

**UNTERSUCHUNG VON KRANKENHAUSABWÄSSERN  
EINES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS,  
VON KOMMUNALEM ABWASSER SOWIE VON  
OBERFLÄCHENWASSER UND UFERFILTRATEN AUF  
RÜCKSTÄNDE AUSGEWÄHLTER ANTIBIOTIKA**

ABSCHLUSSBERICHT ZUM FORSCHUNGSPROJEKT

ERSTELLT VON

HARALD FÄRBER

DIRK SKUTLAREK

MARTIN EXNER

Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit  
Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Exner

WHO Collaborating Centre for Health Promoting  
Water Management and Risk Communication



**Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit  
Universität Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn**

**(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Exner)**

***Untersuchung von Krankenhausabwässern des Universitätsklinikums Bonn  
(UKB), von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und  
Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika***

Phase I:

Zeichen: LUA NRW 112-1781/MZ 43/99, Auftr.-Nr.: 21648 vom 30. 06. 1999  
Zeitdauer: 01. 07. 1999 - 31. 12. 1999

Phase II:

Zeichen: LUA NRW 112-1781/MZ 2/2000, Auftr.-Nr.: 25866 vom 04. 04. 2000  
Zeitdauer: 01. 01. 2000 - 30. 06. 2001

**Abschlussbericht zum Forschungsprojekt**

Ausführende Forschungs- und Untersuchungsstelle:  
Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Universität Bonn

Leitung des Vorhabens:  
Dr. Harald Färber, Prof. Dr. med. Martin Exner  
*(Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit)*

Mitglieder des Arbeitskreises:  
LMChem. Dirk Skutlarek  
*(Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit)*  
Dr. Alberti, Dr. Stock, Dipl.-Ing. R. Reupert  
*(Landesumweltamt-NRW)*



# Inhalt

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Problemstellung und Zielsetzung</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>33</b>
3.1	Allgemeines	33
3.2	Probenahme	36
3.3	Standardsubstanzen	39
3.4	Festphasenextraktion (SPE)	40
3.5	Trennung der Analyten durch Flüssigchromatographie (HPLC)	42
3.6	Massenspektrometrische Detektion der Analyten	43
3.7	Wiederfindungen, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	46
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>49</b>
4.1	Konzentration relevanter Antibiotika in verschiedenen Wasserkompartimenten	49
4.2	Quantitative Bilanzierung des Eintrags und Verbleibs von Antibiotika im aquatischen Ökosystem	63
4.3	Überlegung notwendiger Maßnahmen zur Minimierung der Belastung aquatischer Kompartimente durch Krankenhausabwässer und häusliche Abwässer	69
4.4	Relevante Antibiotika, die aufgrund ihrer Einsatzhäufigkeit und Persistenz in der Umwelt als „Tracer“ für Antibiotika dienen können	71
4.5	Ökotoxikologie	73
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse des Forschungsprojektes und Ausblick</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang (Kalibriergeraden, Wiederfindungen, Messwerte)</b>	<b>93</b>



# 1. Einleitung

Arzneimittel sind Zubereitungen von Arzneistoffen, welche definitionsgemäss zur Vorbeugung, Linderung, Heilung und Erkennung von Erkrankungen bei Mensch und Tier dienen. In Deutschland sind derzeit annähernd 3000 Wirkstoffe als solche zugelassen. [Rote Liste 2000].

Arzneimittel sind daher unverzichtbarer Bestandteil des modernen Gesundheitswesens. Am Beispiel der Antiinfektiva (nach einer früheren, heute obsoleten Einteilung: Antibiotika und Chemotherapeutika) lässt sich darstellen, daß ihr Einsatz für die moderne Medizin neben einer verbesserten Hygiene eine der wichtigsten Waffen gegen Infektionskrankheiten ist. Man geht davon aus, dass seit der Anwendung dieser Substanzen die allgemeine Lebenserwartung um durchschnittlich 10 Jahre zugenommen hat.

Durch ihren - wirkstoffspezifisch - teilweise weitverbreiteten Einsatz stellen Arzneimittel auch eine bedeutende Gruppe der sogenannten anthropogenen „Umweltchemikalien“ dar, worunter man solche Stoffe verstehen kann, deren qualitatives oder quantitatives Auftreten in der Natur stark vom Menschen beeinflusst ist.

Neben den selbstverständlich erwünschten, in der modernen Medizin unverzichtbaren therapeutischen Wirkungen sind - teils ausserhalb des eigentlichen Verwendungszwecks am Menschen oder am Tier - leider auch unerwünschte Effekte des Einsatzes von Arzneimitteln aus dem Human- und Veterinärbereich in der Umwelt aufgetreten.

Arzneimittel werden nach Verabreichung entweder unverändert oder metabolisiert ausgeschieden. Diese Ausscheidungsprodukte gelangen teils mit dem Abwasserpfad (Mensch), teils direkt über die Gülleausbringung (Tier) in die Umwelt.

Weitere Eintragspfade sind die unsachgemässe Entsorgung (Toilette, Hausmüll) sowie der Spezialfall der Aquakultur (Direktapplikationen in Gewässer).

Aufgrund ihrer - aus therapeutischer Sicht - oftmals zwingend erforderlichen Eigenschaften wie zum Beispiel der metabolischen Stabilität (bedingt die Problematik Persistenz) und Wasserlöslichkeit (bedingt die Problematik einer erhöhten Mobilität im aquatischen Milieu) sowie aufgrund ihrer teils hohen biologischen Aktivität (Beispiel Antiinfektiva, Zytostatika) können humantherapeutisch wirksame und ökotoxische Effekte dicht beieinanderliegen.

Nachdem in den siebziger und achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts der Schwerpunkt der analytischen Arbeiten vor allem auf der Bestimmung von Pestiziden, Dioxinen und polychlorierten Biphenylen (PCB) lag, wandte sich das Interesse seit Anfang der neunziger Jahre (in dieser Zeit gab es die ersten Publikationen über den Nachweis von Arzneistoffen in Gewässern, s.u.) deshalb zusätzlich stark dem Vorkommen, Verbleib und den Wirkungen von Arzneistoffen in der Umwelt zu.

Bereits in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts konnten Ethinylestradiol (Hormon der „Pille“) sowie Clofibrinsäure (Wirkstoff von Lipidsenkern) u.a. Pharmaka in Oberflächen- und Abwässern [GARRISON 1976, NORPOTH 1973, SONNEBORN 1978] nachgewiesen werden.

Diese Untersuchungen gerieten jedoch mehr oder weniger in Vergessenheit und die eventuelle Problematik von Arzneistoffen in der Umwelt spielte lange Zeit keine Rolle mehr.

Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts konnte in Deutschland erstmals Clofibrinsäure in verschiedenen Wasserkompartimenten im Raum Berlin [STAN 1992, LINKERHÄGNER 1994, HEBERER 1996] nachgewiesen werden; nachfolgend wurden bundesweit sowie international dieser und verschiedene andere Wirkstoffe weiterer Wirkstoffgruppen (Herz-Kreislauf-Mittel, Kontrazeptiva, Bronchospasmolytika, Analgetika, Psychopharmaka, Antibiotika u.a.) in Abwässern, Oberflächen- und Rohwässern nachgewiesen [ADLER 2001, AHEL 2001, AHRER 2001, ALDER 2001, BARONTI 2000, BAU 1996, BELFROID 1999, BUSER 1998a/b, 1999, DESBROW 1999, Daughton 1999/2001; ECKEL 1993, GOLET 2001/2002, HALLING-SORENSEN 1998/2000, HARTIG 1999, HEBERER 1997a/b 2001a/b 2002 in press, HIGNITE 1997, HIRSCH 1998/1999, HLFU HESSEN 1998, HOLM 1995, HUANG 2001, JOHNSON 2000, KOLPIN in press, KUCH 2000, KÜMMERER 1997/2000/2001, LINDSEY 2001, MÖHLE 1999, OLLERS 2001, PUTSCHEW 2000/2001, SACHER 2001, SCHEYTT 2001, SEILER 1999, SPENGLER 1999, STAN 1997, STEGER-HARTMANN 1996/1997, STUER-LAURIDSEN 2000, STUMPF 1996/1998/1999, TERNES 1998/1999/2000/2001, VERSTAETEN in press, WERRES 2000, XIAO 2001]. Ebenfalls ab Anfang der neunziger Jahre erschienen erste Berichte über Missbildungen von männlichen Geschlechtsorganen an Alligatoren in Florida, über feminisierende Effekte an Fischen und Amphibien, über Imposex bei bestimmten Schnecken sowie Rückgang der männlichen Fertilität beim Menschen [BIRKHÄUSER 1999, CARLSEN 1992, COLBURN 1993; SAFE 1994, SUMPTER 1998/1999, PURDOM 1994].

Die teils kontroverse Diskussion zur Bedeutung der sogenannten Xenooöstrogene auf die tierische und menschliche Fertilität dauert noch an, und auch die Berichte der letzten Jahre um die zunehmenden Resistenzen von Mikroorganismen gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen und deren Ursachen sind in diesem Zusammenhang von erheblicher gesundheitspolitischer Relevanz [BUNDESGESUNDHEITSBLATT 1989 - 1999, FEUERPFIL 1999, HARWOOD 2001].

Die EU erkannte 2001, daß die zunehmende Resistenz verschiedener Krankheitserreger gegen Antibiotika eine Gefahr für die Öffentliche Gesundheit darstellt [EU 2002/77/EG].

Eine Risikoabschätzung über Humanpharmaka in der Umwelt (Dänemark) wurde von STUER-LAURIDSEN publiziert [2000].

In der EU und der Schweiz wurden z.B. 1997 über 10.000 t an Antibiotika (Reinsubstanz) verbraucht (s. Tabelle 1).

Nach einer Erhebung des europäischen Dachverbands FEDESA (Fédération Européenne de la Santé Animale: <http://www.fedesa.be/>) wurden im Jahre 1997 in Europa folgende Verbrauchsmengen ermittelt:

Tabelle 1 :

**Jahresverbrauchsmengen an Antibiotika 1997 in der EU (in t Reinwirkstoff):**

**MENSCH**

**ambulant und stationär: 5400 52%**

**TIER:**

<b>Therapeutika:</b>	<b>3494</b>	<b>33%</b>	<b>Penicilline</b>	<b>322</b>
			<b>Tetracycline</b>	<b>2294</b>
			<b>Macrolide</b>	<b>424</b>
			<b>Aminoglykoside</b>	<b>154</b>
			<b>Fluorchinolone</b>	<b>43</b>
			<b>Sulfonamide u.a.</b>	<b>157</b>

**antimikrobielle Zusatzstoffe: 1599 15%**  
(z.B. Leistungsförderer)

**Summe Tier: 5093**

**TOTAL: 10493 100%**

(Quelle: 1997, FEDESA /FEFANA/ Bundesverband für Tiergesundheit e.V.)

Nach einer Abschätzung des Bundesverbands für Tiergesundheit e.V. (BfT) anhand der Tierstapel der europäischen Mitgliedsländer kann man in Deutschland (Bestand: ca. 26 Mio. Schweine und ca. 15 Mio Rinder) von einem Verbrauch von ca. 500 t/J antibiotischer Substanzen in Tiertherapeutika und ca. 250 t/J in Futterzusatzstoffen ausgehen.

Für 1999 geht die FEDESA (European Federation of Animal Health) von folgenden Verbrauchsmengen (in t/a) aus (Tabelle 2):

Tabelle 2: Verbrauchsmengen Antibiotika für 1999 (FEDESA)

<b>Antibiotika-Verbrauch</b>	<b>1999</b>	<b>1997</b>	<b>Veränderung 97-99</b>
Total	13216	12752	3,6 % Zunahme
Humantherapie	8,528 (65%)	7659 (60%)	11,3 Abnahme
Veterinärtherapie	3,902 (29%)	3494 (27,5%)	11 % Zunahme
Leistungsförderer	786 (6%)	1599 (12,5%)	50 % Abnahme

Im Bereich der Humanantibiotika lagen 1984 die Produktionsmengen (incl. Exportmengen) bei ca. insgesamt 1831 t, wobei 624 t auf die Penicilline entfielen. Genaue Verbrauchsmengen können aufgrund mangelnder Transparenz kaum angegeben werden, es gibt jedoch verschiedene Möglichkeiten einer annähernden Abschätzung. Nach dem Arzneiverordnungsreport 2002 [Arzneiverordnungsreport 2002] können folgende ungefähre Verbrauchsmengen für Deutschland angegeben werden:

[Arzneiverordnungsreport 2002, Rote Liste 2000] jeweils in t/a (Deutschland)

1. Penicilline (Amoxicillin, Ampicillin, Phenoxymethylpenicillin):	117,8 – 210,3
2. Cephalosporine:	26,9 - 161,4
3. Makrolide (Erxthromycin, Clarithromycin, Roxithromycin):	6,6 – 14,2
4. Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin):	3,2 – 5,4
5. Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin):	5,7 – 11,4
6. Sulfonamide (Sulfamethoxazol, Trimethoprim):	11,6 – 47,6
Summe:	171,8 - 450,3

Diese Zahlen sind zur zusätzlichen, hier nicht erfassten Berücksichtigung von Privatverordnungen mit einem Faktor von annähernd 1,2 zu multiplizieren.

Die Schwankungsbreiten bei den Mengenangaben in Tonnen resultieren aus den unterschiedlichen möglichen empfohlenen Tagesdosen der einzelnen Wirkstoffe.

## 2. Problemstellung und Zielsetzung

Die Untersuchungen des vorliegenden Berichts beschränken sich auf den Bereich ausgewählter Human-Antiinfektiva (im folgenden Antibiotika genannt) aus den wichtigen Wirkstoffgruppen der  $\beta$ -Lactame, der Makrolide, der Fluorchinolone, der Sulfonamide, der Tetracycline sowie Glykopeptide. Es wird dabei weder deren teilweisen Einsatz in Veterinärarzneimitteln zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken (z.B. als Futterzusatzstoffe zur sogenannten Leistungsförderung in der Tiermast) noch andere, ausschließlich veterinärmedizinisch genutzte Antibiotika (ausser Tylosin und Spiramycin) berücksichtigt.

Die Gründe zur Projektierung der Forschungsarbeiten lagen zum einen in der seit längerer Zeit zu beobachtenden Steigerung der Anzahl von Resistenzen bei verschiedenen - teils fakultativ, teils obligatorisch - pathogenen Mikroorganismen gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen (Stichworte MRSA = methicillinresistenter Staphylococcus aureus, VRE = vancomycinresistente Enterokokken u.a.) [BUNDESGESETZBLATT 1989-1999, HARWOOD 2001, FEUERPFIL 1999, WITTE 1999].

Die unterschiedlichen Mikroorganismen, welche Resistenzen und Multiresistenzen gegen verschiedene Antibiotika entwickelt haben [WITTE 1999, FEUERPFIL 1999], gelangen zwar überwiegend über menschliche und tierische Ausscheidungen in die Umwelt, jedoch können subinhibitorische Antibiotikakonzentrationen biologische Effekte (z. B. erhöhte Gentransferraten, auch von Resistenzgenen) hervorrufen, weshalb auch der Eintrag von Antibiotikarückständen bzw. deren aktiven Metaboliten ins Abwasser besondere Aufmerksamkeit verdient.

In diesem Gesamtzusammenhang ist auch die „Empfehlung des Rates vom 15. 11. 2001 zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin“ [Empfehlung des Rates der EU 2001], Amtsblatt zu sehen, welche in einer ganzen Reihe von geforderten Punkten speziell auf eine – medizinisch begründbare und vertretbare – Reduzierung des Einsatzes und Gebrauchs antimikrobieller Mittel bei Mensch und Tier abhebt.

Es wird empfohlen, sowohl entsprechende therapeutische Erkenntnisse (gemäss Indikation) als auch Grundlagen aus dem medizinischen Fachbereich der Hygiene zu berücksichtigen, um die Problematik der zunehmenden Antibiotikaresistenzen, welche den Stellenwert einer „Bedrohung der Volksgesundheit“ hat, zu reduzieren oder zu beseitigen. Die Ursachen für diese Bedrohung können keinesfalls durch zeit- und kostenintensive Entwicklung jeweils neuer Wirkstoffe unter Kontrolle gebracht werden, vielmehr muss der Ursachenbekämpfung verstärkte Aufmerksamkeit zuteil werden.

Zum anderen lagen bis Projektbeginn (1999) nur relativ wenig Daten und Untersuchungen zur Konzentration von Antibiotika in der Umwelt vor.

Beide Sachverhalte warfen die Frage auf, ob auch das Vorkommen von Antibiotika z.B. in Krankenhausabwässern, aber auch anderen Wasserkompartimenten zur gesteigerten Resistenzbildung bei pathogenen und nichtpathogenen Mikroorganismen beitragen kann und wie man möglicherweise im Rahmen einer speziellen Abwasserbehandlung darauf reagieren kann., wie dies u.a. von Adams et al. [ADAMS 2002] sowie Brauch [BRAUCH 2000] sowie TERNES [TERNES 2000b] diskutiert wird.

Zur Verbesserung der bis zum Projektbeginn 1999 insgesamt unbefriedigenden Datenlage zum Vorkommen und zu Konzentrationen von Antibiotika in der aquatischen Umwelt wurde im hier vorgestellten Untersuchungsvorhaben im Rahmen einer chemisch-analytischen Doktorarbeit am Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universität Bonn für eine Reihe von relevanten, antibiotisch wirksamen Originalwirkstoffe (ohne Berücksichtigung von Metaboliten oder Konjugaten) eine geeignete, d.h. leistungsfähige und damit empfindliche und robuste HPLC-MS/MS Multimethode ausgearbeitet.

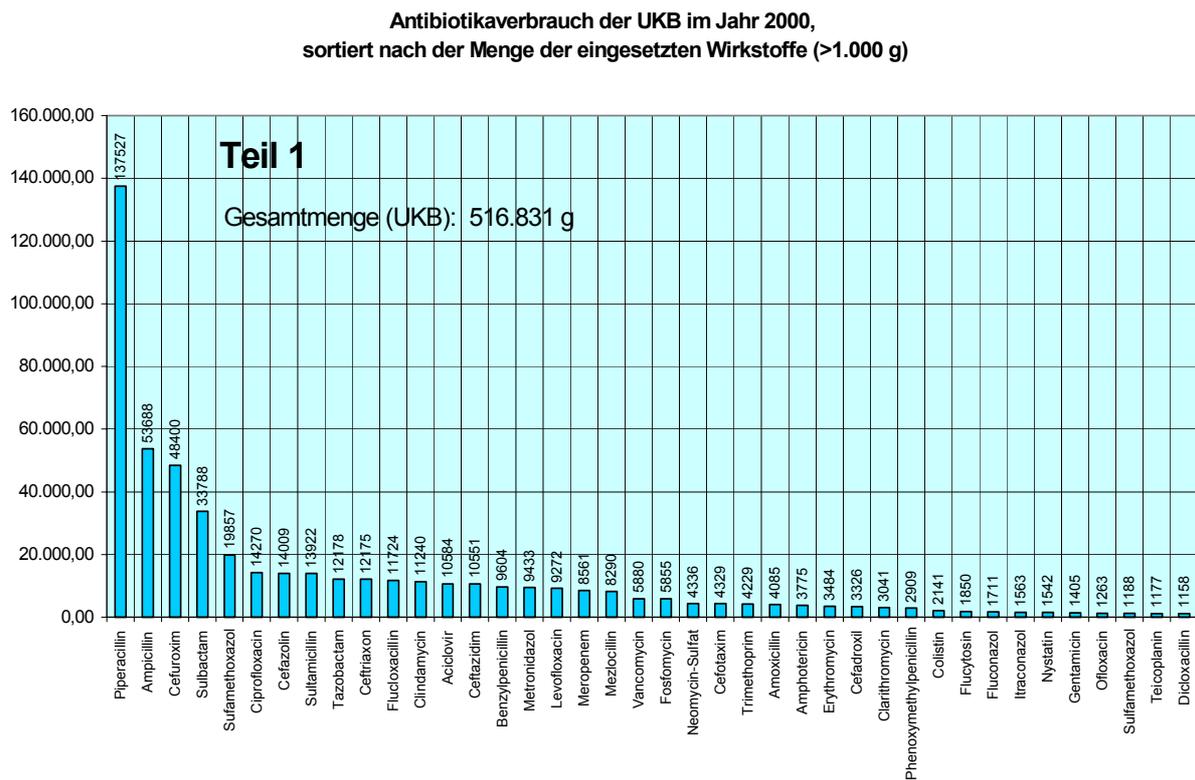
Diese Analytik wurde nachfolgend zum Nachweis der Substanzen im Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn (im folgenden kurz UKB, vormals: Medizinische Einrichtungen Bonn, MEB), in Kläranlagenzu- und -abläufen, in Oberflächengewässern sowie in verschiedenen Rohwässern (Uferfiltrate, Wässer eines Staugewässers, Grundwasser) sowie Trinkwasser eingesetzt.

Grundlage für die Auswahl der Wirkstoffe waren sowohl die über die Krankenhausapotheke des UKB ermittelten Abgabemengen (1998 und 1999, s. Abbildung 1) von verschiedenen Wirkstoffen als auch die über den Arzneiverordnungsreport 1999 und 2000 [ARZNEIVERORDNUNGREPORT 1999, 2000] errechneten Abgabemengen der niedergelassenen Ärzte (ohne Privatverordnungen, welche im Arzneiverordnungsreport nicht erfasst werden und welche man zuzüglich mit ca. 20% veranschlagen müsste).

Ein weiteres Auswahlkriterium war die Wirkstoffliste des Bund/Länderausches für Chemikaliensicherheit [BLAC 1999], deren antibiotische Wirkstoffe nachträglich und auf Wunsch des Landesumweltamtes NRW teilweise zusätzlich in das Programm übernommen worden waren.

Abbildung 1 gibt die berechneten Mengen der abgegebenen bzw. verordneten Wirkstoffe für das UKB sowie für den kommunalen Bereich wieder.

Abbildung 1: Antibiotika-Abgabemengen des Universitätsklinikums Bonn 2000 jeweils in kg



Die errechneten Zahlen beruhen auf der Summe der Wirkstoffe der jeweils von der Krankenhausapotheke abgegebenen Mitteln und stellen jeweils die theoretisch maximale Menge dar, welche über die hauptsächlich ambulant versorgten Patienten pro Jahr ins Klinikabwasser gelangen konnte.

Die realen (und nachgewiesenen) Dosen liegen dagegen wesentlich niedriger, da nicht nur unveränderte Originalsubstanz, sondern auch Wirkstoffkonjugate (meist Glucuronide) oder Metabolite ins Abwasser ausgeschieden werden und bestimmte Anteile der jeweiligen Wirkstoffe verstoffwechselt werden (s. Tabelle 6).

Diese Daten sowie die theoretischen Abgabe- und Verordnungsmengen sollten einer quantitativen Bilanzierung des Eintrags, des Abbaus sowie möglichen Verbleibs der Wirkstoffe im aquatischen Ökosystem dienen.

Ferner sollte aufgrund der im Verlauf des Projekts erhaltenen Daten ermittelt werden, ob und in welchem Umfang eine Minimierung der Belastung von Krankenhausabwässern und häuslichen Abwässern mit den untersuchten Substanzen notwendig und möglich ist, da es bei Stoßbelastungen möglicherweise auch zu einer Beeinträchtigung der Klärwerksleistung kommen kann.

Die Untersuchungen sollten darüber hinaus eventuelle Belastungen von Uferfiltratswasser, welches zur Trinkwassergewinnung verwendet wird, durch diese Pharmaka bzw. deren Metaboliten aufzeigen. Tabelle 3 zeigt die Reihenfolge der Verbrauchsmengen im Klinikum sowie im kommunalen Bereich.

Tabelle 3: Ranglisten der Antibiotikaverbrauchsmengen nach Mengen gelistet

<b>Rangliste UKB-Antibiotika</b>	<b>Rangliste "kommunale" Antibiotika (nach Arzneiverordnungsreport 1999)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Piperacillin</li> <li>2. Ampicillin</li> <li>3. Cefuroxim</li> <li>4. <i>Sulbactam</i></li> <li>5. Sulfamethoxazol</li> <li>6. Benzylpenicillin</li> <li>7. Flucloxacillin</li> <li>8. <i>Tazobactam</i></li> <li>9. Ciprofloxazin</li> <li>10. Cefazolin</li> <li>11. Ceftriaxon</li> <li>12. <i>Sultamicillin</i></li> <li>13. Clindamycin</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phenoxymethylpenicillin</li> <li>2. Amoxicillin</li> <li>3. Doxycyclin</li> <li>4. Sulfamethoxazol / Trimethoprim</li> <li>5. Erythromycin</li> <li>6. Roxithromycin</li> <li>7. Clarythromycin</li> <li>8. Azithromycin</li> <li>9. Clindamycin</li> <li>10. Cefaclor</li> <li>11. Ciprofloxacin</li> <li>12. Ofloxacin</li> </ol>

Sulbactam und Tazobactam sind selbst keine Antibiotika, sondern wirken im Sinne einer  $\beta$ -Lactamase-Inhibierung und werden in Kombination mit nicht  $\beta$ -Lactamase-stabilen  $\beta$ -Lactamen (Amoxicillin, Piperacillin) verabreicht. Sultamicillin stellt ein Prodrug aus Ampicillin und Sulbactam dar, welches im Darm hydrolytisch gespalten wird.

Sulfamethoxazol und Trimethoprim werden fast ausschliesslich als Kombipräparat angewendet (Mengenverhältnis Sulfamethoxazol / Trimethoprim 5:1)

Aus dieser Gegenüberstellung lässt sich erkennen, daß die ambulanten Verordnungen der niedergelassenen Ärzte ein anderes Spektrum an Wirkstoffen aufweisen. Dies lässt sich dadurch begründen, dass in einem Uniklinikum häufig solche Infektionen behandelt werden, welche bei niedergelassenen Ärzten eine nur untergeordnete Rolle spielen.

Aufgrund der o.a. ermittelten Verbrauchsmengen und aufgrund der Relevanz für das BLAC-Untersuchungsprogramm wurden folgende Substanzen ausgewählt:

**Untersuchte Wirkstoffe:**

β-Lactam-Antibiotika: *Oralpenicilline und Aminopenicilline:* Piperacillin, Flucloxacillin, Mezlocillin, Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), Benzylpenicillin (Penicillin G), Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin, Amoxicillin, Ampicillin, (Sultamicillin), (*Cephalosporine:* Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefaclor),

Tetracycline: Doxycyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin,

Gyrasehemmer: Ciprofloxacin, Ofloxacin,

Sulfonamide: (Trimethoprim), Sulfamethoxazol, Sulfadimidin,

Makrolide: Erythromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Clindamycin, Clarythromycin,

Glykopeptid: Vancomycin,

zusätzlich: Spiramycin, Tylosin,

jeweils als reiner Wirkstoff ohne Berücksichtigung von Metaboliten

Im folgenden wird zunächst eine kurze allgemeine Einführung in die Geschichte, die Einteilung von Antibiotika und Chemotherapeutika anhand ihrer Wirkmechanismen gegeben und einige Eigenschaften der jeweils untersuchten Stoffgruppen aufgelistet.

## Zur Entwicklungsgeschichte der Antibiotika

Die empirische Medizin früherer Jahrhunderte kannte nur wenige spezifisch antiinfektiv wirksame Mittel. In der Literatur werden die von dem Augustinermönch Antonio de la Calancha um 1600 verwendete Rinde der Chinchona (Chinarinde, "Chinin") als Mittel zur Fieberbekämpfung bei Malaria genannt. Gegen Amöbenruhr wurde 1698 von Christoph F. Kneussel die Wurzel des brasilianischen Halbstrauches *Uragoga Ipeca-duanha* empfohlen. Zur lokalen Entzündungsbekämpfung werden die Quecksilbersalbe gegen Syphilis (Fracastoro, 1483 - 1553), Phenol gegen Wundinfektionen (Joseph Lister, 1867) und Silbernitratlösung gegen Gonoblenorrhoe der Neugeborenen (Carl Credé, 1884) erwähnt.

Der Begriff der antiinfektiven Therapie, der Chemotherapie von Infektionskrankheiten, wurde 1906 von **Paul Ehrlich** eingeführt. Er verstand darunter die selektive Abtötung von Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus (Ehrlich'sches Prinzip der selektiven Toxizität). Der oft verwendete Begriff Antibiotika, der sich aus ihrer Entstehung in verschiedenen Mikroorganismen (Bakterien, Pilze) ableitet, wird gegenwärtig unter dem Oberbegriff Chemotherapeutikum geführt, unter dem auch synthetisierte Substanzen eingeordnet werden. Häufig wird heute auch der Terminus Antiinfektiva verwendet.

Paul Ehrlich entdeckte, dass Infektionserreger im Gewebe des Wirtsorganismus spezifisch angefärbt werden konnten.

Daraus schloss er, dass Farbstoffe mit entsprechend hoher Toxizität Infektionserreger in vivo töten oder schädigen müßten, ohne den Wirt nennenswert zu beeinträchtigen (Frimmer 1986). Diese Konzeption verfolgend entwickelte er aus Atoxyl einem Arsenderivat des Anilins, - zusammen mit seinem japanischen Assistenten Hatta – das Neoarsphenamin (Neosalvarsan<sup>o</sup>), das erste Chemotherapeutikum gegen die Syphilis.

Zwischen 1932 und 1935 entdeckte Gerhard Domagk die Wirksamkeit des Azofarbstoffs "Prontosil rubrum" gegen experimentelle Kokkeninfektionen und führte diesen in die Therapie gegen bakterielle Infektionen ein. Prontosil war nach unserer heutigen Definition ein "prodrug", aus dem die aktive Komponente Sulfanilamid (p-Aminobenzensulfonsäureamid) im Organismus erst gebildet werden muß [Mutschler 2001]. Seitdem ist Sulfanilamid die strukturelle Basis der antimikrobiell wirksamen Sulfonamide. Ausgehend von dem Grundmolekül Sulfanilamid wurde eine große Zahl von Modifikationen mit erweitertem Wirkungsspektrum und veränderten pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften, jedoch relativ gleichbleibendem Wirkungsspektrum synthetisiert, was zur Wirkstoffgruppe der Sulfonamide führte.

Das große Interesse an den Sulfonamiden überschattete zeitweise die Entdeckung der antibakteriellen Aktivität des aus *Penicillium notatum* gewonnenen Naturstoffes Penicillin durch Alexander Fleming 1929. Ein breiter Einsatz im zweiten Weltkrieg wurde, durch die von H.W. Florey und E. Chain (1940) entwickelten Methoden zur Gewinnung großer

Penicillinmengen aus den Flemingschen *Penicillium*kulturen, ermöglicht. Die Antibiotikaforschung, die Suche nach weiteren therapeutisch anwendbaren antibakteriellen Naturstoffen und vorteilhaften chemischen Abwandlungen, wurde jetzt intensiviert. In der Human- und Tiermedizin werden über 50 Substanzen dieser Gruppe therapeutisch eingesetzt werden, das Phenoxymethylpenicillin hat den Ausgangswirkstoff Benzylpenicillin inzwischen bei vielen vielen Indikationen abgelöst.

Streptomycin wurde 1944 von S.A. Waksman als erstes Aminoglycosid aus Kulturfiltraten von *Streptomyces griseus* isoliert. Wenig später stellte man durch katalytische Hydrierung des Streptomycins das Dihydrostreptomycin her. Seitdem spielen Aminoglycoside eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung insbesondere von Infektionen mit gramnegativen Erregern.

Allerdings ist ihre Bedeutung in der Humanmedizin in den letzten Jahren aufgrund der Entwicklung der besser verträglichen Breitspektrum-Lactame zurückgegangen, während in der Veterinärmedizin z.B. Gentamicin weiterhin breite Anwendung findet.

1943 wurde aus zerstörtem Gewebe und Straßenschmutz eines Knochenbruches bei einem jungen Mädchen namens Tracy der Tracy-I Stamm von *Bacillus subtilis* isoliert, was zur Entdeckung und zu dem Namen von Bacitracin führte.

Seit 1948 wurden basierend auf den Forschungsarbeiten von G. Brotzu die Cephalosporine entwickelt.

Chloramphenicol wurde ursprünglich (1947) aus *Streptomyces venezuelae* isoliert, ab 1950 aber rein synthetisch hergestellt.

Im Jahre 1957 wurde erstmals Trimethoprim hergestellt.

Ab Ende der 50er Jahre wurden aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika (etwa 40) einige wenige ( z.B. Erythromycin, Tylosin, Spiramycin und Kitasamycin) in die Veterinärmedizin eingeführt. In der Humanmedizin werden darüberhinaus zur Zeit Roxithro-, Flurithro- und Clarithromycin mit verbesserten Eigenschaften als moderne Makrolide benutzt.

Die Bedeutung der DNA-Gyrase wurde durch Watson und Crick erst in den 50er Jahren erkannt. Als erstes Chinolon wurde Nalidixinsäure 1960 eingesetzt. Die Weiterentwicklung zu Norfloxacin, Enoxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Enrofloxacin u.a. verbreiterte das antibakterielle Spektrum.

Flemings Entdeckung des Penicillins löste in aller Welt die systematische Suche nach anderen Antibiotika aus, die heute als weitgehend abgeschlossen gelten kann. Jedoch gibt es weltweite Bestrebungen zur chemischen Modifikation natürlicher Antibiotika und deren Optimierung für therapeutische Zwecke.

Nachdem vor etwa 30 Jahren die letzte neue Antibiotikaklasse, die Chinolone, für die Humanmedizin verfügbar wurde, kann in naher Zukunft mit der Einführung von zwei neuen Klassen - Oxazolidinone und Everninomycine gerechnet werden. Diese scheinen praktisch keine Kreuzresistenzen zu bisher in der Humanmedizin verwendeten Antibiotika zu haben und gegen einige der wichtigsten Problemkeime wirksam zu sein.

Neue antimikrobielle Wirkstoffgruppen für die Veterinärmedizin sind dahingegen nicht zu erwarten, was aus veterinärmedizinischer Sicht bedauert wird. Verbraucherschutz und wirtschaftliche Überlegungen der pharmazeutischen Industrie führten bereits 1997 zum Verlust von über 100 Präparaten in diesem Bereich.

### **Zur Einteilung von Antibiotika und Chemotherapeutika anhand ihrer Wirkmechanismen und Wirkungstypen:**

Heute sind vier hauptsächliche **Mechanismen** für die Wirkung von Antiinfektiva bekannt:

1. Hemmung der Zellwandsynthese:  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Glykopeptide, Fosfomycin
2. Störung der Permeabilität der Zytoplasmamembran: Polypeptid-Antibiotika, Polye-  
Antimycotica
3. Blockade der Proteinsynthese: Aminoglycoside, Tetracycline, Makrolide,  
Chloramphenicol, Lincosamide
4. Unterdrückung der Nucleinsäuresynthese: Sulfonamide, Gyrasehemmer, antivirale  
Polymerasehemmer, Rifampicin, Flucytosin

Der **Wirkungsbereich** umfasst: bakterielle Infektionskrankheiten, Mykosen, Protozoenbefall, Viruserkrankungen (teilweise) sowie Krankheiten durch Wurmbefall.

Beim **Wirkungstyp** lassen sich zwei Typen unterscheiden:

Bakteriostase: Hemmung der Keimvermehrung, da die Proteinsynthese beeinflusst wird (Sulfonamide, Tetracycline, Trimethoprim, Chloramphenicol, einige ältere Makrolide)

und

Bakterizidie: Keimzerstörung tritt häufig auf, da Bildung der Zellwand oder Membranpermeabilität beeinflusst wird: Gyrasehemmer,  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Aminoglycoside, Polypeptid- und Glykopeptidantibiotika u.a.).

Die Bakterizidie ist jedoch nicht nur von Art und Konzentration des Wirkstoffs abhängig, sondern auch durch Keimdichte und Wachstumsphase der Erreger sowie die Einwirkdauer bestimmt [Mutschler 2001].

Weitere wichtige Begriffe stellen die Wirkstärke, der postantibiotische Effekt sowie das Phänomen der ersten Dosis eines Antiinfektivums dar:

Die **Wirkstärke** bestimmt, welche Konzentration für eine chemotherapeutische Wirkung notwendig ist. Man unterscheidet dabei die minimale Hemmkonzentration (MHK) und die minimale bakterizide Konzentration (MBK), welche höher als die MHK liegt.

Es handelt sich dabei um die geringste Konzentration eines Wirkstoffs, welche in vitro das Wachstum eines Erregers hemmt (MHK) oder diesen abtötet (MBK).

Das **Phänomen der ersten Dosis** beschreibt eine vorübergehende Abnahme der Erregerempfindlichkeit bei Einwirkung eines Aminoglycosids, der **postantibiotische Effekt** bezieht sich auf die Fortdauer einer antimikrobiellen Wirkung nach Absetzen des Medikaments und Absinken der Wirkstoffkonzentration auf nicht messbare Werte [MUTSCHLER 2001].

### **Resistenzbildung von Mikroorganismen gegenüber Antiinfektiva**

Keime sind dann resistent, wenn ihre MHK höher liegt als ein maximal erreichbarer (nicht toxischer) Serum- oder Gewebespiegel. Es wird unterschieden in **primäre und sekundäre** Resistenzen:

**primär resistent** sind Erreger dann, wenn sie bereits vor Behandlungsbeginn unempfindlich gegenüber dem Wirkstoff sind (z.B. alle *Pseudomonas aeruginosa* Stämme gegenüber Benzylpenicillin, einzelne Stämme von *E. coli* gegenüber Tetracyclinen usw.). Bei Therapie erfolgt dann eine Selektion der entsprechenden resistenten Stämme.

**Sekundäre (erworbene) Resistenzen** liegen dann vor, wenn es während der Anwendung des Mittels zu Spontanmutationen kommt, in deren Nachfolge eine Selektion der resistenten Mutanten stattfindet. Aufgrund der Geschwindigkeit unterscheidet man zwischen Einschritt- (one-Step) und Mehrschritt- (Multistep)-Resistenzen.

Die ersteren bilden sich relativ rasch nach ein- bis viermaliger Exposition des Erregers aus, man spricht vom Streptomycintyp, welcher z.B. bei den Makrolid-Wirkstoffen auftreten kann. Der Penicillintyp entwickelt sich langsamer und in Stufen nach mehrmaligen Mutationsschritten (Beispiele:  $\beta$ -Lactame, Tetracycline, Gyrasehemmer, Sulfonamide).

Resistenzen können sowohl durch chromosomale (bakterienintern) als auch durch extrachromosomale (Plasmide) Information hervorgerufen werden.

Im Fall der Resistenz-Plasmide werden die Resistenzinformationen zwischen verschiedenen Bakterien (nicht speziesspezifisch!) durch Konjugation oder Transduktion übertragen und verbreitet. Eine weitere Möglichkeit der Resistenzverbreitung besteht in der Übermittlung von Transposons (springenden Genen).

Die transferierte Erbinformation kann allgemein die Bildung von Enzymen (Inaktivierung der Wirkstoffe durch chemische Modifikation), die Veränderung von Zellwandpermeabilitäten

(vermindert Aufnahme von Wirkstoff in Zelle), die Bildung von wirkstoffausschleusenden Transportern oder eine Verringerung von Bindungsaffinitäten an die jeweiligen Zielstrukturen der Chemotherapeutika hervorrufen.

Kreuzresistenzen bestehen dann, wenn Keime nicht nur gegen ein, sondern gleichzeitig auch gegen ein oder mehrere weitere Therapeutika resistenz sind (bei chemischer Verwandtschaft der Wirkstoffe oder gleichem Wirkungsmechanismus).

Daher ist es wichtig, zur Vermeidung von Resistenzbildungen die entsprechenden Mittel nur ganz gezielt (d.h. bei nachgewiesener Infektion) und dann über in ausreichender Dosierung über eine ausreichende Zeit hinweg zu applizieren.

Im folgenden werden die im Rahmen dieses Projekts untersuchten Wirkstoffgruppen mit ihren jeweiligen Gruppeneigenschaften vorgestellt.

## I. $\beta$ -Lactam-Antibiotika:

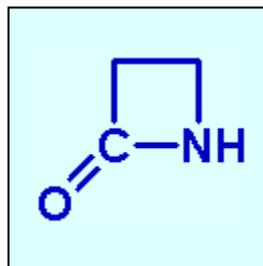
### Allgemeines:

Die Bezeichnung  $\beta$ -Lactam-Antibiotika beruht auf der chemischen Struktur der Substanzen, die alle im Grundgerüst einen viergliedrigen  $\beta$ -Lactamring aufweisen (s. Abb. 2).

Man versteht hierunter Vertreter aus den Untergruppen der Oralpenicilline, Aminopenicilline sowie der Cephalosporine (s. Abb. 3,4,5 und Tabelle 4 und 5).

Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit werden auch die Carbapeneme, die Monobactame sowie die  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren zu dieser Klasse gezählt (s.u.).

Abbildung 2: Strukturelement des  $\beta$ -Lactamrings:



### Wirkmechanismus von $\beta$ -Lactamen:

Sie hemmen den letzten Schritt der Peptidoglykan-Synthese bei **wachsenden** Keimen durch irreversible Bindung an die Transpeptidase. Dieser Eingriff in die Mureinsynthese der Bakterien (Störung des Zellwandaufbaus) führt zur Bakteriolyse. Es ist daher zu beachten, daß  $\beta$ -Lactame nicht gleichzeitig mit bakteriozidischen Mitteln eingesetzt werden dürfen.

### Resistenzentwicklung gegen $\beta$ -Lactame:

Resistenzentwicklungen gegen die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika entwickeln sich zwar unter der Therapie langsam, trotzdem stellen die erworbenen Unempfindlichkeiten vieler Bakterien bei der Therapie ein großes Problem dar. Hierbei steht - neben anderen Möglichkeiten - vor allem die Bildung von sogenannten  $\beta$ -Lactamasen im Vordergrund.

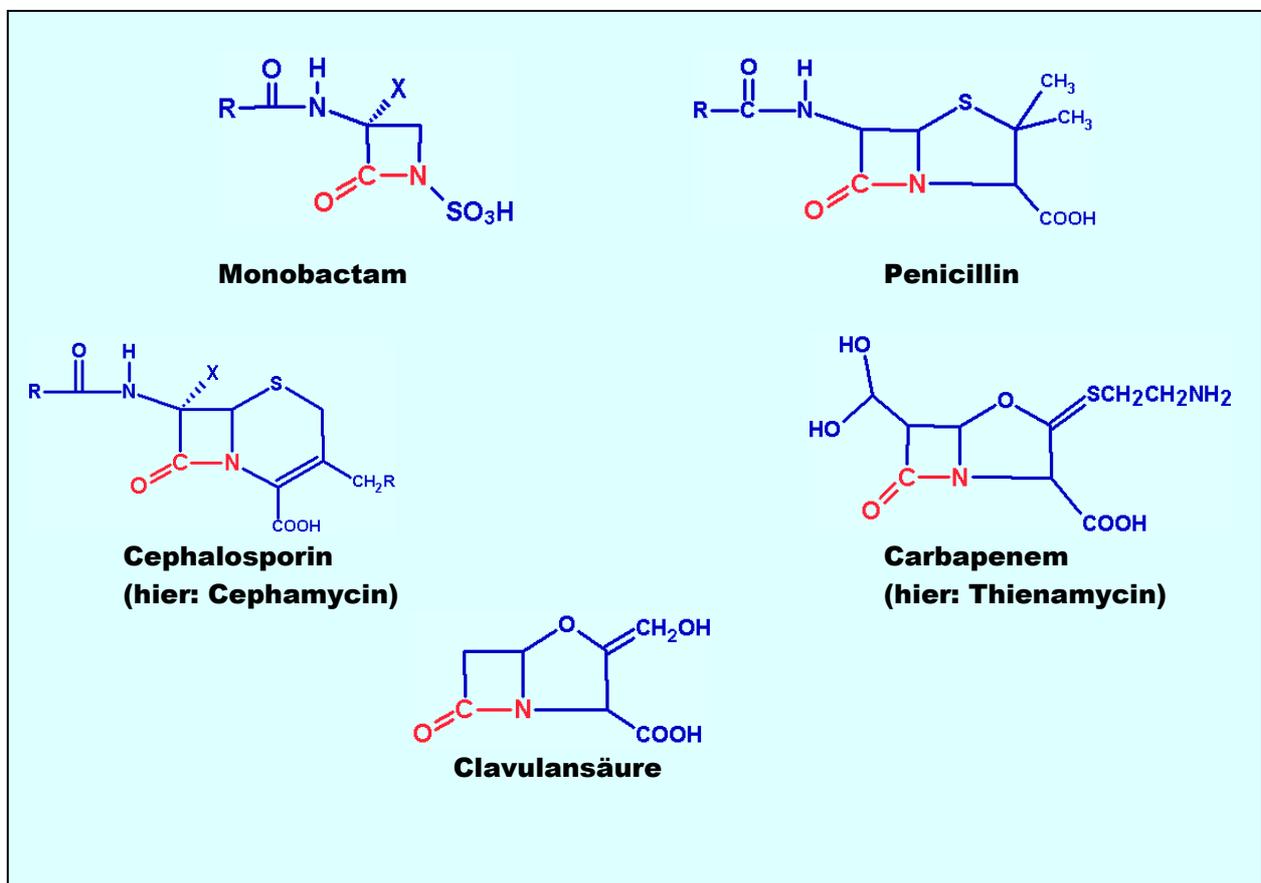
Hierbei handelt es sich um verschiedene Enzyme, die von Bakterien und Pilzen gebildet werden können. Bisher sind ca. 190 Vertreter dieser Enzym-Gruppe bekannt.

Die  $\beta$ -Lactamasen sind in der Lage, den  $\beta$ -Lactamring der Antibiotika zu öffnen und diese damit zu inaktivieren. Die genetische Information für die Bildung der  $\beta$ -Lactamasen kann chromosomal oder durch Plasmide vererbt werden. Die Lokalisation der  $\beta$ -Lactamasen in den Bakterien ist unterschiedlich. Die Bakterien können die  $\beta$ -Lactamasen in ihrer Zellwand enthalten, wie dies bei den gramnegativen Bakterien häufig der Fall ist. Das hat zur Folge, dass  $\beta$ -Lactam-Antibiotika bei dem Versuch, in die Bakterien einzudringen inaktiviert werden (Individualschutz).

Die grampositiven Bakterien wiederum geben die  $\beta$ -Lactamasen nach außen ab, und schützen somit die gesamte Population (Gruppenschutz).

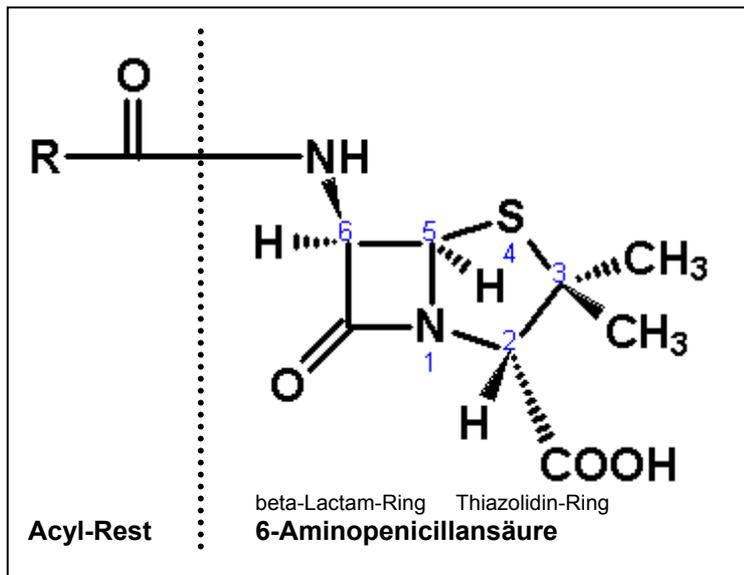
Hemmen  $\beta$ -Lactamasen Penicilline werden sie als Penicillinasen bezeichnet, bei Hemmung von Cephalosporinen spricht man von Cephalosporinasen.

Abbildung 3: Einige Beispiele von  $\beta$ -Lactam- Wirkstoffen:



## 1. Penicilline:

Abb. 4: Grundstruktur von Penicillinen



Penicillin, durch den engl. Bakteriologen und Nobelpreisträger Sir Alexander Fleming 1928 erstmals aus Kulturen von *Penicillium notatum* (Schimmelpilz) gewonnen, kann als Ursprung aller  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gelten. Ca. 12 Jahre später, also um 1940 wurden von den Arbeitsgruppen um Florey und Chain, applizierbare Medikamente entwickelt und ab 1941 erstmals therapeutisch eingesetzt.

Die Penicilline werden auf Grund ihrer Eigenschaften folgendermaßen unterteilt:

### - $\beta$ -Lactamase-sensitive Penicilline:

Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin

Die ersten therapeutisch eingesetzten Penicilline sind alle empfindlich gegen  $\beta$ -Lactamasen. Trotzdem haben sie, auf Grund ihrer guten Verträglichkeit und der lang reichenden und damit wertvollen Erfahrung, immer noch eine große Bedeutung in der Antibiotikatherapie.

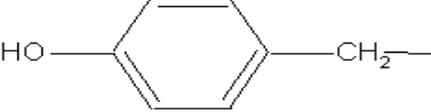
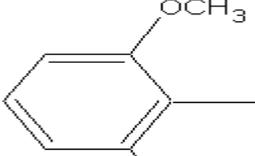
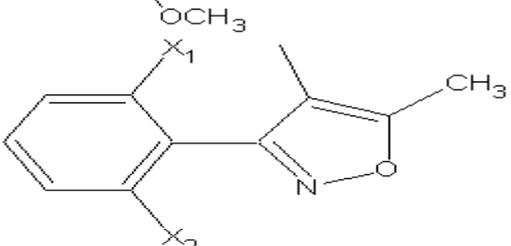
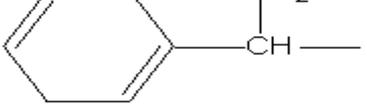
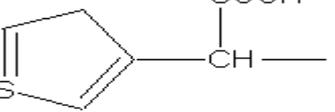
### - $\beta$ -Lactamase-resistente Penicilline: Flucloxacillin, Dicloxacillin, Oxacillin

Um die Penicilline gegen die  $\beta$ -Lactamasen der Bakterien unempfindlich zu machen, wurden die Substanzen soweit chemisch verändert, dass die Bakterienenzyme nicht oder nur sehr schwer die Penicilline angreifen können. Die Penicillinpräparate wurden dafür in ihrer sterischen Struktur, also in ihrem räumlichen Aufbau verändert, um somit die Anbindung der  $\beta$ -Lactamasen zu verhindern. Die  $\beta$ -Lactamase-resistenten Penicilline sind alle säurefest, wodurch sie in Form von Tabletten gegeben werden können.

### - Breitbandpenicilline: Amoxicillin, Ampicillin, Bacampicillin, Mezlocillin, Piperacillin

Breitbandpenicilline sind wieder chemisch weiter entwickelt, um noch mehr Bereiche im Bakterienspektrum abzudecken. Sie wirken auch gegen gramnegative Stäbchen und vergrößern dadurch die Anwendungsgebiete der Penicilline.

Tabelle 4: Penicillin-Wirkstoffe:

	R	Name bzw. Freiname	Kurzbez.	
			USA	Engl.
Natürliche P.	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	2-Pentenyl-P.	I	F
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-$	Benzyl-P.	II	G
		4-Hydroxybenzyl-P.	III	X
	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-$	Heptyl-P.	IV	K
$\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{CH}_2)_3-$	Synnematin B		N	
Biosynth. P.	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}_2-$	Phenoxyethyl-P.		V
	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	Allylthiomethyl-P.	O	AT
	$\text{H}_9\text{C}_4-\text{S}-\text{CH}_2-$	Butylthiomethyl-P.		BT
	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{Cl}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	(3-Chlor-2-butenyl)-thiomethyl-P.		S
Halbsynth. P.	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}(\text{NH}_2)-$	Ampicillin		
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}(\text{COOH})-$	Carbenicillin		
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	Pheneticillin		
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$	Propicillin		
		Methicillin		
		Oxacillin ( $X_1 = X_2 = \text{H}$ ) Cloxacillin ( $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{Cl}$ ) Dicloxacillin ( $X_1 = X_2 = \text{Cl}$ ) Flucloxacillin ( $X_1 = \text{Cl}, X_2 = \text{F}$ )		
		Ciclacillin		
		Epicillin		
		Ticarcillin		

## 2. Cephalosporine

Abbildung 5: (Struktur von Cephalosporinen mit Grundgerüst der 7-Aminocephalosporan-säure)

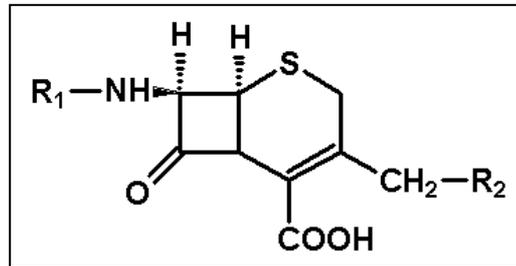


Tabelle 5: Einige Cephalosporin-Wirkstoffe

Name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
7-Amino-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure	H —	—H
7-Amino-cephalosporansäure	H —	—O—CO—CH <sub>3</sub>
Cephalosporin C	$\text{HOOC} - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CO} -$	—O—CO—CH <sub>3</sub>
Cefalotin		—O—CO—CH <sub>3</sub>
Cefacetril	NC—CH <sub>2</sub> —CO—	—O—CO—CH <sub>3</sub>
Cefapirin		—O—CO—CH <sub>3</sub>
Cefalexin	$\text{H}_5\text{C}_6 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{CO} -$	—H
Cefadin		—H
Cefaloridin		—N <sup>+</sup>
Cefamandol	$\text{H}_5\text{C}_6 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CO} -$	
Cafazedon		

Ein natürlicher Vertreter der Cephalosporine ist das Cephalosporin C, welches in Pilzkulturen von *Acremonium chrysogenum* enthalten ist, aber nur eine schwache antibiotische Wirkung aufweist.

Cephalosporine lösen im Gegensatz zu Penicillinpräparaten nicht so häufig allergische Reaktionen aus, allerdings müssen eventuell eintretende Kreuzallergien beachtet werden.

Die Cephalosporine werden, wie die Penicilline, in unterschiedliche Gruppen eingeteilt, wobei auch hier Kriterien wie  $\beta$ -Lactamase-Stabilität und Säurestabilität für die Einteilung ausschlaggebend sind. Aus einer mangelnden Stabilität gegen die Magensäure ergibt sich für die Praxis eine parenterale Applikation, also mittels Infusion oder Injektion.

### **Andere $\beta$ -Lactam-Antibiotika**

Es gibt noch weitere Antibiotika, die auf Grund ihrer Struktur zu den  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gezählt werden. Es sind folgende:

Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) und Monobactame (Aztreonam)

Der Einsatz der Carbapeneme und der Monobactame erfolgt nicht so häufig, wie die Anwendung der Penicilline und der Cephalosporine.

### **$\beta$ -Lactamase-Inhibitoren**

Um die  $\beta$ -Lactamasen der Bakterien unschädlich zu machen, wurden Substanzen entwickelt, die in ihrer Struktur den  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sehr ähneln, und somit auch von den  $\beta$ -Lactamasen als Zielobjekte erkannt werden. Die  $\beta$ -Lactamasen reagieren mit den Inhibitoren und werden dadurch blockiert. Auf Grund der Strukturverwandschaft zu den  $\beta$ -Lactam-Antibiotika besitzen auch die Inhibitoren eine antibiotische Wirksamkeit, die aber für eine alleinige Gabe nicht ausreicht.

Es werden folgende  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren unterschieden: Clavulansäure in Kombination mit dem Penicillin Amoxicillin, Sulbactam und Tazobactam in Kombination mit dem Penicillin Piperacillin. Leider ist der Einsatz der Inhibitoren dadurch eingeschränkt, dass sie nur bei einigen  $\beta$ -Lactamasen wirksam sind. Die Anwendung der  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren erfolgt meist in festen Kombinationen mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Es besteht aber auch die Möglichkeit, die Inhibitoren zusätzlich zu dem Antibiotikum zu verabreichen.

## II. Tetracycline:

Unter den Tetracyclinen, welche aus Streptomyces-Arten bzw. partialsynthetisch gewonnen werden, versteht man bakteriostatisch auf grampositive Keime wirkende Antibiotika mit der in Abb. 6 gezeigten Grundstruktur (vier annelierte Sechsringe).

Ihr Wirkmechanismus beruht auf einer Störung der Proteinsynthese (Störung der Anlagerung von Amino-acyl-t-RNA an den bakteriellen 70S Ribosomen, dadurch Verhinderung der Peptidkettenverlängerung).

Sie wirken auf grampositive (Streptokokken, Pneumokokken u.a.) sowie gramnegative Bakterien (Neisseria, Bordetella pert., Campylobacter u.a.) und auch auf intrazelluläre Keime (Mykoplasmen, Rickettsien, Chlamydien) und Spirochäten.

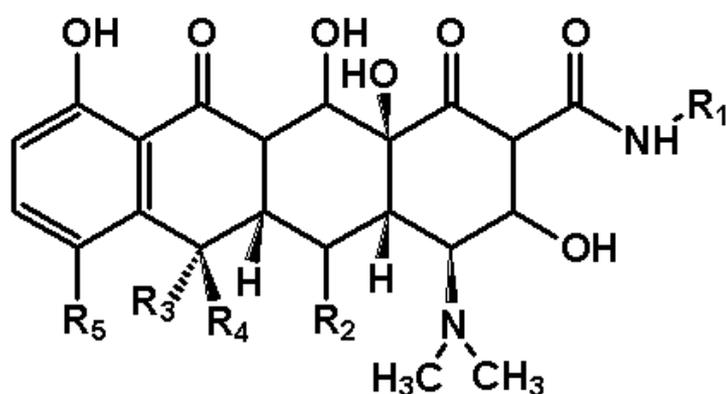
In der Humantherapeutik sind wegen der Resistenz-Zunahmen bei vielen Bakterienstämmen heutzutage nur noch Doxycyclin und Minocyclin relevant, im veterinärmedizinischen Bereich sind Tetracycline allerdings weit verbreitet.

Ihre Resorption wird durch mehrwertige Metallionen (Calcium) gestört.

Im Körper haben sie eine relativ lange Halbwertszeit und können zu zahlreichen z.T. irreversiblen Nebenwirkungen führen (Photosensibilisierungen, Gelbfärbung von Zähnen u.a.), weswegen Anwendungen für Schwangere und Kinder unter 8 Jahren kontraindiziert sind [MUTSCHLER 2001].

Das Untersuchungsspektrum dieser Arbeit umfasste Tetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin und Chlortetracyclin.

Abbildung 6: Struktur der Tetracycline



### III. Makrolide:

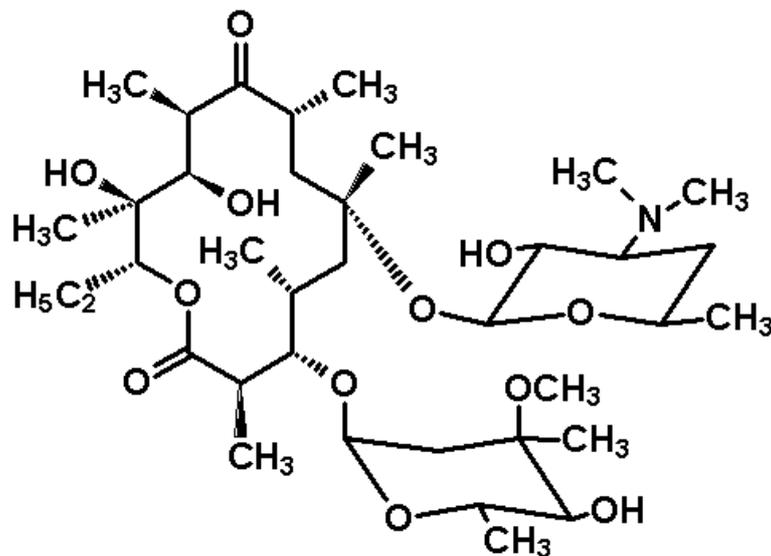
Die Makrolide stellen komplex aufgebaute Antibiotika mit einem 14-16-gliedrigen Lactonring und glykosidisch gebundenen Zuckern dar (s. Abb. 7).

Sie wirken ebenfalls bakteriostatisch auf die Proteinsynthese der Mikroorganismen (aerobe und anaerobe Grampositive : Streptokokken, Bac. anthracis sowie anaerobe gramnegative Keime: Legionellen, Bordetella u.a.), indem sie reversibel an die Untereinheiten der 50S-Untereinheiten der Ribosomen gebunden werden und dadurch die Elongationsphase hemmen.

Roxithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin sind die humanmedizinisch relevanten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, Spiramycin ist auch im tiermedizinischen Bereich vertreten.

Sie werden hauptsächlich bei penicillinresistenten Keimen, Legionella-Pneumonien und sexuell übertragbaren Keimen eingesetzt und haben im allgemeinen geringe Nebenwirkungen. Zur Ausscheidung und zu ihrem Metabolismus s. Tabelle.

Abbildung 7: Makrolidstruktur am Beispiel Erythromycin



Das Lincosamid Clindamycin wird - bei den Makroliden vergleichbarem Wirkungsspektrum - gegen Staphylokokken und gramnegative anaerobe Stäbchen eingesetzt.

#### IV. Fluorchinolone (Gyrasehemmer): (Bsp. Ofloxazin)

Die Fluorchinolone wirken hemmend auf die Untereinheit der DNA-Gyrase und haben bakteriziden Effekt. Humantherapeutisch sind heute nur noch die Verbindungen der 2. Generation (nur noch fluoridierte Wirkstoffe) relevant, welche sich gegenüber den Wirkstoffen der ersten Generation durch verbesserte Eigenschaften hervorheben.

Strukturell sind sie als Derivate von Chinolin-4-on-3-carbonsäuren zu verstehen (s. Abb. 8).

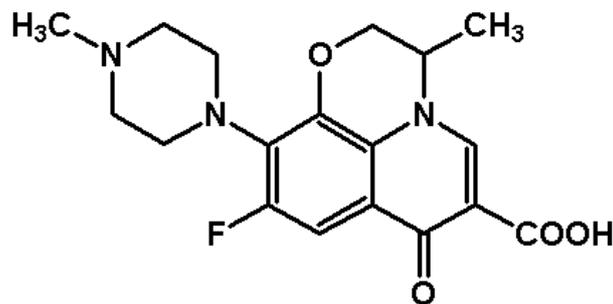
Sie sind humantherapeutisch von erheblichen Interesse bei Infekten der Atemwege, der Harnwege und anderer Organe.

Die Resistenzbildung von Mikroorganismen gegenüber den Fluorchinolonen erfolgt über chromosomale Mutationen und stellt eine gewisse Problematik auch noch bei den neueren Wirkstoffen dar.

Sie sind wegen ihrer möglichen Nebenwirkungen in Schwangerschaft und bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (Störungen der Konrpelbildung).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Ofloxacin und Ciprofloxacin untersucht.

Abbildung 8: Struktur des Fluorchinolons Ofloxacin



#### V. Sulfonamide: (Bsp. Sulfamethoxazol in Kombination mit Trimethoprim)

Die Sulfonamide (eigentlich Sulfanilamide) hemmen kompetitiv die Aufnahme von p-Aminobenzoensäure, welche die Bakterien zum Aufbau der Dihydrofolsäure benötigen (Wirkung als Antimetabolit, Folsäureantagonist).

Abbildung 9: Struktur des Sulfonamids Sulfamethoxazol (und Trimethoprim)

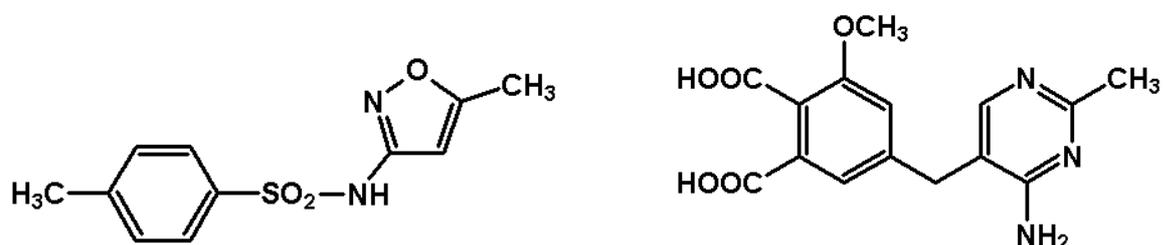




Tabelle 6: Antibiotika: Chemisch-physikalische und pharmakokinetische Daten  
[Bryskier 1999, MUTSCHLER 2001, CAS]

Wirkstoff	M [g/mol]	CAS-Nr.	Log Pow	MHK [µg/mL]	Metabolismus / Hauptmetabolite
Amoxicillin	365,41	026787-78-0	0,87	Str.pn.: 0,03 L. mon.: 0,5	Nur ca 10% Ausscheidung als inaktive Metaboliten, der Hauptanteil wird unverändert ausgeschieden
Ampicillin	349,41	000069-53-4	1,35	St. aur.: 0,25-2	Nur ca 10% Ausscheidung als inaktive Metaboliten, der Hauptanteil wird unverändert ausgeschieden
Cloxacillin	436,9	000061-72-3	2,48	?	?
Dicloxacillin	470,33	003116-76-5	2,91	?	?
Flucloxacillin	454,89	005250-39-5	2,58		Ca. 75% der aktiven Substanz werden wieder ausgeschieden, ein schwach antimikrobiell aktiver Metabolit (5-Hydroxymethyl- Flucloxacillin) und die entsprechenden inaktiven Penicilloinsäuren
Methicillin	380,42	000061-32-5	1,22	?	?
Mezlocillin (Indomethacin)	357,8	000053-86-1	4,27		Nur ca 15% Ausscheidung als inaktive Metaboliten, der Hauptanteil wird unverändert ausgeschieden
Nafcillin	414,48	00147-52-4	-		Hauptsächlich inaktive Metabolite
Oxacillin	402,45	000066-79-5	2,38	St.aur.: < 1	Ca. 50% Ausscheidung in Form von aktiven und inaktiven Metaboliten, der Rest wird unverändert ausgeschieden
Penicillin G (Benzyl-)	334,4	000061-33-6	1,83	St.aur.: <0,125	Ca. 20% Ausscheidung als inaktive Penicilloinsäure, der Rest wird unverändert ausgeschieden
Penicillin V (Phenoxymethyl-)	350,4	000087-08-1	2,09		Ca. 35-70% Ausscheidung als inaktive Penicilloinsäure
Piperacillin	517,56	061477-96-1	0,5	St.aur.: < 4	Ca. 50-70% Ausscheidung im Urin; wird zu ca. 10% zu aktivem Desethylpiperacillin metabolisiert
Cefaclor	367,81	053994-73-3	0,35	St. aur.: 2 Str.pn.: 1	Cefaclor wird hauptsächlich unverändert ausgeschieden
Ceftriaxon		73384-59-5	-	?	Ceftriaxon wird hauptsächlich unverändert ausgeschieden
Cefuroxim	424,39	055268-75-2	- 0,16	Str.pn.: 0,06	Cefuroxim wird unverändert ausgeschieden

Fortsetzung s. n. Seite

Tabelle 6: Antibiotika: Chemisch-physikalische und pharmakokinetische Daten  
 [Bryskier 1999, MUTSCHLER 2001, CAS], Fortsetzung

<b>Wirkstoff</b>	<b>M</b> [g/mol]	<b>CAS-Nr.</b>	<b>Log Pow</b>	<b>MHK</b> [µg/mL]	<b>Hauptmetabolite</b>
Chlortetracyclin	478,89	000057-62-5	-0,62	?	Geringe Metabolisierung
Doxycyclin	444,45	000564-25-0	-0,02	St. aur.: Ab 0,04 Str.pn.: Ab 0,02	Doxycyclin wird nicht metabolisiert, Ausscheidung in inaktiver Chelat-Form über den Darm
Oxytetracyclin	460,44	000079-57-2	-0,90	?	Geringe Metabolisierung
Tetracyclin	444,45	000060-54-8	-1,30	St.aur.: 100 Str.pn.: 2	Tetracyclin wird nicht metabolisiert, Ausscheidung in inaktiver Chelat-Form über den Darm
Ciprofloxacin	331,35	085721-33-1	0,28	Str. pn.: ab 0,2  St.aur.: 0,25	10-20% Metabolisierung zu Oxociprofloxacin, Sulfociprofloxacin, Desethylenciprofloxacin und Formylciprofloxacin. Alle Metabolite sind antibiotisch aktiv (die ersten drei M. entsprechen Nalidixinsäure in ihrer Aktivität, der vierte dagegen Norfloxacin). Der Rest wird unverändert ausgeschieden.
Ofloxacin	361,81	082419-36-1	-0,39	St.aur.: 0,5	Ofloxacin wird fast vollständig in unveränderter Form ausgeschieden
Sulfadimidin	278,33	000057-68-1	0,89	?	?
Sulfamethoxazol	253,28	000723-46-6	0,89	St.aur.: 38-76	20% Ausscheidung in unveränderter Form, 50-70% als acetylierter Metabolit, 15-20% als Glucuronid
Trimethoprim	290,32	000738-70-5	0,91	St.aur.: 0,15 - 2	Über 50-70% Ausscheidung in unveränderter Form

Fortsetzung n. Seite

Tabelle 6: Antibiotika: Chemisch-physikalische und pharmakokinetische Daten  
[Bryskier 1999, MUTSCHLER 2001, CAS], Fortsetzung

Wirkstoff	M [g/mol]	CAS-Nr.	Log Pow	MHK 90 [µg/mL]	Metabolismus / Hauptmetabolite
Azithromycin	749,00	083905-01-5	4,02	Str. pn.: 0,12 St. aur.: 0,8	Azithromycin wird fast vollständig in unveränderter Form ausgeschieden, ein kleiner Teil wird demethyliert
Clarithromycin	747,97	081103-11-9	3,16	Str. pn.: 0,025 St. aur.: 0,2	20-30% Ausscheidung in unveränderter Form, 10-15% Ausscheidung in Form eines antibiotisch aktiven Metaboliten (14-Hydroxy-Clarithromycin)
Clindamycin	424,99	018323-44-9	2,16	St.aur.: < 0,25	10-20% Ausscheidung in unveränderter Form und als biologisch aktive Metabolite N-Dimethyl-clindamycin und Clindamycinsulfoxid, der Rest ist biologisch inaktiv
Erythromycin	733,95	000114-07-8	3,06	Str. pn.: < 0,5 St. aur.: 1 – 4	Ca. 5% Ausscheidung in unveränderter Form, die Metabolite sind teils inaktiv Bei pH < 6 instabil
Roxithromycin	837,07	080214-83-1	2,75	Str. pn.: 0,05 St. aur.: 0,4	Ca. 50% Ausscheidung in unveränderter Form, die Metabolite (Decladinose-R., N-Monomethyl-R, und N-Dimethyl-R.) sind inaktiv
Vancomycin	1449,22	001404-93-9	-	St.aur.: 0,5 – 4	Ein Metabolismus ist nicht bekannt
Spiramycin	843,08	008025-81-8	-	?	Veterinärantibiotikum
Tylosin	916,12	001401-69-0	1,63	?	Veterinärantibiotikum

Str. pn.: Streptococcus pneumoniae; St.aur.: Staphylococcus aureus; L. mon. Listeria monocytogenes; M: Molgewicht in g; CAS: Chemical Abstract System; log Pow: Verteilungskoeffizient Wasser/Oktanol; MHK90: minimale Hemmkonzentration für 90% der untersuchten Bakterienstämme

Aus den o.a. Daten lässt sich ableiten, dass die angeführten Reinsubstanzen in der Regel log Pow-Werte zwischen - 1,3 (Tetracyclin) und 4, 27 (Mezlocillin) besitzen. Bis ca. log Pow 3 spricht man von nicht lipophilen bzw. eher hydrophilen Stoffen Substanzen, darüber liegt Lipophilie vor.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Allgemeines**

Die Zielsetzung der Arbeit war, eine leistungsfähige und nachweisempfindliche Multimethode zur simultanen Bestimmung von diversen antibiotisch wirkenden Pharmaka in unterschiedlichen Wassermatrizes zu entwickeln.

Aufgrund der zum Teil sehr komplexen molekularen Struktur der Wirkstoffe, der relativ hohen Molekülmassen und der oft vorhandenen Thermolabilität der Wirkstoffe lag es nahe, ein flüssigkeitschromatographisches Verfahren (HPLC) zur Auftrennung der Wirkstoffe zu verwenden, obwohl einige Wirkstoffe auch gaschromatographisch getrennt werden können (Tetracycline, z.T. Sulfonamide).

Die massenspektrometrische Detektion mittels eines Triple-Quadrupol-Systems war ebenfalls bereits bei Projektplanung vorgesehen, um eine höhere Selektivität und damit bessere Absicherung der Ergebnisse zu gewährleisten.

Die Anreicherung der Substanzen aus den unterschiedlichen Wasserarten erfolgte mittels Festphasenextraktion an zwei verschiedenen Phasen (s. Abbildung Aufarbeitungsschema in Kap. 3.4).

Dieses Vorgehen war notwendig, um alle relevanten Substanzen mit entsprechend hohen (Sollvorgabe > 70%) Wiederfindungen aus dem Wasser extrahieren und nachweisen zu können. Dabei wurde bezüglich der bei einigen Substanzen teilweise etwas niedrigeren Wiederfindungen ein Kompromiss eingegangen: für diese können in der Regel unter speziellen Bedingungen – vor allem den pH-Wert und Trocknungsschritte, aber auch die Festphasenauswahl betreffend – noch höhere Werte erzielt werden, allerdings zu Lasten der dann teilweise drastisch zurückgehenden Wiederfindungen bei anderen Wirkstoffen.

Die Wiederfindungen wurden mit unbelastetem Bonner Trinkwasser durchgeführt, Wiederfindungstests mit anderen Wasserarten ergaben Signalunterdrückungen zwischen 30 und 50%. Diese Unterdrückung schwankt je nach Wasserbeschaffenheit und ist sehr von der jeweiligen Wasserart abhängig.

Eine Möglichkeit zur Berücksichtigung dieses Sachverhalts wäre die Verwendung jeweils wasserspezifischer Unterdrückungsfaktoren, welche aus entsprechenden Wiederfindungen berechnet werden müssten. Dies ist sehr aufwendig und wäre – da nicht sehr reproduzierbar – quasi bei jeder Messserie für jedes zu untersuchende Wasser neu zu bestimmen. Auch die Verwendung des Standardadditionsverfahrens bei aufgestockten Proben (Dotierungen mit bekannten Konzentrationen an Analyten) würde zu einer nicht mehr bewältigbaren Menge an Einzellanalysen führen.

Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung mehrerer interner, z.B. deuterierter oder <sup>13</sup>C-markierter Standards. Da die Signalunterdrückung in einem Chromatographielauf permanent schwankt (je nach Art der in diesem Moment miteluierten Matrix) wäre es nötig, für jeden Analyten solch einen internen Standard zu verwenden.

Abgesehen von der nur für ein oder zwei Substanzen bekannten Bezugsmöglichkeit für solche markierten Verbindungen ist der Erwerb sehr teuer, eine Spezialsynthese für alle Stoffe wäre kaum finanzierbar. Es gilt also für alle hier gemessenen Werte die Vorbedingung, daß die „wahren“ Werte um ca 30 – 50% höher liegen als dargestellt.

Bemerkenswert ist, dass sich aufgrund methodischer Schwierigkeiten sowohl in den eigenen Untersuchungen als auch in der Literatur keine Angaben zu **Cephalosporinen** geben bzw. finden lassen. Dieser Befund ist ausschließlich auf methodische Probleme bei der massenspektrometrischen Detektion zurückzuführen und konnte im Rahmen dieser Arbeiten nicht gelöst werden.

#### Weitere durchgeführte Arbeiten im Rahmen der Qualitätssicherung

- Im Rahmen der Beteiligung abn zwei BLAC-Ringversuchen 6/2000 und 7/2002 konnten bezüglich der darin untersuchten Antibiotika (Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Erythromycin, Roxithromycin, Clarythromycin, Sulfadimidin, Chloramphenicol) sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Insgesamt waren 4 bzw. 1 Probe(n) zu untersuchen (6/2000: Standard, Oberflächenwasser gespikt, gereinigtes Abwasser sowie gereinigtes Abwasser gespikt; 7/2002: Oberflächenwasser aus Isarkanal).
- Die bestimmten Werte lagen alle innerhalb der maximalen 100% Abweichung, welche vom BLAC anlässlich des am 10.08.00 in Düsseldorf durchgeführten Informationsgesprächs vorgeschlagen worden war: die meisten Werte lagen sogar innerhalb einer 30%-Spannweite zum Sollwert, in wenigen Fällen bei 40%-maximal 60% Abweichung zum Sollwert. Da von 28 teilnehmenden Laboratorien im Ringversuch 6/2000 lediglich 5 Teilnehmer die Antibiotika-Wirkstoffe bestimmt hatten, hatte der Ausrichter des Ringversuchs, das Bayerische Landesamt für Wasserwirtschaft, München (Dr. Kalbfus / Dr. Sengl) keine gesonderte Einzelstatistik zu den untersuchten Substanzen vorgelegt.

Die Auswertung des zweiten Ringversuchs 7/2002 ergab für die untersuchten Substanzen folgende Ergebnisse (Tabelle 7):

Tabelle 7: Auswertung des zweiten Ringversuchs 7/2002

Substanz	Einheit	Sollwert	Laborwert	STD	% Abweichung	Z-Score
Clarithromycin	ng/L	469,674	338	159,797	- 28,0	-0,943
Erythromycin	ng/L	175,012	190	148,700	+ 8,6	0,075
Roxithromycin	ng/L	317,016	224	142,042	- 29,3	-0,810
Sulfadimidin	ng/L	180,500	135	66,027	- 25,2	-0,799
Sulfamethoxazol	ng/L	300,714	272	152,029	- 9,5	-0,248
Trimethoprim	ng/L	92,546	86,4	21,75	- 6,6	-0,311

Im folgenden werden alle im Rahmen dieser Arbeit relevanten Informationen zur Probenahme und zur Analysenmethode (Anreicherung der Analyten aus Wasser, Aufarbeitung, chromatographische Trennung, massenspektrometrische Detektion) notwendigen Angaben en Detail gemacht.

## 3.2 Probenahme

### 1. Universitätsklinikum Bonn:

Das Sammelabwasser der UKB wurde am zentralen Abwasserübergabepunkt, der sogenannten „Kaskade“ mittels eines einstellbaren automatischen Probenahmegeräts der Fa. Bühler, Tübingen, Typ PPE 84, (s. Abbildung 11) entnommen. Es wurden in der Regel 24-Std-Mischproben entnommen, einige wenige Proben stellen 2-Std-Mischproben sowie 5- oder 7-Tage-Mischproben dar.

An diesem Entnahmepunkt wurden in einem Zeitraum von 12/2000 bis 06/2001 insgesamt 28 Proben gezogen (Anlagen 7.34 – 7.35).

Einzelne Kliniken oder Institut wurden nicht separat beprobt.

Abbildung 11: Probenahmegerät an Sammelabwasserentnahmepunkt UKB



Das Sammelabwasser ist dadurch charakterisiert, dass hier alle Abwasserteilströme der einzelnen Institute und Kliniken sowie auch das Niederschlagswasser von versiegelten Flächen des Klinikums gemischt ankommen und von dort über eine Prallwand den Venusberg hinunter zunächst in ein unterirdisches Rückhaltebecken und weiter zur städtischen Kläranlage (300.000 EW) geleitet werden.

Die jährliche Abwassermenge des UKB liegt bei durchschnittlich 280.000 m<sup>3</sup>/Jahr (Angaben UKB, Frischwasserverbrauch).

Hierzu sind Niederschlagsmengen von ca. 90.000 m<sup>3</sup>/Jahr hinzuzurechnen, welche sich aus der an den Abwasserkanal angeschlossenen versiegelten Fläche des UKB (ca. 139.000 m<sup>2</sup>) sowie aus der durchschnittlichen Niederschlagsmenge für den Bereich Bonn (ca. 650 mm, Angaben durch Meteorologisches Institut Uni Bonn) berechnen lassen.

Es resultiert daraus eine Gesamtabwassermenge von ca. 370.000 m<sup>3</sup>/Jahr.

## 2. Städtische Kläranlage Bonn (300.000 EW) : Zu- und Abläufe

Die Probenahme erfolgte hier an zwei Stellen: dem sogenannten Zulauf Süd, welcher die Abwässer des UKB enthält, sowie dem Ablauf des geklärten Abwassers in den Rhein.

Die Entnahme wurde vom Betriebspersonal der Anlage bzw. von automatisierten Mischprobenziehern (Fa. Bühler) durchgeführt, wobei es sich an beiden Probenstellen jeweils um 24-Std. Mischproben desselben Tages handelte.

Im Zeitraum zwischen 11/2000 und 06/2001 wurden an jeder Probenstelle 28 Proben gezogen (Anlagen 7.36 – 7.39).

## 3. Weitere Kläranlagen

Es wurden jeweils nur die Ausläufe von drei zusätzliche, kleineren Anlagen beprobt, welche auf 2000 bzw. 3000 und 6500 EW ausgelegt sind.

Die Anlagen entsprechen jeweils dem Stand der Technik (Grobrechen, Sandfang, Vorklärung, Belebung mittels Umlaufgraben oder Belebungsbecken, Nachklärung mittels Becken bzw. Dortmundbrunnen).

Die kleinste Anlage wurde nur zweimal (09 und 12/2000) beprobt, die beiden anderen wurden von November bis Dezember 2000 je viermal beprobt (Anlagen 7.48, 7.52).

Im Rahmen weitere Untersuchungen für das Landesumweltamt NRW wurden im Zeitraum 04 – 09/2001 die Abläufe weiterer zehn Kläranlagen beprobt (Anlagen 7.40 – 7.44)

#### 4. Oberflächenwässer

Die Beprobung erfolgte jeweils als Stichprobe an folgenden Flüssen und Gewässern: Rhein, Werre, Ems, Bach im Stadtgebiet Bad Münstereifel (Höhengebiet), Bach im Rhein-Sieg-Kreis, Staugewässer.

Der Zeitraum der Probenahmen erstreckte sich von 09/2000 bis Ende 2001 (Anlagen 7.45 – 7.47, 7.49 – 7.50)

#### 5. Rhein-Uferfiltrate, Grundwasser, aufbereitete Wässer

Die Entnahme erfolgte an verschiedenen, aus Gründen des Datenschutzes nicht veröffentlichbaren, rheinnahen Brunnen, Pegeln und Wasserwerkszapfstellen jeweils als Stichprobe im Zeitraum 12/2000 bis 06/2001 (Anlagen 7.51 -7.52)

### 3.3 Standardsubstanzen

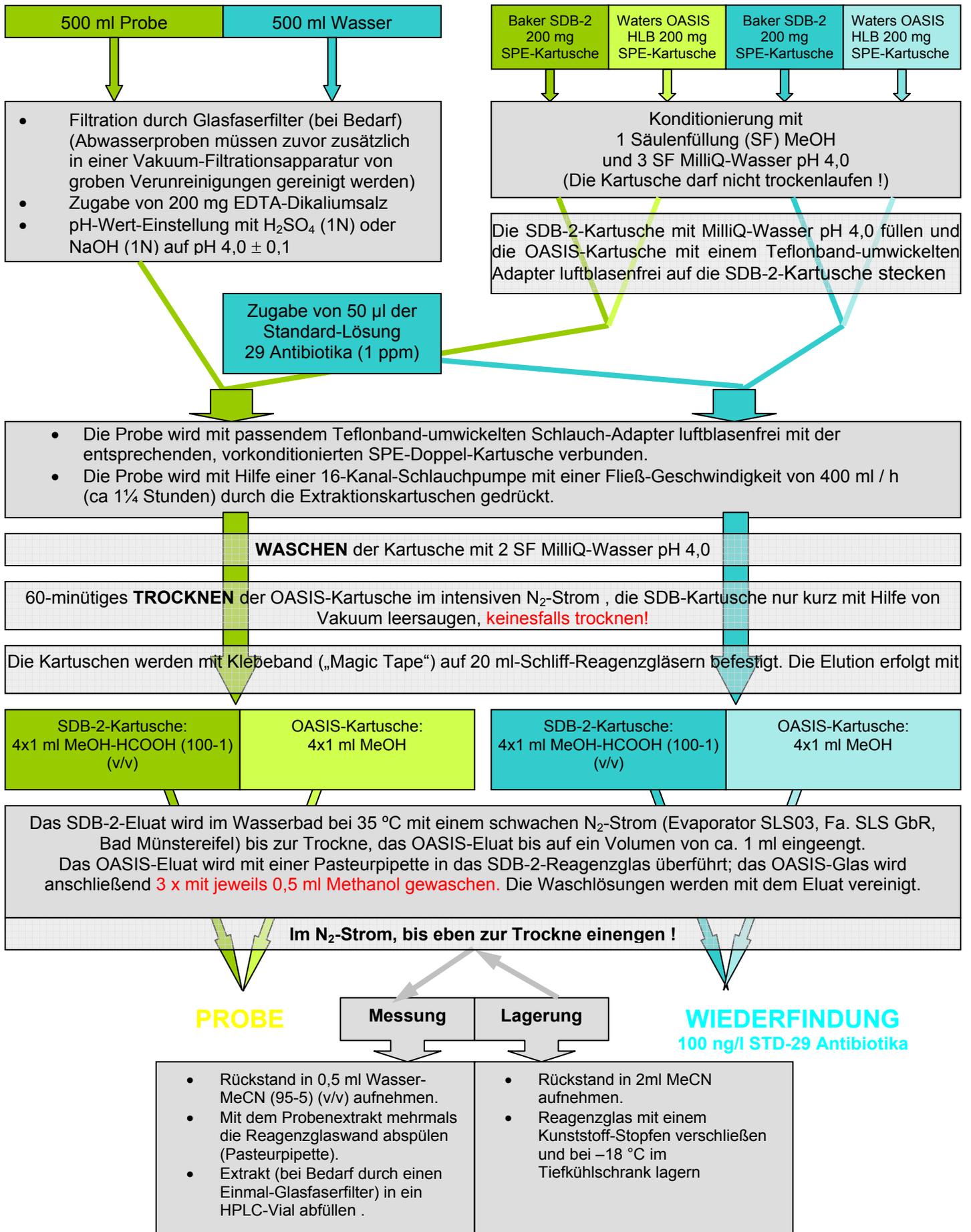
Die Quantifizierung (externe Quantifizierung) der untersuchten Analyten wie auch die Wiederfindungsversuche erfolgten durch einen Mischstandard, der alle 29 Substanzen enthält. Die Einzelstandardlösungen (1000 mg/l) und der Mischstandard (10 mg/l) wurden bei -18 °C gelagert. Die Kalibriergeraden für den Messbereich von 1 – 500 µg/L sind in den Anlagen 7.1 – 7.29 abgebildet.

Tabelle 8: Daten zu den verwendeten Standardsubstanzen

Wirkstoff	Bezugsquelle	Best.-Nr.	Menge [mg]	Reinheit [%]	M (Grundform) [g/mol]
<b>Amoxicillin</b>	SIGMA	A-8523	1000	87,00	365
<b>Ampicillin-Trihydrat</b>	SIGMA	A-6140	5000	99,40	349
<b>Azithromycin</b>	Promochem	USP04605-6	100	91,70	748
<b>Benzylpenicillin-Na</b>	Fluka	13752	1000	99,00	334
<b>Chlortetracyclin-HCl</b>	Riedel-de-Haen	46133	250	75,90	478
<b>Ciprofloxacin-HCl-Hydrat</b>	Promochem	USP113431-3	400	100,00	331
<b>Clarithromycin</b>	Promochem	USP13437-9	75	99,00	749
<b>Clindamycin-HCl</b>	Promochem	USP13600-2	200	100,00	424
<b>Cloxacillin-Na-Hydrat</b>	Riedel-de-Haen	46140	250	99,30	435
<b>Dicloxacillin-Na-Hydrat</b>	Riedel-de-Haen	46182	100	97,00	469
<b>Doxycyclin-HCl</b>	SIGMA	D-9891	1000	93,80	444
<b>Erythromycin</b>	SIGMA	E-6376	1000	95,90	733
<b>Flucloxacillin-Na</b>	Promochem	EPF0150000	250	94,80	453
<b>Methicillin-Na</b>	Promochem	USP41000-2	500	100,00	380
<b>Mezlocillin-Na</b>	Promochem	USP44330-7	350	94,00	539
<b>Nafcillin-Na</b>	Promochem	USP45000-7	200	89,30	414
<b>Ofloxacin</b>	SIGMA	O-8757	1000	99,40	361
<b>Oxacillin-Na-Hydrat</b>	Riedel-de-Haen	46589	100	99,20	401
<b>Oxytetracyclin-HCl</b>	Riedel-de-Haen	46498	250	98,00	460
<b>Phenoxymethylpenicillin-K</b>	Riedel-de-Haen	46615	1000	95,00	350
<b>Piperacillin-Na</b>	SIGMA	P-8396	1000	99,10	517
<b>Roxithromycin</b>	SIGMA	R-4393	1000	91,30	837
<b>Spiramycin</b>	Riedel-de-Haen	46745	100	87,50	843
<b>Sulfadimidin</b>	Riedel-de-Haen	46802	250	99,90	278
<b>Sulfamethoxazol</b>	Riedel-de-Haen	46850	250	99,90	253
<b>Tetracyclin-HCl</b>	Riedel-de-Haen	46935	250	98,20	444
<b>Trimethoprim</b>	SIGMA	T-7883	1000	99,00	290
<b>Tylosin-hemitartrat-Dihydrat</b>	Riedel-de-Haen	46992	250	91,00	915
<b>Vancomycin-HCl</b>	SIGMA	V-2002	100	94,40	1.449

### 3.4 Festphasenextraktion (SPE)

Abbildung 12: Ablaufschema Festphasenanreicherung



Die in Abbildung 12 schematisch beschriebene SPE-Anreicherung dient der Erhöhung der Analytenkonzentration um den Faktor 1000. Aus Gründen einer Zeitersparnis werden nur 500 ml Probevolumen eingesetzt, da die daraus erhaltene Messlösung von 500 µl ein ausreichendes Volumen auch für Mehrfachbestimmungen darstellt.

Eine Zugabe von EDTA zum Probevolumen bewirkt zum einen höhere Wiederfindungsraten bei den Tetracyclinen und den Fluorchinolonen, zum anderen verbessert sich die Reproduzierbarkeit der Wiederfindungsraten über das gesamte Spektrum der untersuchten Antibiotika.

Mit dem SPE-Material OASIS HLB (Waters, Eschborn) können alle untersuchten Antibiotika bis auf die beiden Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin angereichert werden. Sollen diese beiden Substanzen in das Untersuchungsspektrum aufgenommen werden, ist es notwendig, das Eluat der OASIS-Kartusche bei der Anreicherung aufzufangen und einer zusätzlichen Anreicherung auf einer SDB-2-Kartusche (Baker, Deventer, Holland) zuzuführen. Im einfachsten Fall verbindet man beide Kartuschen über einen Adapter, wobei aber die Anreicherung auf der OASIS-Kartusche vor der auf der SDB-2-Kartusche erfolgen muß.

Bei der Verwendung dieser Doppelkartusche ist es notwendig und arbeitserleichternd, wenn das Probevolumen durch die Kartusche gepumpt wird, da der Einsatz von Vakuum beim Durchsaugen des Probevolumens durch die Kartuschen dazu führt, dass die untere der beiden Kartuschen im Laufe der Anreicherung leer gesaugt wird mit der Folge unreproduzierbarer Wiederfindungsraten. Hier konnten auch Abdichtungsbemühungen mit Teflonband im Kartuschensystem keine Abhilfe schaffen.

Als gut geeignet für den Pumpvorgang haben sich mehrkanälige Schlauchpumpen erwiesen, bei denen man mit Anpresshebeln den Pumpdruck jedes einzelnen Kanals individuell regeln kann. Durch die Wahl des Pumpschlauchmaterials und die Verwendung von Teflonschläuchen außerhalb des Pumpenkörpers können Verluste durch Adsorption am Silikonmaterial des Pumpschlauchs substanzspezifisch minimiert bzw. verhindert werden.

Die Trocknung der OASIS-Kartuschen verbessert die Wiederfindungen der hier angereicherten Antibiotika.

Zur Elution der beiden Aminopenicilline von der SDB-2-Kartusche ist es notwendig, die Elutionskraft des Methanols durch die Zugabe von 1% (v/v) Ameisensäure zu erhöhen. Da Benzylpenicillin im OASIS-Eluat säureempfindlich reagiert, muss der SDB-2-Extrakt vor der Vereinigung beider Eluate vollständig zur Trockne eingengt werden.

Das abschließende Umlösen des Gesamtextraktes wird notwendig, da eine große Anzahl der hier untersuchten Penicilline mit Methanol sehr stabile Methanol-Addukte bildet, die bei der massenspektrometrischen Detektion am API 2000 nach der chromatographischen Trennung nicht gespalten werden können, so dass die Quantifizierung behindert wird.

### 3.5 Trennung der Analyten durch Flüssigchromatographie (HPLC)

Die Trennung der Analyten erfolgt apparativ auf einem Komplettsystem der 1100er-Serie (Agilent Technologies, Waldbronn) nach folgendem Schema (Tabelle 9):

Tabelle 9: HPLC-Parameter

<b>Trennsäule</b>	<b>SYNERGI Hydro-RP 150 x 2,0 mm 4 µm, Phenomenex, Aschaffenburg</b> auch möglich SYNERGI Polar-RP in gleicher Dimension
<b>Eluent</b>	A: 0,1% Ameisensäure in Wasser B: Acetonitril (0,1% Ameisensäure)
<b>Gradient</b>	T = 0 min      0% B 2 min      0% B 30 min     95% B 35 min     95% B 36 min      0% B 60 min      0% B
<b>Flußrate</b>	0,2 ml / min
<b>Temperatur des Säulenofens</b>	30 °C
<b>Injektionsvolumen</b>	10 µl

Beide angegebenen Trennsäulen eignen sich hinsichtlich der Retention und der chromatographischen Trennung der Einzelsubstanzen, soweit eine Trennung aufgrund der massenspektrometrischen Detektion noch erforderlich bzw. gewünscht ist. Die Säulen unterscheiden sich in ihrer Retentionskraft gegenüber polaren Substanzen. Bei der Hydro-RP-Phase handelt es sich um eine C18-Phase mit polarem Endcapping, die sich für die Chromatographie nicht-polarer und polarer Substanzen bzw. Mischungen beider Substanzklassen eignet. Die Polar-RP-Phase bietet sich als ethervernetzte Phenylphase mit polarem Endcapping auch für die Chromatographie sehr polarer Substanzen an. Beide Säulen liefern grundsätzlich gute Peakschärfen im Chromatogramm, wobei die Hydro-RP bei den Fluorchinolonen vorteilhafter ist, die Polar-RP dagegen bei den Tetracyclinen. Die beiden SYNERGI-Säulen besitzen die Stabilität, auch unter 100% wässrigen Bedingungen eingesetzt werden zu können. Diese Bedingungen sind in der vorliegenden Chromatographie zu Beginn erforderlich, um auswertbare Peakformen der Aminopenicilline zu erhalten, die zuerst von der Säule eluieren.

### 3.6 Massenspektrometrische Detektion der Analyten

Nach der chromatographischen Trennung der Analyten erfolgt die Detektion der einzelnen Substanzen durch ein Triple-Quadrupol-Massenspektrometer API2000 (Applied Biosystems, Darmstadt) im Multiple-Reaction-Mode (MRM) mit positiver Electrospray-Ionisierung (ESI+). Nachfolgend sind die Geräteparameter (Abbildung 13) und die substanzspezifischen Parameter (Tabelle 10) aufgeführt:

#### Geräteparameter

Steuersoftware: ANALYST 1.1 (Applied Biosystems, Darmstadt)

Gesamtdauer: 60 Minuten (incl. Äquilibrierungszeit der HPLC-Anlage)

Abbildung 13: Geräteparameter der massenspektrometrischen Detektions-Methode

<b>Mass Spectrometer Method Properties</b>		
Period:	1	
Duration:	20 mins	
Cycle Time:	1,050 secs	
# Cycles:	1143	
Period Delay:	10 mins	
Period:	1	Experiment: 1
Scan Mode:	None	
Scan Type:	Positive MRM	
Resolution Q1:	UNIT	
Resolution Q2:	UNIT	
Intensity Thres.:	0,00 cps	
Smart Settling:	Off	
Settling Time:	0,00 ms	
MR Pause:	5,00 ms	
MCA:	No	
Curtain Gas:	25 Psi	
Ion Spray Voltage:	5500 V	
Temperature:	375 °C	
Ion Source Gas 1:	40 Psi	
Ion Source Gas 2:	80 Psi	
Interface Heater:	On	
Collision Gas:	2	
Step Size:	0,00 amu	
<b>Valco Valve Method Properties</b>		
Time 0,0 min	Position B (Waste)	
Time 20,0 min	Position A (Spectrometer)	
Time 40,0 min	Position B (Waste)	

## Substanzspezifische Parameter

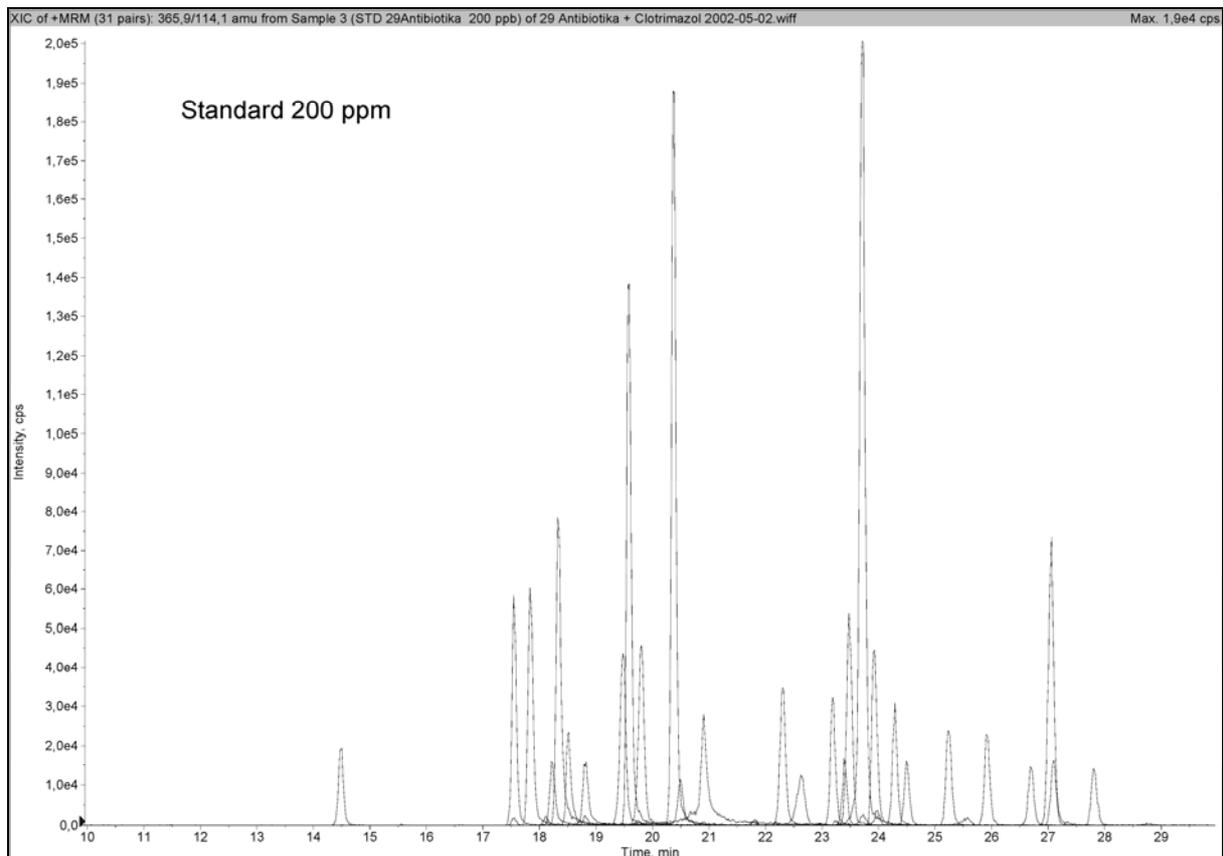
Tabelle 10: Geräteparameter der massenspektrometrischen Detektions-Methode

<b>SUBSTANZ</b>	<b>Q1 Mass [amu]</b>	<b>Q3 Mass [amu]</b>	<b>Time [ms]</b>	<b>Declustering Potential DP [V]</b>	<b>Focusing Potential FP [V]</b>	<b>Entrance Potential EP [V]</b>	<b>Collision Cell Entr. Pot. CEP [V]</b>	<b>Collision Energy CE [V]</b>	<b>Collision Cell Exit Pot. CXP [V]</b>
<b>Amoxicillin</b>	365.9	114.1	30	10	380	-10	18	30	4.0
<b>Ampicillin</b>	349.9	106.0	30	36	380	-9	16	25	0.5
<b>Benzylpenicillin</b>	334.9	159.9	30	36	380	-10	16	20	2.5
<b>Cloxacillin</b>	436.0	160.0	30	60	200	-10	22	21	2.5
<b>Dicloxacillin</b>	469.9	159.9	30	55	380	-10	23	21	1.5
<b>Flucloxacillin</b>	453.9	159.9	30	60	380	-10	24	23	2.0
<b>Methicillin</b>	381.0	165.1	30	16	380	-10	18	27	2.0
<b>Mezlocillin</b>	539.9	296.1	30	70	380	-10	26	31	5.5
<b>Nafcillin</b>	415.0	198.9	30	46	380	-10	20	21	2.5
<b>Oxacillin</b>	402.0	159.9	30	55	380	-10	18	17	2.0
<b>Phenoxymethylpen</b>	518.1	143.1	30	65	380	-10	26	33	2.0
<b>Piperacillin</b>	350.9	160.1	30	55	380	-10	17	15	2.0
<b>Azithromycin</b>	375.3	83.2	30	14	380	-10	20	37	2.0
<b>Clarithromycin</b>	748.4	158.2	30	60	380	-10	36	41	1.5
<b>Clindamycin</b>	425.0	126.3	30	55	380	-10	20	39	0.5
<b>Erythromycin</b>	716.4	158.2	30	54	380	-10	34	42	1.5
<b>Roxithromycin</b>	837.2	158.1	30	46	380	-10	36	49	1.0
<b>Spiramycin</b>	422.4	174.2	30	14	380	-10	20	29	2.0
<b>Tylosin</b>	916.2	174.2	30	110	380	-10	45	53	1.5
<b>Vancomycin</b>	725.4	143.9	30	45	380	-10	34	24	2.0
<b>Trimethoprim</b>	291.0	230.2	30	60	380	-10	16	35	3.5
<b>Sulfadimidin</b>	279.0	186.1	30	26	380	-10	14	25	2.5
<b>Sulfamethoxazol</b>	253.9	156.0	30	33	380	-10	14	23	1.5
<b>Ciprofloxacin</b>	332.0	288.1	30	55	380	-10	16	27	5.0
<b>Ofloxacin</b>	362.0	318.1	30	55	380	-10	17	29	6.0
<b>Chlortetracyclin</b>	479.0	443.9	30	18	380	-10	23	29	9.0
<b>Doxycyclin</b>	445.0	428.0	30	20	380	-9	20	29	9.0
<b>Oxytetracyclin</b>	461.0	426.0	30	16	380	-9	22	29	8.5
<b>Tetracyclin</b>	445.0	410.2	30	15	380	-9	22	30	8.5

Die vorgenannten Parameter des Massenspektrometers, insbesondere die angegebenen Potentiale geben Werte wieder, die individuell für das hier verwendete Massenspektrometer optimiert sind. Für andere Geräte des gleichen Typs oder bei Wechsel des Interface im verwendeten Massenspektrometer aufgrund von Reparaturmaßnahmen müssen die optimalen Werte neu ermittelt werden.

Abb. 14 gibt beispielhaft das Chromatogramm eines 200 µg/L – Mischstandards wieder.

Abbildung 14: Chromatogramm des 200 µg/L-Mischstandards



### 3.7 Wiederfindungen, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Zur Bestimmung der Wiederfindungsraten wurde Trinkwasser in vier verschiedenen Konzentrationsniveaus mit der Mischstandardlösung dotiert und entsprechend des Festphasenextraktions-Schemas aufgearbeitet. Die Mehrfachbestimmungen ergaben folgende Ergebnisse (Tabelle 11, Anlagen 7.30 – 7.33):

Tabelle 11: Wiederfindungsraten bei verschiedenen Konzentrationsniveaus

Wiederfindungen	200 ng/L		40 ng/L		10 ng/L		1 ng/L	
	6 fach - Bestimmung		6 fach - Bestimmung		6 fach - Bestimmung		4 fach - Bestimmung	
	WDF [%]	±						
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>								
<b>Amoxicillin</b>	71	4	44	5	37	8	< NG	—
<b>Ampicillin</b>	65	5	44	3	42	4	48	8
<b>Benzylpenicillin</b>	78	6	73	20	64	8	130	16
<b>Cloxacillin</b>	92	4	96	7	94	9	137	40
<b>Dicloxacillin</b>	106	7	92	4	90	10	123	22
<b>Flucloxacillin</b>	106	6	96	4	89	10	135	47
<b>Methicillin</b>	74	10	60	17	63	14	128	38
<b>Mezlocillin</b>	98	5	96	3	91	10	130	33
<b>Nafcillin</b>	86	4	73	9	70	8	103	6
<b>Oxacillin</b>	103	8	91	5	90	6	93	25
<b>Phenoxymethylpenicillin</b>	90	3	94	6	89	6	140	17
<b>Piperacillin</b>	90	3	97	4	83	4	126	32
<b>Azithromycin</b>	84	6	84	4	71	11	94	13
<b>Clarithromycin</b>	114	9	114	5	121	19	134	4
<b>Clindamycin</b>	87	8	73	9	83	28	103	11
<b>Erythromycin</b>	112	7	75	3	108	15	109	22
<b>Roxithromycin</b>	132	14	105	6	117	6	121	10
<b>Spiramycin</b>	76	3	79	3	65	9	82	13
<b>Tylosin</b>	120	12	103	9	108	6	< NG	—
<b>Vancomycin</b>	91	5	109	17	65	13	< NG	—
<b>Trimethoprim</b>	117	8	112	4	120	10	177	32
<b>Sulfadimidin</b>	96	7	91	3	90	9	154	33
<b>Sulfamethoxazol</b>	99	5	90	4	104	6	203	34
<b>Ciprofloxacin</b>	70	4	63	8	61	14	< NG	—
<b>Ofloxacin</b>	71	3	61	4	56	8	67	27
<b>Chlortetracyclin</b>	101	4	95	6	75	7	< NG	—
<b>Doxycyclin</b>	98	2	85	6	63	12	< NG	—
<b>Oxytetracyclin</b>	109	5	89	4	77	4	< NG	—
<b>Tetracyclin</b>	94	5	90	8	78	20	< NG	—

Tabelle 12: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

<b>Wirkstoff</b>	<b>BG [ng/l]</b>	<b>NG [ng/l]</b>
Amoxicillin	10	5
Ampicillin	10	5
Benzylpenicillin	10	5
Cloxacillin	10	5
Dicloxacillin	10	5
Flucloxacillin	10	5
Methicillin	10	5
Mezlocillin	10	5
Nafcillin	10	5
Oxacillin	10	5
Piperacillin	10	5
Phenoxyethylpenicillin	10	5
Azithromycin	5	1
Clarithromycin	2	0,5
Clindamycin	5	1
Erythromycin	5	2
Roxithromycin	5	2
Spiramycin	5	2
Tylosin	5	2
Vancomycin	50	30
Trimethoprim	5	2
Sulfadimidin	5	2
Sulfamethoxazol	5	1
Ciprofloxacin	10	5
Ofloxacin	5	2
Chlortetracyclin	25	10
Doxycyclin	20	10
Oxytetracyclin	20	10
Tetracyclin	20	10

BG = Bestimmungsgrenze; NG = Nachweisgrenze

Die in Tabelle 12 angegebenen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden aus den entsprechenden Massenspuren anhand ihres Signal/Rauschverhältnisses (NG: S/N = 3; BG: f = 2) abgeschätzt und zur Sicherheit mit einem Faktor 2 versehen sowie jeweils aufgerundet.



## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Konzentration relevanter Antibiotika in verschiedenen Wasserkompartimenten

Das Vorkommen verschiedener Pharmazeutika in Grund-, Roh-, Trink- und Abwässern sowie in Oberflächengewässern war in den letzten Jahren Thema einer Reihe von Publikationen [ALDER 2001; HEBERER 1997a, 1997b, 2001a, 2002; KÜMMERER 2001; SACHER 2001; TERNES 1998a, 2001a].

Bezüglich der Konzentration unterschiedlicher Antibiotika in verschiedenen Wasserkompartimenten wird auf eine Übersichtsarbeit von Heberer [HEBERER 2002] verwiesen.

Hierin wurde insbesondere auf verschiedene, in Deutschland, in der Schweiz und in den Vereinigten Staaten durchgeführte Studien hingewiesen (siehe HEBERER 2002), in welchen das Auftreten und der Abbau einer Vielzahl antibakterieller Substanzen in Kläranlagenabläufen, Oberflächenwässern und Grundwässern untersucht wurden.

In diesen Arbeiten konnten Antibiotika-Wirkstoffe in Abwasser- und Oberflächenwasserproben in geringen Konzentrationen bis in den unteren µg/L-Bereich nachgewiesen werden.

Bei den nachgewiesenen Wirkstoffen handelte es sich um die Makrolid-Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin (in Form seines Metabolits Dehydrato-Erythromycin), Roxithromycin und Lincomycin, Sulfonamide (Sulfamethoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethacin und Sulfathiazol), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin und Enrofloxacin), sowie Chloramphenicol, Tylosin und Trimethoprim.

Rückstände von Wirkstoffen aus der Klasse der Penicilline und der Tetracycline konnten in verschiedenen Wassermatrizes nicht ermittelt werden, wie aus einer Untersuchung von Abwässern, Oberflächenwässern und Grundwasserproben in Deutschland durch Hirsch et al. [HIRSCH 1999] hervorgeht.

Dies kann zum einen mit der leichten Hydrolysierbarkeit der Penicilline – welche zu einer Vielzahl von Metaboliten führt - und zum anderen mit der Tendenz der Tetracycline zur Bildung von schwerlöslichen Erdalkali-Komplexen erklärt werden. Diese komplexierten Tetracycline binden vermutlich bevorzugt an Feststoffanteilen wie Klärschlamm oder Sediment und entziehen sich somit dem Nachweis in der wässrigen Phase [DAUGHTON 1999].

## a. Sammelabwasser der Universitätsklinikums Bonn

Die eigenen Untersuchungen für das **Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn** ergaben folgendes Bild:

Tabelle 13: Antibiotikakonzentrationen (reiner Wirkstoff) im Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn: (jeweils Mischproben, n = 28)

Wirkstoffklasse	Gehalte [µg/L]	Mittelwerte [µg/L]	Median [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	0,01 – 35,9	3,1	0,3	Piperacillin, Ampicillin, Mezlocillin, Flucloxacillin,
<b>Makrolide</b>	0,9 – 9,7	3,7	3,2	Clindamycin, Erythromycin, Clarithromycin,
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	3,0 – 32,8	14,7	14,7	Ofloxacin, Ciprofloxacin,
<b>Sulfonamide</b>	1,3 – 16,9	8,5	8,0	Sulfamethoxazol
Trimethoprim	1,1 – 8,0	3,2	2,7	
<b>Tetracycline</b>	0,04 – 0,5	0,17	0,13	Doxycyclin, Oxytetracyclin
<b>Vancomycin</b>	< 0,05 – 1,7	0,5	0,6	
<b>Summe</b>	15,7 – 61,8	34,0	35,0	

In der Wirkstoffklasse der **Penicilline** konnten Ampicillin, Flucloxacillin, Mezlocillin und Piperacillin durchgängig nachgewiesen werden. Es ergaben sich mittlere Gesamtkonzentrationen von 3,1 µg/L, der Median lag bei 0,3 µg/L. Ampicillin und Piperacillin konnten als die beiden nach ihrer Wirkstoffmenge am häufigsten verabreichten Antibiotika im Universitätsklinikum Bonn jeweils mit Spitzenkonzentrationen von 6 bzw. 26 µg/L detektiert werden. Das Penicillin-Antibiotikum Piperacillin allein macht nach Angaben der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn ein Viertel der Gesamtwirkstoffmenge aller im Universitätsklinikum verabreichten Antibiotika aus.

In der Gruppe der **Makrolid-Antibiotika** (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin und Spiramycin) wurden die ersten vier genannten Vertreter und Clindamycin als Lincosamid-Antibiotikum konsistent in allen Proben nachgewiesen. Durchschnittliche Gesamtkonzentrationen von 3,7 µg/L mit Spannbreiten von 0,9 bis 9,7 µg/L und einem zugehörigen Medianwert von 3,2 µg/L konnten für diese Wirkstoffe ermittelt werden. Erythromycin und Clindamycin nehmen dabei analog ihrer Verabreichungsmenge im Universitätsklinikum Bonn Spitzenpositionen ein. So konnten für Erythromycin (in Form des Dehydrato-Erythromycin) Konzentrationen von 0,05 bis über 7,1 µg/L gefunden werden. Neben Erythromycin war das Lincosamid-Antibiotikum Clindamycin mit Gehalten von 0,1 bis fast 3,5 µg/L nahezu durchweg nachweisbar.

Die ebenfalls zum Untersuchungsspektrum gehörenden Wirkstoffe aus der Klasse der **Fluorchinolone** (Ciprofloxacin und Ofloxacin) konnten im Sammelabwasser des Universitätsklinikums entsprechend ihrer häufigen Anwendung in der Klinikums-Therapie mit hohen mittleren Gesamtkonzentrationen und einem Median von je 14,7 µg/L bestimmt werden. Die Gesamtgehalte erreichten dabei maximale Werte von 32,8 µg/L (Ciprofloxacin: 13,8 µg/L; Ofloxacin: 24 µg/L). Hartmann et al. [HARTMANN 1998] wiesen in Krankenhausabwässern Ciprofloxacin-Konzentrationen von 3 bis 87 µg/L nach; die dort gemessenen Spitzenkonzentrationen lagen damit um den Faktor 6 höher als in den eigenen Untersuchungen.

An dieser Stelle sei bereits auf die toxikologischen und umweltökologischen Aspekte im Zusammenhang mit Ciprofloxacin hingewiesen, welchen eine hohe Relevanz beigemessen wird. Einzelheiten dazu werden in Kapitel 4.5 im Detail behandelt.

Das zur Gruppe der **Sulfonamide** gehörende Sulfamethoxazol konnte im Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn im Mittel mit einem Gehalt von 8,5 µg/L (Spitzenwert: 17,0 µg/L, Median: 8,0 µg/L) bestimmt werden; Trimethoprim, das in der Regel als Kombinationspräparat in Verbindung mit Sulfamethoxazol (Verhältnis Sulfamethoxazol / Trimethoprim 5:1) verabreicht wird, war dementsprechend mit mittleren Konzentrationen von 3,2 µg/L (Median 2,7 µg/L) im Sammelabwasser nachweisbar, wobei Spitzen von bis zu 8,0 µg/L erreicht wurden.

Innerhalb der Gruppe der **Tetracycline** (Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin) wurden die drei letztgenannten Vertreter im Sammelabwasser des Universitätsklinikums als Gesamtmenge mit Mittelwerten von 0,17 µg/L (Median: 0,13 µg/L) und Höchstwerten von 0,5 µg/L nachgewiesen.

Das Glycopeptid-Antibiotikum **Vancomycin**, welches eine wichtige therapeutische Reserve gegen multiresistente Staphylococcus aureus- und Enterokokken-Stämme darstellt und bei Patienten mit lebensbedrohlichen MRSA-Infektionen eingesetzt wird, wurde im Universitätsklinikum Bonn im Jahre 2000 in einer Gesamtmenge von ca. 6 kg des reinen Wirkstoffs eingesetzt. Im Mittel konnte im Sammelablauf des Universitätsklinikums Vancomycin in einer Konzentration von 0,5 µg/L - mit Spitzenkonzentrationen bis zu 1,7 µg/L und einem Median von 0,6 µg/L - nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu den im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Befunden über die Antibiotika-Wirkstoffmengen in Krankenhausabwässern – hier im Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn - lassen sich bei der Darstellung der Ergebnisse für den **Zu- und Ablauf von kommunalen Kläranlagen** und für diverse **Oberflächenwässer** weitaus mehr Vergleichswerte in der einschlägigen Fachliteratur [HIRSCH 1999; LINDSEY 2001] finden, s.u..

## b. Zu- und Abläufe von verschiedenen Kläranlagen

In den eigenen Untersuchungen am Zu- und Ablauf der kommunalen Kläranlage, in die auch das Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn gelangt, ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 14: Antibiotikakonzentrationen im Zulauf einer kommunalen Kläranlage (300.000 EW, jeweils 24-Std. Mischproben, n = 28)

Wirkstoffklasse	Gehalte [µg/L]	Mittelwerte [µg/L]	Median [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	< 0,01 – 3,7	0,7	0,05	Piperacillin, Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin, Flucloxacillin,
<b>Makrolide</b>	0,2 – 1,3	0,8	0,7	Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	0,02 – 1,4	0,5	0,3	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<b>Sulfonamide</b>	0,2 – 1,7	1,0	1,0	Sulfamethoxazol
Trimethoprim	0,1 – 0,3	0,2	0,2	
<b>Tetracycline</b>	< 0,02 – 0,17	(0,05)	(0,03)	Doxycyclin, Oxytetracyclin
<b>Vancomycin</b>	< 0,05 – 0,1	(0,03)	(0,05)	
<b>Summe</b>	1,4 – 4,6	3,0	4,0	

Wirkstoffe aus der Gruppe der **Penicilline**, vor allem Piperacillin und Ampicillin, zählen sowohl im Klinikbereich als auch im ambulanten Bereich (hier jedoch vor allem Phenoxymethylpenicillin und Amoxicillin (s. Tabelle 2, Einleitung) zu den am häufigsten verwendeten Antibiotika.

Erstaunlicherweise lassen sich zur Gruppe der Penicilline in der Literatur nahezu keine quantitativen Angaben für ihr Vorkommen in den verschiedenen Wasserkompartimenten finden. Heberer [HEBERER 2002] erklärt diesen Umstand mit der leichten Hydrolysierbarkeit dieser Substanzen.

Umso bemerkenswerter ist der Nachweis dieser Wirkstoffklasse mit den Hauptkomponenten Piperacillin, Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin und Flucloxacillin auch im Zulauf der städtischen Kläranlage (EW 300.000) mit Summenkonzentrationen von 0,7 µg/L und

medianen Werten von 0,05 µg/L , wobei Spitzenkonzentrationen von 3,7 µg/L gefunden werden konnten. Auch im Zulauf der Kläranlage führen die beiden verwendungsstärksten Penicilline im Universitätsklinikum - Piperacillin und Ampicillin – die Rangliste in dieser Wirkstoffklasse mit Spitzenwerten von 2,7 bzw. 0,4 µg/L an. Dies ist eindeutig als Hinweis auf eine Belastung des kommunalen Abwassers zu werten, da gerade diese beiden Substanzen für den ambulanten Bereich keine Rolle spielen.

Eine ähnliche Verteilung ergibt sich für den Ablauf der städtischen Kläranlage. Im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Hirsch et al. [HIRSCH 1999] konnten in den eigenen Untersuchungen **Penicilline** mit den Hauptkomponenten Piperacillin, Mezlocillin, Flucloxacillin mit einem Gesamtmittelwert von 0,1 µg/L (Median 0,09 µg/L) im Ablauf nachgewiesen werden. Einen Spitzenwert konnte auch hier das Piperacillin mit fast 0,5 µg/L erzielen. Im Ablauf einer ländlichen Kläranlage (2000 EW) wurde Amoxicillin im unteren ng/L-Bereich nachgewiesen.

Weitere Untersuchungen an Abläufen von zwei Kläranlagen kleinerer Kommunen (KA 1: 3000 EW, KA 2: 6500 EW, n = je 4) ergaben für Amoxicillin für den Ablauf der ersten Kläranlage Werte von 2 –24 ng/L (Mittelwert: 15 ng/L), die zweite Kläranlage wies im Ablauf relativ hohe Amoxicillingehalte von 0,1 – 0,5 µg/L (Mittelwert 0,3 µg/L) auf neben geringen Konzentrationen von Ampicillin ( 2 – 26 ng/L). Der letztere Fund kann durch die Einleitung von Krankenhausabwässern in diese Kläranlage plausibel gemacht werden.

Tabelle 15: Antibiotikakonzentrationen im Ablauf einer kommunalen Kläranlage (300.000 EW, jeweils 24-Std. Mischproben, n = 28):

Wirkstoffklasse	Gehalte [µg/L]	Mittelwerte [µg/L]	Median [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	< BG – 0,5	0,1	0,09	Piperacillin, Mezlocillin, Flucloxacillin,
<b>Makrolide</b>	0,1 – 0,5	0,2	0,17	Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	0,01 – 0,08	0,04	0,04	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<b>Sulfonamide</b>	0,1 – 0,4	0,24	0,24	Sulfamethoxazol
Trimethoprim	0,01 – 0,08	0,02	0,01	
<b>Tetracycline</b>	< BG – 0,04	-	-	Doxycyclin,
<b>Vancomycin</b>	< BG – 0,16	(0,07)	< BG	
<b>Summe</b>	0,4 – 1,1	1,0	1,0	

Wie bereits in Kapitel 3.1 dargestellt, wurden Cephalosporine, die wie die Penicilline zur Klasse der beta-Lactam-Antibiotika gehören, aufgrund methodischer Probleme nicht detektiert. Auch in der Fachliteratur lassen sich keine Angaben zum Vorkommen von Cephalosporinen in verschiedenen Wasserkompartimenten finden. Dies bedeutet nicht, dass Cephalosporine nicht grundsätzlich vorkommen können. Es bedeutet lediglich, dass sie bislang aufgrund allgemeiner methodischer Probleme nicht in Umweltkompartimenten nachgewiesen werden konnten.

Einige **Makrolid-Antibiotika** (Azithromycin, Clarithromycin, dehydro-Erythromycin, Roxithromycin) und das **Lincosamid-Antibiotikum** Clindamycin konnten sehr konsistent im Zulauf der städtischen Kläranlage nachgewiesen werden. Ihre Gesamtkonzentration lag im Durchschnitt bei 1,0 µg/L, es wurden daneben aber auch Spitzenwerte von 1,4 µg/L erreicht. Erythromycin, Clarithromycin und Clindamycin machen dabei den größten Anteil aus, mit Maximalkonzentration von jeweils 1,0 für Erythromycin bzw. 0,2 µg/L.

Hirsch et al. [HIRSCH 1999] konnten im Kläranlagenablauf dh-Erythromycin in einer mittleren Konzentration von 2,5 µg/L nachweisen, die maximale Konzentration lag bei 6,0 µg/L.

Die eigenen Untersuchungen am Ablauf der städtischen Kläranlage (300.000 EW) ergaben für dh-Erythromycin Konzentrationen zwischen 26 – 539 ng/L. Damit liegen die in den eigenen Untersuchungen festgestellten Konzentrationen zum Teil deutlich unter den Konzentrationen, die von Hirsch et al. [HIRSCH 1999] nachgewiesen wurden.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die zwei weitere Wirkstoffe der Makrolid-Antibiotika: Die von Hirsch et al. [HIRSCH 1999] ermittelten Medianwerte beliefen sich für Clarithromycin auf 0,24 µg/L (Einzelmessung) und für Roxithromycin auf 0,68 µg/L. Eigene Messungen konnten Maximalkonzentrationen für Clarithromycin von 95 ng/L und für Roxithromycin von 65 ng/L nachweisen; die Werte liegen damit auch hier wieder unter den Vergleichswerten.

Neben Erythromycin ist Clindamycin das Makrolid-Antibiotikum, welches hinsichtlich der nachgewiesenen Konzentrationen an zweiter Stelle steht. Im Abwasser der städtischen Kläranlage konnte Clindamycin in Konzentrationen zwischen 37 – 167 ng/L konsistent nachgewiesen werden. In den beiden weiteren kleineren Kläranlagen KA 1 und KA 2 konnte Clindamycin regelmäßig zwischen 13 und 282 ng/L nachgewiesen werden. Insgesamt ließen sich aber alle fünf Substanzen sehr konstant im Ablauf der städtischen Kläranlagen nachweisen, wobei sowohl das Spektrum der nachweisbaren Wirkstoffe nahezu identisch als auch deren Konzentrationen jeweils vergleichbar waren.

Bemerkenswert ist, dass Erythromycin auch im Ablauf einer kleinen ländlichen Kläranlage in Konzentrationen zwischen 10 – 311 ng/L nachgewiesen wurde. Die Konzentrationen aller Makrolid-Antibiotika, incl. des Lincosamid-Antibiotikums Clindamycin lagen im Ablauf der ländlichen Kläranlage jedoch deutlich unter denen der städtischen.

Die ebenfalls untersuchten Abläufe der beiden kleineren Kläranlagen ergaben für KA 1 Summenmittelwerte von 0,58 µg/L, sowie für KA 2 0,42 µg/L.

Tabelle 16: Antibiotikakonzentrationen in den Abläufen zweier kleinerer kommunaler Kläranlagen (KA 1: 3000 EW; KA 2: 6500 EW, n = je 4, jeweils 24-Std. Mischproben)

Wirkstoffklasse	Gehalte KA 1 [µg/L]	Gehalte KA 2 [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	0,004 – 0,0021 MW = 0,0016	0,121 – 0,538 MW = 0,152	Amoxicillin, Ampicillin, Flucloxacillin, Oxacillin
<b>Makrolide</b>	0,176 – 0,708 MW = 0,577	0,072 – 0,653 MW = 0,423	Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	0,015 – 0,113 MW = 0,072	< NG – 0,048 MW = 0,026	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<b>Sulfonamide</b>	0,313 – 0,808 MW = 0,630	0,071 – 0,424 MW = 0,207	Sulfamethoxazol (Sulfadimidin in Spuren)
Trimethoprim	0,155 – 0,360 MW = 0,239	0,050 – 0,189 MW = 0,131	
<b>Tetracycline</b>	< 0,02 – 0,081 MW = 0,047	< 0,02	Doxycyclin, Oxytetracyclin
<b>Vancomycin</b>	< 0,05	< 0,05	
<b>Summe (µg/L)</b>	1,7 – 2,3 MW = 1,6	0,3 – 1,8 MW = 1,1	

Die Untersuchungen von Hirsch et al. [HIRSCH 1999] in Kläranlagen-Abläufen und Oberflächenwässern ergaben nur bei 5 von 18 untersuchten Verbindungen (Dehydro-Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim) einen durchgängigen Nachweis dieser Substanzen. Die höchsten Konzentrationen in Kläranlagen-Abwässern wurden bei dem Erythromycin-Degradationsprodukt mit einem Medianwert von 2,5 µg/L und maximaler Konzentration von 6 µg/L nachgewiesen, wohingegen Roxithromycin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Clarithromycin mediane Konzentrationen unterhalb von 1,0 µg/L aufwiesen.

Antibiotika der Klasse der **Fluorchinolone** wurden in der Schweiz von Golet et al. [GOLET 2001] in verschiedenen Kläranlagenabläufen analysiert. In diesen Untersuchungen konnten Ciprofloxacin und Norfloxacin in Konzentrationen zwischen 249 und 405 ng/L und 45 – 120 ng/L nachgewiesen werden. Eine weitere veröffentlichte Untersuchung derselben Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2002 [GOLET 2002] konnte diese Ergebnisse bestätigen: Ciprofloxacin wurde im unbehandelten Abwasser durchschnittlich mit 434 ng/L, Norfloxacin

mit 388 ng/L bestimmt. Im Abfluss der Kläranlagen wurden Mittelwerte von 72 ng/L für Ciprofloxacin und 57 ng/L für Norfloxacin nachgewiesen.

Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den eigenen Untersuchungen, wobei im Zulauf der städtischen Kläranlage (300.000 EW) Fluorchinolone in mittleren Gesamtkonzentrationen von 0,9 µg/L und Maximalkonzentration von 1,9 µg/L nachgewiesen werden konnten, entsprechend 1,4 ng/L als Spitzenwert für die Hauptkomponenten Ciprofloxacin und 0,5 µg/L für Ofloxacin. Im Ablauf dieser Kläranlage wurde eine mittlere Gesamtkonzentration von 0,04 µg/L für die beiden untersuchten Fluorchinolone ermittelt, die maximale Gesamtkonzentration betrug 0,080 µg/L.

Die Analyse von KA 1 und KA 2 ergab für die Abläufe im Mittel 0,072 bzw. 0,026 µg/L Norfloxacin war in den eigenen Untersuchungen nicht im Untersuchungsspektrum enthalten.

Das zu der Gruppe der **Sulfonamide** gehörenden Sulfamethoxazol wurden von Hirsch et al. [HIRSCH 1999] in deutschen Kläranlagenabwässern in Median-Konzentrationen von 0,4 µg/L und in einer maximalen Konzentration von 2 µg/L nachgewiesen.

In den eigenen Untersuchungen konnte Sulfamethoxazol im Ablauf einer kommunalen Kläranlage (300.000 EW) in mittleren und medianen Konzentrationen von jeweils 0,24 µg/L und einer Maximalkonzentration von 0,4 µg/L nachgewiesen werden (Kläranlagenzulauf: 1,0 µg/L jeweils im Mittel und Median, Spitzenkonzentration 1,7 µg/L). Damit liegen diese Konzentrationen deutlich unter den Maximalkonzentrationen, die von Hirsch et al. (HIRSCH 1999) im Ablauf einer Kläranlage nachgewiesen wurden.

Auch im Ablauf einer ländlichen Kläranlage konnte Sulfamethoxazol in einer Messung in einer Konzentration von 0,8 µg/L nachgewiesen werden. Zwei weitere Kläranlagenabläufe (KA 1 und KA 2) ergaben Mittelwerte von 0,21 und 0,63 µg/L.

**Trimethoprim**, das in der Regel in der Kombination mit Sulfamethoxazol (Verhältnis: S/T 5 : 1) eingesetzt wird, konnte im Zulauf der untersuchten städtischen Kläranlage (300.000 EW) in einer Konzentration von 0,2 µg/L im Mittel (Median: 0,18 µg/L) und mit Spitzenkonzentrationen von 0,3 µg/L nachgewiesen werden. KA 1 und KA 2 ergaben Mittelwerte von 0,24 und 0,13 µg/L im Ablauf.

Hirsch et al. [HIRSCH 1999] fanden für Kläranlagenabläufe Konzentrationen von 0,32 µg/L im Median und 0,66 µg/L als Maximalwert deutlich höhere Konzentrationen als in den eigenen Untersuchungen für diesen Wirkstoff ermittelt werden konnten: Hier lagen der Mittelwert bei 20 ng/L und der Spitzenwert bei 80 ng/L .

Hirsch et al. [HIRSCH 1999] fanden darüber hinaus auch keine **Tetracycline** in Kläranlagenabläufen. In den eigenen Untersuchungen wurden Tetracycline im Zulauf einer städtischen Kläranlage in einer mittleren Gesamtkonzentration von 0,04 µg/L mit den Hauptkomponenten Doxycyclin und Oxytetracyclin mit Spitzenkonzentrationen von 0,17 µg/L nachgewiesen. Im

Ablauf dieser Kläranlage konnte Doxycyclin sporadisch nahe der Bestimmungsgrenze detektiert werden, womit sich die eigenen Untersuchungen in etwa mit den oben erwähnten decken.

Weitere Untersuchungen (KA 1 und KA 2 s. Tabelle) ergaben ebenfalls geringe Gehalte an Doxycyclin und Oxytetracyclin in den jeweiligen Abläufen (Mittelwerte: 0,014 – 0,047 µg/L).

Lindsey et al. [LINDSEY 2001] fanden jedoch auch **Tetracycline** (Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracycline) in US-amerikanischen Oberflächenwasserproben, die jedoch in den eigenen Untersuchungen am Beispiel des Rheines nicht nachgewiesen werden konnten.

Das Glycopeptid-Antibiotikum **Vancomycin**, dem als Reserveantibiotikum eine herausragende therapeutische Bedeutung zukommt, konnte sowohl im Zulauf als auch im Ablauf der kommunalen städtischen Kläranlage mit Maximalkonzentrationen von 0,1 bis 0,2 µg/L nachgewiesen werden. In Abläufen von ländlichen Kläranlagen war ein Nachweis nicht möglich. Auch hier liegen nach Kenntnis der Autoren bislang keine weiteren Daten von Vancomycin in kommunalen Kläranlagenabläufen sowie in der Umwelt wie z.B. in Oberflächenwässern und im Grundwasser vor.

Tabelle 17: Antibiotikakonzentrationen in den Abläufen von 10 kommunalen Kläranlagen (LUA Kläranlagen, jeweils Stichproben)

Wirkstoffklasse	Spannweiten der mittleren Antibiotikagehalte [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	< NG – 0,002	Amoxicillin, Mezlocillin, Piperacillin
<b>Makrolide</b>	0,130 – 0,896	Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin, Azithromycin
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	< NG - 0,066	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<b>Sulfonamide</b>	0,011 – 0,586	Sulfamethoxazol (Sulfadimidin z.T. in Spuren)
Trimethoprim	< BG – 0,0,157	
<b>Tetracycline</b>	< NG – 0,021	Doxycyclin, Oxytetracyclin
<b>Vancomycin</b>	< NG	
<b>Summe (µg/L)</b>	0,32 – 1,66	

Diese Werte sind mit denen der anderen, bisher besprochen Anlagen durchaus vergleichbar, so dass gefolgert werden kann, dass derzeit die durchschnittlichen Antibiotika-Gehalte in Abläufen von Kläranlagen in Deutschland in der Größenordnung < 1 µg/L liegen.

**c. Oberflächengewässer, Uferfiltrate, Grundwässer:**

FLIESSGEWÄSSER

Aus der Wirkstoffgruppe der **Penicilline** konnte im Rhein lediglich Amoxicillin (in 3 von 11 Proben) in geringen Konzentrationen nachgewiesen werden. Einmal konnte Piperacillin detektiert werden. In noch nicht publizierten eigenen Untersuchungen konnten jedoch in Oberflächenwässern in Nordrhein-Westfalen neben Amoxicillin Piperacillin und in einem Fall Mezlocillin in der Wupper in niedrigen ng/L-Konzentrationen (zwischen 5 und 12 ng/L) nachgewiesen werden.

Nach Kenntnis der Autoren sind dies bislang die einzigen Angaben über quantitative Belastungen von Oberflächenwässern mit Penicillinen in der internationalen Fachliteratur.

Tabelle 18: Antibiotikakonzentrationen im Rhein an verschiedenen Entnahmestellen: Rhein bei Bimmen: n = 7; Rhein bei Bonn: n = 2; Rhein bei Köln: n = 2; jeweils Stichproben

Wirkstoffklasse	Gehalte [µg/L]	Mittelwerte [µg/L]	Median [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	< 0,009 – 0,011	0,01		Amoxicillin, Piperacillin,
<b>Makrolide</b>	0,009 – 0,12	0,037	0,028	Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	< BG – 0,015	0,002		Ciprofloxacin, Ofloxacin
<b>Sulfonamide</b>	< NG – 0,19	0,056	0,04	Sulfamethoxazol, vereinzelt Sulfadimidin
Trimethoprim	0,1 – 0,3	0,2	0,2	
<b>Tetracycline</b>	< NG			
<b>Vancomycin</b>	< NG			
<b>Summe</b>	0,031 – 0,252	0,105	0,079	

Im Oberflächenwasser des Rheins konnte das Makrolid Erythromycin in Konzentrationen im Rahmen dieser Untersuchungen zwischen 9 – 78 ng/L nachgewiesen werden. Hirsch et al. [HIRSCH 1999] fanden in Oberflächenwässern Erythromycin in mittleren Konzentrationen von 0,15 µg/L, die Maximalkonzentrationen lagen bei 1,7 µg/L.

Im Uferfiltrat des Rheines konnten in Übereinstimmung mit Grundwasserproben von Hirsch et al. [HIRSCH 1999] Erythromycin nicht nachgewiesen werden. In noch nicht publizierten Untersuchungen im Versickerungsbereich einer kommunalen Kläranlage konnte jedoch in Grundwasserproben Erythromycin in Konzentrationen von 2 bis 13 ng/L gefunden werden. Von daher ist nicht auszuschließen, dass auch Erythromycin grundsätzlich im Grundwasser bei entsprechenden Belastungen nachweisbar ist. Hierbei handelt es sich um eine

Feststellung, die bislang in der Literatur nach Kenntnis der Verfasser noch nicht beschrieben wurde.

Tabelle 19: Antibiotikakonzentrationen in der Werre (Minden, n = 7) sowie Ems (Greven, n = 6): jeweils Stichproben

Wirkstoffklasse	Gehalte Werre [µg/L]	Gehalte Ems [µg/L]	Hauptkomponenten
<b>Penicilline</b>	< NG – 0,026 MW = 0,01	< NG – 0,006	Methicillin, Mezlocillin, Phenoxymethylpenicillin, Piperacillin
<b>Makrolide</b>	0,091 – 0,290 MW = 0,112	0,016 – 0,053 MW = 0,047	Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin
<b>Fluorchinolone (Gyrasehemmer)</b>	< BG – 0,084 MW = 0,015	< NG	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<b>Sulfonamide</b>	<0,045 – 0,377 MW = 0,164	0,018 – 0,155 MW = 0,073	Sulfamethoxazol, Sulfadimidin in Spuren
Trimethoprim	0,0,008 – 0,0,029 MW = 0,014	< BG – 0,014 MW = 0,007	
<b>Tetracycline</b>	< BG	< NG	
<b>Vancomycin</b>	< NG	< NG	
<b>Summe</b>	0,21 – 0,79 Median = 0,29	0,04 – 0,22 Median = 0,11	

In Oberflächenwasserproben wiesen Hirsch et al. [HIRSCH 1999] Sulfamethoxazol in einer mittleren Konzentration von 0,03 µg/L nach und einer Maximalkonzentration von 0,48 µg/L. Dies steht in guter Übereinstimmung zu den mittleren Konzentrationen, die in den eigenen Untersuchungen im Rhein mit 0,035 µg/L nachgewiesen werden konnten. In eigenen noch nicht publizierten Untersuchungen konnten Sulfamethoxazol-Konzentrationen von bis zu 0,108 µg/L festgestellt werden.

Bemerkenswert ist hierbei, dass die Untersuchungen in unterschiedlichen Oberflächenwässern sehr konsistent den Nachweis von Sulfamethoxazol erbrachten, wohingegen verschiedene andere Wirkstoffsubstanzen nicht mit der gleichen Konsistenz mit Ausnahme der Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Roxithromycin) nachgewiesen werden konnten.

## STAUGEWÄSSER:

In einem größeren Staugewässer, in welches auch Abläufe von Kläranlagen gelangen, konnten ebenfalls Antibiotikawirkstoffe nachgewiesen werden.

Es handelte sich insgesamt um jeweils sechs Stichproben.

Der Vorfluter, welcher das Staugewässer speist, wies am Einlaufpunkt (EP 1) folgende Antibiotikakonzentrationen auf:

- **Amoxicillin:** 0,001 - 0,006 µg/L (Mittelwert: 0,002 µg/L)
- **Makrolide:** 0,004 - 0,024 µg/L (Mittelwert: 0,014 µg/L) mit der Hauptkomponente dh-Erythromycin
- **Fluorchinolone:** in lediglich zwei Proben mit Summen von 0,008 - 0,017 µg/L (Mittelwert: 0,004 µg/L)
- **Sulfamethoxazol:** 0,009 - 0,042 µg/L (Mittelwert: 0,019 µg/L); in zwei Proben war Sulfadimidin mit 0,002 bzw. 0,005 µg/L enthalten
- **Trimethoprim:** 0,003 - 0,006 µg/L (Mittelwert: 0,005 µg/L)
- **Tetracycline** sowie Vancomycin waren jeweils nicht nachweisbar gewesen.

Im weiteren Verlauf des Staugewässers konnten ebenfalls noch Antibiotika detektiert werden: im Bereich (EP 2) des unmittelbar durch den belasteten Vorfluter ebenfalls in vergleichbarer Größenordnung wie im Vorfluter selbst, an einem mehrere Kilometer entfernten Entnahmepunkt (EP 3) mit wesentlich geringeren Konzentrationen:

- **Amoxicillin** in lediglich einem Fall mit 0,001 µg/L
- **Makrolide** mit Konzentrationen von 0,001 - 0,006 µg/L (Mittelwert: 0,003 µg/L, Hauptkomponente Erythromycin, welches in jeder Probe nachweisbar war)
- **Sulfamethoxazol** war ebenfalls durchgängig nachweisbar in Konzentrationen von durchschnittlich 0,007 µg/L, die Kombinationskomponente **Trimethoprim** mit durchschnittlich 0,001 µg/L.
- **Tetracycline, Vancomycin** u.a. Wirkstoffe konnten in keinem Fall detektiert werden.

Das Wasser des letzten Entnahmepunkts (EP 4) ist ein Reinwasser, hier konnte Sulfamethoxazol in lediglich einem Fall mit 0,002 µg/L nachgewiesen werden.

#### **d. Rheinuferfiltrate und Wasser aus rheinnahen Brunnen und Pegeln, Grundwässer**

Es wurden insgesamt 8 Proben untersucht, wovon drei Proben tatsächliche Rheinuferfiltrate darstellten, vier weitere Proben waren aus rheinnahen Brunnen sowie einem Pegel gezogen worden, eine Probe stellt ein durch landseitiges Grundwasser beeinflusstes Rheinuferfiltrat dar.

**Penicilline, Fluorchinolone, Tetracycline, Vancomycin** sowie **Trimethoprim** konnten in keiner der Proben nachgewiesen werden.

Erythromycin konnte in lediglich einer Probe (rheinnaher Brunnen) in Höhe von 0,023 µg/L nachgewiesen werden.

Unter den Sulfonamiden konnte Sulfamethoxazol in allen untersuchten Wässern bestimmt werden. Die Spannweiten lagen im Bereich von 0,006 µg/L – 0,025 µg/L (Mittelwert: 0,012 µg/L, Median: 0,011 µg/L).

Hirsch et al. [HIRSCH 1999] konnten Sulfamethoxazol in zwei **Grundwasserproben** mit einer Maximalkonzentration von 0,47 µg/L nachweisen.

Eigene Untersuchungen an Grundwässern ergaben ebenso sehr konstant Sulfamethoxazol-Konzentrationen zwischen 2 und 111 ng/L. Dieser Befund ist von erheblicher umwelthygienischer Bedeutung, da davon auszugehen ist, dass insbesondere Sulfamethoxazol offensichtlich sowohl über eine erhebliche Umweltpersistenz selbst in Grundwässern als auch über ein entsprechendes Kontaminationsvermögen dieser Wasserkompartimente verfügt. Diese Befunde, die derzeit auch in der Literatur nur Einzelbefunde sind, konnten in bislang noch nicht publizierten Untersuchungen mit hoher Konsistenz nachgewiesen werden. In den gleichen eigenen Untersuchungen konnten auch Erythromycin-Gehalte bis 20 ng/L im Grundwasser festgestellt werden.

Sacher et al. [SACHER 2001] konnten Sulfamethoxazol im Grundwasser in Konzentration von bis zu 410 ng/L nachweisen. Dies steht somit in Übereinstimmung mit den eigenen Untersuchungen und weist auf die hohe Umweltpersistenz von Sulfamethoxazol hin.

**Zusammenfassend** ist festzustellen, dass im Vergleich zu Hirsch et al. [HIRSCH 1999] übereinstimmend bei den Sulfonamiden und den Makrolid-Antibiotika (incl. Clindamycin) vergleichbare Konzentrationen nachgewiesen werden. Diese ließen sich zum Teil auch im Grundwasser nachweisen.

Tabelle 20: Durchschnittliche Antibiotikakonzentrationen in verschiedenen Wasserarten (Medianwerte, bzw. Mittelwerte, wenn keine Mediane wegen zu geringer Probenzahl zur Verfügung standen)

Wirkstoff- klasse	Durchschnittliche Antibiotika-Konzentrationen [ $\mu\text{g/L}$ ]					
	UKB SA	KA Zu	KA Ab	Rhein	UF	StGw
Penicilline	0,26	0,06	0,095	0,003	< NG	< NG
Makrolide	3,2	0,74	0,17	0,028	(0,023) Ery	0,003 - 0,03
Fluorchinolone	14,7	0,33	0,038	0,002	< NG	< NG - 0,004
Sulfonamide	8,0	1,0	0,24	0,040	0,011	0,001 - 0,02
Trimethoprim	2,7	0,18	0,014	0,005	< NG	< NG - 0,004
Tetracycline	0,13	0,032	< BG	< NG	< NG	< NG
Vancomycin	0,65	0,052	< BG	< NG	< NG	< NG
Summe:	29,6	2,39	0,56	0,078	0,011	0,001 - 0,04

UKB SA: Sammelabwasser Universitätsklinikum Bonn; KA Zu und Ab: Kläranlagenzu- und Abläufe Stadt 300.000 EW; Rhein; UF: Rhein-Uferfiltrat; StGw: Staugewässer (EP 2 - 4)

Abweichend von den Angaben der Literatur konnten zum Teil hohe Konzentrationen an Penicillinen, insbesondere an Piperacillin erstmalig in Abwässern sowohl des Universitätsklinikums Bonn als auch der städtischen und anderer kommunaler Kläranlagen festgestellt werden.

Im Grundwasser waren weder Penicilline, Tetracycline noch Vancomycin feststellbar.

Bemerkenswert ist, dass sich aufgrund methodischer Schwierigkeiten sowohl in den eigenen Untersuchungen als auch in den Angaben in der Literatur keine Angaben zu Cephalosporinen geben bzw. finden lassen. Dieser Befund ist ausschließlich auf methodische Probleme zurückzuführen.

Vancomycin als wichtiges Reserve-Antibiotikum bei Antibiotika-resistenten Krankheitserregern wie Staphylococcus aureus und Enterokokken ließ sich in gleicher Weise in Kläranlagenabwässern kommunaler Kläranlagen sowie im Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn nachweisen; in Oberflächenwässern und im Grundwasser konnte Vancomycin hingegen bislang nicht nachgewiesen werden. Insgesamt finden sich in der Literatur ebenfalls keine Hinweise über Vancomycin-Konzentrationen in der Umwelt.

## 4.2 Quantitative Bilanzierung des Eintrags und Verbleibs von Antibiotika im aquatischen Ökosystem

In der Bilanzierung kann für den durchschnittlichen Eintrag an antibiotischen Wirkstoffen im Sammelabwasser durch das Universitätsklinikum Bonn eine mittlere Konzentration von 29,6 µg/L (Mediansummen) angenommen werden (Tabelle 20). Vergleicht man diesen Wert mit dem Durchschnittsgehalt des Zulaufs der städtischen Kläranlage (2,39 µg/L), ergibt sich eine Reduktion der durchschnittlichen Konzentration an antibiotischen Wirkstoffen um den Faktor 12,4 auf dem Weg vom Universitätsklinikum bis zur Kläranlage.

Dieser Reduktionsfaktor fällt dabei je nach Wirkstoffgruppe unterschiedlich aus, besonders deutlich ist die Reduktion verglichen mit anderen Wirkstoffgruppen bei den Fluorchinolonen, deren durchschnittliche Konzentration von 14,7 µg/L im Sammelabwasser auf 0,33 µg/L im Kläranlagenzulauf absinkt (Faktor 44,5).

Die Konzentrationen anderer Gruppen wie die der Penicilline und Makrolid-Antibiotika verringern sich derweil „nur“ um ca. den Faktor 4.

Da das Sammelabwasser auf diesem Weg keiner weiteren Behandlung unterworfen wird, muss man davon ausgehen, dass diese Reduktionseffekte zu einem großen Teil durch Verdünnungseffekte zu erklären sind, die von antibiotika-unbelasteten häuslichen und industriellen Abwässern herrühren. Neben diesen Verdünnungseffekten müssen grundsätzlich aber auch natürliche Abbaucharakteristika chemischer und mikrobiologischer Art (Metabolisierung, Hydrolyse, Adsorptionseffekte u.a.) im Abwasser auf dem Weg zur Kläranlage erwogen werden, wozu jedoch in dieser Arbeit keine näheren Untersuchungen durchgeführt wurden.

Andererseits sollte aber auch bedacht werden, dass die als Glucuronid- oder Sulfat-Addukte ausgeschiedenen Wirkstoffe, die in dieser Form einer quantitativen Erfassung nicht zugänglich sind, auf dem Weg zur Kläranlage durch Adduktspaltung der Ausscheidungsform (Addukt) wieder in ihre detektierbare Ausgangsform (reiner Wirkstoff) umgewandelt werden. Hier könnte man einen vermeintlichen Anstieg der Konzentration verzeichnen, der einem Verdünnungseffekt entgegenstehen würde. Dadurch ließen sich möglicherweise auch geringere Reduktionsfaktoren bei einigen Wirkstoffgruppen erklären.

Detaillierte Angaben über die Verminderung der Konzentrationen antibiotischer Wirkstoffe vom Sammelabwasser klinischer Einleiter bis hin zum Zulauf der entsprechenden Kläranlagen ließen sich in der Literatur nicht finden.

Betrachtet man die Konzentration an antibiotischen Wirkstoffen im Kläranlagenzulauf und im –ablauf ergibt sich für die hier untersuchte Kläranlage (Stadt 300.000 EW) eine durchschnittliche Reduktion um den Faktor 4, d.h. durch die Kläranlage wird die Wirkstofffracht des Zulauf auf 10-25% im Auslauf reduziert. Fluorchinolone ihrerseits erfahren eine Verminderung um den Faktor 10.

Alder et al. [ALDER 2001] stellten an einer Abwasseraufbereitungsanlage in Zürich (Schweiz) im Zulauf einer Kläranlage Konzentrationen des Fluorchinolons Ciprofloxacin im Mittel von 284 ng/L mit Spannweiten von 220 – 370 ng/L fest. Im Ablauf der gleichen Kläranlage konnten Konzentrationen von durchschnittlich 70 ng/L mit einer Spannweite von 60 – 75 ng/L nachgewiesen werden.

Die eigenen Untersuchungen hierzu ergaben im Zulauf der Kläranlage Konzentrationen zwischen 6 – 1.430 ng/L und im Ablauf Werte zwischen 7 – 33 ng/L. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Alder et al. [ALDER 2001] konnten in den eigenen Untersuchungen zum Teil deutlich höhere Spitzenkonzentrationen von Ciprofloxacin festgestellt werden, die jedoch im Ablauf der Kläranlage auf Konzentrationen minimiert wurden, die deutlich unter den Mediankonzentrationen von Alder et al. liegen.

Übereinstimmend konnte jedoch auch in den eigenen Untersuchungen trotz hoher Ausgangsbelastungen mit Ciprofloxacin im Zulauf eine relativ konstante geringe Konzentrationen von Ciprofloxacin im Ablauf der Kläranlage festgestellt werden. Dies spricht dafür, dass ähnlich wie in den Untersuchungen von Alder trotz des Vorkommens von Spitzenkonzentrationen eine vergleichsweise konstant bleibende Absenkung durch die hier untersuchte Kläranlage erzielt werden konnte.

Die beiden anderen kleineren untersuchten Kläranlagen können nur anhand ihrer Abläufe beschrieben werden: die durchschnittlichen Gehalte an Penicillinen ( $c = 0,15 \mu\text{g/L}$ ) und Fluorchinolonen ( $c = 0,049 \mu\text{g/L}$ ) lagen in etwa gleicher Höhe wie bei der grossen städtischen Anlage, bei den Makroliden und Sulfonamiden lagen die Werte allerdings etwa doppelt so hoch ( $c = 0,5 \mu\text{g/L}$  bzw.  $0,42 \mu\text{g/L}$ ), Tetracycline waren konsistent nachweisbar mit einer mittleren Konzentration von  $0,031 \mu\text{g/L}$ .

Trimethoprim war ebenfalls in höherer Konzentration nachweisbar ( $c = 0,185 \mu\text{g/L}$ ).

Neben den Fluorchinolonen mit der höchsten Reduktionsrate in der Kläranlage werden Wirkstoffe aus den Gruppen der Makrolide (incl. Clindamycin als Lincosamid-Antibiotikum) und der Sulfonamide eher unterdurchschnittlich mit Reduktionsfaktoren von 5 bzw. 4 in ihren Konzentrationen durch die Abwasserbehandlung minimiert

So ist es nicht verwunderlich, dass lediglich Makrolide und Sulfonamide in Oberflächenwässern in Übereinstimmung mit der Literatur [HIRSCH 1999] sowie mit eigenen Untersuchungsergebnissen außerhalb des Untersuchungsprojektes nachgewiesen werden können. Die nachgewiesenen Konzentrationen in Oberflächenwässern liegen dabei im Mittel um den Faktor 15 niedriger als im Kläranlagenablauf, bezogen auf den Rhein als Oberflächenwasser mit entsprechend großem Wasservolumen. Die Konzentrationen der nachgewiesenen Wirkstoffe liegen hier im unteren ng/L-Bereich. In einem derartigen Oberflächenwasser (Rhein, Werre oder Ems) ließen sich dagegen Penicilline, Fluorchinolone, Tetracycline nur noch vereinzelt, Vancomycin in keinem Fall nachweisen.

Untersuchungen unterhalb von Kläranlagenabläufen in Oberflächenwässern mit geringerer Wasserführung und dadurch höheren Abwasseranteilen zeigen den Nachweis von Amoxicillin, Azithromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Erythromycin, Roxithromycin, Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die höchsten Konzentrationen konnten in einem Vorfluter in einem ländlichen Gebiet unterhalb einer kommunalen Kläranlage bei Sulfamethoxazol (312 – 829 ng/L) und Erythromycin (98 – 657 ng/L) nachgewiesen werden.

Untersuchungen zur Reduktionsleistung von unterschiedlichen Kläranlagentypen liegen unserer Kenntnis nach in der Literatur nur bedingt vor.

Betrachtet man die Konzentrationen von unterschiedlichen antibiotischen Wirkstoffen im Uferfiltrat des Rheins, das zur Trinkwassergewinnung genutzt wird, so reduziert sich der nachweisbare Anteil der untersuchten Antibiotika nur noch auf Wirkstoffe aus der Klasse der Sulfonamide; für Sulfamethoxazol werden in einigen Proben Konzentrationen bis maximal 25 ng/L festgestellt. Dies entspricht einer Reduktion gegenüber den mittleren Konzentrationen in Oberflächenwasser um den Faktor 4 – 5.

Wie unter 4.1 erwähnt, konnten Hirsch et al. [HIRSCH 1999] auch im Grundwasser Sulfamethoxazol in einer maximalen Konzentration von 0,47 µg/L nachweisen. In eigenen Untersuchungen außerhalb des Untersuchungsprojektes konnte ebenfalls Sulfamethoxazol im Grundwasser in geringeren Konzentrationen nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen von Hirsch [HESSISCHE LANDESANSTALT FÜR UMWELT 1998] wurden zum Antibiotika-Nachweis in Grundwasserproben durchgeführt, die hauptsächlich aus Gebieten mit einer großen Anzahl von Mastbetrieben und einen hohen Viehbestand stammten. In den untersuchten Proben von Hirsch war nur in seltenen Fällen eine Belastung mit Antibiotika nachweisbar, was darauf hinweist, dass die Verbindungen nach Auffassung der Autoren weitestgehend schon in der Gülle und in Kontakt mit Bodenorganismen abgebaut werden. In 4 Proben konnten dennoch Sulfonamid-Rückstände nachgewiesen werden.

Zwei dieser Proben, die von einer Abwasserverrieselungsanlage stammten, enthielten Sulfamethoxazol. Aus dieser Anlage wurden insgesamt 8 Grundwasserproben verschiedener Brunnen aus Tiefen zwischen 3 und 5 Metern unterhalb der Oberfläche zusammen mit dem korrespondierenden Verrieselungswasser untersucht. Ein Grundwasser aus der Nähe der Verrieselungszone wies eine Konzentration an Sulfamethoxazol von 0,4 µg/L auf. Zusätzlich wurde in einer entfernter gelegenen Probe das Sulfonamid mit 0,04 µg/L bestimmt. In allen anderen Proben konnten keine der untersuchten Substanzen oberhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen werden. Im Verrieselungswasser betrug die Sulfamethoxazol-Konzentration 0,48 µg/L. Zusätzlich wurden in dieser Probe Erythromycin-

H<sub>2</sub>O, Clarithromycin, Roxithromycin und Trimethoprim mit Konzentrationen zwischen 0,24 und 0,8 µg/L nachgewiesen.

Dieser Befund von Hirsch ist konsistent mit den eigenen Untersuchungsergebnissen und weist wiederum auf die offensichtlich hohe Persistenz und Mobilität von Sulfamethoxazol hin. Die von Hirsch untersuchten Grundwässer aus Gegenden mit hohem Viehbestand zeigten keinen Nachweis von Tetracyclinen und Penicillinen im untersuchten Grundwasser, was höchstwahrscheinlich auf die Bildung von stabilen Komplexen mit Sedimenten oder gelösten Ionen bzw. auf große Hydrolyse-Empfindlichkeit zurückzuführen ist. Dies steht in Übereinstimmung mit den eigenen Untersuchungen.

Die quantitative Bilanzierung des Eintrags und Verbleibs im aquatischen Ökosystem zeigt, dass es zu einer qualitativen und quantitativen Reduktion des Eintrags unterschiedlicher antibiotischer Wirkstoffe kommt. Konsistent mit den Untersuchungen in der Literatur konnte in Grundwässern nur noch Sulfamethoxazol im unteren ng/L-Bereich nachgewiesen werden. Lediglich in gesonderten Fällen, wo Abwässer zur Speisung von Feuchtbiotopen gelangen, kann neben der Detektion von Sulfamethoxazol auch ein Nachweis von Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin und Trimethoprim geführt werden.

Im aufbereiteten Trinkwasser des Universitätsklinikums Bonn (Herkunft: Wahnbachtalsperrenverband) sowie in Einzelproben anderer Trinkwässer konnten Antibiotika-Rückstände bislang nicht nachgewiesen werden.

Dies deutet darauf hin, dass auch die teils noch im Grundwasser und in Uferfiltraten nachweisbaren Substanzen, vor allem Sulfamethoxazol und vereinzelt Trimethoprim sowie dh- Erythromycin, im Zuge von Aufbereitungsverfahren (Flockung, Filtration, Oxidation) entfernt werden.

## Antibiotika-Frachten des Universitätsklinikums Bonn :

Die Gesamtfrachten pro Jahr liegen bei einer angenommenen Gesamtabwassermenge von ca. 370.000 m<sup>3</sup>/Jahr für die untersuchten Reinstoffe (ohne Metabolite und Konjugate) in einer Größenordnung von ca. 11 - 12 kg/Jahr (Penicilline ca. 0,1 - 1,0 kg/Jahr, Makrolide ca. 1,2 kg/Jahr, Fluorchinolone 5,4 kg/Jahr, Sulfamethoxazol ca. 3 kg/Jahr, Trimethoprim ca. 1,0 kg/Jahr, Tetracycline ca. 50g/Jahr und Vancomycin ca. 200 g/Jahr) gegenüber den theoretisch zu erwartenden Maximal-Frachten.

Dies bedeutet gegenüber der Summe von ca. 290 kg Reinsubstanz für die untersuchten Wirkstoffklassen (bis 1 kg/Jahr berücksichtigt, ohne Cephalosporine, Sulbactam etc.) einen prozentualen Anteil von ca. 3,9 %.

Der prozentuale Frachtanteil (gegenüber den jeweils verordneten Mengen) für die einzelnen Wirkstoffklassen stellt sich damit wie folgt dar:

- Penicilline:	0,1 %	(Höchstwert Piperacillin: 15,6%)
- Makrolide:	8,1 %	
- Fluorchinolone:	35,3 %	
- Sulfamethoxazol:	14,3 %	(Trimethoprim: 28,6 %)
- Vancomycin:	3,3 %	

Die bedeutet, dass die Penicilline nur zu einem verschwindend kleinen Anteil noch im Abwasser zu finden sind, die Summen der anderen Wirkstoffklassen jedoch noch einen beträchtlichen Anteil gegenüber den abgegeben Mengen aus der Apotheke des UKB bilden können, wobei der Spitzenreiter die Fluorchinolone darstellen.

Dies kann zum einen darauf zurückzuführen sein, dass Wirkstoffe entweder schnell und weitestgehend gespalten werden, wie dies z.B. bei den Penicillinen beschrieben wird [HEBERER 2002], oder dass sie an Abwassermatrix gebunden werden und sich dadurch einer Bestimmung entziehen. Eine andere Möglichkeit ist im jeweiligen Ausscheidungsweg zu sehen: werden Wirkstoffe hauptsächlich in konjugierter Form ausgeschieden, kann im Abwasser auf dem weiteren Weg bzw. im Klärwerk eine Spaltung der Addukte stattfinden und dadurch ein Anstieg der Konzentration beobachtbar sein.



### **4.3 Überlegung notwendiger Maßnahmen zur Minimierung der Belastung aquatischer Kompartimente durch Krankenhausabwässer und häusliche Abwässer**

Die in den Kapiteln 4.1 und 4.2 dargelegten Konzentrationen und Bilanzierungen zeigen, dass mit einer deutlichen Reduktion bis unter die Nachweisgrenze der meisten untersuchten Antibiotika auf dem Weg des Abwassers von seiner Entstehung (z.B. in einem Universitätsklinikum) über Kläranlagen und Oberflächenwässer bis letztendlich ins Uferfiltrat / Grundwasser zu rechnen ist. Lediglich Sulfamethoxazol und Erythromycin können ggf. gemeinsam mit Clindamycin das Grundwasser oder das Uferfiltrat noch erreichen.

Die Reduktionsleistung konventioneller Trinkwasseraufbereitungsprozesse wurde von Adams et. al. [ADAMS 2002] für sieben unterschiedliche Antibiotika (Carbadox, Sulfachlorpyridazin, Sulfadimethoxin, Sulfamerazin, Sulfamethazin, Sulfathiazol und Trimethoprim) unter typischen Bedingungen in Trinkwasseraufbereitungsanlagen untersucht. Die Autoren konnten feststellen, dass durch feinstverteilte Aktivkohle eine effektive Reduktion von Antibiotikagehalten erzielt werden konnte. Die Autoren gehen davon aus, dass aufgrund dieser Untersuchungen an feinpulveriger Aktivkohle auch granuliert Aktivkohle, wie sie oft in einer Nachfiltration eingesetzt wird, sehr effizient zur Entfernung von Antibiotika führt. Die Oxidation der untersuchten Antibiotika sowohl mit Ozon als auch mit Chlor führte bei typischen Konzentrationen ebenfalls effektiv zu einer Entfernung dieser Antibiotika im Trinkwasseraufbereitungsprozess [ZWIENER 2000a, 2000b].

Durch Umkehrosiose war die Gruppe um Adams in der Lage, die Konzentration der untersuchten Antibiotika um mehr als 90 % zu reduzieren. Dieses Verfahren ist jedoch unwirtschaftlich und wird gewöhnlich bei der Trinkwasseraufbereitung nicht eingesetzt.

Eine nur geringe Antibiotika-Entfernung konnte dagegen mittels Koagulation / Flockung / Sedimentation / Filterung mit Aluminium- und Eisensalzen, UV-Bestrahlung oder Ionen-Austausch erzielt werden. Die Untersuchungsergebnisse dieser Laboruntersuchungen zeigen, dass die Kontrolle der in dieser Studie untersuchten Antibiotika im Rahmen einer Trinkwasseraufbereitung aus Rohwässern mit typischen Antibiotikagehalten von Oberflächen-, Uferfiltrats- und Grundwässern mit den üblichen Behandlungsverfahren, wie Aktivkohlesorption und Oxidation mit Ozon und Chlorverbindungen gut gelingt.

Auch die Uferfiltration kann zur Entfernung polarer organischer Spurenstoffe wie Antibiotika wirksam eingesetzt werden [BRAUCH 2000]. Diese Aussage deckt sich mit den Befunden der eigenen Untersuchungen von Oberflächenwasser-beeinflussten Rohwässern.

Nach den bisherigen Erkenntnissen, sowohl aus eigenen Untersuchungen wie auch aus der Literatur, konnte kein Hinweis gefunden werden, dass es beim Einsatz klassischer Aufbereitungsverfahren von Trinkwasser zu einer Kontamination des Trinkwassers gekommen ist. Daher können aus den humantoxikologischen Überlegungen keine Hinweise abgeleitet werden, dass zusätzliche Maßnahmen zur Minimierung der Belastung aquatischer Kompartimente durch Antibiotikarückstände aus Krankenhausabwässern und häuslichen Abwässern notwendig sind.

Inwieweit die Belastung von landwirtschaftlich genutzten Oberflächenwässern durch Krankenhausabwässer und häuslichen Abwässer bei Wasseraufnahme durch Weidevieh von Bedeutung ist, muss zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben. In der Nähe von Kläranlageneinleitungen kann bei Verwendung derartigen Oberflächenwassers eine erhöhte Belastung von Weidevieh, das derartiges Wasser aufnimmt, nicht ausgeschlossen werden. Da Antibiotika-Konzentrationen in Oberflächenwässern nur im Nanogramm-Bereich nachgewiesen werden konnten, muss jedoch eher davon ausgegangen werden, dass dieser Belastungspfad auch aus veterinärmedizinischer Sicht nur bedingt von Bedeutung sein könnte. Eine Kombinationswirkung mit den als Therapeutikum oder Masthilfsmittel im Veterinärbereich zahlreich eingesetzten Antibiotika müsste jedoch noch abgeklärt werden.

Die Ausbildung von Antibiotika-Resistenzen durch antibiotikahaltige Abwässer ist u.a. in einem vom BMBF geförderten Projekt [Wiethan 1999] grundsätzlich untersucht worden. Der Abschlussbericht dieses Projekts ist für den April 2003 zu erwarten.

Aus umwelthygienischer Sicht kann mit dem derzeitigen Kenntnisstand nicht ausgeschlossen werden, dass permanente Gehalte von Antibiotika in abwasserbelasteten Vorflutern zur Ausbildung von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen führen. Inwieweit hierdurch z.B. durch Vorfluter, die als Badegewässer verwendet werden, eine Belastung von Badegästen resultieren kann, ist bislang nicht gesichert. In gleicher Weise kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei zu großer Nähe zwischen Kläranlagenabläufen und der Rohwasserentnahme für Trinkwasseraufbereitungsanlagen, eine Beeinflussung der im Wasser vorkommenden Mikroorganismen und Krankheitserreger durch Antibiotika-resistente Mikroorganismen aus dem Abwasserpfad hinsichtlich der Verbreitung dieser Resistenzen auftreten kann. Eigene Untersuchungen zeigen, dass sich u.a. *Enterobacter cloacae* mit einheitlichem Genotyp (ermittelt durch Pulsfeldgelelektrophorese) über eine Strecke von mehr als 70 km in Oberflächenwässern ausbreiten kann und zu einer Kontamination auch von Trinkwasseraufbereitungsanlagen bis zum Durchbrechen in das Trinkwasser führen kann. Dies sind sicher Ausnahmefälle, die jedoch bei der weiteren Diskussion grundsätzlich auch mit berücksichtigt werden müssen.

#### **4.4 Relevante Antibiotika, die aufgrund ihrer Einsatzhäufigkeit und Persistenz in der Umwelt als „Tracer“ für Antibiotika dienen können**

Die eigenen Untersuchungen zeigen in guter Übereinstimmung mit der Literatur [HIRSCH 1999] dass Sulfamethoxazol und das Makrolid-Antibiotikum Erythromycin sich als die häufigsten und persistentesten Antibiotika in der Umwelt unter Bezug auf das untersuchte Antibiotika-Spektrum in dieser Arbeit darstellen.

Aufgrund dieser Untersuchungen ist es in Fällen, wo eine Antibiotika-Belastung im Screening-Verfahren in Deutschland abzuklären ist, derzeit sinnvoll, auf jeden Fall das Vorkommen von Sulfamethoxazol und Erythromycin als Indikatoren für eine Belastung mit Antibiotikarückständen zu untersuchen.

Selbst wenn im Zusammenhang mit punktförmigen Einleitungen mit hohen Konzentrationen übriger Antibiotika durch Krankenhausabwässer zu rechnen ist, kann sich das Nachweisspektrum quantitativ und qualitativ auf die beiden genannten Antibiotika reduzieren.

Antibiotika werden zum Teil in hohen Konzentrationen zu Zucht- und Mastzwecken eingesetzt und haben nicht nur mögliche Konsequenzen für eine Umweltbelastung, sondern auch Konsequenzen für das Vorkommen und die Ausbildung von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen beim Zucht- und Mastvieh. Über die Kontaktstelle Mensch-Tier im Nahrungsmittelbereich kann hierdurch die Antibiotika-Resistenzbildung auch für den Menschen relevant beeinflusst werden. Das Verbot von Avoparcin im Veterinärbereich hat in diesem Zusammenhang zu einer deutlichen Verminderung des Vorkommens Vancomycin-resistenter Enterokokken beim Menschen geführt [VAN DEN BOGAARD 2000].

Die nachgewiesenen Antibiotika-Konzentrationen im Sammelabwasser des Universitätsklinikums Bonn konnten aufgrund der Angaben der Apotheke des Klinikums in Korrelation gebracht werden mit den tatsächlichen Einsatzmengen von Antibiotika in der Patientenbehandlung. Dabei müssen jedoch die unterschiedlichen Abbauverhaltensweisen der einzelnen Antibiotika berücksichtigt werden. Grundsätzlich lässt sich jedoch feststellen, dass sich das Spektrum der eingesetzten Antibiotika auch im Abwasser wiederfinden lässt (s.o.).

Im Bereich der Lebensmittelhygiene kennt man die Problematik, dass über erhöhte Konzentrationen an Antibiotika im Fleisch von Zucht- und Masttieren eine Begünstigung von Antibiotika-Resistenzen beim Menschen bedingt werden kann. Daraus ergibt sich die Überlegung, inwieweit bei Zucht- und Mastbetrieben mit den in dieser Arbeit etablierten

Nachweisverfahren die Bestimmung von Antibiotika-Konzentrationen im Abwasser dieser Betriebe zu Überwachungszwecken sinnvoll werden kann.

Hierdurch ist man unabhängiger von den Angaben der Zucht- und Mastbetriebe, um hiermit den illegalen Einsatz von Antibiotika abweichend von offiziellen Deklarationen überprüfen zu können. Wegen der Bedeutung unkontrollierter Antibiotika-Aufnahme über Lebensmittel für den Menschen sollte nachdrücklich abgeklärt werden, inwieweit die jetzt vorhandenen analytischen Möglichkeiten des Nachweises von Antibiotika im Abwasser zukünftig stärker genutzt werden können, um die Anwendung von Antibiotika zu Zucht- und Mastzwecken besser unter Kontrolle zu halten und hierdurch einen Beitrag zur Senkung der Antibiotika-Resistenzen beim Menschen mit zu erreichen.

## 4.5 Ökotoxikologie

Hinsichtlich der ökotoxikologischen Relevanz antibiotischer Wirkstoffe in der aquatischen Umwelt liegen derzeit nur wenige Veröffentlichungen vor.

Guarbadassi et. al. [GUARBADASSI 1998] untersuchten den Anstieg antibiotikaresistenter Bakterien im Abwasser bei *Acinetobacter* spp. als bakterielle Umweltindikatoren anhand sechs verschiedener Antibiotika. Nach dem Zufluss eines Klinikabwassers konnte das Vorkommen von Oxytetracyclin-Resistenzen festgestellt werden. Der Zufluss des Abwassers einer pharmazeutischen Fabrik dagegen verursachte einen deutlichen Anstieg des Vorkommens von Einfach-, aber auch Mehrfachresistenzen innerhalb der *Acinetobacter* spp. Hartmann et. al. [HARTMANN 1998] untersuchten die Abwässer eines großen Universitätsklinikums mit Hilfe eines bakteriellen Kurzzeittests (umuC assay) auf ihre Genotoxizität. Dabei konnten in Berechnungen anhand des Vergleichs von theoretisch berechneter Konzentration im Abwasser und der niedrigsten beobachteten Wirkkonzentration einzelner krankenhausesrelevanter Pharmazeutika die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Norfloxacin als die Substanzen ausgemacht werden, die im Abwasser des untersuchten Krankenhauses die höchsten Wahrscheinlichkeiten einer genotoxischen Wirkung aufweisen. Zytostatische Wirkstoffe dagegen sollen den Berechnungen zufolge nur eine marginale Bedeutung im umuC-Tests zeigen. Urin-Untersuchungen an mit Ciprofloxacin behandelten Patienten konnten in Zusammenhang mit den Abwasser-Untersuchungen den Befund bestätigen, dass die Genotoxizität im untersuchten Krankenhausabwasser hauptsächlich durch die Fluorchinolone verursacht wird, und hier in erster Linie durch den Wirkstoff Ciprofloxacin.

Al-Ahmad et. al. [AL-AHMAD 1999] stellten Untersuchungen zur Bioabbaubarkeit von fünf verschiedenen krankenhausesrelevanten Antibiotika an (Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G und Sulfamethoxazol). In einem ersten einfachen Schritt eines „environmental risk assessment“ konnte in einem closed bottle test (CBT) nach OECD für alle Substanzen festgestellt werden, dass es sich um nicht leicht abbaubare Substanzen handelt, Penicillin G war etwas besser abbaubar (35% nach 40 Tagen). Dies steht allerdings in gewissem Widerspruch zu den eigenen Befunden (nur geringe Konzentrationen an Penicillinen waren im Sammelabwasser der Universitätsklinikums nachweisbar) und zur Literatur, in welcher den Penicillinen eine hohe Hydrolyseempfindlichkeit attestiert wird.

Anhand der Bestimmung Koloniebildender Einheiten (KBE) konnte für Sulfamethoxazol eine hohe Toxizität bestimmt werden, Ciprofloxacin hatte einen schwachen aber signifikanten toxischen Effekt. Die mit Hilfe von Verbrauchsdaten errechneten theoretischen Konzentrationen im Abwasser lagen für alle fünf Antibiotika im Bereich der jeweiligen minimalen Hemmkonzentrationen (für 50% der Individuen) bei einigen pathogenen Mikroorganismen. Aufgrund all dieser Untersuchungen konnte gefolgert werden, dass es möglich ist, dass antibiotische Wirkstoffe im Abwasser die Abwasserbehandlung im

biologischen Teil einer Kläranlage beeinflussen. Ebenso ist nicht auszuschließen, dass die hier untersuchten Antibiotika in der aquatischen Umwelt persistieren und eine Zunahme der Resistenz-Erscheinungen bei pathogenen Mikroorganismen verursachen können.

In einer weiteren Arbeit von Halling-Sørensen et. al. [HALLING-SØRENSEN 2000] wurde das Umweltrisiko dreier Antibiotika (Mecillinam, Trimethoprim und Ciprofloxacin) aus der Behandlung von Harnwegsinfekten abgeschätzt. Mecillinam und Ciprofloxacin erwiesen sich im Belebtschlamm als leicht abbaubar, wobei für Mecillinam auch ein abiotischer Abbau über Hydrolyse berücksichtigt werden muss. Trimethoprim dagegen konnte als persistent im Belebtschlamm angesehen werden (Die Bestimmungen der jeweiligen Konzentrationen erfolgten über die Flüssigchromatographie). Mecillinam und Ciprofloxacin zeigten in umweltrelevanten Konzentrationen von 5-60 µg/l eine hohe Toxizität gegenüber dem Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. In einer Risikoabschätzung anhand des PEC/PNEC-Verhältnisses (PEC = predicted environmental concentration, PNEC = predicted no-effects concentration) konnte für die untersuchten Substanzen berechnet werden, dass für den durchschnittlichen Gebrauch dieser drei Substanzen in Europa bei Mecillinam und Trimethoprim bei einem PEC/PNEC-Verhältnis von  $< 1$  keine Risiken für die Umwelt zu befürchten sind; für Ciprofloxacin ergab sich ein PEC/PNEC-Verhältnis von  $> 1$ , selbst in dem Fall, dass keine Worst-Case-Situation zugrunde gelegt wurde. Daher muss man gemäß dem üblichen Schema der Risikoabschätzung davon ausgehen, dass Ciprofloxacin in den zu erwartenden Konzentrationen ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellt.

Goñi-Urriza et. al. [GOÑI-URRIZA 2000] führten Untersuchungen durch, inwieweit der Ablauf einer städtischen Kläranlage in ein Oberflächengewässer die Resistenz-Situation innerhalb der Bakterienpopulation des Frischwassers (Oberflächenwasser vor der Einleitung) beeinflusst. Ausgewählt wurde Stämme von Enterobacteriaceen (als Vertreter einer typischen Human- und Tierflora) und Stämme von Aeromonaden (als typische Wasserbakterien). 72% der Aeromonas-Isolate und 20% der Enterobacteriaceen waren gegenüber Nalidixin-Säure (ein Vertreter der Chinolon-Antibiotika) resistent. Beide Arten wiesen daneben zu 25% Resistenzen gegenüber Tetracyclinen auf, Enterobacteriaceen waren zu 20% resistent gegenüber beta-Lactam-Antibiotika, Aeromonaden zu 27% gegenüber Co-Trimoxazol. Nach dem Kläranlagenablauf erhöhten sich die Resistenzraten beider Gruppen gegenüber den genannten Antibiotika in etwa dem gleichen Umfang. Bei den Enterobacteriaceen verblieben sie über den untersuchten Abschnitt von 30 km nach der Einleitung auf konstant erhöhtem Niveau, für die Aeromonaden sanken sie über die Strecke wieder ab. Beachtenswert war dabei, dass sich die Resistenzraten der bakteriellen Gewässerpopulation auch für andere Antibiotika neben den Quinolonen durch den Abfluss der städtischen Kläranlage erhöhten, obwohl auf genetischer Ebene kein Austausch von Plasmiden zwischen Enterobacteriaceen und Aeromonaden feststellbar war.

Harwood et. al. [HARWOOD 2001] isolierten in den USA Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) aus häuslichem und Krankenhaus-Abwasser, ebenso aus Hühner-Fäzes. Andere tierische Fäkalquellen und Oberflächenwässer schieden dagegen als VRE-Quelle aus. Die aus dem Krankenhausabwasser isolierten VRE waren resistent gegenüber Vancomycin-Konzentrationen von  $\geq 20$  mg/l, die aus dem häuslichen Abwasser und Hühner-Fäzes isolierten VRE zeigten Resistenzen gegenüber Vancomycin-Konzentrationen von 3 bis 5 mg/l. Es wurde festgestellt, dass wenig bekannt ist über die Verteilung von VRE in gesunden Menschen; fast keine Informationen existieren über das Überleben und das Wachstum von VRE, die in aquatische Kompartimente gelangen. Für diese Fragestellungen wurde ein weiterer Forschungsbedarf festgestellt.

Golet et. al. [GOLET 2002] bewerteten das Umweltrisiko von Fluorchinolonen im Abwasser und Oberflächenwasser an einem Beispiel aus der Schweiz. Ciprofloxacin und Norfloxacin konnten in beiden aquatischen Kompartimenten analysiert werden. Beide Substanzen werden mit einem  $EC_{50}$ -Wert von 1 mg/l als hochtoxisch für Bakterien eingestuft. In der Risikoabschätzung konnte für die Schweizer Verhältnisse mit Hilfe der gemessenen Umweltkonzentration ein MEC/PNEC-Verhältnis (MEC = Measured environmental concentration) von  $< 1$  für Ciprofloxacin und Norfloxacin ermittelt werden. Das Vorkommen dieser Fluorchinolone in Oberflächenwasser sollte daher gemäß der Europäischen Richtlinien nur mit geringer Wahrscheinlichkeit Effekte auf die Umwelt haben. Es fehlen jedoch Daten zur chronischen Ökotoxizität dieser Substanzen und zur Gesamttoxizität „Pharmazeutischer Cocktail“. Weitere Untersuchungen werden von Golet angemahnt, da Fluorchinolone starke Sorptionsneigungen gegenüber Feststoffen besitzen. Somit müssen in die ökotoxikologischen Überlegungen z. B. die Wirkungen auf Bodenorganismen durch Fluss-Sedimente und Klärschlämme hinsichtlich der Verbreitung von (Multi-) Resistenzen bei pathogenen Bakterien miteinbezogen werden.



## **5. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse des Forschungsprojektes und Ausblick**

### **„Untersuchung von Krankenhausabwässern des Universitätsklinikums Bonn (UKB), von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika“**

Ziele des Forschungsprojektes waren einerseits die Entwicklung von leistungsfähigen Nachweis- und Bestimmungsverfahren von verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen mittels HPLC-MS/MS und nachfolgend die Untersuchung von verschiedenen Wasserarten hinsichtlich ihres jeweiligen Wirkstoffgehalts. Die Untersuchungsergebnisse sollten Aussagen über das Vorkommen und den Verbleib von Antibiotika-Rückständen im Sammelablauf einer Universitätsklinik, in Zu- und Abläufen einer grösseren kommunalen und von kleineren, eher ländlich geprägten Kläranlagen, in Oberflächenwässern, im Uferfiltrat sowie in Grund- und Trinkwässern ermöglichen, um die bis Projektbeginn im Jahr 2000 lückenhafte Datenlage in diesem Bereich zu verbessern.

1. Im Rahmen des Forschungsprojektes wurde eine empfindliche HPLC-MS/MS-Multimethode für die wichtigsten Antibiotikagruppen einschließlich von  $\beta$ -Lactamen (Penicilline) mit niedrigen Nachweisgrenzen entwickelt (s. Tabelle 12).

Nachweisverfahren für die ebenfalls zu den  $\beta$ -Lactamen zählenden Cephalosporine konnten aufgrund methodischer Schwierigkeiten ähnlich wie auch in der Literatur beschrieben bislang nicht entwickelt werden.

2. Die quantitative und qualitative Analyse im Sammelablauf einer Universitätsklinik, im Zu- und Ablauf von kommunalen und ländlichen Kläranlagen, in Oberflächenwässern und Uferfiltrat sowie im Grundwasser ergaben den Nachweis von Antibiotikarückständen, wobei sich ein charakteristisches Konzentrationsprofil der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffe in den verschiedenen Wassermatrizes erkennen ließ.
3. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben hauptsächlich aus Deutschland und den USA konnten diverse Antibiotika-Wirkstoffe - einschließlich der Penicilline - in  $\mu\text{g/L}$ -Bereich im Sammelabwasser des universitären Klinikums nachgewiesen werden. Es wurde eine sukzessive Abnahme der jeweiligen Konzentrationen durch Verdünnungseffekte und mikrobiellen sowie chemischen Abbau (Hydrolyse, Oxidation) über den Zulauf einer kommunalen Kläranlage und den jeweiligen Kläranlagenablauf

festgestellt. Dabei kam es je nach Wirkstoffgruppe zu unterschiedlichen Reduktionsfaktoren (über die jeweiligen Medianwerte berechnet): Penicilline zeigten interessanterweise keine Abnahme der Konzentration von Kläranlagenzulauf zu Ablauf, jedoch lag die durchschnittliche Reduktion für die Makrolid-Wirkstoffe und das Sulfonamid Sulfamethoxazol bei ca. 75%; die Fluorchinolone und Trimethoprim wurden zu 90% reduziert, Tetracycline sowie Vancomycin war in den Kläranlagenabläufen jeweils nicht mehr detektierbar. Insgesamt lag der Reduktionsfaktor für die Summe aller untersuchten und detektierten Wirkstoff bei ca. vier, was einer 75%igen Reduktion entspricht.

4. Im Oberflächenwasser lassen sich im Wesentlichen nur noch Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin und Sulfamethoxazol nebst sporadischen Funden von Amoxicillin) nachweisen. Im Grundwasser bzw. im Uferfiltrat konnte nur noch Sulfamethoxazol (sehr vereinzelt auch Trimethoprim) im unteren ng/L-Bereich nachgewiesen werden.
5. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte Sulfamethoxazol als mögliche Tracer-Substanz für allgemeine Antibiotikabelastungen von Wässern aufgrund seiner hohen offensichtlich Persistenz und Mobilität identifiziert werden.
6. Im Trinkwasser gelang bislang kein Nachweis von Antibiotika-Rückständen. Dies lässt sich wahrscheinlich auf entsprechende Aufbereitungsschritte, insbesondere oxidierende Verfahren wie Chlorung oder Ozonung zurückführen.
7. Die festgestellten Konzentrationen von Antibiotika-Rückständen im Grundwasser weisen darauf hin, dass unter Berücksichtigung üblicher Aufbereitungsverfahren für die Trinkwasseraufbereitung mit einer guten Eliminierung von eventuell vorhandenen Antibiotika-Rückständen im Rohwasser zu rechnen ist. Dies bedeutet, dass derzeit über das Trinkwasser die Aufnahme von Antibiotika-Rückständen für den Menschen keinen relevanten Belastungspfad darstellen dürfte. Dies bedeutet auch, dass aufgrund der fehlenden Belastung des Trinkwassers nicht mit einer Selektion antibiotika-resistenter Mikroorganismen durch Antibiotika-Rückstände aus dem Trinkwasser beim Menschen zu rechnen sein dürfte.
8. Die Konsequenzen für die Antibiotika-Resistenzbildung bei Mikroorganismen im Sammelablauf von Kliniken und den weiteren Eintrag in die Umwelt sind hingegen nicht geklärt. Aufgrund der z.T. hohen im Abwasser nachgewiesenen Konzentrationen einiger Wirkstoffe bedarf dieser Pfad weiterer Abklärung unter Einbeziehung mikrobiologischer Untersuchungstechniken.

9. Aufgrund der Ergebnisse wird es für sinnvoll angesehen, diese Fragestellung durch die Kombination hygienisch-mikrobiologischer Untersuchungen und entsprechender analytischer Untersuchungen der nachgewiesenen Antibiotika-Konzentrationen zukünftig weiter fortzuführen. Hierdurch sollen Erkenntnisse gewonnen werden, inwieweit durch den Austrag von Antibiotika in die Umwelt nachweislich Antibiotika-Resistenzen von in aquatischen Biotopen vorkommenden Mikroorganismen zu rechnen ist.
  
10. Unbestritten ist der Antibiotika-Selektionsdruck für verschiedene Mikroorganismen durch solche Antibiotika, welche in Zucht- und Mastbetrieben eingesetzt werden. Vor dem Hintergrund zunehmender bedrohlicher Antibiotika-Resistenzen, u. a. auch gegen Reserve-Antibiotika wie Vancomycin wird die Notwendigkeit deutlich erhöht, in verstärktem Maße den Einsatz von Antibiotika auch in lebensmittelrelevanten Bereichen unter Kontrolle zu halten bzw. zu minimieren oder zu verbieten. Mit den entwickelten Nachweisverfahren könnte eine Untersuchung von Abwässern in entsprechenden Mast- und Zuchtbetrieben durchgeführt werden, wobei man von den Angaben der jeweiligen Betreiber entsprechender Betriebe unabhängig wäre. Hierdurch könnte der unkontrollierte Einsatz von Antibiotika besser überwacht werden. Aus diesem Grunde wird insbesondere im letztgenannten Bereich, der aus human-hygienischer Sicht von erheblichem Interesse ist, ein zukünftiger Einsatzbereich gesehen. Weitere Untersuchungen hierzu unter Berücksichtigung veterinärmedizinisch relevanter Antibiotika sollten geprüft werden.



## 6. Literatur

ADAMS, C.; WANG, Y.; LOFTIN, K.; MEYER, M. (2002): Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. In: *J. Environ. Engineer.* 128, S. 253-260

ADLER, P.; STEGER-HARTMANN, T.; KALBFUS, W. (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogenen Steroide in Wässern des süd- und mitteldeutschen Raumes. [Distribution of natural and synthetic estrogenic steroid hormones in water samples from southern and middle Germany]. In: *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 29, S. 227–241

AHEL, M.; JELICIC, I. (2001): Phenazone analgesics in soil and groundwater below a municipal solid waste landfill. In: *Daughton, C.G., Jones-Lepp, T. (eds.), Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues. Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington DC*, S. 100–115

AHRER, W.; SCHERWENK, E.; BUCHBERGER, W. (2001): Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. In: *J. Chromatogr. A* 919, S. 69–78

AL-AHMAD, A.; DASCHNER, F.D.; KÜMMERER, K. (1999): Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. In: *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37, S. 158-163

ALDER, A.C.; MCARDELL, C.S.; GOLET, E.M.; IBRIC, S.; MOLNAR, E.; NIPALES, N.S.; GIGER, W. (2001): Occurrence and fate of fluoroquinolone, macrolide, and sulfonamide antibiotics during wastewater treatment and in ambient waters in Switzerland. In: *Daughton, C.G., Jones-Lepp, T. (Eds.), Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues. Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington DC*, S. 56–69

BARONTI, C.; CURINI, R.; D'ASCENZO, G.; DICORCIA, A.; GENTILI, A.; SAMPERI, R. (2000): Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. In: *Environ. Sci. Technol.* 34, S. 5059–5066

BAU, M.; DULSKI, P. (1996): Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters. In: *Earth Planet Sci. Lett.* 143, S. 245–255

BELFROID, A.C.; VAN DER HORST, A.; VETHAAK, A.D.; SCHÄFER, A.J.; RIJS, G.B.J.; WEGENER, J.; COFINO, W.P. (1999): Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. In: *Sci. Total Environ.* 225, S. 101–108

BIRKHÄUSER, M.H. (1999): Effect of Oestrogen-like Substances on Male Fertility. In: *International Scientific Conference on Environmental Endocrine Disrupting Chemicals, Centro Stefano Franscini, Monte Verita, Ascona, Switzerland, March 7 - 12, 1999*

BRAUCH, H.J.; SACHER, F.; DENECKE, E.; TACKE, T. (2000): Wirksamkeit der Uferfiltration für die Entfernung von polaren organischen Spurenstoffen. (Efficiency of bank filtration for the removal of polar organic tracer compounds). In: *gwf (Gas- und Wasserfach) Wasser Abwasser* 14, S. 226–234

BRYSKIER, A. (Hrsg.) (1999): Antibiotiques, Agents antibacteriens et antifongiques. Ellipses Edition Marketing S.A., Paris. ISBN 2-7298-4712-X

BUNDESGESUNDHEITSBLATT 4/1989, 5/1995, 7/1996, 11/1997, 1/1999 ISBN: ?????

BUND / LÄNDERAUSSCHUSS FÜR CHEMIKALIENSICHERHEIT (BLAC), Oktober 1999, Bericht an die 53. Umweltministerkonferenz am 27./28. 10 1999, Augsburg

BUSER, H.-R.; MÜLLER, M.D.; THEOBALD, N. (1998a): Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. In: *Environ. Sci. Technol.* 32, S. 188–192

BUSER, H.-R.; POIGER, T.; MÜLLER, M.D. (1998b): Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. In: *Environ. Sci. Technol.* 32, S. 3449–3456

BUSER, H.-R.; POIGER, T.; MÜLLER, M.D. (1999): Occurrence and environmental behavior of the pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. In: *Environ. Sci. Technol.* 33, S. 2529–2535

CARLSEN, E.; GIWERCMAN, A.; KEIDING, N.; SKAKKEBAEK, N.E. (1992): evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. In: *Brit. Med. J.* 305, S. 609-613

COLBORN, T.; VOM SAAL, F.S.; SOTO, A.M. (1993): Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. In: *Environ Health Perspect* 101, Nr. 5, S. 378-384

DAUGHTON, C.G.; TERNES, T.A. (1999): Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? In: *Environ. Health Perspect.* 107, S. 907–938

DAUGHTON, C.G.; JONES-LEPP, T. (Eds.) (2001): *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues. Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington DC*

DESBROW, C.; ROUTLEDGE, E.J.; BRIGHTY, G.C.; SUMPTER, J.P.; WALDOCK, M. (1998): Identification of estrogenic chemicals in STP effluent. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening. In: *Environ. Sci. Technol.* 32, S. 1549–1558

ECKEL, W.P.; ROSS, B.; ISENSEE, R.K. (1993): Pentobarbital found in ground water. In: *Ground Water* 31, S. 801–804

EMPFEHLUNG DES RATES DER EU, 2001, 2002/77/EG

FEUERPFIL, I.; LOPEZ-PILA, J.; SCHMIDT, R.; SCHNEIDER, E.; SZEWZYK, R. (1999): Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 42, S. 37-50

GARRISON, A.W.; POPE, J.D.; ALLEN, F.R. (1976): GC/MS analysis of organic compounds in domestic wastewaters. In: *Keith, C.H. (Ed.), Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, S. 517–556 Chapter 30*

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. In: *Anal. Chem.* 73, S. 3632–3638

GOLET, E.M.; ALDER, A.C.; GIGER, W. (2002): Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley watershed, Switzerland. In: *Environ. Sci. Technol.* 36, S. 3645-3651

GOÑI-URRIZA, M.; CAPDEPUY, M. ; ARPIN, C. ; RAYMOND, N. ; CAUMETTE, P. ; QUENTIN, C. (2000): Impact of an urban effluent on antibiotic resistance of riverine Enterobacteriaceae and Aeromonas spp. In: *Appl. Environ. Microbiol.* 66, S. 125-132

GUARDABASSI, L.; PETERSEN, A.; OLSEN, J.E.; DALSGAARD, A. (1998): Antibiotic resistance in Acinetobacter spp. isolated from sewers receiving waste effluent from a hospital and a pharmaceutical plant. In: *Appl. Environ. Microbiol.* 64, S. 3499-3502

HALLING-SØRENSEN, B.; NIELSEN, N.; LANSKY, P.F.; INGERSLEV, F.; HANSEN, L.; LÜTZHØFT, H.C.; JØRGENSEN, S.E. (1998): Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review. In: *Chemosphere* 36, S. 357–394

HALLING-SØRENSEN, B.; HOLTEN LÜTZHØFT, H.C.; ANDERSEN, H.R.; INGERSLEV, F. (2000): Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. In: *J. Antimicrob. Chemother.* 46 Suppl 1, S. 53-58

HARTIG, C.; STORM, T.; JEKEL, M. (1999): Detection and identification of sulphonamide drugs in municipal waste water by liquid chromatography coupled with electrospray ionisation tandem mass spectrometry. In: *J. Chromatogr. A* 854, S. 163–173

HARTMANN, A.; ALDER, A.C.; KOLLER, T.; WIDMER, R.M. (1998): Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater. In: *Environ. Toxicol. Chem.* 17, S. 377–382

HARWOOD, V.J.; BROWNELL, M.; PERUSEK, W.; WHITLOCK, J.E. (2001): Vancomycin-resistant Enterococcus spp. Isolated from wastewater and chicken feces in the United States. *Appl. Environ. Microbiol.* 67, 4930-4933.

HEBERER, T.; STAN, H.J. (1996): Vorkommen von polaren organischen Kontaminanten im Berliner Trinkwasser. [Occurrence of polar organic contaminants in Berlin drinking water]. In: *Vom Wasser* 86, S. 19–31

HEBERER, T.; STAN, H.J. (1997a): Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water. In: *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 67, S. 113–124

HEBERER, T.; DÜNNBIER, U.; REILICH, C.; STAN, H.J. (1997b): Detection of drugs and drug metabolites in groundwater samples of a drinking water treatment plant. In: *Fresenius Environ. Bull.* 6, S. 438–443

HEBERER, T.; FUHRMANN, B.; SCHMIDT-BÄUMLER, K.; TSIPI, D.; KOUTSOUBA, V.; HISKIA, A. (2001a): Occurrence of pharmaceutical residues in sewage, river, ground and drinking water in Greece and Germany. In: *Daughton, C.G., Jones-Lepp, T. (Eds.), Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues. Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington DC, S. 70–83*

HEBERER, T.; VERSTRAETEN, I.M.; MEYER, M.T.; MECHLINSKI, A.; REDDERSEN, K. (2001b): Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration-preliminary results from investigations in Germany and the United States. In: *Water Resources Update, S. 4–17*

HEBERER, T. (2002): Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. In: *Toxicology Letters 131, S. 5-17*

HEBERER, T. (in press a): Tracking down persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. In: *Grischek, Th., Hiscock, K. (Eds.), Attenuation of Groundwater Pollution by Bank Filtration. J. Hydrol.*

HEBERER, T.; FELDMANN, D.; REDDERSEN, K.; ALTMANN, H.; ZIMMERMANN, T. (in press b): Production of drinking water from highly contaminated surface waters: removal of organic, inorganic, and microbial contaminants applying mobile membrane filtration units. In: *Acta Hydrochim. Hydrobiol.*

HEBERER, T.; REDDERSEN, K.; MECHLINSKI, A. (in press c): From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. In: *Water Sci. Technol.*

HESSISCHE LANDESANSTALT FÜR UMWELT (Hrsg.) (1998): Fachtagung „Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?“. Schriftenreihe der Hess. Landesanstalt für Umwelt, Wiesbaden, ISBN 3-89026-279-1

HIGNITE, C.; AZARNOFF, D.L. (1977): Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. In: *Life Sci. 20, S. 337–342*

HIRSCH, R.; TERNES, T.A.; HABERER, K.; MEHLICH, A., BALLWANZ, F.; KRATZ, K.L. (1998): Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. In: *J. Chromatogr. A 815, S. 213–223*

HIRSCH, R.; TERNES, T.; HABERER, K.; KRATZ, K.L. (1999): Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. In: *Sci. Total Environ.* 225, S. 109–118

HOLM, J.V.; Rügge, K.; BJERG, P.L.; CHRISTENSEN, T.H. (1995): Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grindsted, Denmark). In: *Environ. Sci. Technol.* 29, S. 1415–1420

HUANG, C.H.; SEDLAK, D.L. (2001): Analysis of estrogenic hormones in municipal wastewater effluent and surface water using enzyme-linked immunoadsorbent assay and gas chromatography/ tandem mass spectrometry. In: *Environ. Toxicol. Chem.* 20, S. 133–139

JOHNSON, A.; BELFROID, A.C.; DI CORCIA, A.; (2000): Estimating steroid oestrogen inputs into activated sludge treatment works and observations on their removal from the effluent. In: *Sci. Total Environ.* 256, S. 163–173

KOLPIN, D.W.; FURLONG, E.T.; MEYER, M.T.; THURMAN, E.M.; ZAUGG, S.D.; BARBER, L.B.; BUXTON, H.T. (in press): Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: Methods, Development and National Reconnaissance. In: *Environ. Sci. Technol.*

KUCH, H.M.; BALLSCHMITER, K. (2000): Determination of endogenous and exogenous estrogens in effluents from sewage treatment plants at the ng/l-level. In: *Fresenius J. Anal. Chem.* 366, S. 392–395

KÜMMERER, K.; STEGER-HARTMANN, T.; MEYER, M. (1997): Biodegradability of the anti-tumor agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. In: *Water Res.* 31, S. 2705–2710

KÜMMERER, K.; HELMERS, E. (2000): Hospitals as a source of gadolinium in the aquatic environment. In: *Environ. Sci. Technol.* 34, S. 573–577

KÜMMERER, K. (2001): Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. In: *Chemosphere* 45, S. 957–969

KÜMMERER, K. (Hrsg.) (2001): Pharmaceuticals in the environment. Sources, Fate, Effects and Risks. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. ISBN 3-540-41067-8

LINDSEY, M.E.; MEYER, M.; THURMAN, E.M. (2001): Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. In: *Anal. Chem.* 73, S. 4640–4646

MÖHLE, E.; HORVATH, S.; MERZ, W.; METZGER, J.W. (1999): Bestimmung von schwer abbaubaren organischen Verbindungen im Abwasser—Identifizierung von Arzneimittelrückständen [Determination of hardly degradable organic compounds in sewage water—Identification of pharmaceutical residues]. In: *Vom Wasser* 92, S. 207–223

MUTSCHLER, E.; GEISSLINGER, G., KROEMER, H.K., SCHÄFER-KORTING, M. (Hrsg.) 8. Auflage (2001): Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. ISBN 3-8047-1763-2

NORPOTH, K.; NEHRKORN, A.; KIRCHNER, M.; HOLSEN, H.; TEIPEL, H. (1973): Untersuchungen zur Frage der Löslichkeit und Stabilität ovulationshemmender Steroide in Wasser, Abwässern und Belebtschlamm. In: *Zbl. Bakt. Hyg. I, Abt. Orig. B* 156, S. 500

OLLERS, S.; SINGER, H.P.; FÄSSLER, P. MÜLLER, R.S. (2001): Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water. In: *J. Chromatogr. A* 911, S. 225–234

PURDOM, C.E.; HARDIMAN, P.A.; BYE, V.J.; ENO, N.C.; TYLER, C.R.; SUMPTER, J.P. (1994): Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. In: *Chem. Ecol.* 8, S. 275–285

PUTSCHEW, A.; WISCHNACK, S.; JEKEL, M. (2000): Occurrence of triiodinated X-ray contrast agents in the aquatic environment. In: *Sci. Total Environ.* 255, S. 129–134

PUTSCHEW, A.; SCHITTKO, S.; JEKEL, M. (2001a): Quantification of triiodinated benzene derivatives and X-ray contrast media in water samples by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. In: *J. Chromatogr. A* 930, S. 127–134

PUTSCHEW, A.; JEKEL, M. (2001b): Iodierte Röntgenkontrastmittel im anthropogen beeinflussten Wasserkreislauf. [Iodinated X-ray contrast media in the anthropogenic influenced water cycle]. In: *Vom Wasser* 97, S. 103–114

ROTE LISTE® 2000 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) Hrsg.: Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt a. M. ECV· Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf ISBN 3-87193-252-3

SACHER, F.; LANGE, F.T.; BRAUCH, H.-J.; BLANKENHORN, I. (2001): Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg,

Germany. In: *J. Chromatogr. A* 938, S. 199–210

SAFE, S.H. (1994): Dietary and Environmental Estrogens and Antiestrogens and their Possible Role in Human Disease. In: *Environ. Sci. & Pollut Res.* 1, Nr. 1, S. 29-33

SCHWABE, U.; PAFFRATH, D. (Hrsg.) (2000): Arzneiverordnungsreport 2000. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. ISBN 3-540-67573-6

SCHEYTT, T.; MERSMANN, P.; HEBERER, T. (2001): Natural attenuation of pharmaceuticals. In: *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water, October 9–11, Minneapolis, Minnesota*, S. 253–259

SEILER, R.L.; ZAUGG, S.D.; THOMAS, J.M.; HOWCROFT, D.L. (1999): Caffeine and pharmaceuticals as indicators of waste water contamination in wells. In: *Ground Water* 37, S. 405–410

SONNEBORN, M.; AURAND, K.; HÄSSELBARTH, H.; LAHMANN, E.; MÜLLER, G.; NIEMITZ, W. (1978): Zum Vorkommen von Steroiden mit biologisch wirksamer Östrogenaktivität im Wasserkreislauf. In: *Organische Verunreinigungen in der Umwelt*, ISBN 3 503 017 135 20 3

SPENGLER, P.; KÖRNER, W.; METZGER, J.W. (1999): Schwer abbaubare Substanzen mit östrogenartiger Wirkung im Abwasser von kommunalen und industriellen Kläranlagenabläufen. [Hardly degradable substances with estrogenic activity in effluents of municipal and industrial sewage plants]. In: *Vom Wasser* 93, S. 141–157

STAN, H.J.; LINKERHÄGNER, M. (1992): Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie. [Identification of 2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-propionic acid in ground water using capillary-gas chromatography with atomic emission detection and mass spectrometry]. In: *Vom Wasser* 79, S. 75–88

STAN, H.J.; HEBERER, T.; LINKERHÄGNER, M. (1994): Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von

Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser? [Occurrence of clofibric acid in the aquatic system—Is their therapeutic use responsible for the loads found in surface, ground- and drinking water?]. In: *Vom Wasser* 83, S.57–68

STAN, H.J.; HEBERER, T. (1997): Pharmaceuticals in the aquatic environment. In: *Suter, M.J.F. (Ed.), Dossier Water Analysis. Analysis* 25, S. M20–M23

STEGER-HARTMANN, T.; KÜMMERER, K.; SCHECKER, J. (1996): Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. In: *J. Chromatogr. A* 726, S. 179–184

STEGER-HARTMANN, T.; KÜMMERER, K.; HARTMANN, A. (1997): Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. In: *Ecotox. Environ. Safety* 36, S. 174–179

STUER-LAURIDSEN, F.; BIRKVED, M.; HANSEN, L.P.; HOLTEN LÜTZHØFT, H.-C.; HALLING-SØRENSEN, B. (2000): Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. In: *Chemosphere* 40, S. 783–793

STUMPF, M.; TERNES, T.; HABERER, K.; BAUMANN, W. (1996): Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern. [Determination of natural and synthetic estrogens in sewage plants and river water]. In: *Vom Wasser* 87, S. 251–261

STUMPF, M.; TERNES, T.; HABERER, K.; BAUMANN, W. (1998): Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten in der aquatischen Umwelt. [Isolation of ibuprofen-metabolites and their importance as pollutants of the aquatic environment]. In: *Vom Wasser* 91, S. 291–303

STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.D.; RODRIGUES, S.V.; BAUMANN, W. (1999): Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. In: *Sci. Total Environ.* 225, S. 135–141

SUMPTER, J.P. (1998a): Xenoendocrine disruptors—environmental impacts. In: *Toxicol Lett* 102-103, S. 337-342

SUMPTER, J.P. (1998b): Reproductive effects from estrogen activity in polluted water. In: *Arch Toxicol*, Nr. Suppl. 20, S. 143-150

SUMPTER, J.P. (1999): Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Freshwater Fish. In: *International Scientific Conference on Environmental Endocrine Disrupting Chemicals, Centro Stefano Franscini, Monte Verita, Ascona, Switzerland, March 7 - 12, 1999*

TERNES, T.A. (1998a): Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. In: *Water Res.* 32, S. 3245–3260

TERNES, T.A.; STUMPF, M.; SCHUPPERT, B.; HABERER, K. (1998b): Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. In: *Vom Wasser* 90, S. 295–309

TERNES, T.A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K.; WILKEN, R.D.; SERVOS, M. (1999a): Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. In: *Sci. Total Environ.* 225, S. 81–90

TERNES, T.A.; KRECKEL, P.; MUELLER, J. (1999b): Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—II. Aerobic batch experiments with activated sludge. In: *Sci. Total Environ.* 225, S. 91–99

TERNES, T.A., HIRSCH, R. (2000a): Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. In: *Environ. Sci. Technol.* 34, S. 2741–2748

TERNES, T.A. (2000b): Rückstände von Arzneimitteln, Diagnostika und Antiseptika in Abwasser, Flüssen und Grundwasser - Eine neue Herausforderung für die Wissenschaft. *Habilitationsschrift*, Mainz, Juli 2000

TERNES, T.A. (2001a): Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In: *Daughton, C.G., Jones-Lepp, T. (Eds.), Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory*

TERNES, T.A.; BONERZ, M.; SCHMIDT, T. (2001b): Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. In: *J. Chromatogr. A* 938, S. 175–185

VAN DEN BOGAARD, A.E.; BRIUNSMAN, N.; STOBBERINGH, E.E. (2000): The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. In: *J Antimicrob Chemother* 46, S. 146-148

VERSTRAETEN, I.M.; HEBERER, TH.; SCHEYTT, T. (in press): Occurrence, characteristics, and transport and fate of pesticides, pharmaceutical active compounds, and industrial and

personal care products at bank-filtration sites. In: Ray, C. (Ed.), *Bank Filtration for Water Supply*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

WERRES, F.; STIEN, J.; BALSAA, P.; SCHNEIDER, A.; WINTERHALTER, P.; OVERATH, H. (2000): Automatisierte Bestimmung polarer Arzneimittelrückstände in Wässern mittels Festphasenmikroextraktion (SPME) und Derivatisierung. In: *Vom Wasser* 94, S. 135–147

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, Nordic Council on Medicines (1991): Guidelines for DDD, Oslo

WIETHAN, J.; HENNINGER, A.; KÜMMERER, K. (1999): Antibiotikaresistenz – Vorkommen und Übertragung in Abwasser, Oberflächenwasser und Trinkwasser. Teil 2. Resistenzausbildung und Verbreitung durch Antibiotikaeintrag in Abwasser und Kläranlagen. Untersuchung mittels Chemotaxonomie und Kläranlagensimulation. In: *2.Zwischenbericht BMBF Projekt*

WITTE, W.; KLARE, I. (1999): Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern. Mikrobiologisch-epidemiologische Aspekte. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 42, S. 8-16

XIAO, X.Y.; MCCALLEY, D.V.; MCEVOY, J. (2001): Analysis of estrogens in river water and effluents using solid-phase extraction and gas chromatography-negative chemical ionisation mass spectrometry of the pentafluorobenzoyl derivatives. In: *J. Chromatogr. A* 923, S. 195–204

ZWIENER, C., FRIMMEL, F.H. (2000a): Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. In: *Water Res.* 34, S. 1881–1885

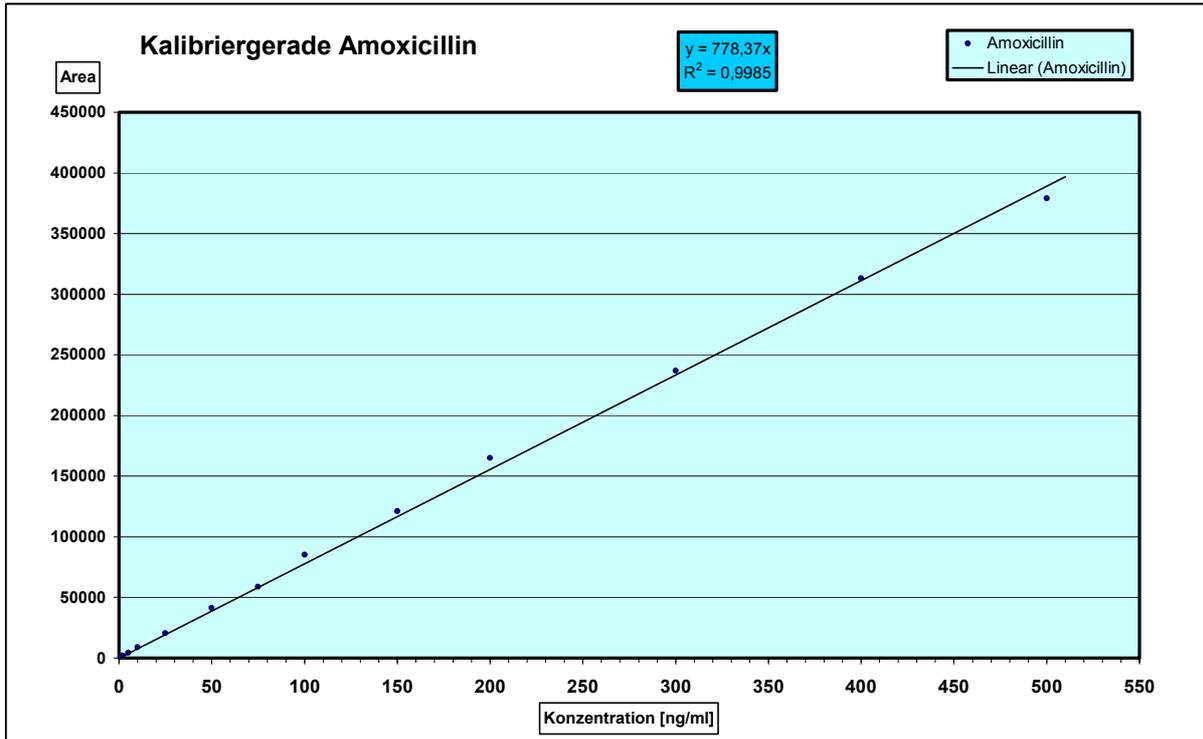
ZWIENER, C.; GLAUNER, T., FRIMMEL, F.H. (2000b): Biodegradation of pharmaceutical residues investigated by SPE-GC/ITD-MS and on-line derivatization. In: *HRC-J. High Res. Chromatogr.* 23, S. 474–478



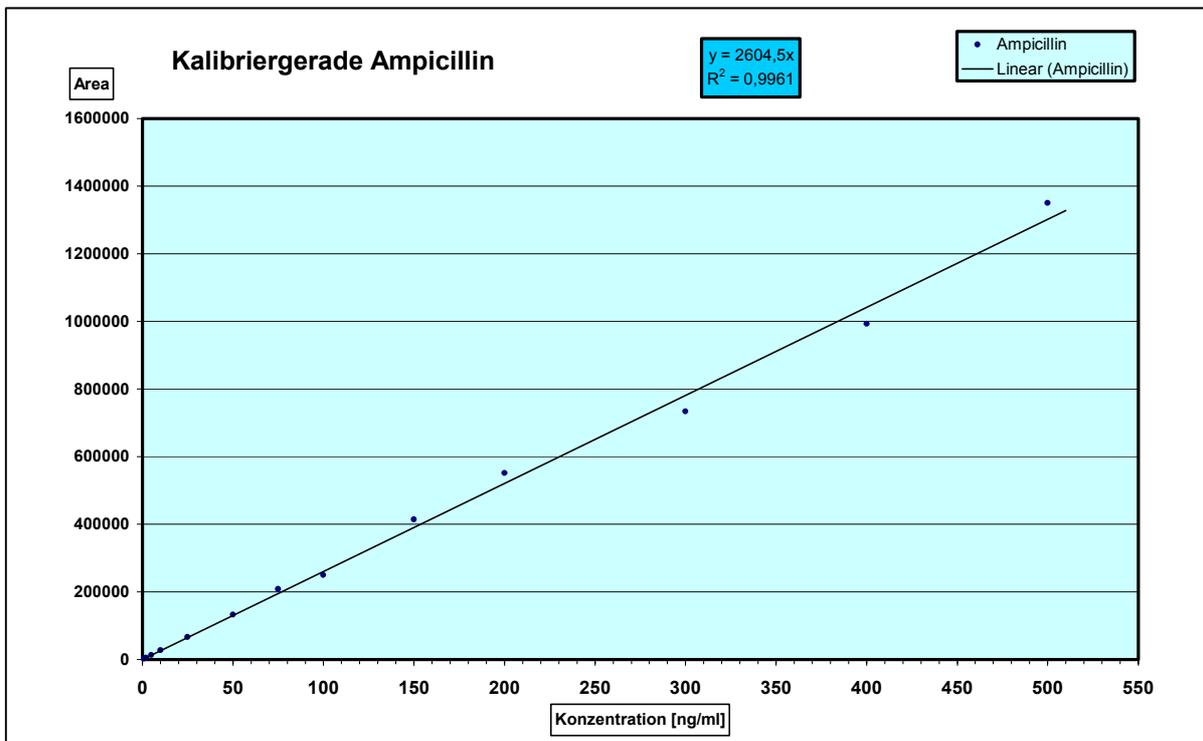
## 7. Anhang (Kalibriergeraden, Wiederfindungen, Messwerte)

- 7.1 Diagramm - Kalibriergerade Amoxicillin
- 7.2 Diagramm - Kalibriergerade Ampicillin
- 7.3 Diagramm - Kalibriergerade Benzylpenicillin
- 7.4 Diagramm - Kalibriergerade Cloxacillin
- 7.5 Diagramm - Kalibriergerade Dicloxacillin
- 7.6 Diagramm - Kalibriergerade Flucloxacillin
- 7.7 Diagramm - Kalibriergerade Methicillin
- 7.8 Diagramm - Kalibriergerade Mezlocillin
- 7.9 Diagramm - Kalibriergerade Nafcillin
- 7.10 Diagramm - Kalibriergerade Oxacillin
  
- 7.11 Diagramm - Kalibriergerade Piperacillin
- 7.12 Diagramm - Kalibriergerade Phenoxymethylpenicillin
- 7.13 Diagramm - Kalibriergerade Azithromycin
- 7.14 Diagramm - Kalibriergerade Clarithromycin
- 7.15 Diagramm - Kalibriergerade Clindamycin
- 7.16 Diagramm - Kalibriergerade Erythromycin
- 7.17 Diagramm - Kalibriergerade Roxithromycin
- 7.18 Diagramm - Kalibriergerade Spiramycin
- 7.19 Diagramm - Kalibriergerade Tylosin
- 7.20 Diagramm - Kalibriergerade Vancomycin
  
- 7.21 Diagramm - Kalibriergerade Trimethoprim
- 7.22 Diagramm - Kalibriergerade Sulfadimidin
- 7.23 Diagramm - Kalibriergerade Sulfamethoxazol
- 7.24 Diagramm - Kalibriergerade Ciprofloxacin
- 7.25 Diagramm - Kalibriergerade Ofloxacin
- 7.26 Diagramm - Kalibriergerade Chlortetracyclin
- 7.27 Diagramm - Kalibriergerade Doxycyclin
- 7.28 Diagramm - Kalibriergerade Oxytetracyclin
- 7.29 Diagramm - Kalibriergerade Tetracyclin
- 7.30 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 200 ng/l
  
- 7.31 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 40 ng/l
- 7.32 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 10 ng/l
- 7.33 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 1 ng/l
- 7.34 Messwerte – Universitätsklinikum Bonn Abwassersammler 1. Teil
- 7.35 Messwerte – Universitätsklinikum Bonn Abwassersammler 2. Teil
- 7.36 Messwerte – Kläranlage Bonn Salierweg Zulauf Süd 1. Teil
- 7.37 Messwerte – Kläranlage Bonn Salierweg Zulauf Süd 2. Teil
- 7.38 Messwerte – Kläranlage Bonn Salierweg Ablauf in den Rhein 1. Teil
- 7.39 Messwerte – Kläranlage Bonn Salierweg Ablauf in den Rhein 2. Teil
- 7.40 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 1. Teil
  
- 7.41 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 2. Teil
- 7.42 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 3. Teil
- 7.43 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 4. Teil
- 7.44 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 5. Teil
- 7.45 Messwerte – Oberflächengewässer RHEIN
- 7.46 Messwerte – Oberflächengewässer WERRE und EMS
- 7.47 Messwerte – Diverse Oberflächengewässer in NRW
- 7.48 Messwerte – Ländliche Kläranlagen (Abläufe)
- 7.49 Messwerte – Stauwasser zur Trinkwassergewinnung (Div. Probenahmestellen) 1. Teil
- 7.50 Messwerte – Stauwasser zur Trinkwassergewinnung (Div. Probenahmestellen) 2. Teil
  
- 7.51 Messwerte – Rohwässer mit Oberflächenwasserbeeinflussung
- 7.52 Messwerte – Diverse Proben

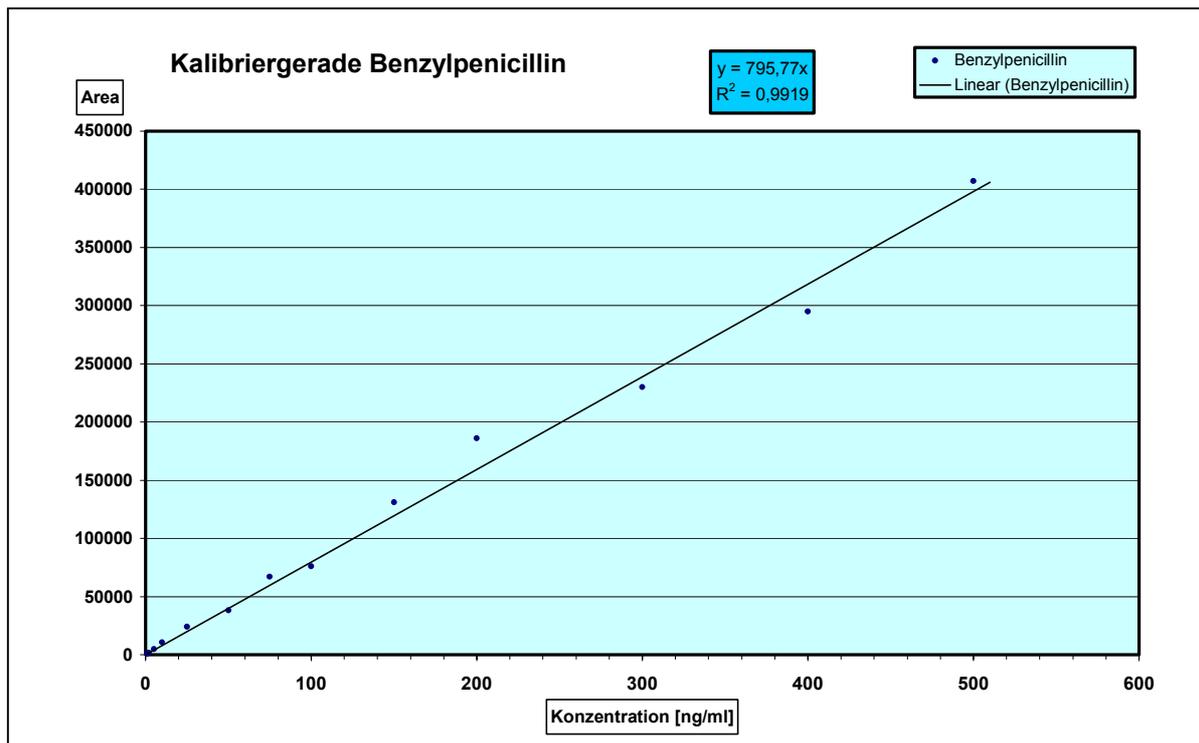
## 7.1 Diagramm - Kalibriergerade Amoxicillin



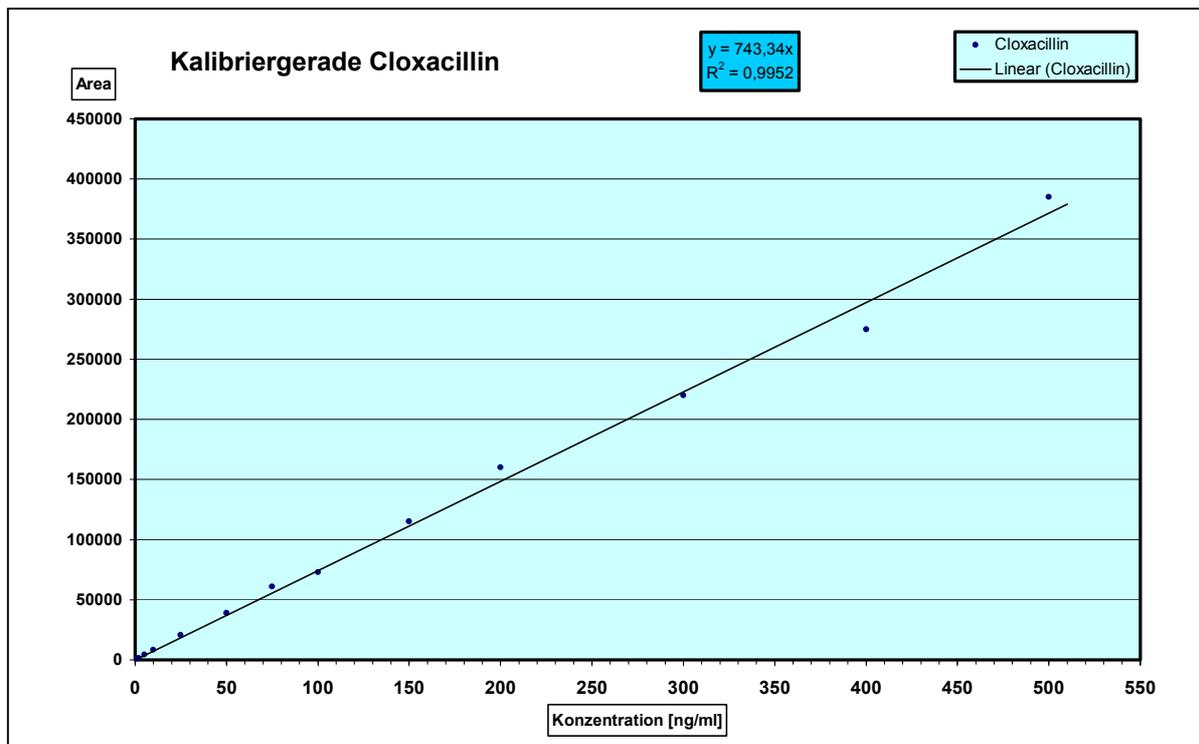
## 7.2 Diagramm - Kalibriergerade Ampicillin



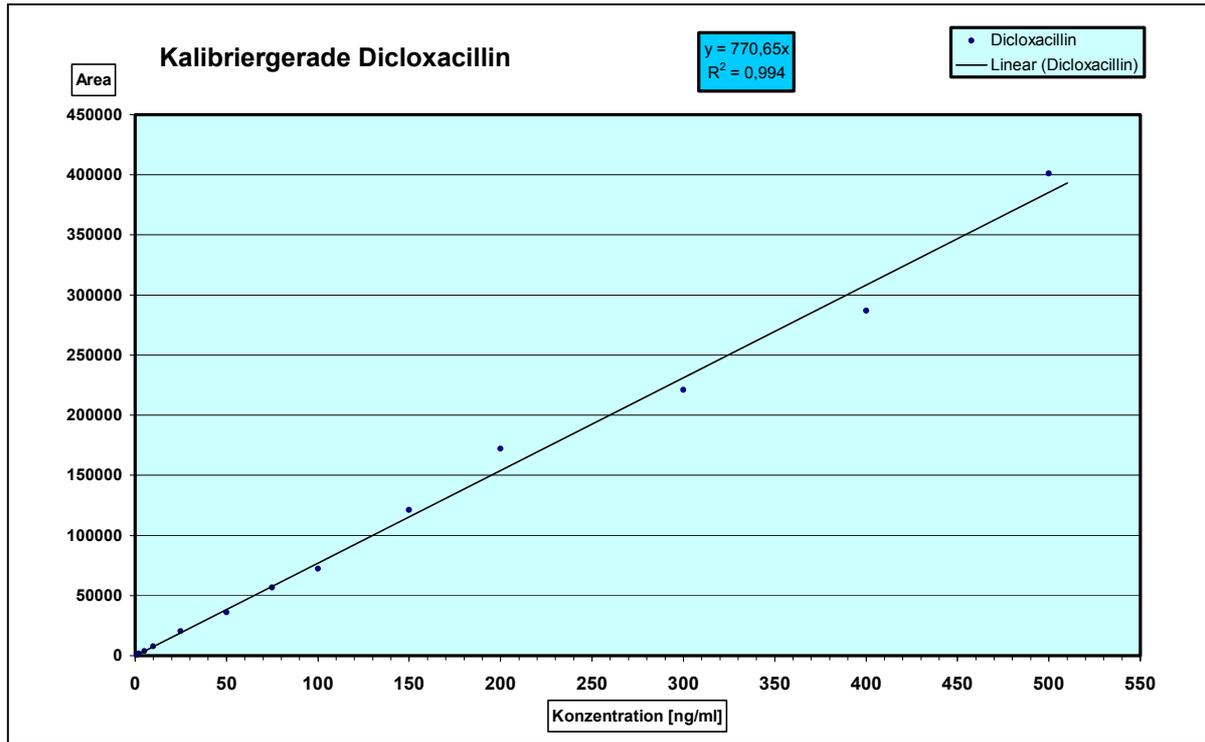
### 7.3 Diagramm - Kalibriergerade Benzylpenicillin



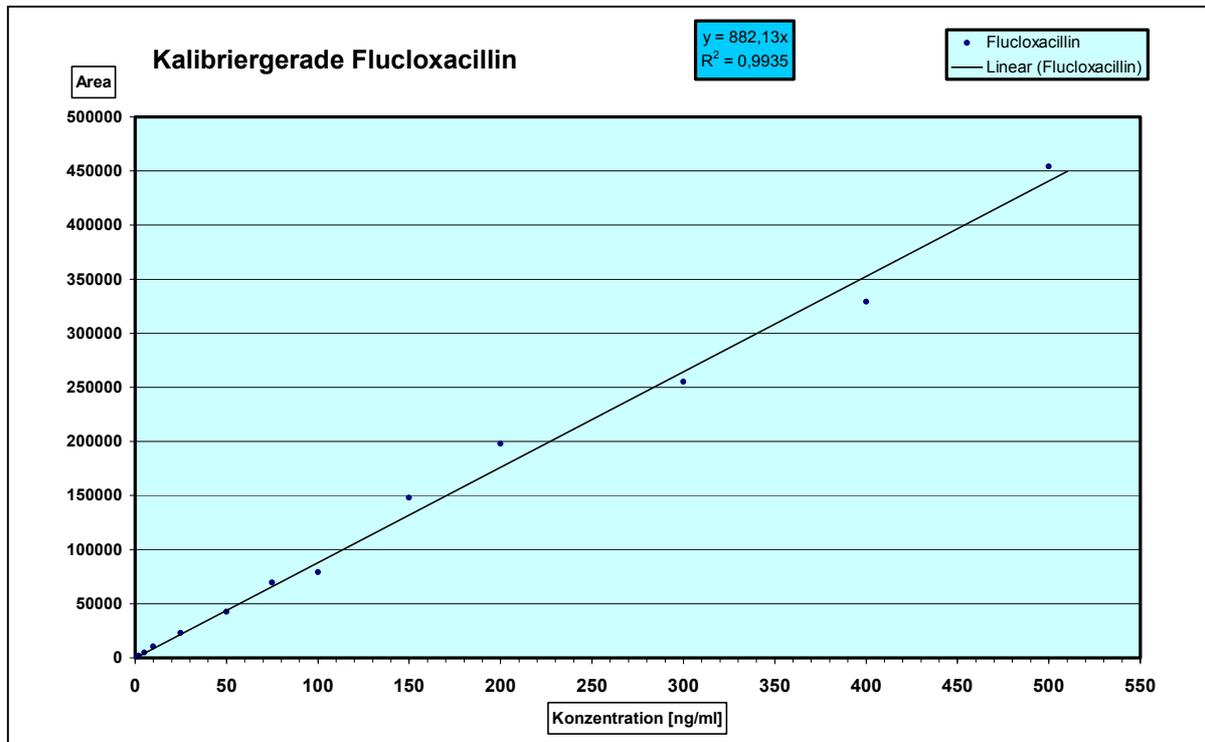
### 7.4 Diagramm - Kalibriergerade Cloxacillin



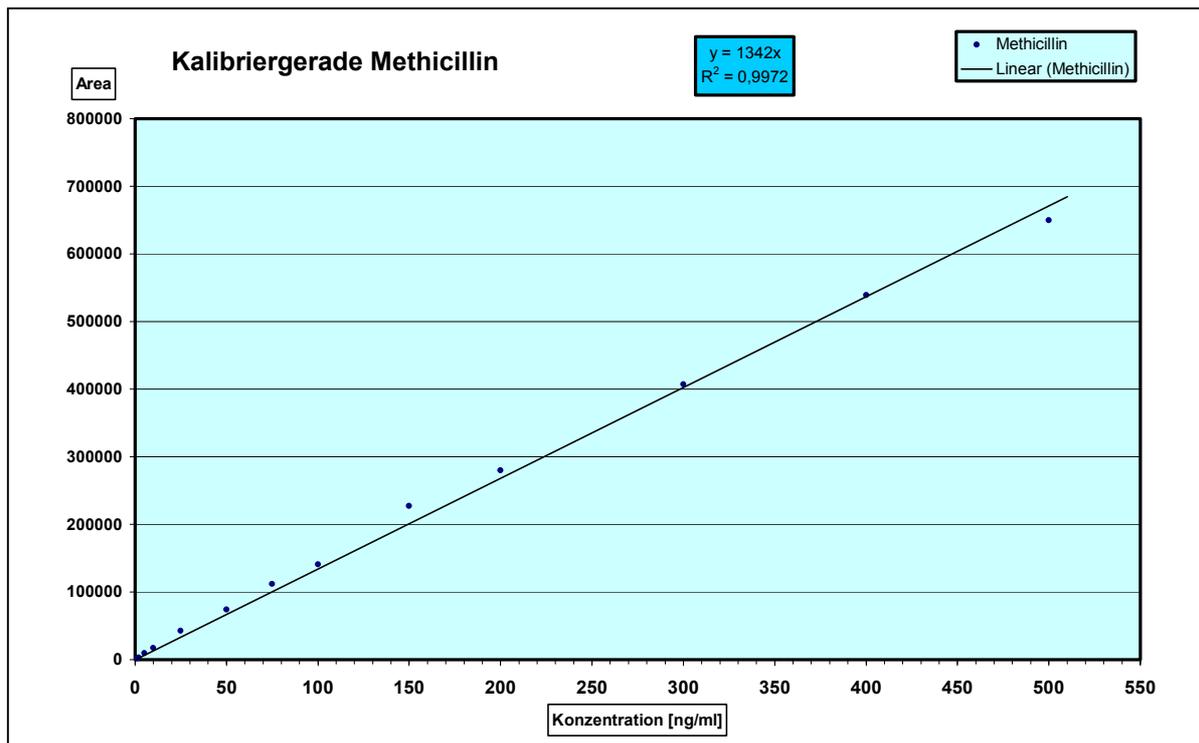
## 7.5 Diagramm - Kalibriergerade Dicloxacillin



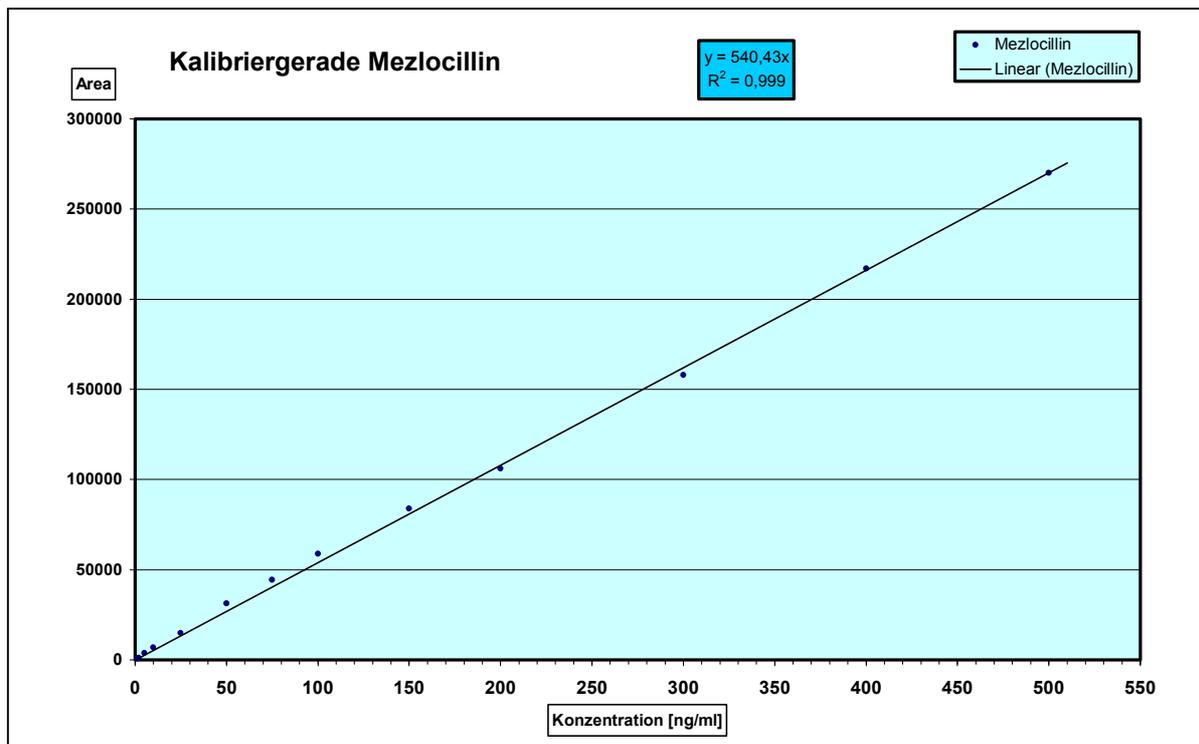
## 7.6 Diagramm - Kalibriergerade Flucloxacillin



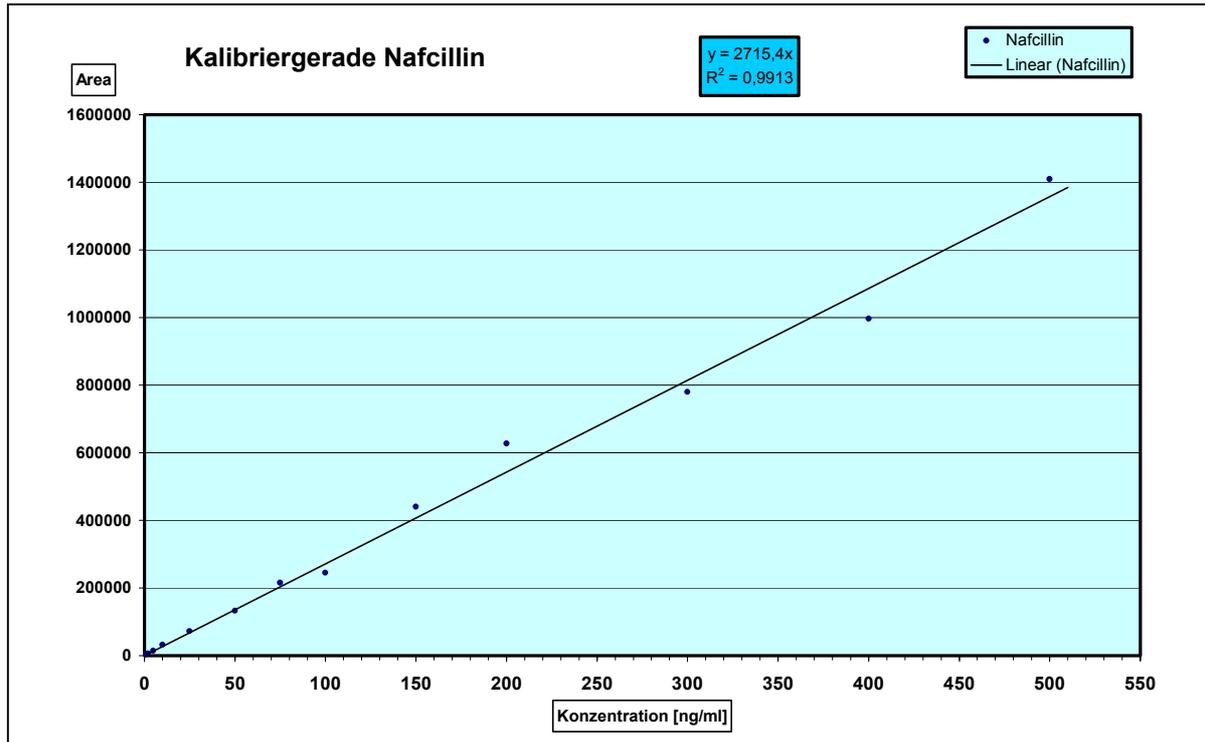
### 7.7 Diagramm - Kalibriergerade Methicillin



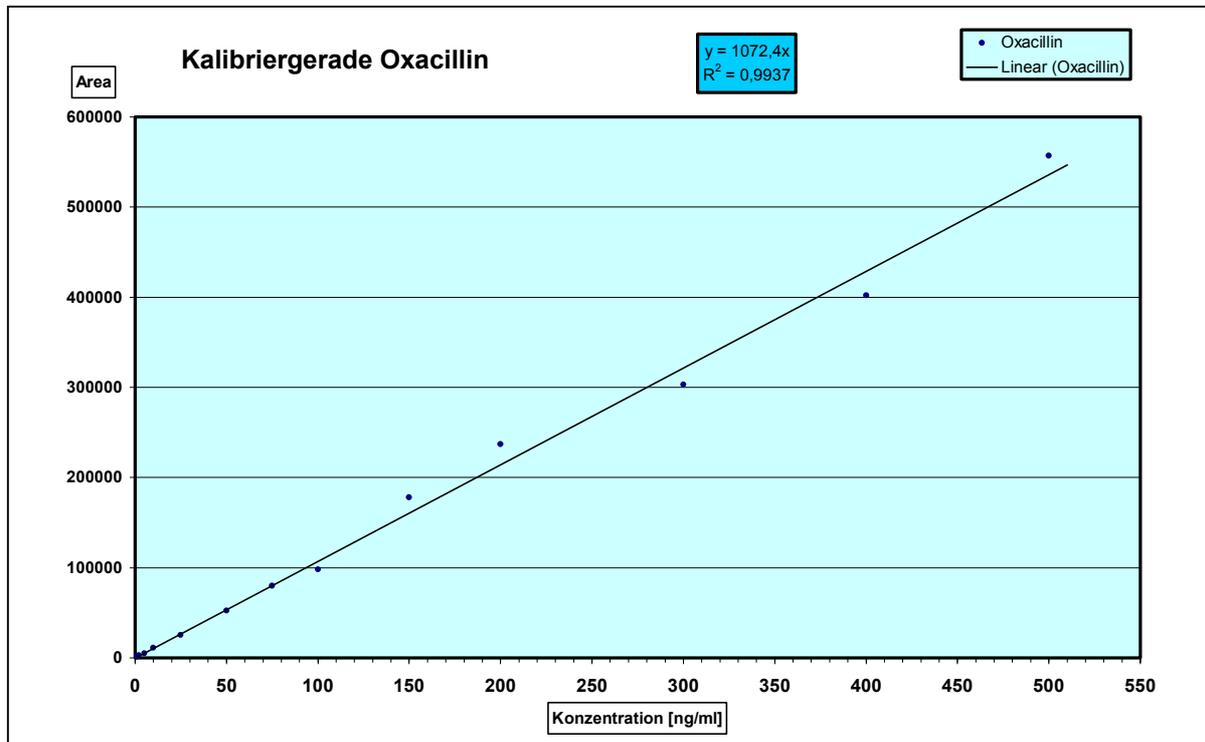
### 7.8 Diagramm - Kalibriergerade Mezlocillin



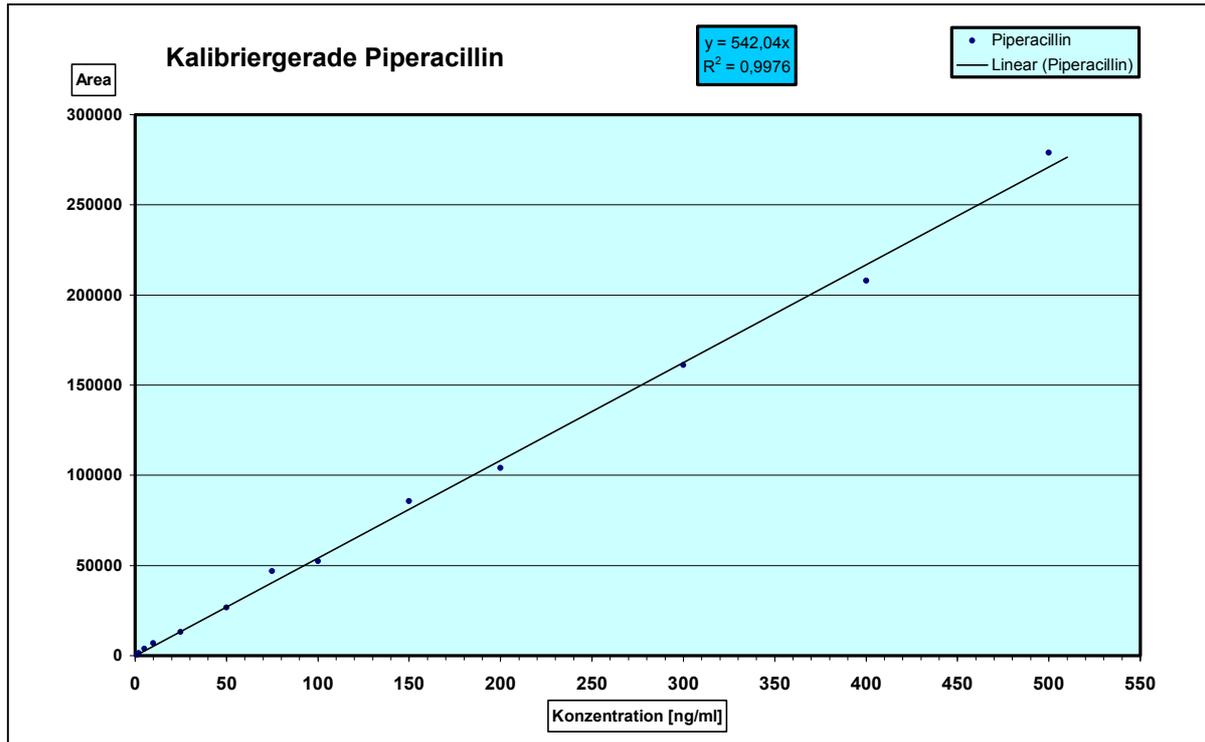
## 7.9 Diagramm - Kalibriergerade Nafcillin



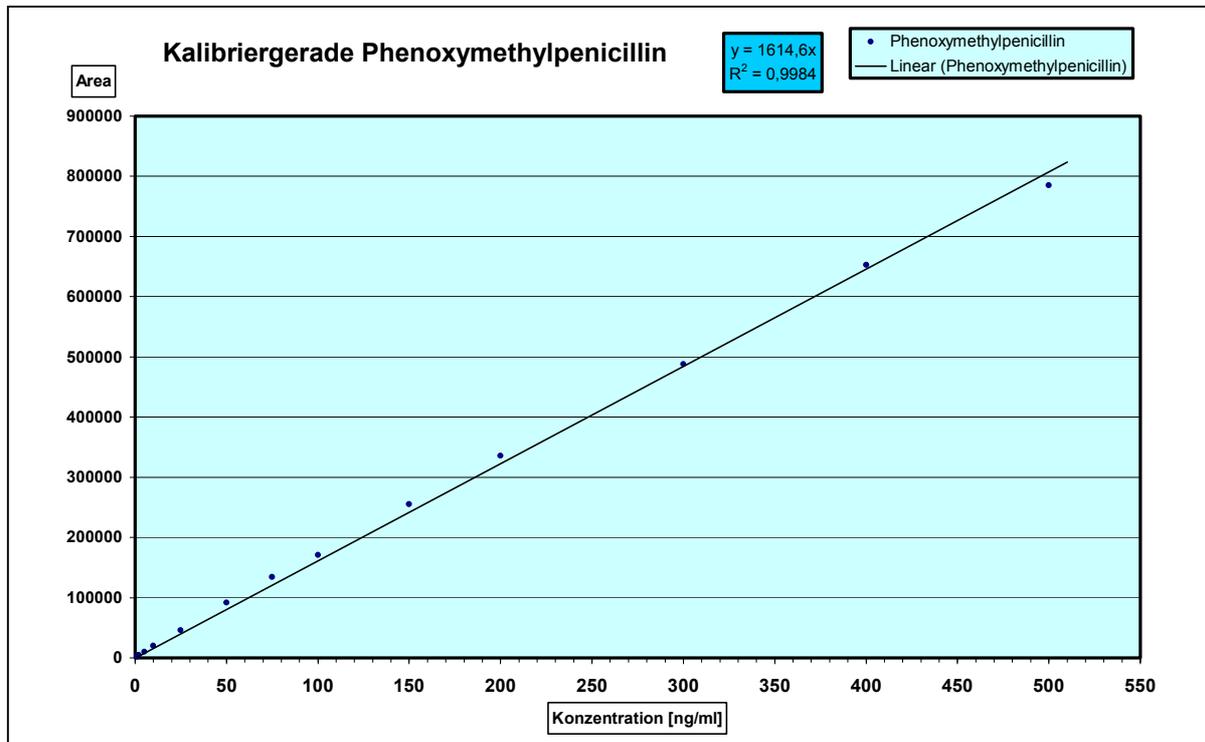
## 7.10 Diagramm - Kalibriergerade Oxacillin



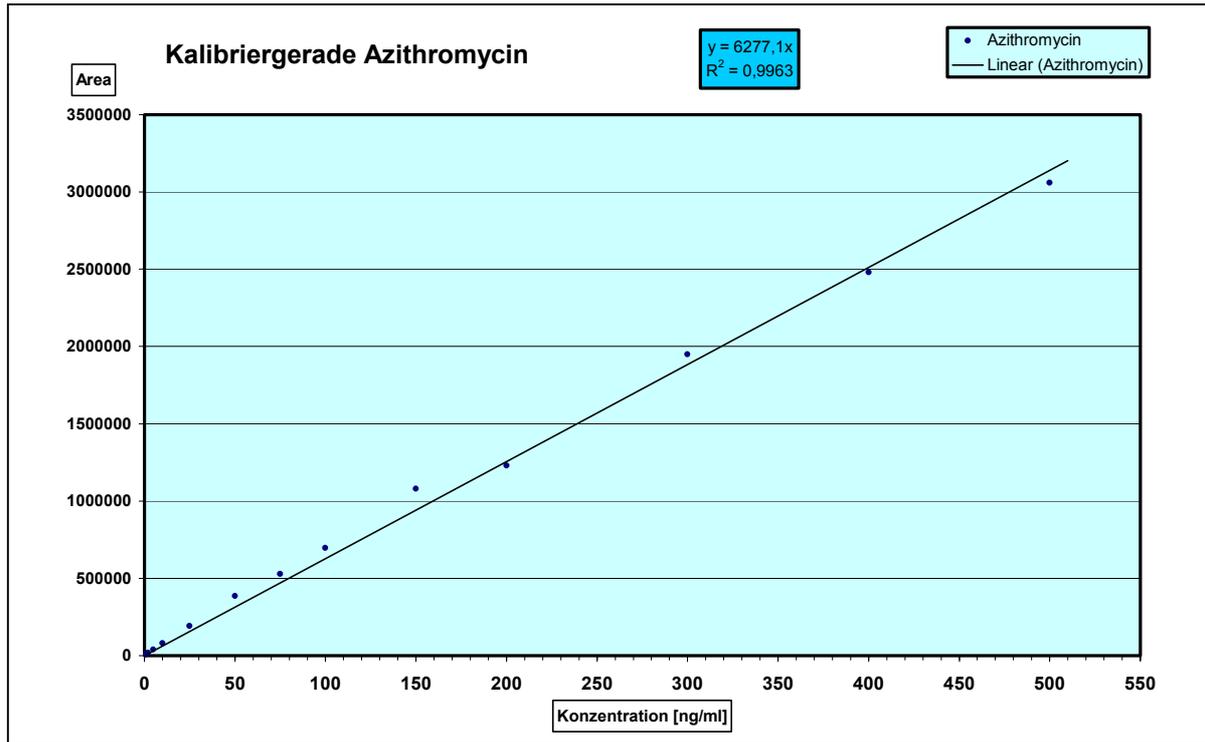
## 7.11 Diagramm - Kalibriergerade Piperacillin



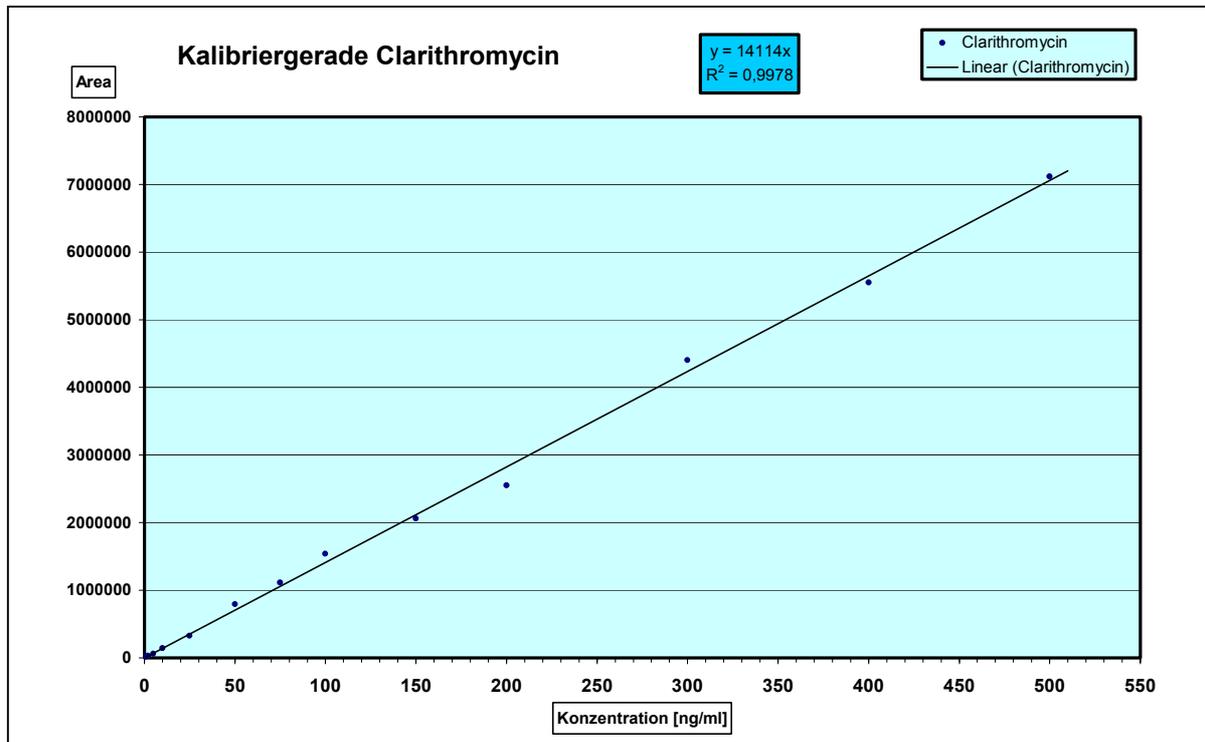
## 7.12 Diagramm - Kalibriergerade Phenoxymethylpenicillin



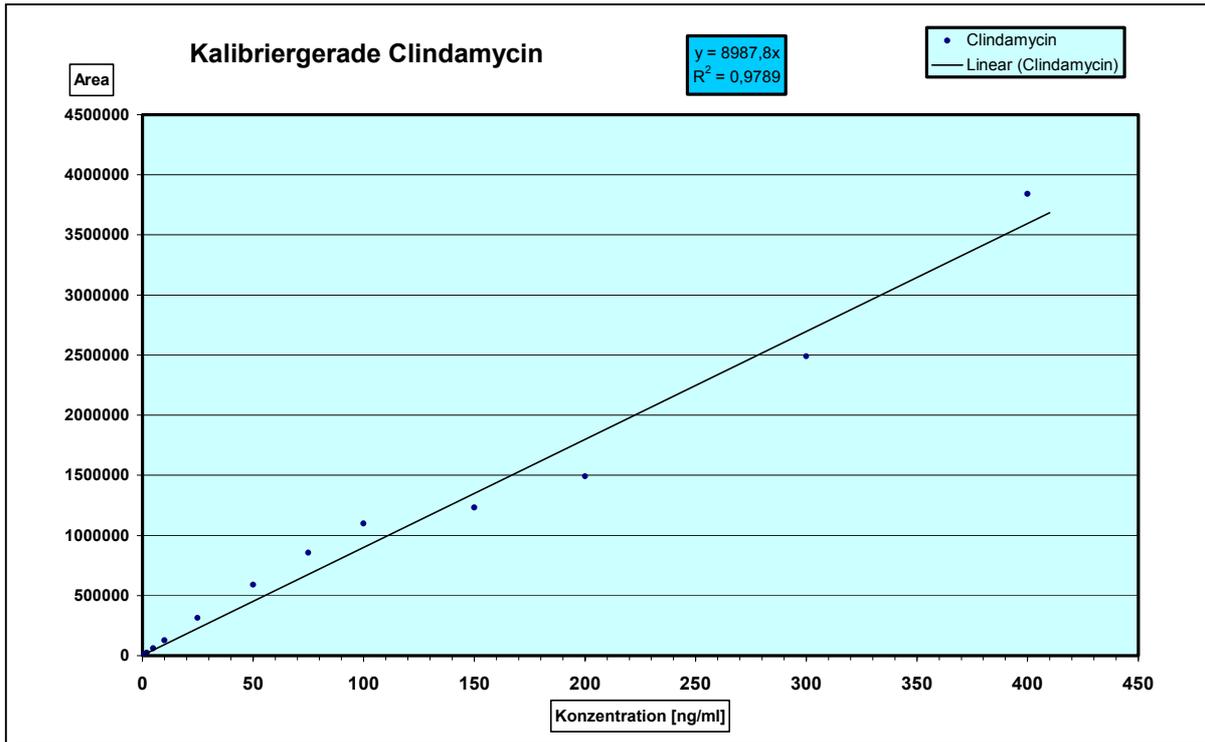
### 7.13 Diagramm - Kalibriergerade Azithromycin



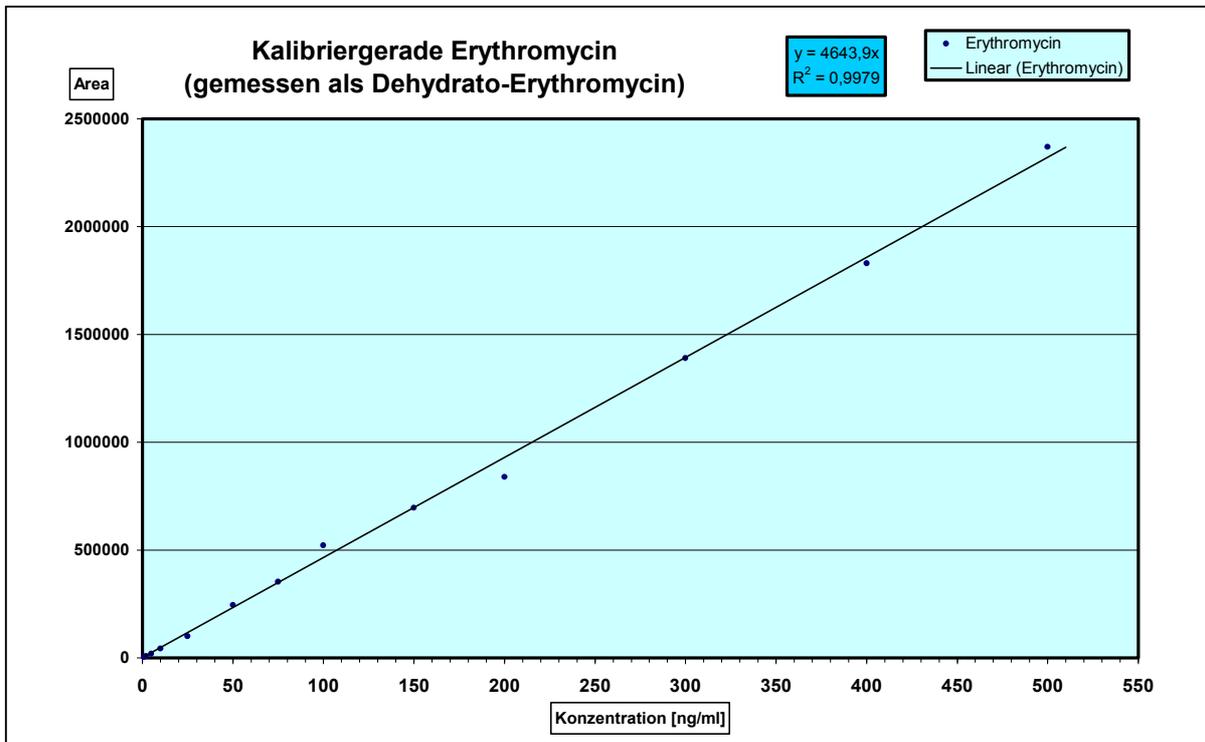
### 7.14 Diagramm - Kalibriergerade Clarithromycin



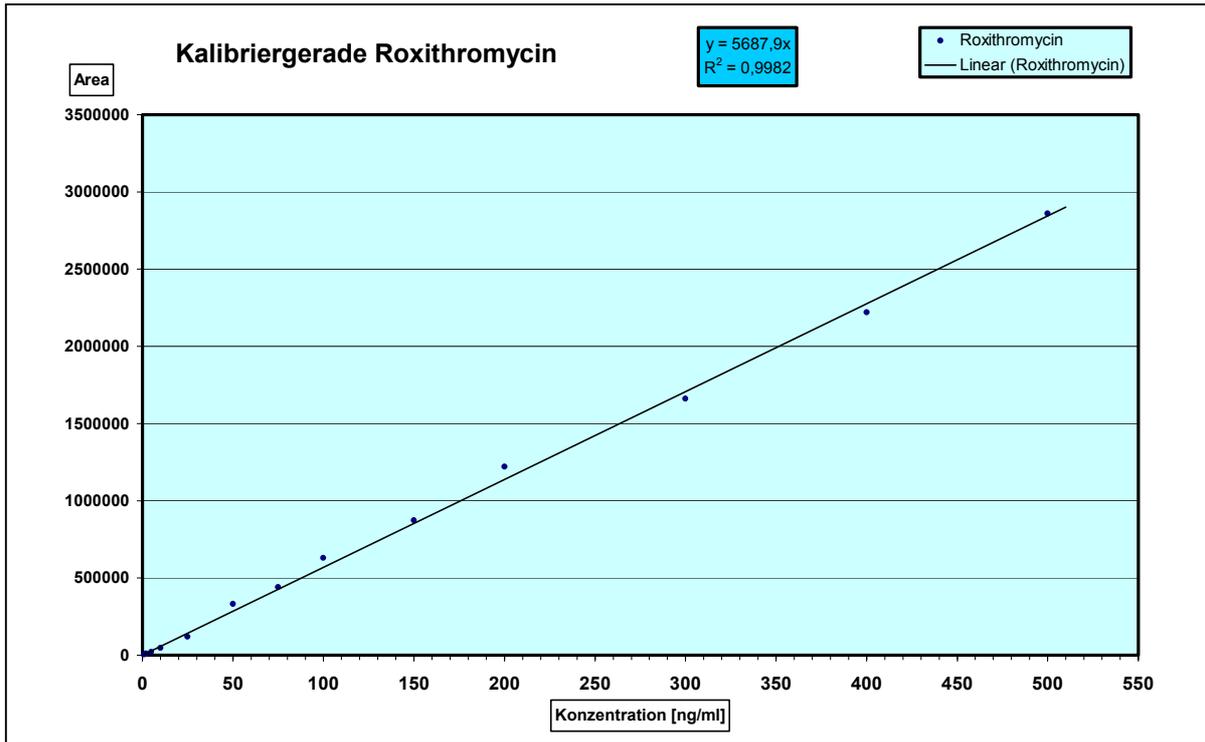
### 7.15 Diagramm - Kalibriergerade Clindamycin



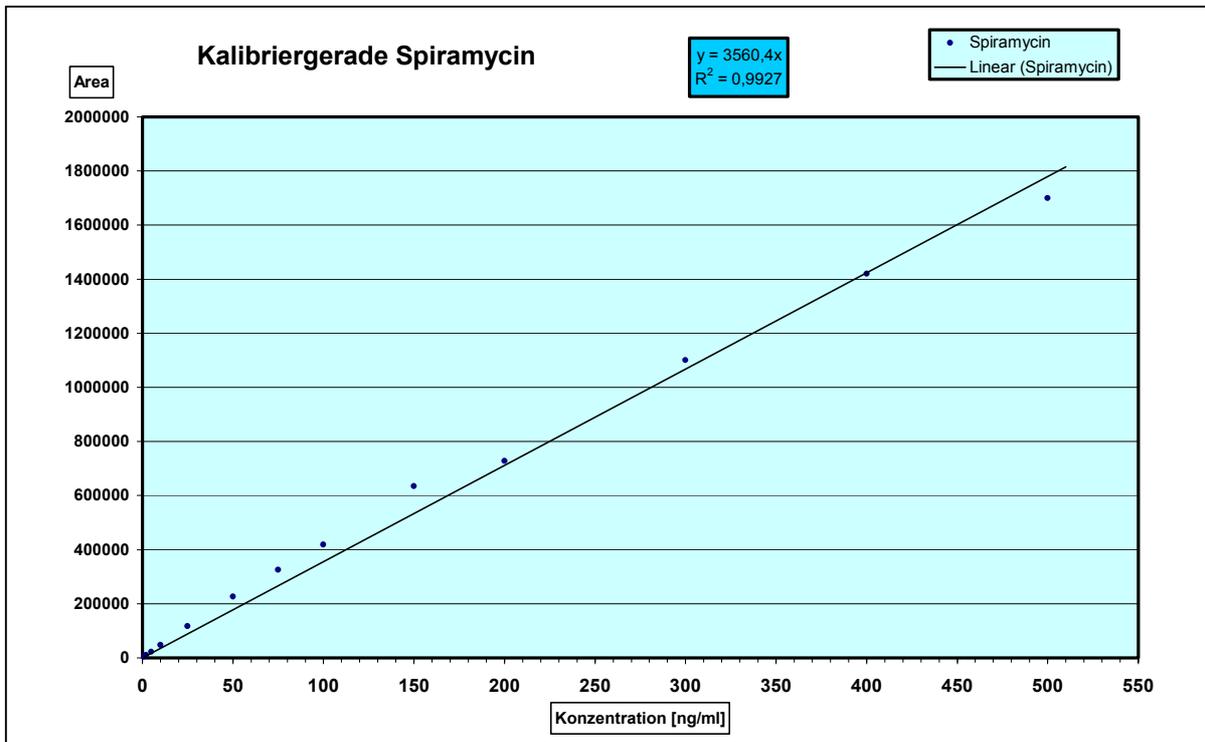
### 7.16 Diagramm - Kalibriergerade Erythromycin



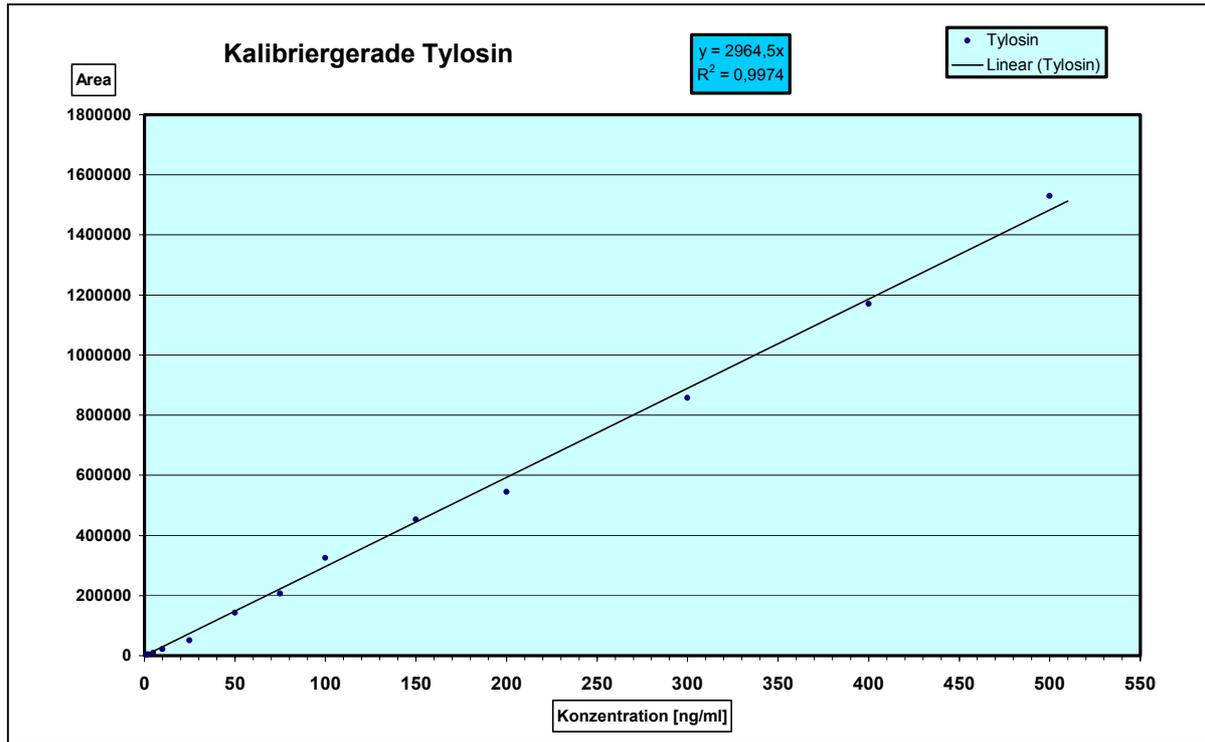
### 7.17 Diagramm - Kalibriergerade Roxithromycin



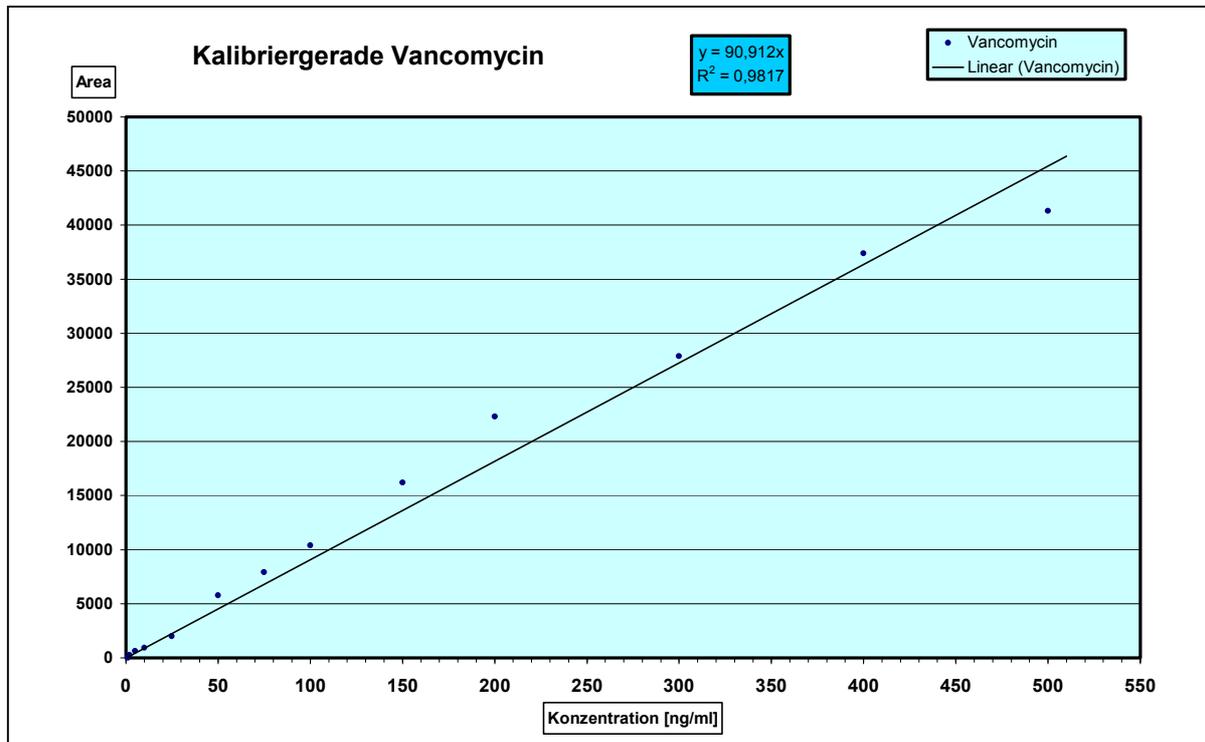
### 7.18 Diagramm - Kalibriergerade Spiramycin



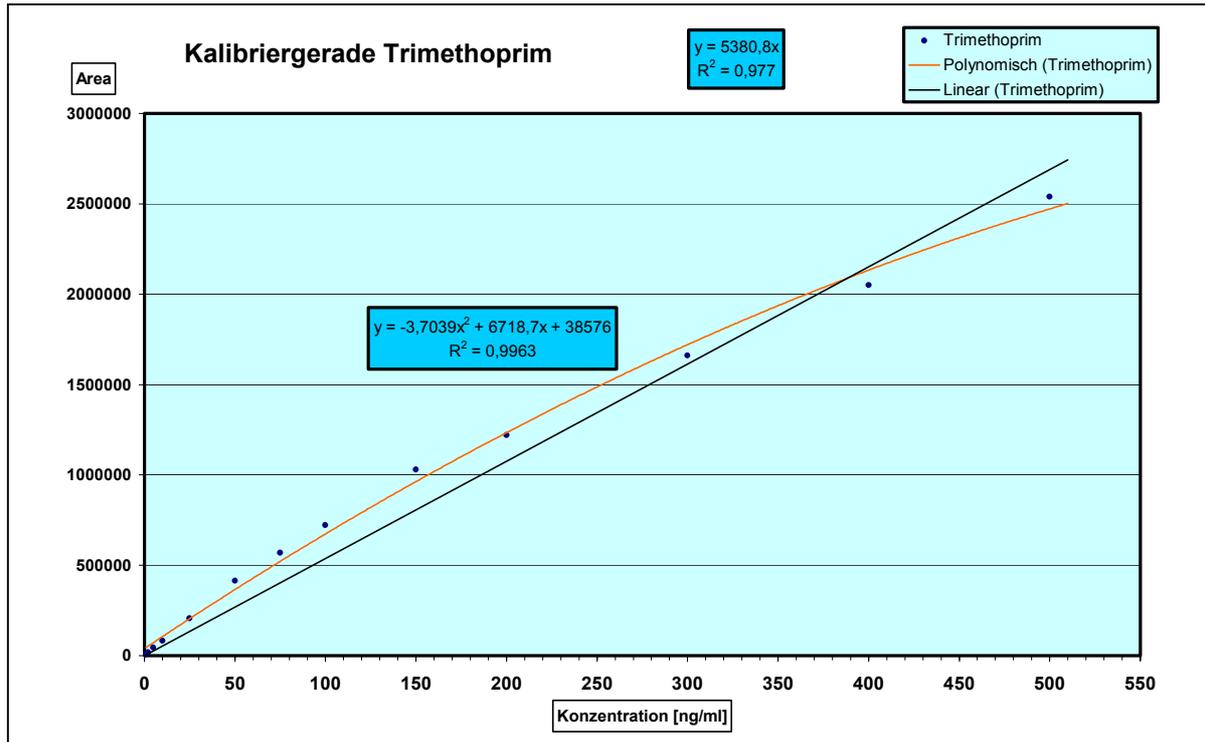
## 7.19 Diagramm - Kalibriergerade Tylosin



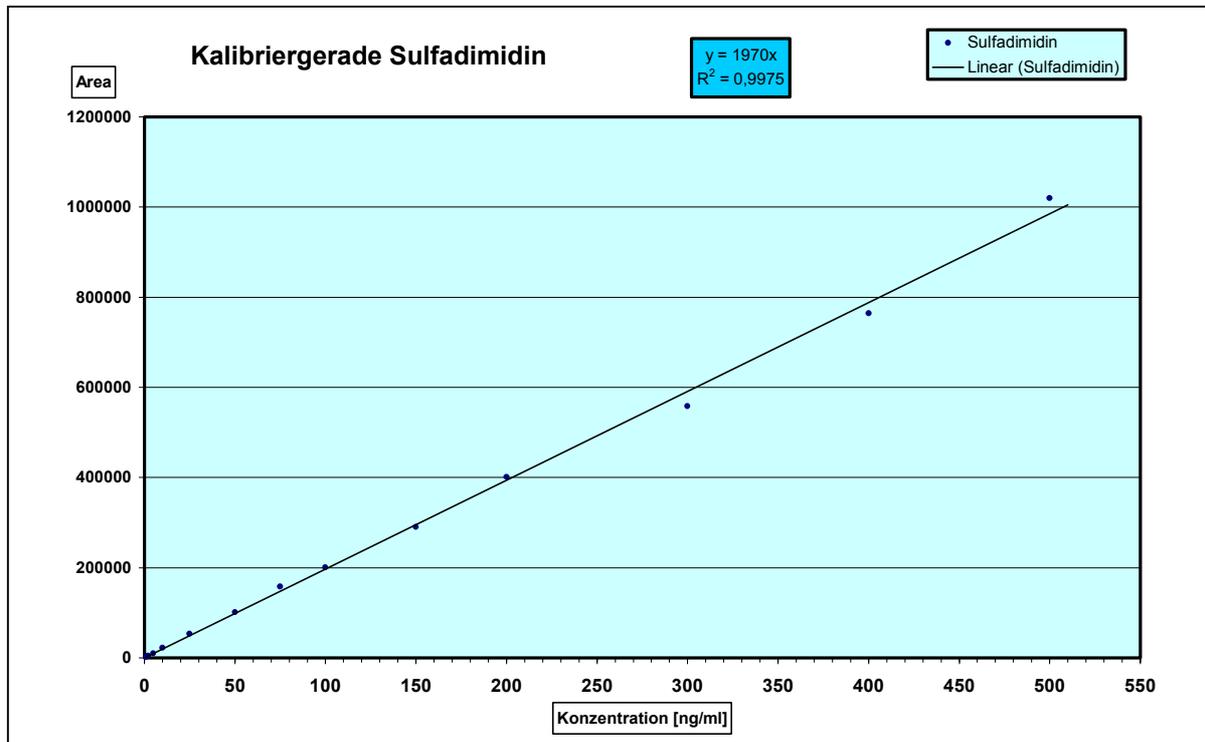
## 7.20 Diagramm - Kalibriergerade Vancomycin



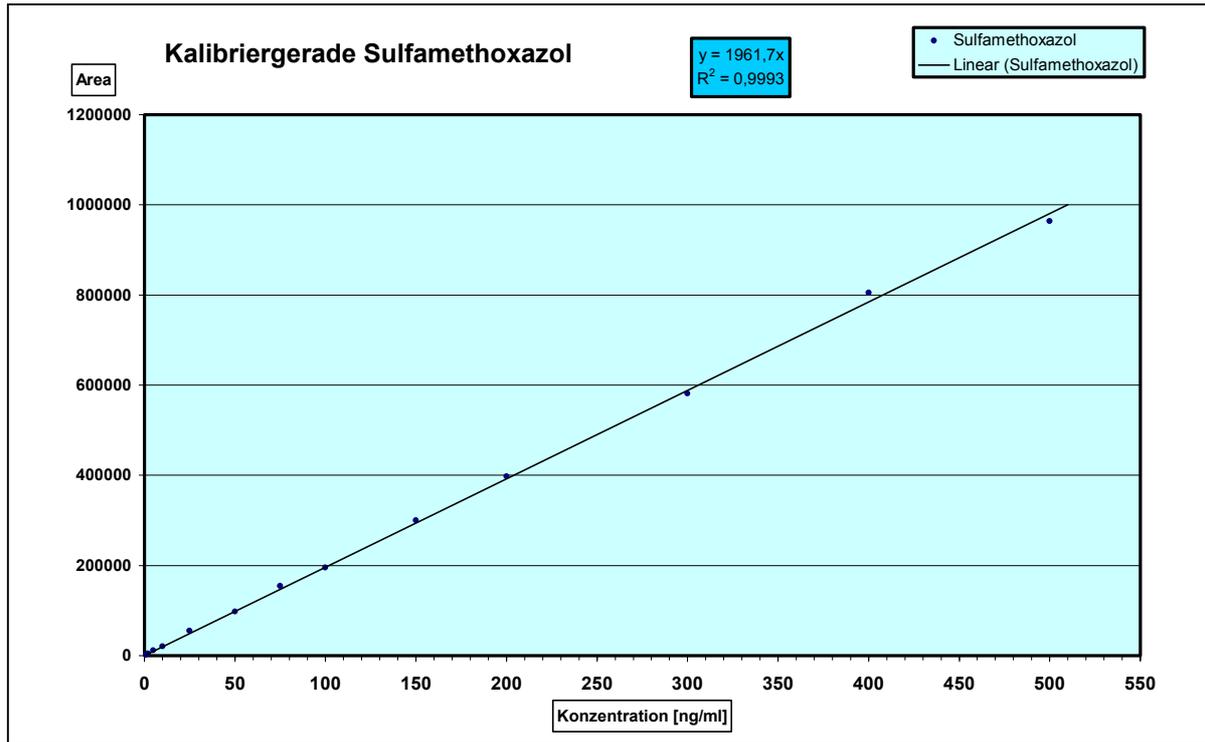
## 7.21 Diagramm - Kalibriergerade Trimethoprim



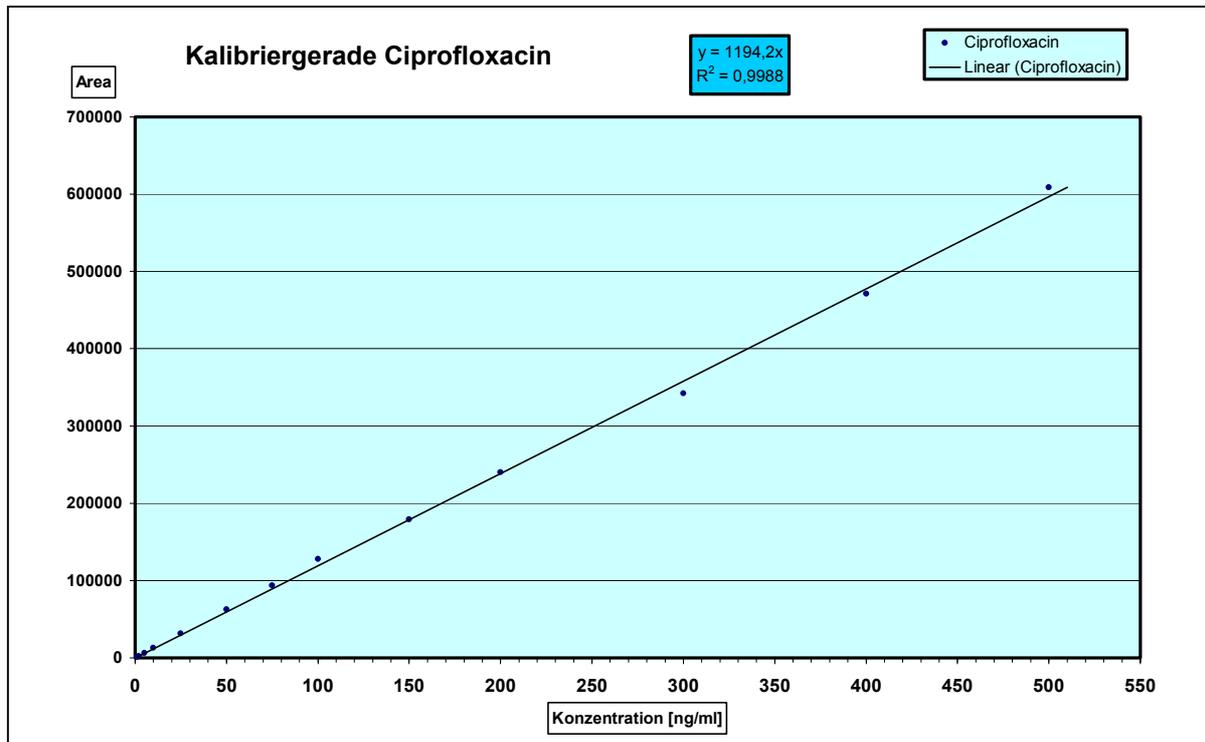
## 7.22 Diagramm - Kalibriergerade Sulfadimidin



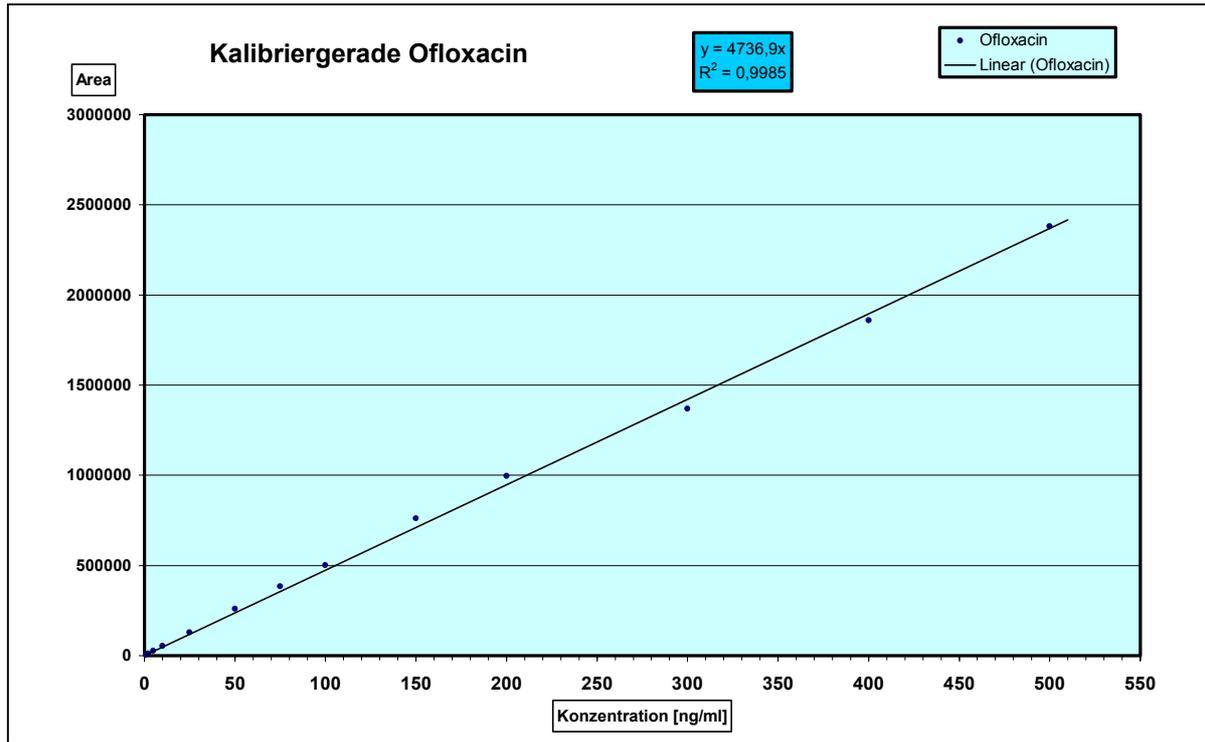
### 7.23 Diagramm - Kalibriergerade Sulfamethoxazol



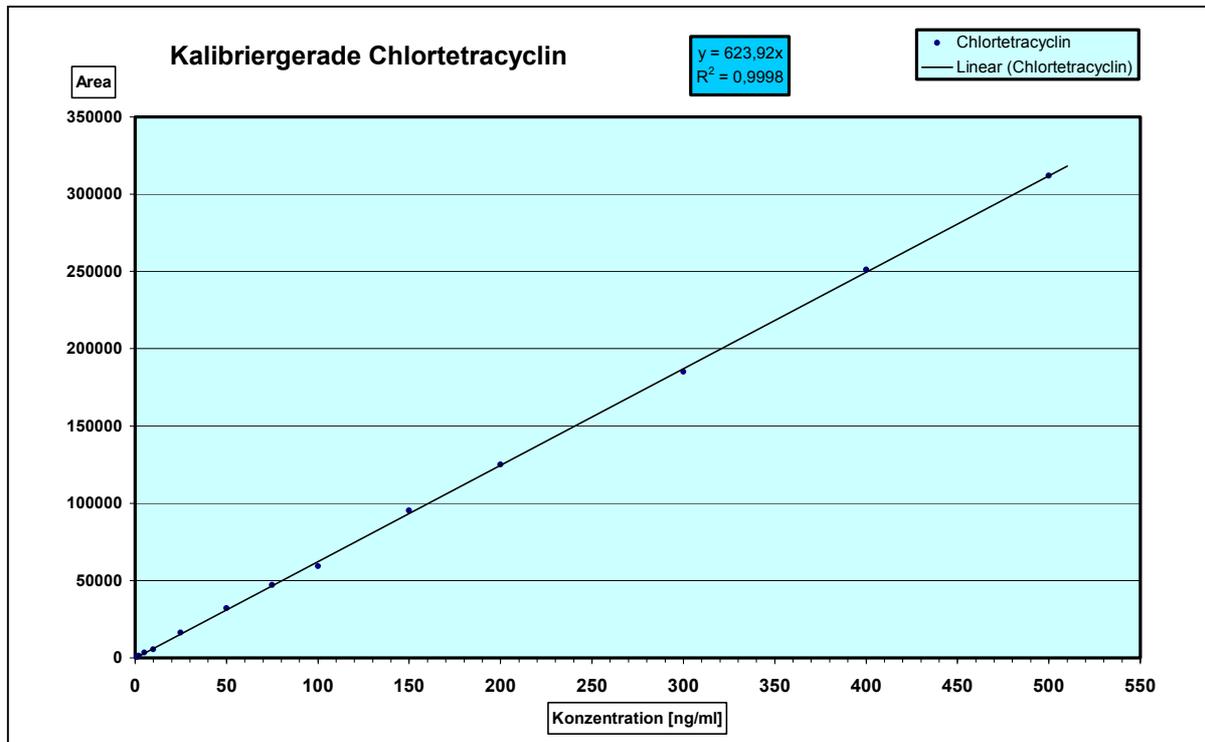
### 7.24 Diagramm - Kalibriergerade Ciprofloxacin



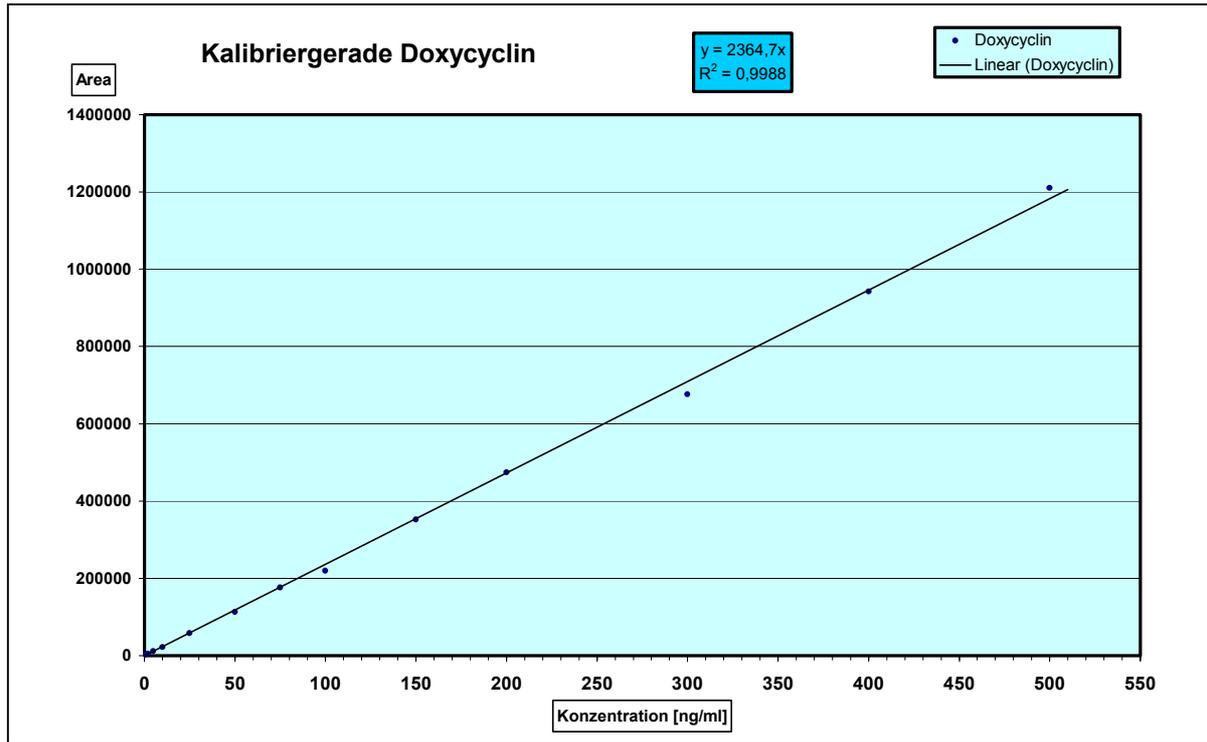
## 7.25 Diagramm - Kalibriergerade Ofloxacin



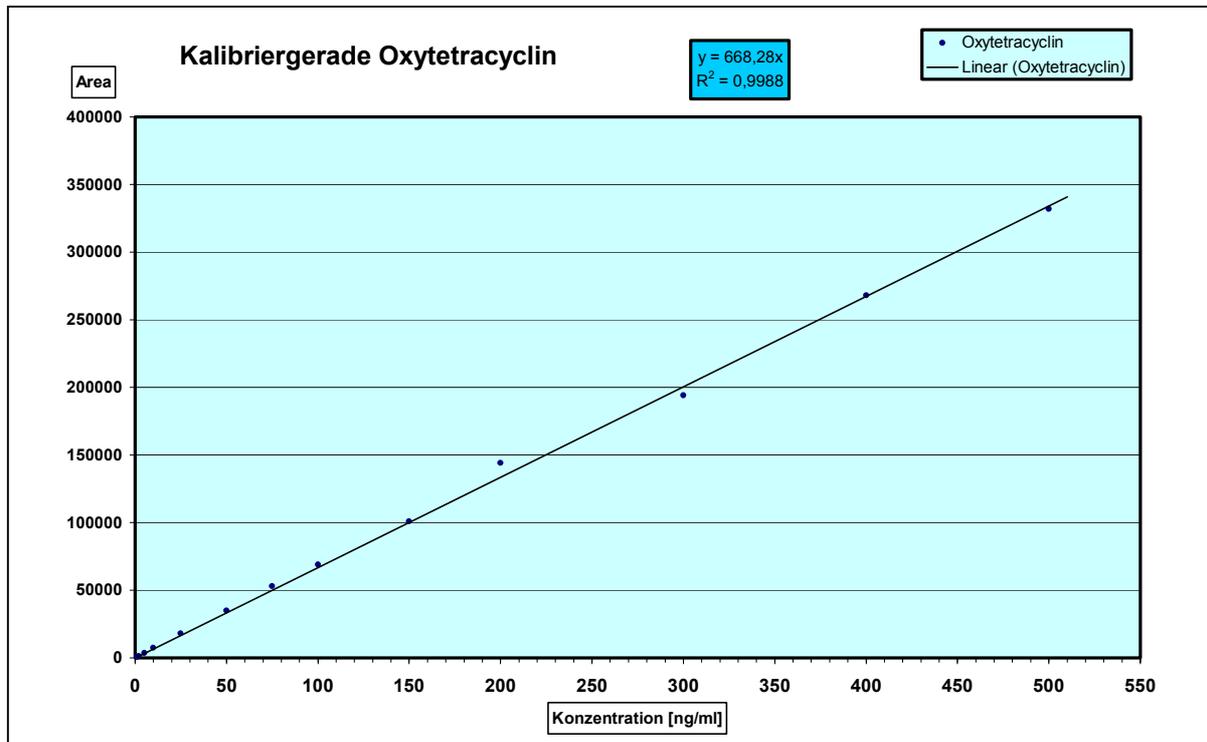
## 7.26 Diagramm - Kalibriergerade Chlortetracyclin



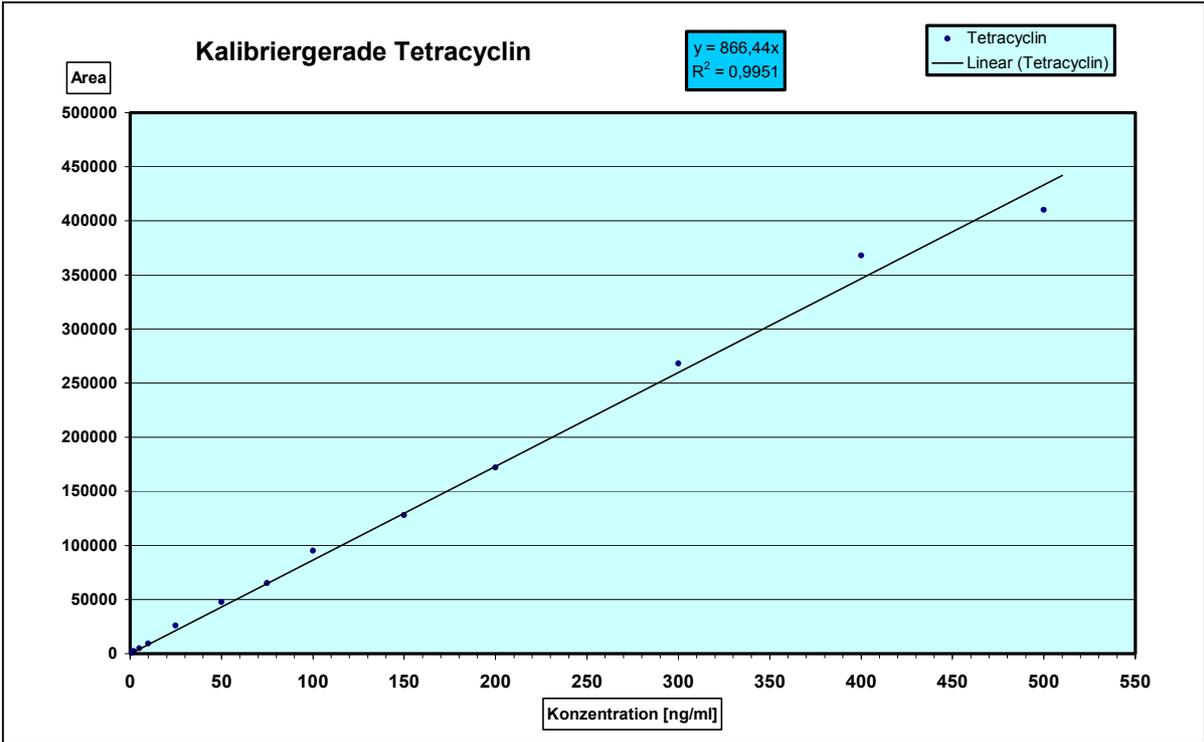
### 7.27 Diagramm - Kalibriergerade Doxycyclin



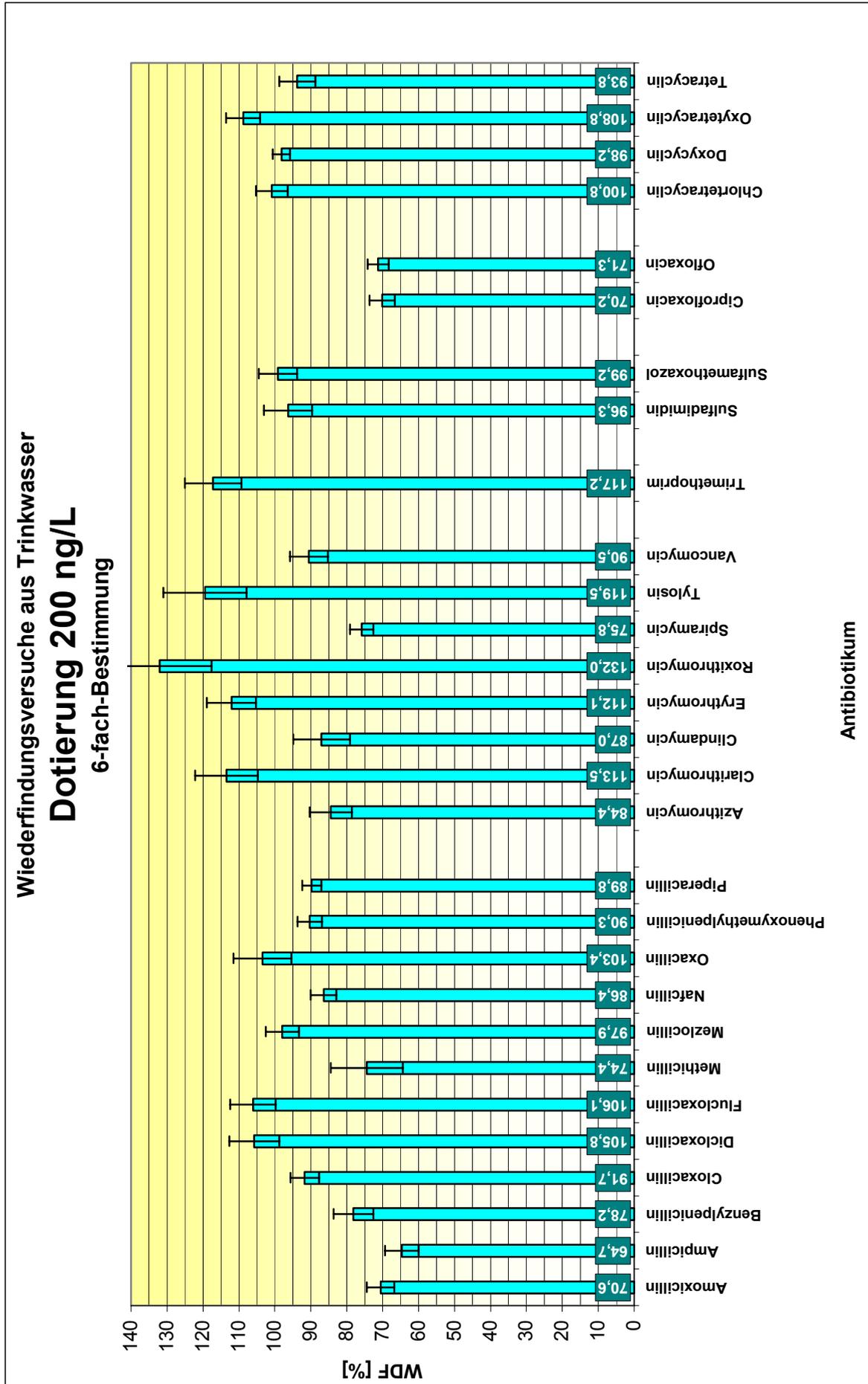
### 7.28 Diagramm - Kalibriergerade Oxytetracyclin



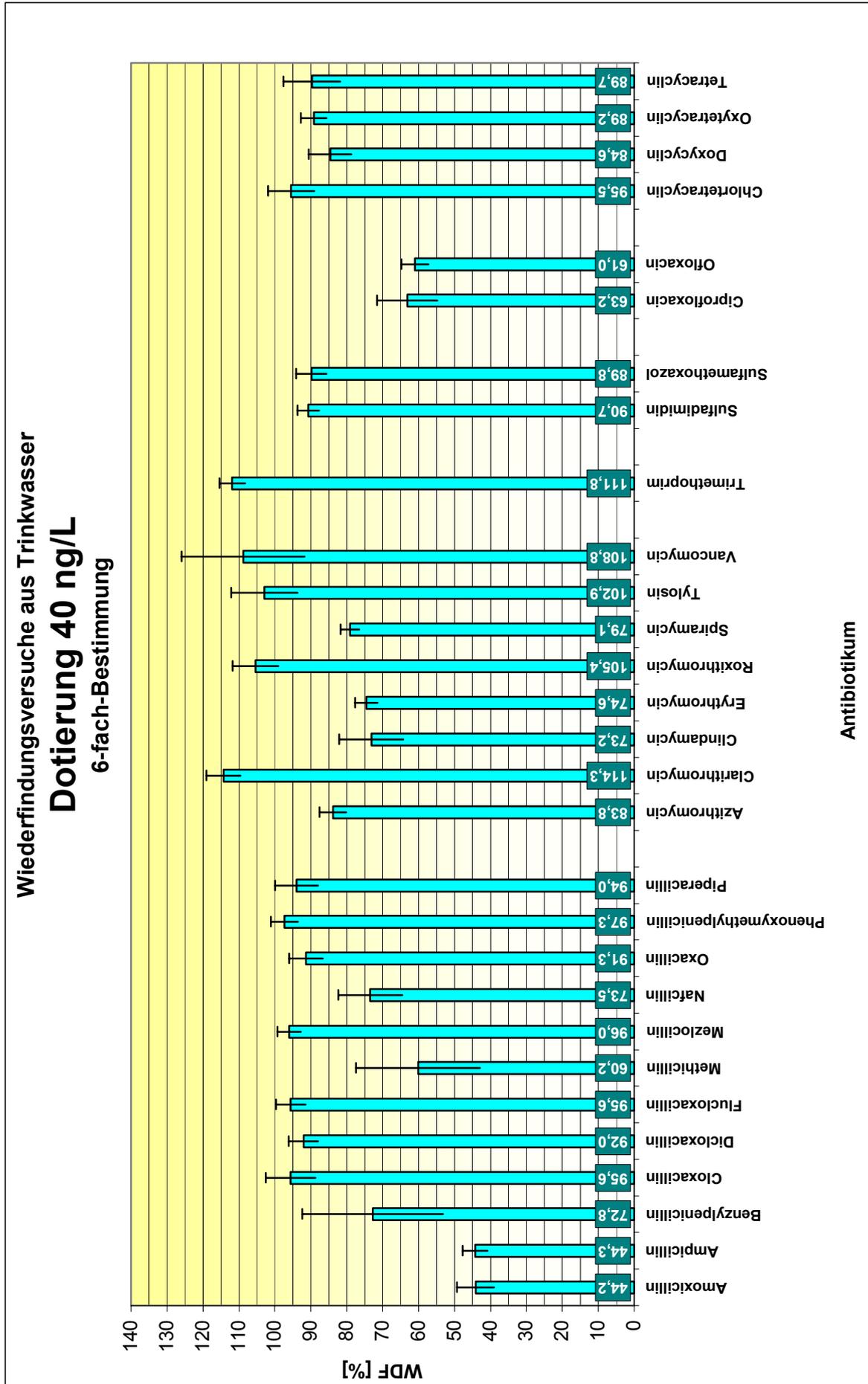
7.29 Diagramm - Kalibriergerade Tetracyclin



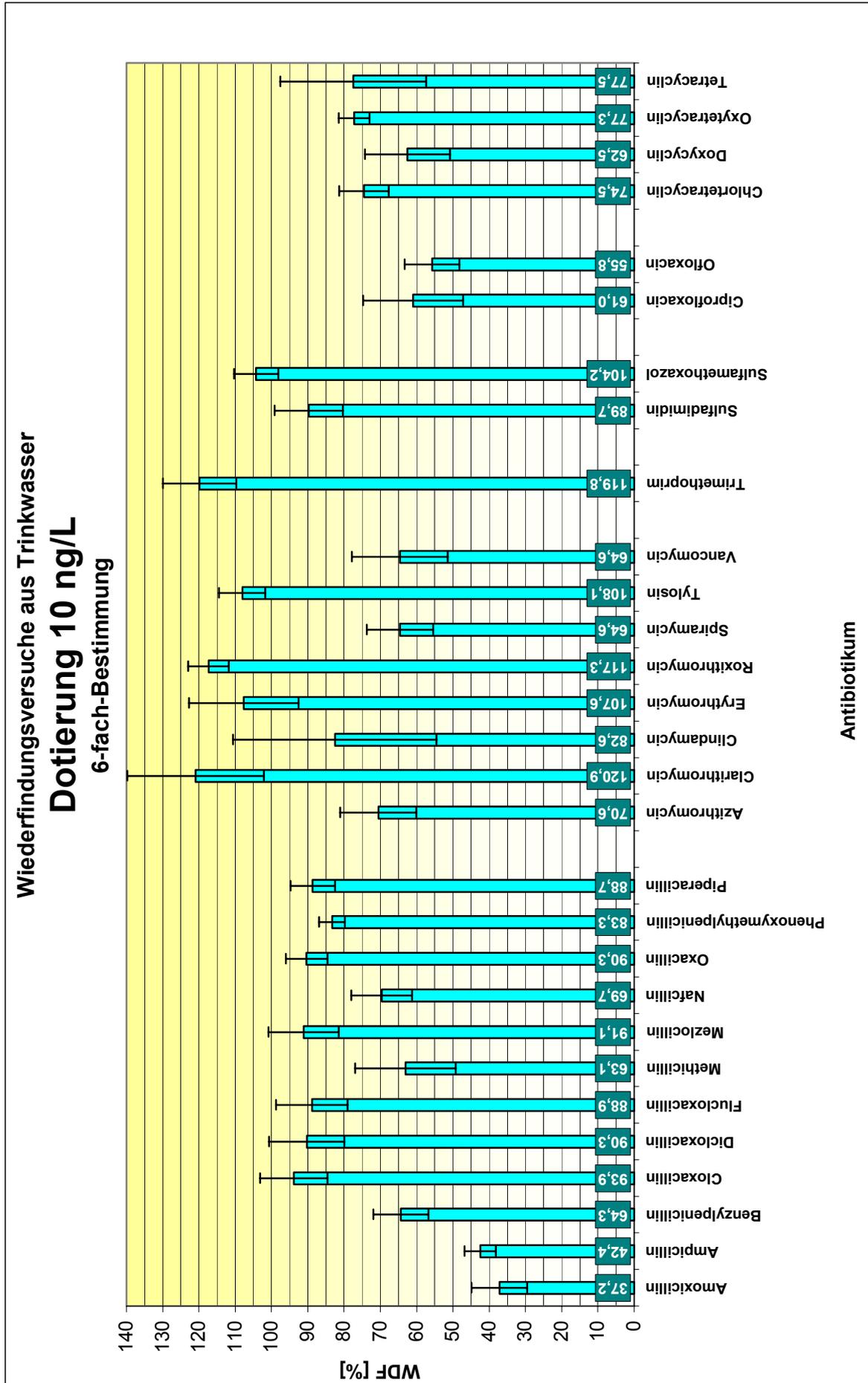
7.30 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 200 ng/l



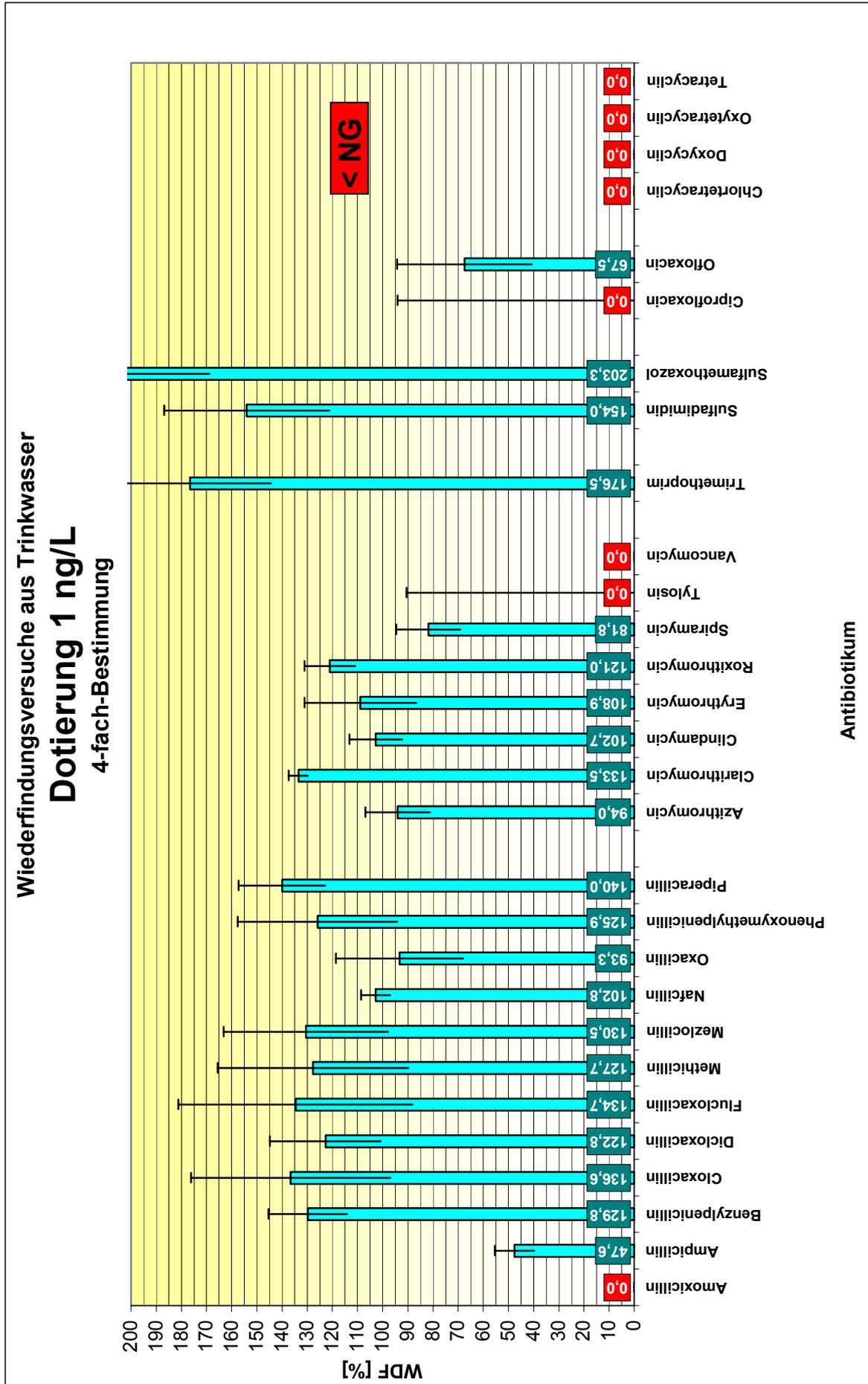
7.31 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 40 ng/l



7.32 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 10 ng/l



7.33 Diagramm - Wiederfindungsversuche Dotierung 1 ng/l



### 7.34 Messwerte – Universitätsklinikum Bonn Abwassersammler 1. Teil

<b>Universitätsklinikum Bonn Abwassersammler</b>		Mischprobe 06.12.2000 10-18 Uhr	Schichtprobe 13.12.2000 13 Uhr	Schichtprobe 13.12.2000 13 Uhr Reinigung über 500 mg Anionopyrid	Mischprobe 18.12.2000 - 19.12.2000	Mischprobe 22.03.2001 - 23.03.2001	Mischprobe 23.03.2001 - 26.03.2001	Mischprobe 26.03.2001 - 27.03.2001	Mischprobe 27.03.2001 - 30.03.2001	Mischprobe 27.03.2001 - 28.03.2001	Mischprobe 28.03.2001 - 29.03.2001	Mischprobe 29.03.2001 - 30.03.2001	Mischprobe 30.03.2001 - 02.04.2001	Mischprobe 02.04.2001 - 03.04.2001	Mischprobe 03.04.2001 - 06.04.2001	Mischprobe 06.04.2001 - 11.04.2001	Mischprobe 11.04.2001 - 19.04.2001	Mischprobe 19.04.2001 - 26.04.2001	Mittelwert
<b>Datum der Probenahme</b>		06.12.2000	13.12.2000	13.12.2000	18.12.2000	23.03.2001	26.03.2001	27.03.2001	30.03.2001	28.03.2001	29.03.2001	30.03.2001	02.04.2001	03.04.2001	06.04.2001	11.04.2001	18.04.2001	26.04.2001	
<b>Datum der Probenextraktion</b>		07.12.2000	14.12.2000	14.12.2000	19.12.2000	27.03.2001	27.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	02.04.2001	03.04.2001	06.04.2001	11.04.2001	19.04.2001	27.04.2001	
<b>Datum der Messung</b>		11.12.2000	14.12.2000	14.12.2000	20.12.2000	27.03.2001	27.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	30.03.2001	03.04.2001	03.04.2001	06.04.2001	11.04.2001	19.04.2001	27.04.2001	
<b>ANTIBIOTIKUM [µg/l]</b>																			
Amoxicillin		9	3	-	129	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin		246	598	784	6.180	180	211	200	319	396	109	549	12	-	-	-	-	1.090	-
Benzylpenicillin		-	-	5	131	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flucloxacillin		50	180	169	974	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	558	-
Methicillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mezlocillin		35	-	-	2.680	-	16	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51	-
Nafcillin		-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	74	-
Phenoxymethylpenicillin		-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin		400	11.740	10.900	25.800	59	102	57	37	88	28	136	-	-	-	-	44	10.600	-
<b>Summe Penicilline</b>		<b>740</b>	<b>12.520</b>	<b>11.858</b>	<b>35.896</b>	<b>239</b>	<b>349</b>	<b>263</b>	<b>356</b>	<b>490</b>	<b>137</b>	<b>713</b>	<b>12</b>	<b>44</b>	<b>12.373</b>	<b>44</b>	<b>12.373</b>	<b>5.428</b>	<b>5.428</b>
<b>Azithromycin</b>																			
Azithromycin		3	28	55	8	105	29	135	143	289	146	235	167	7	7	7	7	7	7
Clarithromycin		105	123	140	119	320	366	872	617	502	923	474	670	288	160	160	160	160	160
Clindamycin		2.660	2.340	3.460	672	1.820	2.040	971	1.360	793	1.360	1.420	1.530	1.950	640	640	640	640	640
Erythromycin		49	204	284	792	2.320	715	437	256	239	841	923	1.320	3.170	1.280	1.280	1.280	1.280	1.280
Roxithromycin		7	20	18	16	106	63	95	132	60	199	102	158	135	47	47	47	47	47
<b>Summe Makrolide</b>		<b>2.823</b>	<b>2.715</b>	<b>3.957</b>	<b>1.607</b>	<b>4.671</b>	<b>3.213</b>	<b>2.382</b>	<b>2.119</b>	<b>1.893</b>	<b>3.469</b>	<b>3.154</b>	<b>3.895</b>	<b>5.530</b>	<b>2.134</b>	<b>2.134</b>	<b>2.134</b>	<b>3.107</b>	<b>3.107</b>
Spiramycin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	-
Tylosin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin		111	632	1.684	1.710	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	131	-	104	-
<b>Trimethoprim</b>		<b>1.234</b>	<b>1.276</b>	<b>1.908</b>	<b>2.020</b>	<b>1.760</b>	<b>2.630</b>	<b>2.900</b>	<b>2.670</b>	<b>2.270</b>	<b>7.980</b>	<b>3.840</b>	<b>5.750</b>	<b>1.510</b>	<b>1.690</b>	<b>1.690</b>	<b>1.690</b>	<b>2.818</b>	<b>2.818</b>
<b>Sulfadimidin</b>																			
Sulfadimidin		24	10	13	54	70	158	135	37	56	66	113	155	-	-	-	-	-	-
<b>Sulfamethoxazol</b>																			
Sulfamethoxazol		2.600	1.308	1.740	3.500	7.390	11.100	11.300	11.000	9.600	16.800	10.100	15.800	4.560	9.960	9.960	9.960	9.960	9.960
<b>Summe Sulfonamide</b>		<b>2.624</b>	<b>1.318</b>	<b>1.753</b>	<b>3.554</b>	<b>7.460</b>	<b>11.258</b>	<b>11.435</b>	<b>11.037</b>	<b>9.656</b>	<b>16.866</b>	<b>10.213</b>	<b>15.955</b>	<b>4.560</b>	<b>9.960</b>	<b>9.960</b>	<b>9.960</b>	<b>8.404</b>	<b>8.404</b>
<b>Ciprofloxacin</b>																			
Ciprofloxacin		3.800	11.400	13.820	6.900	9.040	6.320	10.100	12.200	8.210	5.300	5.200	6.080	8.820	2.190	2.190	2.190	2.190	2.190
<b>Ofloxacin</b>																			
Ofloxacin		4.280	2.460	3.280	10.040	11.600	8.260	10.800	11.400	8.560	9.440	12.100	14.700	24.000	4.880	4.880	4.880	4.880	4.880
<b>Summe Fluorchinolone</b>		<b>8.060</b>	<b>13.860</b>	<b>17.100</b>	<b>16.940</b>	<b>20.640</b>	<b>14.580</b>	<b>20.900</b>	<b>23.600</b>	<b>16.770</b>	<b>14.740</b>	<b>17.300</b>	<b>20.780</b>	<b>32.820</b>	<b>7.070</b>	<b>7.070</b>	<b>7.070</b>	<b>17.511</b>	<b>17.511</b>
<b>Chlortetracyclin</b>																			
Chlortetracyclin		99	67	25	55	136	56	57	220	167	121	190	145	87	-	-	-	-	-
<b>Doxycyclin</b>																			
Doxycyclin		38	-	13	17	80	80	13	165	53	129	83	173	11	-	-	-	-	-
<b>Oxytetracyclin</b>																			
Oxytetracyclin		-	-	9	-	-	-	-	12	-	134	12	129	26	-	-	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>		<b>137</b>	<b>67</b>	<b>47</b>	<b>72</b>	<b>216</b>	<b>56</b>	<b>70</b>	<b>385</b>	<b>220</b>	<b>250</b>	<b>324</b>	<b>250</b>	<b>389</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>180</b>	<b>180</b>
<b>SUMME (µg/L)</b>		<b>15,7</b>	<b>32,4</b>	<b>38,3</b>	<b>61,8</b>	<b>35,0</b>	<b>32,1</b>	<b>37,9</b>	<b>40,2</b>	<b>31,3</b>	<b>43,4</b>	<b>35,5</b>	<b>46,7</b>	<b>44,9</b>	<b>33,4</b>	<b>33,4</b>	<b>33,4</b>	<b>37,8</b>	<b>37,8</b>

## 7.35 Messwerte – Universitätsklinikum Bonn Abwassersammler 2. Teil

<b>Universitätsklinikum Bonn Abwassersammler</b>		Mischprobe 02.06.2001 - 03.05.2001	Mischprobe 08.06.2001 - 09.05.2001	Mischprobe 17.05.2001 - 18.05.2001	Mischprobe 23.05.2001 - 29.05.2001	Mischprobe 29.05.2001 - 06.06.2001	Mischprobe 06.06.2001 - 13.06.2001	Mischprobe 13.06.2001 - 13.06.2001	Mischprobe 16.07.2001 - 17.07.2001	Mischprobe 17.07.2001 - 18.07.2001	Mischprobe 18.07.2001 - 19.07.2001	Mischprobe 19.07.2001 - 20.07.2001	Mischprobe 20.07.2001 - 23.07.2001	Mischprobe 23.07.2001 - 24.07.2001	Mischprobe 24.07.2001 - 25.07.2001	Mittelwert	
<b>Datum der Probenahme</b>		02.06.2001	08.06.2001	17.05.2001	23.05.2001	29.05.2001	06.06.2001	13.06.2001	16.07.2001	17.07.2001	18.07.2001	19.07.2001	20.07.2001	23.07.2001	24.07.2001	25.07.2001	
<b>Datum der Probenextraktion</b>		07.06.2001	20.05.2001	24.05.2001	06.06.2001	13.06.2001	13.06.2001	13.06.2001	19.07.2001	19.07.2001	19.07.2001	24.07.2001	24.07.2001	24.07.2001	26.07.2001	26.07.2001	
<b>Datum der Messung</b>		07.06.2001	20.05.2001	24.05.2001	06.06.2001	13.06.2001	13.06.2001	13.06.2001	19.07.2001	19.07.2001	19.07.2001	24.07.2001	24.07.2001	24.07.2001	26.07.2001	26.07.2001	
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>																	
Amoxicillin		72	10	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ampicillin		99	138	1.180	58	54	30	116	80	167	488	457	50	52			
Benzylpenicillin		-	-	5	-	6	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	
Cloxacillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Dicloxacillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Flucloxacillin		-	-	42	-	-	-	-	-	-	-	-	29	-	-	-	
Methicillin		-	-	-	-	-	83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mezlocillin		15	-	239	9	32	-	-	-	10	-	257	16	14	-		
Nafcillin		-	-	18	-	23	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	
Oxacillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Phenoxymethylpenicillin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Piperacillin		115	70	865	128	41	30	19	24	20	9	2.070	93	86	-		
<b>Summe Penicilline</b>		<b>301</b>	<b>218</b>	<b>2.349</b>	<b>207</b>	<b>122</b>	<b>176</b>	<b>135</b>	<b>104</b>	<b>197</b>	<b>506</b>	<b>2.818</b>	<b>165</b>	<b>152</b>		<b>573</b>	
<b>Summe Makrolide</b>																	
Azithromycin		58	67	30	16	7	14	9	9	5	5	3	48	210			
Clarithromycin		-	604	570	161	64	238	1.650	793	729	857	407	855	1.170			
Clindamycin		806	1.920	1.210	251	108	448	2.410	1.930	1.570	1.320	1.570	1.770	1.120			
Erythromycin		-	7.110	2.210	1.860	1.210	1.870	217	293	1.700	4.690	3.130	617	5.240			
Roxithromycin		-	62	53	27	51	34	258	176	176	194	261	597	330			
<b>Summe Makrolide</b>		<b>864</b>	<b>9.763</b>	<b>4.073</b>	<b>2.315</b>	<b>1.441</b>	<b>2.591</b>	<b>4.549</b>	<b>3.160</b>	<b>3.580</b>	<b>7.066</b>	<b>5.371</b>	<b>3.887</b>	<b>8.070</b>			<b>4.364</b>
<b>Summe Tetracycline</b>																	
Spiramycin		-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tylosin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Vancomycin		-	865	1.660	462	675	559	677	256	1.580	1.580	1.080	336	548			<b>788</b>
<b>Summe Glykopeptide</b>																	
Trimethoprim		2.920	3.990	2.870	1.960	1.080	1.330	4.610	4.720	2.660	5.570	5.720	5.210	4.400			<b>3.603</b>
<b>Summe Nitroimidazole</b>																	
Sulfadimidin		-	-	121	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3			
Sulfamethoxazol		6.920	8.690	6.170	6.340	7.250	6.670	6.920	7.140	8.000	11.200	13.900	12.300	10.200			
<b>Summe Sulfonamide</b>		<b>6.920</b>	<b>8.690</b>	<b>6.291</b>	<b>6.340</b>	<b>7.250</b>	<b>6.670</b>	<b>6.920</b>	<b>7.140</b>	<b>8.000</b>	<b>11.200</b>	<b>13.905</b>	<b>12.303</b>	<b>10.200</b>			<b>8.602</b>
<b>Summe Fluorchinolone</b>																	
Ciprofloxacin		9.680	8.150	6.500	2.800	1.160	1.450	8.380	5.560	5.140	4.850	4.620	3.070	5.120			
Ofloxacin		11.700	7.910	6.320	3.530	1.930	2.300	9.210	8.540	9.790	6.660	8.130	5.360	6.130			
<b>Summe Fluorchinolone</b>		<b>20.780</b>	<b>16.060</b>	<b>12.820</b>	<b>6.330</b>	<b>2.990</b>	<b>3.750</b>	<b>17.690</b>	<b>14.100</b>	<b>14.930</b>	<b>11.510</b>	<b>12.750</b>	<b>8.450</b>	<b>11.250</b>			<b>11.793</b>
<b>Summe Chloramphenicol</b>																	
Chlortetracyclin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Doxycyclin		140	155	184	91	25	26	100	122	81	47	41	70	116			
Oxytetracyclin		97	-	286	-	-	-	27	-	-	-	10	-	-			
Tetracyclin		48	118	29	-	52	13	-	18	24	-	-	33	15			
<b>Summe Tetracycline</b>		<b>285</b>	<b>273</b>	<b>499</b>	<b>91</b>	<b>78</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>167</b>	<b>132</b>	<b>47</b>	<b>51</b>	<b>103</b>	<b>131</b>			<b>153</b>
<b>SUMME (µg/L)</b>																	
		<b>32,1</b>	<b>39,9</b>	<b>30,4</b>	<b>17,7</b>	<b>13,7</b>	<b>15,1</b>	<b>34,6</b>	<b>29,6</b>	<b>31,1</b>	<b>37,4</b>	<b>41,7</b>	<b>30,5</b>	<b>34,8</b>			<b>29,9</b>







## 7.39 Messwerte – Kläranlage Bonn Salierweg Ablauf in den Rhein 2. Teil

<b>KA Bonn Salierweg Ablauf in den Rhein</b>		20.05.2001 09.05.2001	24.05.2001 17.05.2001	29.05.2001 23.05.2001	06.06.2001 24.05.2001	18.06.2001 08.06.2001	21.06.2001 15.06.2001	24.06.2001 19.06.2001	27.06.2001 22.06.2001	30.06.2001 27.06.2001	26.06.2001 24.06.2001	27.06.2001 25.06.2001	30.06.2001 27.06.2001	Mittelwert
<b>Datum der Probenahme</b>		19.05.2001	24.05.2001	29.05.2001	06.06.2001	18.06.2001	21.06.2001	24.06.2001	27.06.2001	30.06.2001	26.06.2001	27.06.2001	30.06.2001	
<b>Datum der Probenextraktion</b>		09.05.2001	17.05.2001	23.05.2001	06.06.2001	18.06.2001	21.06.2001	24.06.2001	27.06.2001	30.06.2001	26.06.2001	27.06.2001	30.06.2001	
<b>Datum der Messung</b>		20.05.2001	24.05.2001	29.05.2001	06.06.2001	18.06.2001	21.06.2001	24.06.2001	27.06.2001	30.06.2001	26.06.2001	27.06.2001	30.06.2001	
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>														
Amoxicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluoroxacin	-	6	-	12	19	5	8	6	-	-	-	-	-	-
Methicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mezlocillin	7	22	-	21	53	39	42	19	15	14	12	6	8	11
Nafcillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	85	90	31	105	202	158	218	129	71	48	52	52	55	59
<b>Summe Penicilline</b>	<b>92</b>	<b>118</b>	<b>31</b>	<b>138</b>	<b>275</b>	<b>202</b>	<b>288</b>	<b>163</b>	<b>91</b>	<b>63</b>	<b>64</b>	<b>59</b>	<b>62</b>	<b>70</b>
Azithromycin	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Clarithromycin	12	11	5	14	4	6	6	7	7	8	8	7	9	9
Clindamycin	73	47	64	64	43	89	77	89	108	105	118	108	98	97
Erythromycin	78	52	36	76	17	33	20	31	35	48	50	44	59	56
Roxithromycin	7	6	3	7	3	3	3	5	6	8	9	7	5	6
<b>Summe Makrolide</b>	<b>171</b>	<b>117</b>	<b>128</b>	<b>163</b>	<b>87</b>	<b>86</b>	<b>93</b>	<b>119</b>	<b>137</b>	<b>169</b>	<b>184</b>	<b>166</b>	<b>171</b>	<b>169</b>
Spiramycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tylosin	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	9	22	3	16	5	8	4	6	6	8	8	5	5	4
Sulfadimidin	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfamethoxazol	148	133	160	288	193	90	185	268	367	399	464	434	275	254
<b>Summe Sulfonamide</b>	<b>148</b>	<b>135</b>	<b>160</b>	<b>288</b>	<b>193</b>	<b>90</b>	<b>185</b>	<b>268</b>	<b>367</b>	<b>399</b>	<b>464</b>	<b>434</b>	<b>275</b>	<b>254</b>
Ciprofloxacin	19	-	15	-	-	-	-	13	18	18	33	25	25	26
Ofloxacin	15	6	14	11	4	4	9	10	12	28	29	28	23	23
<b>Summe Fluorchinolone</b>	<b>34</b>	<b>6</b>	<b>28</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>23</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>62</b>	<b>53</b>	<b>48</b>	<b>49</b>
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxycyclin	-	-	-	-	-	-	11	-	-	12	-	-	28	-
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-
<b>Summe Tetracycline</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>11</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>12</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>40</b>	<b>4</b>
<b>SUMME (µg/L)</b>	<b>0,46</b>	<b>0,40</b>	<b>0,35</b>	<b>0,60</b>	<b>0,56</b>	<b>0,39</b>	<b>0,57</b>	<b>0,57</b>	<b>0,63</b>	<b>0,69</b>	<b>0,78</b>	<b>0,72</b>	<b>0,60</b>	<b>0,55</b>
														<b>0,56</b>



## 7.41 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 2. Teil

Diverse Kläranlagenabläufe in NRW	Mittelwert STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen						Mittelwert STUA Dusseldorf - KA Rheintal					
	STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen	STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen	STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen	STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen	STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen	Mittelwert STUA Hagen - KA Bleiche-Drolshagen	STUA Dusseldorf - KA Rheintal	STUA Dusseldorf - KA Rheintal	STUA Dusseldorf - KA Rheintal	STUA Dusseldorf - KA Rheintal	STUA Dusseldorf - KA Rheintal	Mittelwert STUA Dusseldorf - KA Rheintal
<b>Datum der Probenahme</b>	05.04.2001	02.05.2001	31.05.2001	27.06.2001	02.08.2001	02.08.2001	??.03.2001	08.05.2001	12.06.2001	09.08.2001	09.08.2001	
<b>Datum der Probekonzentration</b>	18.04.2001	20.05.2001	08.06.2001	19.07.2001	13.08.2001	13.08.2001	18.04.2001	25.05.2001	23.06.2001	19.07.2001	19.09.2001	
<b>Datum der Messung</b>	18.04.2001	20.05.2001	08.06.2001	19.07.2001	13.08.2001	13.08.2001	18.04.2001	25.05.2001	23.06.2001	19.07.2001	19.09.2001	
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>												
Amoxicillin	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flucoxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mezlocillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nafcillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Penicilline</b>	-	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Azithromycin	3	-	-	-	1	1	109	87	8	28	17	
Clarithromycin	2	-	1	4	-	-	67	74	4	9	9	
Clindamycin	8	1	3	3	11	11	81	23	92	76	26	
Erythromycin	447	73	134	340	362	362	1.090	1.370	839	809	246	
Roxithromycin	69	5	32	51	36	36	75	115	21	45	31	
<b>Summe Makrolide</b>	529	79	170	398	410	410	1.422	1.669	963	967	327	896
Spiramycin	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tylosin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	16	14	5	7	4	4	176	264	149	231	121	157
Sulfadimidin	-	-	-	-	-	-	2	3	-	2	-	-
Sulfamethoxazol	25	17	5	3	5	5	526	1.280	366	681	611	
<b>Summe Sulfonamide</b>	25	17	5	3	5	5	528	1.283	366	683	611	586
Ciprofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	3	4	12	-	-
Ofloxacin	4	-	-	2	-	-	13	30	8	16	9	
<b>Summe Fluorchinolone</b>	4	-	-	2	-	-	13	33	12	28	9	16
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxycyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>SUMME (µg/L)</b>	0,57	0,14	0,18	0,41	0,42	0,34	2,14	3,25	1,49	0,08	1,07	1,66



## 7.43 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 4. Teil

Diverse Kläranlagenabläufe in NRW	Mittelwert KA Vardingholt						Mittelwert KA Wessel					
	KA Rhede-Vardingholt	KA Rhede-Vardingholt	KA Rhede-Vardingholt	KA Rhede-Vardingholt	KA Rhede-Vardingholt	KA Rhede-Vardingholt	KA Wessel	KA Wessel	KA Wessel	KA Wessel	KA Wessel	KA Wessel
<b>Datum der Probenahme</b>	18.04.2001	13.05.2001	30.05.2001	13.06.2001	29.06.2001	03.08.2001	18.04.2001	13.05.2001	28.05.2001	06.06.2001	13.06.2001	29.06.2001
<b>Datum der Probenextraktion</b>	27.04.2001	25.05.2001	08.06.2001	23.06.2001	20.07.2001	13.08.2001	27.04.2001	25.05.2001	08.06.2001	23.06.2001	23.06.2001	20.07.2001
<b>Datum der Messung</b>	27.04.2001	25.05.2001	08.06.2001	23.06.2001	20.07.2001	13.08.2001	27.04.2001	25.05.2001	08.06.2001	23.06.2001	23.06.2001	20.07.2001
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>												
Amoxicillin	-	44	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin	-	-	-	23	-	-	-	-	-	-	-	-
Flucloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methicillin	-	-	-	14	-	-	-	16	18	22	-	-
Mezlocillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nafcillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	-
Piperacillin	-	-	-	20	-	-	-	17	-	-	-	-
<b>Summe Penicilline</b>	-	44	-	57	-	-	11	33	18	22	13	-
Asithromycin	3	7	-	15	-	1	16	14	17	12	1	-
Clarithromycin	37	-	-	21	-	95	26	16	16	22	-	52
Clindamycin	2	17	1	36	15	1	67	42	44	45	2	31
Erythromycin	64	86	271	142	271	79	484	285	287	192	146	744
Roxithromycin	-	32	-	25	18	-	38	18	27	18	3	87
<b>Summe Makrolide</b>	106	143	272	239	304	175	611	375	390	289	152	914
Spiramycin	-	3	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Tylosin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<b>Summe Tetracycline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Trimethoprim	10	5	4	90	19	3	34	33	13	25	2	11
Sulfadimidin	-	-	1	2	-	3	3	2	2	-	-	3
Sulfamethoxazol	5	5	3	407	23	8	345	416	434	365	-	382
<b>Summe Sulfonamide</b>	5	5	4	409	23	10	348	418	436	365	-	385
Ciprofloxacin	-	-	-	23	2	-	-	11	9	25	-	15
Ofloxacin	5	3	2	18	187	24	15	23	31	41	165	62
<b>Summe Fluorchinolone</b>	5	3	2	41	189	24	15	34	40	66	165	77
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
Doxycyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	19	-
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26	19	10
<b>SUMME (µg/L)</b>	0,13	0,20	0,28	0,84	0,55	0,23	1,02	0,89	0,90	0,79	0,35	1,41
												0,89

## 7.44 Messwerte – Diverse Kläranlagen (Abläufe) in NRW 5. Teil

Diverse Kläranlagenabläufe in NRW	STUA Aachen - KA Nörvenich		Mittelwert STUA Aachen - KA Nörvenich		STUA Lippstadt - KA Anröchte		Mittelwert STUA Lippstadt - KA Anröchte	
	Datum der Probenahme	Datum der Probekonzentration	Datum der Messung		Datum der Probenahme	Datum der Probekonzentration	Datum der Messung	
<b>ANTIBIOTIKUM [µg/l]</b>								
Anoxicillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Flucloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Methicillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Mezlocillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Nafcillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Penicilline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
Azithromycin	2	13	-	-	20	41	-	-
Clarithromycin	2	1	-	-	48	35	-	-
Clindamycin	75	53	-	-	15	21	-	-
Erythromycin	64	24	-	-	313	563	-	-
Roxithromycin	18	10	-	-	21	11	-	-
<b>Summe Makrolide</b>	160	101	-	-	417	696	-	-
Spiramycin	-	2	-	-	-	1	-	-
Tylosin	-	3	-	-	-	10	-	-
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	2	5	-	-	123	52	-	-
Sulfadimidin	-	13	-	-	-	1	-	-
Sulfamethoxazol	320	154	-	-	398	386	-	-
<b>Summe Sulfonamide</b>	320	167	-	-	398	387	-	-
Ciprofloxacin	-	3	-	-	27	19	-	-
Ofloxacin	-	4	-	-	3	3	-	-
<b>Summe Fluorchinolone</b>	-	7	-	-	30	21	-	-
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxycyclin	42	-	-	-	14	-	-	-
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>	42	-	-	-	14	-	-	-
<b>SUMME (µg/L)</b>	<b>0,52</b>	<b>0,28</b>	<b>0,52</b>	<b>0,40</b>	<b>0,98</b>	<b>1,17</b>	<b>0,98</b>	<b>1,07</b>

## 7.45 Messwerte – Oberflächengewässer RHEIN

<b>Oberflächengewässer RHEIN</b>	RHEIN Messstelle Bimmen (Niederrhein)	RHEIN Messstelle Bimmen (Niederrhein)	RHEIN Messstelle Bimmen (Niederrhein)	RHEIN Messstelle Bimmen (Niederrhein)	RHEIN Messstelle Bimmen (Niederrhein)	RHEIN Messstelle Bimmen (Niederrhein)	RHEIN bei Bad Honnef, Fluss- km 640,0	RHEIN in Köhr- Westhoven, Fluss-km 681	RHEIN in Köhr- Westhoven, Fluss-km 681	<b>Mittelwert</b>
<b>Datum der Probenahme</b>	27.10.2000	19.12.2000	02.2001	27.04.2001	13.06.2001	27.08.2001	25.07.2001	06.12.2001	10.12.2001	
<b>Datum der Probenextraktion</b>	06.11.2000	22.12.2000	06.03.2001	27.04.2001	23.06.2001	19.09.2001	26.07.2001	07.12.2001	11.12.2001	
<b>Datum der Messung</b>	09.11.2000	04.01.2001	06.03.2001	27.04.2001	23.06.2001	19.09.2001	26.07.2001	08.12.2001	12.12.2001	
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>										
Amoxicillin	-	-	-	-	10	-	-	6	-	
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Flucloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Methicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mezlocillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nafcillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Piperacillin	-	-	-	-	-	-	-	5	-	
<b>Summe Penicilline</b>	-	-	-	-	10	-	9	11	-	<b>3</b>
Azithromycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Clarithromycin	3	2	-	-	-	4	-	-	-	
Clindamycin	2	4	1	5	3	7	4	6	4	
Erythromycin	8	3	1	2	3	17	3	5	2	
Roxithromycin	3	12	5	26	15	76	24	41	30	
<b>Summe Makrolide</b>	15	24	9	39	22	115	28	60	38	<b>37</b>
Spiramycin	-	0	-	-	-	1	-	-	-	
Tylosin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Vancocycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Trimethoprim	2	12	2	7	4	25	2	5	6	<b>7</b>
Sulfamidin	-	-	-	145	2	-	-	2	-	
Sulfamethoxazol	31	59	33	41	23	106	38	43	52	
<b>Summe Sulfonamide</b>	31	59	33	186	24	106	40	45	52	<b>56</b>
Ciprofloxacin	-	6	-	-	-	-	-	-	-	
Ofloxacin	1	8	-	-	-	5	1	-	-	
<b>Summe Fluorchinolone</b>	1	15	-	-	-	5	1	-	-	<b>2</b>
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Doxycyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Summe Tetracycline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>-</b>
<b>SUMME (µg/L)</b>	<b>0,049</b>	<b>0,111</b>	<b>0,044</b>	<b>0,232</b>	<b>0,060</b>	<b>0,079</b>	<b>0,074</b>	<b>0,121</b>	<b>0,096</b>	<b>0,105</b>



## 7.47 Messwerte – Diverse Oberflächengewässer in NRW

<b>Oberflächenwässer NRW: Sieg, Wupper, Erf, Agger, Rotbach</b>	SIEG bei Hennef	WUPPER bei Rheindorf	ERFT bei Erfstadt	ERFT bei Erfstadt	AGGER bei Troisdorf	AGGER bei Troisdorf	ROTACH bei Erfstadt	ROTACH bei Erfstadt	Mittelwert
<b>Datum der Probenahme</b>	06.12.2001	06.12.2001	06.12.2001	06.12.2001	06.12.2001	06.12.2001	06.12.2001	06.12.2001	
<b>Datum der Probentextraktion</b>	11.12.2001	11.12.2001	11.12.2001	11.12.2001	11.12.2001	11.12.2001	11.12.2001	11.12.2001	
<b>Datum der Messung</b>	12.12.2001	12.12.2001	12.12.2001	12.12.2001	12.12.2001	12.12.2001	12.12.2001	12.12.2001	
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>									
Amoxicillin	6	6	-	-	-	-	-	-	
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Flucloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Methicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nafcillin	-	5	-	-	-	-	-	-	
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Piperacillin	6	5	-	-	-	-	-	-	
<b>Summe Penicilline</b>	12	16	-	-	-	-	-	-	3
Azithromycin	-	1	2	-	-	-	-	-	
Clarithromycin	1	7	10	6	-	-	-	-	
Clindamycin	3	8	7	4	2	2	8	2	
Erythromycin	13	75	60	48	19	21	78	63	
Roxithromycin	2	11	11	2	3	-	5	-	
<b>Summe Makrolide</b>	19	102	90	56	49	24	96	68	57
Spiramycin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tylosin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Trimethoprim	4	19	6	6	5	6	2	-	7
Sulfadimidin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sulfamethoxazol	17	51	50	62	24	36	29	41	
<b>Summe Sulfonamide</b>	17	51	50	62	24	36	29	41	41
Ciprofloxacin	-	5	-	-	-	-	-	-	
Ofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Summe Fluorchinolone</b>	-	5	-	-	-	-	-	-	1
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Doxycyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	12	-	
<b>Summe Tetracycline</b>	-	-	-	-	-	-	12	-	1
<b>SUMME (µg/L)</b>	0,052	0,193	0,146	0,124	0,078	0,066	0,234	0,185	0,047





**7.50 Messwerte – Stauwasser zur Trinkwassergewinnung (Div. Probenahmestellen) 2. Teil**

<b>Stauwasser zur Trinkwassergewinnung (Div. Probenahmestellen)</b>		EP 3	EP 4	EP 4	EP 4	EP 4	EP 4 Mittelwert							
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>		16.11.2000	23.11.2000	30.11.2000	07.12.2000	13.12.2000	18.12.2000	18.12.2000	03.01.2001	16.11.2000	20.11.2000	20.11.2000		
<b>Datum der Probenahme</b>		16.11.2000	23.11.2000	30.11.2000	07.12.2000	13.12.2000	18.12.2000	18.12.2000	03.01.2001	16.11.2000	20.11.2000	20.11.2000		
<b>Datum der Probenextraktion</b>		19.11.2000	24.11.2000	04.12.2000	11.12.2000	18.12.2000	18.12.2000	03.01.2001						
<b>Datum der Messung</b>		19.11.2000	29.11.2000	04.12.2000	12.12.2000	19.12.2000	19.12.2000	03.01.2001						
<b>Amoxicillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ampicillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Benzylpenicillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Cloxacillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Dicloxacillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Flucloxacillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Methicillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Mezlocillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nafcillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Oxacillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Phenoxymethylpenicillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Piperacillin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Penicilline</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Azithromycin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Clarithromycin</b>		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Clindamycin</b>		-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Erythromycin</b>		3	2	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Roxithromycin</b>		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Makrolide</b>		6	2	4	2	2	-	2	2	-	-	-	-	-
<b>Spiramycin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tylosin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vancomycin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Trimethoprim</b>		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sulfadimidin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sulfamethoxazol</b>		7	6	7	7	7	8	8	6	-	-	-	-	-
<b>Summe Sulfonamide</b>		7	6	7	7	7	8	8	6	-	-	-	-	1
<b>Ciprofloxacin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ofloxacin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Fluorchinolone</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Chlortetracyclin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Doxycyclin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Oxytetracyclin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tetracyclin</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>SUMME (µg/L)</b>		0,016	0,008	0,011	0,009	0,008	0,007	0,010	0,007	0,002	-	-	-	0,001

## 7.51 Messwerte – Rohwässer mit Oberflächenwasserbeeinflussung

<b>Rohwässer mit Oberflächenwasserbeeinflussung</b>	Niederkassel Brunnen 1	Niederkassel Brunnen 1	Niederkassel Brunnen 1	Niederkassel Pegel 11	Bad Honnef AG Brunnen 2	Bad Honnef AG Brunnen 2	Bad Honnef AG Brunnen 2	Sindig Reinwasser nach Entsäuerung vor Chlorung	Brunnenwasser Lock (ohne Beeinflussung) als VERGLEICH
<b>Datum der Probenahme</b>	21.11.2000	04.12.2000	20.03.2001	20.03.2001	28.03.2001	05.06.2001	25.07.2001	13.02.2001	04.03.2001
<b>Datum der Probenextraktion</b>	23.11.2000	06.12.2000	21.03.2001	21.03.2001	29.03.2001	06.06.2001	26.07.2001	15.02.2001	06.03.2001
<b>Datum der Messung</b>	23.11.2000	05.12.2000	21.03.2001	21.03.2001	29.03.2001	06.06.2001	26.07.2001	15.02.2001	06.03.2001
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>									
Amoxicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flucoxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mexicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nafcillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Penicilline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Azithromycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clarithromycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clindamycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erythromycin	23	-	-	-	-	-	-	-	-
Roxithromycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Makrolide</b>	23	-	-	-	-	-	-	-	-
Spiramycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tylosin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfadimidin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfamethoxazol	6	11	11	12	25	8	14	7	-
<b>Summe Sulfonamide</b>	6	11	11	12	25	8	14	7	-
Ciprofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Fluorchinolone</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxycyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxytetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>SUMME (µg/L)</b>	0,03	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	-

## 7.52 Messwerte – Diverse Proben

<b>Diverse Proben</b>	KA Eifel 1/H Ablauf	KA Eifel 1/H Ablauf	KA Eifel 2/M Ablauf	WW rechtsrheinisch Misch- Reinwasser	WW N Br. 2 (WO9885)	WW S Br. 2 (Uferfiltrat/Grund wasser)
<b>Datum der Probenahme</b>	26.09.2000	17.12.2000	21.11.2000	28.03.2001	21.11.2000	05.06.2001
<b>Datum der Probenextraktion</b>	27.09.200	18.12.2000	23.11.2000	29.03.2001	23.11.2000	06.06.2001
<b>Datum der Messung</b>	27.09.200	18.12.2000	23.11.2000	29.03.2001	23.11.2000	06.06.2001
<b>ANTIBIOTIKUM [ng/l]</b>						
Amoxicillin	-	14	5	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-
Benzylpenicillin	-	-	-	-	-	-
Cloxacillin	-	-	-	-	-	-
Dicloxacillin	-	-	-	-	-	-
Flucloxacillin	-	-	-	-	-	-
Methicillin	-	-	-	-	-	-
Mezlocillin	-	-	-	-	-	-
Nafcillin	-	-	-	-	-	-
Oxacillin	-	-	-	-	-	-
Phenoxymethylpenicillin	-	6	-	-	-	-
Piperacillin	-	-	-	-	-	-
<b>Summe Penicilline</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Azithromycin	11	-	74	-	-	-
Clarithromycin	7	2	9	-	-	-
Clindamycin	2	10	14	-	-	-
Erythromycin	28	311	251	-	-	-
Roxithromycin	10	58	91	-	-	-
<b>Summe Makrolide</b>	<b>58</b>	<b>381</b>	<b>439</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Spiramycin	4	-	41	-	-	-
Tylosin	7	-	-	-	-	-
Vancomycin	-	2	-	-	-	-
Trimethoprim	4	3	139	-	-	-
Sulfadimidin	3	2	4	-	-	-
Sulfamethoxazol	11	354	843	-	3	8
<b>Summe Sulfonamide</b>	<b>14</b>	<b>356</b>	<b>847</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
Ciprofloxacin	20	21	6	-	-	-
Ofloxacin	14	5	73	-	-	-
<b>Summe Fluorchinolone</b>	<b>34</b>	<b>26</b>	<b>79</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Chlortetracyclin	-	-	-	-	-	-
Doxycyclin	14	-	33	-	-	-
Oxytetracyclin	12	-	-	-	-	-
Tetracyclin	12	-	19	-	-	-
<b>Summe Tetracycline</b>	<b>38</b>	<b>-</b>	<b>52</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>SUMME (µg/L)</b>	<b>0,16</b>	<b>0,79</b>	<b>1,60</b>	<b>-</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>

