern zur Vergiftung der Aasfresser führte [16]. Eine weitere Arbeitsgruppe um Trieborskorn *et al.* [17] untersuchte die Wirkung von vier Humanarzneimittelwirkstoffen auf Forellen und Karpfen. Mit dem Ergebnis ihrer Arbeit konnten sie zeigen, dass vergleichsweise niedrige Konzentrationen von Carbamazepin, Metoprolol und Diclofenac, wie sie bereits in der Umwelt nachgewiesen wurden, wichtige Organe der Fische schädigen. Besonders Leber, Nieren und Kiemen zeigten teilweise eine starke Schädigung [17].

Ein weiteres hohes Umweltrisiko besteht durch Arzneiwirkstoffe, welche in geringen Konzentrationen, zum Teil wenige ng/L, oder chronischer Exposition nachhaltige Wirkungen entfalten. Besonders synthetische Hormone, wie 17 α Ethinylestradiol, Bestandteil der Anti-Babypille (EE2), sind in diesem Zusammenhang zu betrachten. So konnte nachgewiesen werden, dass bereits wenige ng/L EE2 die Reproduktion von Fischen nachhaltig beeinflussen können. In einem 7 Jahre andauernden Freilandversuch konnte belegt werden, dass dieses synthetische Östrogen bereits in einer Konzentration von 5-6 ng/L die Reproduktion der Dickkopfelritzen fast zum

Erliegen brachte [33]. Durch dieses Ergebnis wird verdeutlicht, dass bereits geringe Hormonkonzentrationen, wie sie lokal bereits nachgewiesen wurden, einen erheblichen Einfluss auf die aquatische Tierwelt haben können.

Ein weiteres Risiko für die Umwelt besteht neben der geringen Wirkungsschwelle durch die hohe chemische Stabilität einiger Arzneiwirkstoffe. Entsprechende Stoffe sind daher besonders gefährlich, da sie sich in der Nahrungskette anreichern könnten. Besonders problematisch gelten in diesem Zusammenhang so genannte PBT-Stoffe (**P**ersistenz **B**ioakkumulation **T**oxizität) bei denen der Eintrag in die Umwelt und mögliche Schäden räumlich und zeitlich voneinander getrennt sind. Das bedeutet, dass die Ursache und Wirkung eines Stoffes nicht mehr eindeutig zugeordnet werden kann. Im Rahmen der Zulassungsverfahren der Arzneiwirkstoffe wird daher bei begründetem Verdacht auf PBT- Eigenschaften geprüft. Ein 100% Schutz existiert dadurch allerdings nicht [34].

Ebenso wird gegenwärtig über den Einfluss der Arzneiwirkstoffe im Abwasser auf das wachsende Auftreten von antibiotikaresistenten humanpathogenen Bakterien diskutiert. Bislang ist nicht bekannt, ob die Verbreitung der Antibiotika-Resistenzen in der Umwelt die Resistenzproblematik in der Human- und Tiermedizin verschärft. Es gilt aber als wahrscheinlich, dass es einen Zusammenhang zwischen Resistenzbildung und Eintragungsmenge gibt. Entsprechende aktuelle Erkenntnisse liefert in Deutschland für Human- und Veterinärmedizin der Antibiotika-Resistenzatlas (GERMAP 2010) [35].

2.6 Nachweisverfahren

Bei den Nachweisverfahren gibt es prinzipiell zwei Aufgabenbereiche. Der erste Bereich liegt in dem eigentlichen Nachweis der Stoffe in Umweltproben. Der zweite Bereich ist die Festlegung der Grenzwerte und der Nachweis der Ökotoxizität.

2.6.1 Biologische Wirksamkeit und Bestimmung der Ökotoxizität

Die Beurteilung der Ökotoxizität ist eine Herausforderung für die Wissenschaft. Jeder Organismus reagiert unterschiedlich auf verschiedene Substanzen. Neben speziellen Langzeitstudien existieren aber auch standardisierte Verfahren. Häufig werden bei standardisierten Verfahren Veränderungen von sensiblen Organismen unter Schadstoffeinfluss bewertet. Ein solches Modellsystem ist zum Beispiel der Leuchtbakterientest (EN ISO 11348-2). Dieser Test basiert auf dem Leuchtverhalten

von *Vibrio fischeri* (Leuchtbakterien) und dient zur Beurteilung der Wasserbeschaffenheit. Die Bakterien werden standardisiert kultiviert und die Testbedingungen sind entsprechend der Norm einzuhalten. Anhand des Verlustes der Leuchtfähigkeit bei bestimmten Schadstoffbelastungen können diese als toxisch eingestuft werden. Auf ähnliche Weise können z.B. *Daphnia magna* Krebstiere als Modellorganismus genutzt werden (DIN 38 412).

2.6.2 Analytische Verfahren

Klassische Analytik kann zum Nachweis von Stoffen bis in den pg/L Bereich eingesetzt werden. Beispielhaft sind hierfür HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) und GC (Gaschromatographie). Für die Ermittlung einer Probenkonzentration wird immer nach demselben Schema vorgegangen. Die Proben werden soweit wie möglich von allen Störstoffen befreit und im Anschluss wird eine Kalibrierfunktion für den jeweils zu bestimmenden Stoff erstellt. Hier zeigt sich bereits, dass in der klassischen instrumentellen und analytischen Chemie nur Stoffe nachgewiesen werden können, nach welchen man explizit sucht. Es ist also im Anwendungsfall schwierig die vielfältigen Wechselbeziehungen von Pharmaka und ihre biologische Wirksamkeit zu ergründen. Besonders kompliziert ist dabei, dass auch Abbauprodukte der eigentlichen Pharmaka noch biologisch wirksam sein können. Durch die sich ergebende Vielzahl von Möglichkeiten ist es aber fast unmöglich alle Stoffe mit einer Messung zu erfassen.

Chromatographische Methoden mit selektiver Detektion zum Nachweis von Arzneiwirkstoffen

Für den Nachweis von chemischen Verbindungen werden häufig chromatographische Methoden benutzt. Die Stoffe werden über spezifische Wechselwirkung auf einer Trennsäule getrennt und anschließend mit einem geeigneten Detektionsverfahren nachgewiesen. Einzelne chemische Verbindungen lassen sich so in einer Probe exakt bestimmen. Für die Umweltanalytik sind aber Multielementanalysen notwendig. Aufgrund der Menge der nachzuweisenden Wirkstoffe und ihrer Metaboliten sind entsprechende Verfahren äußerst aufwendig und kostenintensiv. Eine weitere Herausforderung besteht darin, dass ein Nachweis nicht immer mit jedem Verfahren möglich ist. Eine Vielzahl von Forschungsarbeiten hatte aufgrund dieser Problematik die Zielstellung entsprechende Nachweisverfahren

zu etablieren. Die Dissertation zum Thema: „Einsatz von chromatographischen Methoden mit selektiver Detektion zum Nachweis von Arzneimittelwirkstoffen in Abwasser und Oberflächenwasser“ ist ein typisches Beispiel für solche Forschungsarbeiten [30]. Im Rahmen der Arbeit wurden folgende chromatographische Verfahren zum Nachweis von Arzneiwirkstoffen eingesetzt:

- Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) mit Fluoreszenzdetektor
- Kapillarelektrophorese mit Laser-induzierter Fluoreszenzdetektion (CE-LIF)
- Zweidimensionale comprehensive Gaschromatographie mit flugzeitmassenspektrometrischer Detektion (GCxGC-TOFMS)

Die Analyten stammten sowohl aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen) als auch aus der Gruppe der Lipidsenker (Bezafibrat, Clofibrinsäure, Gemfibrozil). Von den drei untersuchten Verfahren konnte nur die GCxGC-TOFMS uneingeschränkt für spurenanalytischen Nachweis der Wirkstoffe eingesetzt werden. Für die Detektion mittels GC wurden die Wirkstoffe mit Trimethylsulfoniumhydroxid in ihre Methylester überführt. Das Nachweisvermögen der Methode lag im Anschluss für die einzelnen Analyten im Bereich von 1,1 bis 14,7 µg/L. Mit dieser Methode gelang es für Probenvolumen bis zu 500 ml eine Wiederfindungsrate von 81% bis 100% zu erzielen. Zur Bestimmung der belasteten Proben mussten diese aufkonzentriert werden. Auf diese Weise konnten Belastungen im Bereich zwischen 40 und 525 ng/L sicher detektiert werden [30].

Im Zuge des Technikfortschrittes ist anzunehmen, dass entsprechende Geräte eine immer bessere Auflösung erreichen. Ein Beispiel hierfür ist die Leistungsfähigkeit moderner UHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography), welche in Verbindung mit einem Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) selbst in komplexen Matrices simultane Multielementanalysen ermöglichen. Einer Arbeitsgruppe aus Spanien konnte mit Geräten dieser Bauweise Umweltwasserproben simultan auf bis zu 74 unterschiedliche Arzneiwirkstoffe untersuchen. Um dies zu ermöglichen wurden jeweils 24 isotopenmarkierte interne Standards je Durchlauf mit vermessen. Durch diese Vorgehensweise konnten Nachweisgrenzen im unteren ng/L Bereich erreicht werden [36].

2.6.3 Immunoassays

Immunoassays umfassen eine ganze Reihe von bioanalytischen Verfahren, welche auf dem Prinzip von Antigen - Antikörper Wechselwirkungen beruhen. Aufgrund des Schlüssel - Schloss Prinzips können so Analyten in einer flüssigen Phase nachgewiesen werden. Für den Nachweis wird die hohe Bindungsstärke und spezifische Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper ausgenutzt. Beispielhaft sind hierfür ELISA Testsystem oder Testsysteme, welche auf Basis von Antikörperreaktionen arbeiten (z.B.: **Automated Water Analyser Computer Supported System**). Die Substanzerkennung bei Immunoassays erfolgt hochspezifisch über die Assay-Antikörper, die ausschließlich und spezifisch ihren jeweiligen Analyten als Antigene erkennen und binden. In der Praxis bindet jeder Antikörper aber nicht nur an seinen Analyten, sondern auch an diverse andere Substanzen. Dies geschieht jedoch mit äußerst unterschiedlichen Affinitäten. Zusätzlich werden Antikörper ihrerseits von diversen Molekülen aus biologischen Proben gebunden, maskiert oder auch vernetzt. Durch diese als Kreuzreaktivität bezeichnetes Verhalten kommt es oftmals zur Beeinflussung des eigentlichen Analyseergebnisses. Eine Quantitative und Qualitative Bestimmung einer Probe hinsichtlich einer Belastung ist aber generell möglich, auch wenn für den spezifischen Einzelstoffnachweis oftmals weitere Analysen notwendig sind [38,39].

Ein gutes Beispiel wie dennoch mit solch einem System Multielementanalysen durchführbar sind, zeigen die Ergebnisse einer Forschungsarbeit [38]. In der Arbeit wurde mit Milchproben gearbeitet, aber eine Anpassung des Systems auf wässrige Proben ist theoretisch möglich. Ziel der Arbeit war es, verschiedene Antibiotika aus der Gruppe der Sulfonamide, Fluorchinolone oder β -Lactame in einer Probe mit einem ELISA- Durchlauf nachzuweisen. Durch ein innovatives Versuchsdesign gelang es der Forschergruppe in einem Messdurchlauf ohne besondere Probenvorbehandlung drei Gruppen von Antibiotika nachzuweisen [38].

2.6.4 Wirkungsbezogenen Analytik

Wirkungsbezogene Analytik liefert den direkten Zusammenhang zwischen biologischer Aktivität und den klassischen instrumentellen-analytischen Daten der Einzelverbindungen. Dabei werden meist Bioassays, welche auf speziellen Wirkungsmechanismen beruhen, verwendet. Durch die biologische Wirkungsweise lässt sich so eine Beziehung zwischen einem Schadstoff in der Umwelt und einem

biologischen Effekt nachweisen. Durch die wirkungsbezogene Analytik ist es somit möglich, direkt das biologische Potential eines entsprechenden Stoffes oder einer Stoffgruppe nachzuweisen. Es werden dabei z. B. YES-Assay oder CALUX-Zelltests verwendet. Mit diesen Zelltest können Proben direkt auf endokrine oder androgene Stoffe hin untersucht werden [54].

Ein weiteres Prinzip für wirkungsbezogenen Analytik ist aus der pharmazeutischen Wirkstoffforschung bekannt. Mögliche Schadstoffe können durch eine wirkungsbezogene Detektion im Chromatogramm lokalisiert werden. Durch eine Kombination mit instrumentellen Methoden kann deren Identität aufgeklärt werden und im Falle von verfügbaren Standards eine einzelne Quantifizierung erfolgen. Für die Verknüpfung von chemischer Trennung und toxikologischer Erkennung existieren mehrere verschiedene Möglichkeiten [56], die ähnlich zu immunochromatographischen Methoden sind [37]. Anstelle der Antikörper werden aber dann zum Beispiel Enzyme oder Rezeptoren angewendet, um durch eine biomolekulare Wechselwirkung einen potentiellen toxischen Effekt anzuzeigen. Um einen umfassenderen toxischen Aspekt abzudecken, werden ebenfalls Zellen oder Mikroorganismen in solchen Analysensystemen eingesetzt [55]. Diese potentiell toxischen Stoffe können dann mittels weiterer analytischer Verfahren exakter bestimmt werden.

Ein Vorteil der wirkungsbezogenen Verfahren liegt darin, dass sie auf den Nachweis einer bestimmten Wirkung einer Stoffgruppe abzielen. So ist es zum einen möglich ohne genaue Kenntnisse der Probenzusammensetzung die Belastung einer Probe hinsichtlich einer bestimmten Wirkstoffgruppe zu bestimmen. Es ist dabei egal, ob die Reaktion durch einen Wirkstoff oder Wechselwirkung mehrerer Wirkstoffe bzw. Metaboliten hervorgerufen wird. Eine Bestimmung der Quantität und Qualität der Belastung ist ebenfalls möglich. Die exakte Bestimmung, welcher Stoff genau für das Messsignal verantwortlich ist, kann nur mit zusätzlichem Messaufwand ermittelt werden. Meist werden deshalb wirkungsbezogene Analyseverfahren als richtungsweisende Vorversuche oder in Screening-Experimenten genutzt um für die nachfolgenden analytischen Verfahren entsprechende Vorgaben abzuleiten. Ein weiterer Vorteil dieser Testverfahren liegt in der einfachen Möglichkeit viele Proben parallel und zu geringen Kosten zu vermessen [54].

2.7 Mögliche technische Lösung zur Minderung der Schadstoffbelastung

Grundsätzlich sind vier Strategien zur Schadstoffminimierung in der aquatischen Umwelt denkbar:

1. Vermeidung der Verwendung
2. Vermeidung des Eintrags in das Abwasser
3. Vermeidung des Austrags in die Umwelt mit dem gereinigten Abwasser
4. Elimination aus dem Rohwasser

Die effektivste Methode den Eintrag zu verringern ist es entsprechende Stoffe nicht weiter zu verwenden oder sie durch alternative umweltfreundlichere Stoffe zu ersetzen. Dies ist aber nicht uneingeschränkt möglich, da bestimmte Wirkstoffe derzeit alternativlos sind. Allerdings könnte in diesen Fällen die Anwendung stärker reglementiert werden um den Eintrag in die Umwelt auf ein Minimum zu beschränken. Es ist aber immer damit zu rechnen, dass entsprechende Verkaufsverbote im Konflikt mit dem finanziellen Interesse des Herstellers stehen. Fast immer ist daher bei einem solchen Vorgehen mit dem Widerstand des Herstellers zu rechnen, so lange keine akute Gefahr nachgewiesen werden kann [41].

Als nächste wichtige Eintragsquelle ist der Eintrag von Schadstoffen ins Abwasser oder im Bereich der Veterinärpharmaka in die Umwelt zu sehen. Zur Minimierung dieses Einflusses kann man sich Inspiration aus bereits bestehenden industriellen Lösungen holen. Durch den Verband der Chemischen Industrie (VCI) wurde bereits 1973 der Ausschuss Wasser und Abwasser (AWA) gegründet. Ein von ihm etablierter Arbeitskreis untersuchte eine Vielzahl von physikalisch und chemischen Verfahren unter verschiedenen Aspekten wie Anwendbarkeit, erzielbarer Reinigungsleistung, Folgeprobleme und Kosten. Entsprechende Verfahren werden teilweise heute noch in der chemischen Industrie zur Behandlung von Teilströmen zur Eliminierung extrem toxischer Stoffe eingesetzt. Ein Beispiel für ein solches Verfahren ist die Abwasserverbrennung. Mit diesem Verfahren könne selbst Ultraspurenstoffe zu 100% aus dem Abwasser entfernt werden [41].

Ein Einsatz solcher Verfahren ist aber wegen des erheblichen Aufwands und der Kosten nicht flächendeckend möglich. Für unbehandelte Abwässer aus dem Bereich der Industrie, welche meist hohe Konzentrationen von spezifischen Chemikalien enthalten, existieren auch effiziente und kostengünstige physikalisch-chemische Verfahren zur Abwasserreinigung. Diese Verfahren lassen sich aber nicht zur Aufbereitung kommunaler Abwässer einsetzen. Hier sind die Stoffkonzentrationen aufgrund von Verdünnungen extrem niedrig. Als grundsätzliche Regel für Schadstoffe gilt allgemein, dass die Eliminierung umso schwieriger und aufwändiger ist, je geringer ihre Konzentration im Abwasser ist [41].

Der generelle Eintrag von Pharmawirkstoffen in die Abwässer lässt sich nicht vermeiden, da der Eintrag mit dem hohen Gut der menschlichen Gesundheit verknüpft ist. Deshalb ist davon auszugehen, dass auch zukünftig entsprechende Stoffe ins Abwasser und von dort in die Umwelt gelangen. Aufgrund der Komplexität der Eintragswege ist eine vollständige Verhinderung des Eintrages unrealistisch. Die Kläranlagenabläufe stellen aber einen der wichtigsten punktförmigen Emittenten für die nicht eliminierbaren Reststoffe dar [2].

Bei Reststoffen handelt es sich in diesem Kontext um Schadstoffe, welche mit herkömmlichen Abwasserbehandlungsmethoden schwer oder nur teilweise eliminierbar sind. Eine Eliminierung dieser Reststoffe durch zusätzliche Abwasseraufbereitungsmethoden würde einen nicht unbeträchtlichen Gewinn für die Umwelt bedeuten [2]. Eine Vielzahl von Forschungsarbeiten beschäftigte sich daher in den letzten Jahren mit dieser Problemstellung. In Abbildung 2-2 sind wichtige Stationen für die Eliminierung dieser Reststoffe vom Beginn der Abwasserentstehung bis zur Ableitung in den Vorfluter dargestellt.

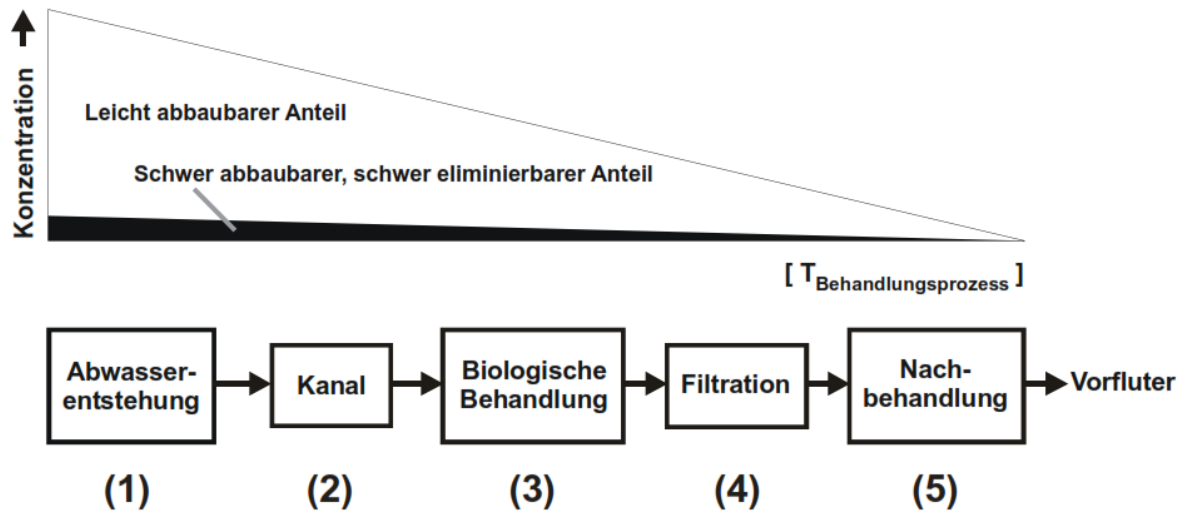


Abbildung 2-2 : Möglichkeiten der Behandlung von Abwässern: Vereinfacht dargestellter Konzentrationsverlauf der Abwasserinhaltsstoffe beginnend mit dem Eintrag bei der Abwasserentstehung (1) bis hin zur Nachbehandlung des Abwassers (5) vor der Ableitung in den Vorfluter. [41]

Die Konzentrationsverminderung ist durch biochemische und chemische Abbauprozesse oder Adsorption und Ausgasung zu begründen. Gleichzeitig kann es dabei zu einer Bildung von neuen Problemstoffen während des gesamten Prozesses kommen. [41]

Bei der Abwasserentstehung kann mit folgenden Maßnahmen der Eintrag verringert werden:

Umweltlabel für Arzneimittel: Ein gutes Beispiel findet sich hierfür in Schweden. Hier wird unter Mithilfe der chemischen Industrie ein Umweltlabel eingeführt, dass es dem Arzt und dem Patienten ermöglicht, bei Vorhandensein eines ähnlich wirkenden Medikaments, sich für das umweltfreundlichste zu entscheiden [43].

Vorbehandlung von Krankenhausabwässern: Krankenhausabwässer weisen meist eine erhöhte Konzentration von Arzneiwirkstoffen auf. Die nachgewiesenen Antibiotikakonzentrationen sind dabei sogar so hoch, dass die Resistenzenbildung bei Bakterien ermöglicht wird. Als Folge dessen ist der Anteil von Bakterien mit entsprechenden Resistenzen um ein vielfaches höher als im häuslichen Abwasser [44]. Eine separate Behandlung der Krankenhausabwässer, z.B. mit Membranverfahren zur Abtrennung der Keime und Ozonung des Ablaufs zur Oxidation der gelösten, persistenten Arzneimittel ist daher sinnvoll. In einem

Pilotprojekt konnte für das Kreiskrankenhaus Waldbröl GmbH die Wirksamkeit dieses Ansatzes belegt werden [45].

Urinseparation: Arzneimittel und Hormone gelangen zum größten Teil über die Ausscheidung von Urin in das Abwassersystem. Eine separate Behandlung des Urins würde daher die Medikamentenbelastung des Abwassers erheblich reduzieren [46]. Ein Beispiel wie eine solche Trennung möglich ist, wurde mit dem Projekt HAMBURG WATER Cycle vorgestellt [46].

Die Verringerung der Schadstoffeinträge über das Kanalsystem lässt sich nur durch Überwachung und Reparatur entsprechender Leckagen bewerkstelligen. Für die in Abbildung 2-2 abgebildeten Unterpunkte 3-5 können folgende Maßnahmen den Schadstoffausstoß in die Umwelt verringern.

Aerobes Schlammalter der Biologie von mindestens 8-10 Tagen bzw. totales Schlammalter von 12-15 Tagen: In Studien wurde gezeigt, dass bei über 8 Tagen aerobem Schlammalter eine deutliche Besserung des Abbaus organischer Spurenstoffe erfolgt [42].

Teilozonung des biologisch geklärten Ablaufs: Bei begründeten ökotoxikologischen Bedenken, ungenügender Verdünnung der Abwässer im Vorfluter, starker Vorbelastung und direkter Gefährdung des Grundwasser, ist eine Teilozonung des Kläranlagenablaufs ein sinnvolles Verfahren zur Reduktion von Arzneimittelrückständen. Nach der Behandlung von gereinigtem kommunalem Abwasser mit 5-10 mg Ozon m³ Abwasser sind meist weder Antibiotika, Lipidsenker, Betablocker, Moschusduftstoffe, Hormone, Antiepileptika, noch Antiphlogistika nachweisbar [48]. Lediglich iodierte Röntgenkontrastmittel könnten meist nicht vollständig oxidiert werden, da die Wirkung des Ozons direkt vom Hintergrund-DOC (Dissolved Organic Carbon) des Abwassers und den chemischen Eigenschaften abhängig ist. [49]. Bei der Ozonierung geht man daher nicht von einer 100 %-igen Elimination der Schadstoffe aus, sondern setzt für Auslegung des Prozesses eine Elimination in der Größenordnung von 80 – 90 % bestimmter Zielkomponenten an [51].

Behandlung mit Pulveraktivkohle: Die Behandlung des gereinigten Abwassers mit Pulveraktivkohle stellt eine kostengünstige Alternative zur Ozonierung dar. Besonders endokrine Stoffe lassen sich durch ein solches Verfahren gut eliminieren.

Im Vergleich zur Ozonierung werden zudem keine Oxidationsprodukte gebildet von denen eine Gefahr ausgehen könnte. Allerdings kann der mit Aktivkohle angereicherte Belebtschlamm wegen der absorbierten Schadstoffe nur durch Verbrennung entsorgt werden. In einer Pilotanlage, bestehend aus Flockungsreaktor und Sedimentationsbecken, konnten so durch Einsatz von $10\text{g Pulveraktivkohle m}^{-3}$, die meisten der untersuchten Arzneistoffe zu mehr als 70 % eliminiert werden [53].

Weitere Verfahren wie Nanofiltration und Aktivkohleadsorption sind gegenwärtig zu teuer und nur bei Wiederverwendung des Abwassers als Brauch- und Trinkwasser sinnvoll [42].

3 Schlussfolgerungen

Arzneimittelrückstände sind derzeit nahezu flächendeckend in der aquatischen Umwelt und sogar vereinzelt im Trinkwasser nachweisbar. Die dabei gefundenen Konzentrationen liegen zwar deutlich unter den humanpharmakologischen Wirkstoffkonzentrationen, eine negative Auswirkung auf das Ökosystem kann jedoch nicht ausgeschlossen werden [33]. Nach derzeitigem Kenntnisstand besteht keine Gefahr für den Menschen, auch wenn Arzneispuren im Trinkwasser unerwünscht sind [1].

Obwohl sich eine Vielzahl von Arzneiwirkstoffen mit Aufbereitungsmethoden der Abwassertechnologie in den kommunalen Kläranlagen oder Wasserwerken entfernen lassen, sollte versucht werden die Kontamination von Gewässern grundsätzlich zu vermeiden. Es ist immer sinnvoller den Eintrag auf ein Minimum zu beschränken bevor stattdessen entsprechende Stoffe nachträglich mit hohem technischem Aufwand entfernt werden müssen. Ein wichtiger Impuls wird dabei durch die Festlegung der Umweltqualitätsziele für Deutschland oder höhere Anforderungen der Europäischen Union an die Wasserqualität erwartet. Bei Überschreitung dieser Grenzwerte sind dann konkrete Maßnahmen zur Verringerung des Eintrages zu ergreifen [28]. An erster Stelle sollte dabei an der Quelle der Kontamination angesetzt werden. Da eine genereller Verzicht auf bestimmte Wirkstoffe aufgrund fehlender Alternativen nicht möglich ist, sollten die Einträge arzneihaltiger Abwasserströme frühestmöglich unterbunden werden. Ein gutes Beispiel sind hierfür die Pilotprojekte aus Hamburg [47] und Waldbröl [45]. Die technischen Lösungen können aber die Belastung der aquatischen Umwelt nur verringern und nicht vollständig verhindern. Es ist daher sinnvoll zukünftig weiterreichende Maßnahmen zu ergreifen. So sollte z.B. bei der Zulassung von Humanpharmaka die Ökotoxizität stärker in die Zulassungsentscheidung einfließen. Weiterhin sollten nach schwedischem Vorbild bei dem Vorhandensein von Alternativen grundsätzlich das umweltfreundlichste Präparat angewandt werden [43].

Falls eine Eliminierung an der Quelle aus technischen oder wirtschaftlichen Gründen nicht möglich ist, sollte eine Eliminierung an punktuellen Emittenten in Betracht gezogen werden. Als eine zentrale Stelle für die Belastung der Umwelt konnten Kläranlagenabläufe identifiziert werden [42]. Als wirksames Verfahren ist hier die

teilweise Ozonierung des belasteten Kläranlagenablaufs vor dem Zulauf in den Vorfluter anzusehen. Eine wirtschaftliche Arbeitsweise ist aber nur gegeben, wenn eine reale Belastung des Kläranlagenablaufs mit entsprechenden Arzneiwirkstoffen vorliegt. Gegenwärtig mangelt es aber an entsprechenden Nachweisverfahren, welche eine wirtschaftliche Echtzeitbestimmung der Belastung ermöglichen. Derzeitige Pilotanlagen zielen daher auf eine ständige Ozonierung des Kläranlagenablaufs ab, was zu hohen Mehrkosten im Betrieb führt [51]. Als kostengünstige Alternative ist die Behandlung des gereinigten Kläranlagenablaufs mit Pulveraktivkohle. Die Reinigungsleistung ist dabei aber geringer und es entsteht hochbelasteter Klärschlamm, welcher gesondert entsorgt werden muss [53].

Als ein weiteres generelles Problem ist die mögliche ökotoxikologische Wirkung von Metaboliten, welche während der Abbauprozesse entstehen, zu sehen. Metabolite werden derzeit nur unzureichend untersucht und in Folge dessen ist eine Gefahrenbeurteilung nur unzureichend möglich [50].

Die Festlegung konkreter Grenzwerte für Arzneiwirkstoffe bzw. ihrer Metabolite ist ebenso problematisch. Die gegenwärtige Gesetzgebung gibt lediglich für bestimmte Einzelstoffe exakte Grenzwerte vor. Metaboliten der Stoffe oder wirkungsäquivalente Verbindungen, welche eventuell ebenfalls eine ökotoxikologische Wirkung entfalten können, sind meist nicht reglementiert [4].

Erschwerend kommt hinzu, dass es derzeit nicht möglich ist für all diese Stoffe exakte Grenzwerten vorzugeben und zu überwachen. Ein möglicher Ausweg wird hier durch die wirkungsbezogene Analytik aufgezeigt. Mit Hilfe der Bio- oder Immuno – Assays ist es möglich, das ökotoxikologische Potential einer Probe einzuschätzen. Durch entsprechende Standardisierung dieser Testverfahren, z.B. DIN-Normung, könnten entsprechend Wirkgrenzwerte ermittelt werden und somit auch konkrete Grenzwertvorschläge für die Gesetzgebung.

Um entsprechende Tests etablieren zu können, müsste zunächst untersucht werden, welche Stoffe allgemein problematisch sind. Hierfür sind Priorisierungslisten wie die des IWW [1] sinnvoll. Einzelstudien bestimmter Stoffe und ihres Abbauverhaltens sind aber ebenso wichtig um entsprechende Prozesse besser zu verstehen. Für die umfassende Analyse dieser Einzeldaten empfehlen sich Datenbanken. Durch das Zusammenführen der Daten lassen sich Trends besser erkennen und somit kann auf

Probleme schneller reagiert werden. Datenbanken wie MEC oder ÖKOTOX sind hierfür gute Beispiele [1]. Durch dieses Vorgehen zeigt sich auch, dass gegenwärtig Forschungsbedarf im Bereich der ökotoxikologischen Bewertung von Alt-Wirkstoffen und ihrer Metaboliten besteht. Entsprechende Bewertung wird erst seit 2006 einheitlich nach EMA- Vorgaben durchgeführt [51]. Verstärkt wird der Mangel an entsprechenden Informationen dadurch, dass die Ökotoxizität in den meisten Monitoringprogrammen nur bedingt bewertet wird. Es wird meist nur ein Nachweis entsprechender Stoffe erbracht und dokumentiert. Der Nachweis ist aber meist nicht gleichbedeutend mit einer Bedrohung für die Umwelt.

Als Konsequenz sollten entsprechende Lücken bei der ökotoxikologischen Bewertung schnellstmöglich geschlossen werden [1].

Literaturverzeichnis

- [1] **IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH** (2011) Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln., Umweltbundesamt, Feb 2011
- [2] **Bähr S.** (2009) Dissertation: Persistenz abwasserbürtiger Antipsychotika- und Sulfamethoxazolrückstände im Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser des südlichen Rhein-Neckar-Kreises, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- [3] **Engels H.** (2004) Dissertation: Verhalten von ausgewählten Tetrazyklinen und Sulfonamiden in Wirtschaftsdünger Böden., Georg-August-Universität Göttingen
- [4] **Oberflächengewässerverordnung** (2011) Oberflächengewässerverordnung vom 20. Juli 2011 (BGBl. I S. 1429)
- [5] **Europäische Kommission** (2011) Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG
- [6] **Richtlinie 2000/60/EG** (2000) Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 23. Oktober 2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik, Amtsblatt der Europäischen Union , Nr. L 327/1, 22.12.2000
- [7] **Kümmerer K.** (Ed.) (2001) Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks., Springer-Verlag
- [8] **Kümmerer K., Alexy R., Kümpel T., Schöll A., Kalsch W., Junker T., Moltmann J. F., Knacker T., Theis W., Weihs C., Ulrich E., Gartiser S., Metzinger M., Wenz M., Lange F. T., & Beimfohr C.** (2003) Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt: Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika, ihr Vorkommen im Abwasser und ihr möglicher Einfluss auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen; Identifizierung von Risikofeldern; Abschlussbericht, F&E-Vorhaben 298 63 722. 477 S. (UBA-FB; 738). Freiburg: Umweltbundesamt.
- [9] **Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K.-I.** (1999) Occurrence of Antibiotics in the Aquatic Environment., Science of the Total Environment 225, 109-118
- [10] **Ternes T. A.** (1998) Hessische Landesanstalt für Umwelt (Hrsg.): Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen., Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz, Heft 254/98, 21-27
- [11] **Heberer T., Stan H.-J.** (1995) Polare Umweltkontaminationen im aquatischen System: Vorkommen und Identifizierung mittels GC-MS., GIT Fachz.Lab. 8:718-720
- [12] **Golet E.M., Alder A.C., Hartmann A., Ternes T.A., Giger W.** (2001) Trace Determination of Fluoroquinolone Antibacterial Agents in Urban Wastewater by Solid-Phase-Extraction and Liquid Chromatography with Fluorescence Detection., Analytical Chemistry 73 (15):3632-3638
- [13] **Färber H.** (2002) Antibiotika im Krankenhausabwasser., Hyg. Med. 27, 35

- [14] **Zuccato E., Bagnati R., Fioretti F., Natangelo M., Calamari D., Fanelli R. (2001)** Environmental loads and detection of pharmaceuticals in Italy. In: *Pharmaceuticals in the Environment* (Editor K. Kümmerer), Springer Verlag, 19-27
- [15] **Kolpin D. W., Furlong E. T., Meyer M. T., Thurman E. M., Zaugg S. D., Barber L. B., Buxton H. T. (2002)**: Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999 – 2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202-1211
- [16] **Oaks J.L., Gilbert M., Virani M. Z. et al. (2004)** Diclofenac residues as the cause of culture population decline in Pakistan., *Nature* 427:630-633
- [17] **Trieberskorn R., Casper H., Scheiler V., Schwaiger J. (2007)** Ultrastructural effects of pharmaceuticals (Carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*), *Anal Bioanal Chem.* 2007, 387:1405-1416
- [18] **Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2008)** GERMAP 2008 : Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, ISBN 978-3-00-025097
- [19] **Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2012)** Erfassung von Antibiotika-Abgabemengen gemäß DIMDI-AMV, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, BVL / BfT – Info-Tag, 29. November 2012, BVL, Berlin
- [20] **Daughton C. G., Ternes T. A. (1999)** Pharmaceuticals and personal care in the environment: Agents of subtle change? , *Environmental Health Perspectives* 107[Suppl.6], 907-938.1999
- [21] **Stan H.J., Hebert T. (1996)** Pharmaceuticals in the aquatic environment., *Water Analysis*, 20-23.1996
- [22] **Ternes T.A. (1998)** Occurrence of drugs in Germany sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32[11], 3245-3260.1998
- [23] **Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schäfer-Körting M. (2001)** Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001
- [24] **Hebert T., Dünnebier U., Reilich Ch., Stan H.J. (1997)** Detection of drug metabolites in ground water samples of drink Water treatment plants., *Fresenius Environmental Bulletin* 6, 438-443. 1997
- [25] **Berger Ch., Lohaus J., Wittner A., Schäfer R. (2001)** Zustand der Kanalisation in Deutschland –Ergebnisse der ATV-DVWK- Umfrage 2001
- [26] **Ternes T.A. (2000)** Abbauverhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen, *Schriftreihe Wasserforschung* 6, 23-33.2000
- [27] **Hebert T. (2002)** Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicology Letters* 131[1-2], 5-17. 2002

- [28] **Rönnefahrt I., Koschorreck J., Kolossa-Gehring M. (2002)** Arzneimittel in der Umwelt. Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte., Mitteilungsblatt der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie 8 (4) 6–9
- [29] **Schulte-Oehlmann U., Oehlmann J., Püttmann W. (2007)** Humanpharmawirkstoffe in der Umwelt: Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme., UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 168–179
- [30] **Möschner S. (2005)** Dissertation: Einsatz von chromatographischen Methoden mit selektiver Detektion zum Nachweis von Arzneimittelwirkstoffen in Abwasser und Oberflächenwasser, Universität Wuppertal, urn:nbn:de:hbz:468-20050245
- [31] **Europäische Kommission (2011)** Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik, Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Brüssel, den 31.1.2012; Drucksache 12/56
- [32] **Crane M., Watts C., Boucard T. (2006)** Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals., Science of the Environment 367 (2006) 23-41
- [33] **Kidd K., Blanchfield P.J., Mills KH., Palace V.P., Evans R.E., Lozorchak J.M., Flick R.W., (2007)** Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen., PNAS. Vol. 104, No.21: 8897-8901
- [34] **Reinhard F., Hüttl (2012)** Georessource Wasser - Herausforderung Globaler Wandel: Beiträge Zu Einer Nachhaltigen Wasserressourcenbewirtschaftung, Springer, ISBN: 9783642275715
- [35] **GERMAP (2010)** Antibiotika-Resistenzatlas und – Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), 1. Auflage, November 2011 / ISBN 978-3-00-031622-7
- [36] **López-Serna R., Petrovic M., Barceló D. (2011)** Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)–tandem mass spectrometry (MS/MS), Chemosphere 85 (2011) 1390–1399
- [37] **Weller M.G. (2000)** Immunochromatographic Techniques – a Critical Review, Fresenius J. Anal. Chem. 366 635-645.
- [38] **Adrian J., Pinacho D., Granier B., Diserens J., Sánchez-Baeza F., Marco M. (2008)** A multianalyte ELISA for immunochemical screening of sulfonamide, fluoroquinolone and β -lactam antibiotics in milk samples using class-selective bioreceptors, Anal Bioanal Chem (2008) 391:1703–1712
- [39] **Liab X., Zhangb G., Liub Q., Fengc C., Wangd X., Yangb Y., Xiaob Z., Yangb J., Xingb G., Zhaob D., Caib S., Chena H. (2009)** Development of immunoassays for the detection of sulfamethazine in swine urine, Food Additives and Contaminants Vol. 26, No. 3, March 2009, 314–325

- [40] **Bergmann A., Fohrmann R., Weber F-A. (2011)** Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln, Bundesministerium für Umwelt, Forschungskennzahl 360 14 013 UBA-FB 001525, UBA- Texte 66/2011
- [41] **Schröder F. (2003)** Abwasserreinigungsverfahren zur verbesserten Elimination pharmazeutischer und endokrin wirksamer Reststoffe. In: Spurenstoffe in Gewässern; Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen. T. Track, G. Kreysa (Eds.), pp. 153-172. WILEY-VCH, Weinheim/Germany, 2003.
- [42] **Ternes T., Siegrist H., Joss A. (2006)** Vorkommen und Herkunft von Arzneistoffen in Fließgewässern, Heil- Lasten 2006, http://dx.doi.org/10.1007/3-540-33638-9_6 , Springer Berlin Heidelberg
- [43] **Wennmalm A. (2003)** A proposed environmental classification system for medicinal products., Envirpharma conference, Lyon, France, April
- [44] **Giger W., Alder A., Golet E., Kohler H., McArdell C., Molnar E., Pham Thi N., Siegrist H. (2003)** Antibiotikaspuren auf dem Weg von Spital- und Gemeindeabwasser in die Fließgewässer: Umweltanalytische Untersuchungen über Einträge und Verhalten., Tutzing Symposium, Deutschland, März.
- [45] **Pinnekamp J., Beier S., Cramer C., Schröder H. Fr., Mauer C., Selke D. (2009)** Eliminierung von Spurenstoffen aus Krankenhausabwässern mit Membrantechnik und weitergehenden Behandlungsverfahren – Pilotprojekt Kreiskrankenhaus Waldbröl (Abschlussbericht im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrheinwestfalen, Förderkennzeichen IV – 9 – 042 1B4 0020)
- [46] **Larsen T., Gujer W. (1996)** Separate Management of anthropogenic nutrient solutions (humane urine)., Wat. Sci. Technol. 34(3-4), 87-94
- [47] **Schonlau H., Rakelmann U., Li Z., Giese T., Werner T., Augustin K., Günner C., (2008)** Fachbeitrag: Pilotprojekt für ein ganzheitliches Entwässerungskonzept in Städten, DOI: 10.3242/kae2008.10.003, IAK Korrespondenz Abwasser, Abfall 2008 (55) Nr. 10
- [48] **Ternes T. A., Stüber J., Herrmann, N., McDowell D., Ried A., Kampmann M., Teiser B. (2003)** Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?, Wat. Res., 37, 1976-1982
- [49] **Huber M., Canonica S., Park G., von Gunten U. (2002)** Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes., Environ. Sci. Technol. 37, 1016-1024.
- [50] **Gracia-Lor E., Sancho J. V., Serrano R., Hernández F. (2011)** Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia, Chemosphere, Volume 87, Issue 5, April 2012, Pages 453-462
- [51] **Abegglen C., Siegrist H. (2012)** Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser – Verfahren zur weitergehenden Elimination auf Kläranlagen, Bundesamt für Umwelt BAFU (Hrsg.)

- [52] Götz K., Benzing C., Deffner J., Keil F. (2011)** Handbuch: Kommunikationsstrategien zur Schärfung des Umweltbewusstseins im Umgang mit Arzneimitteln., ISOE-Studientexte, Nr16, ISSN 0947-6083
- [53] Moltmann J., Liebig M., Knacker T., Keller M., Scheuerer M., Ternes T. (2007)** Relevance of endocrine disrupting substances and pharmaceuticals in surface waters., UBA Abschlussbericht F+E Vorhaben – FKZ 20524205
- [54] Kammann U., Klempt M. (2005)** Wirkungsbezogene Detektion von toxischen Substanzen in Fisch und Umwelt, Inf. Fischereiforschung 52, 2005, 101-105, Bundesforschungsanstalt für Fischerei Hamburg
- [55] Weins C., Oehme-Peter M. (2006)** Risikoanalyse durch eine wirkungsbezogenen Analytik mit der instrumentellen Hochleistungs-Dünnschichtchromatographie in der Lebensmittelüberwachung, J. Verbr. Lebensm. 1 (2006): 1–13, 1661-5751/06/040001-13, DOI 10.1007/s00003-006-0056-8, Birkhäuser Verlag, Basel
- [56] Brenner-Weiss G., Obst U. (2003)** Approaches to Bioresponse-linked Instrumental Analysis in Water Analysis, Anal. Bioanal. Chem. 377 408-416.

E r k l ä r u n g

gemäß § 19 (Abs. 1) der Prüfungsordnung für den
Studienganges Labor- und Verfahrenstechnik vom 01. Oktober 2008

Ich habe die vorliegende Studienarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt.

.....

(Ort)

.....

(Datum)

(Unterschrift)