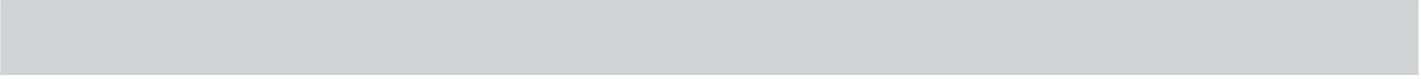




Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt – Literaturstudie

LANUV-Fachbericht 2



Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt

Literaturstudie

Fachbericht 2

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen

Recklinghausen 2007

IMPRESSUM

- Herausgeber: Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes NordrheinWestfalen
Schwannstraße 3, 40476 Düsseldorf

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NordrheinWestfalen (LANUV NRW)
Leibnizstraße 10, 45659 Recklinghausen
Telefon (0 23 61) 30 50
Telefax (0 23 61) 305 3215
E-Mail: poststelle@lanuv.nrw.de
- Auftragnehmer: Universität Duisburg-Essen, Fachbereich Chemie – Biofilm Centre –
Aquatische Mikrobiologie, Duisburg
IWW RheinischWestfälisches Institut für Wasserforschung gemeinnützige GmbH,
Mülheim a.d. Ruhr
- Projektleitung: Dr. Annegret Hembrock-Heger, LANUV NRW
- Projektleitung des Auftragnehmers: Herr Dr. Axel Bergmann
IWW RheinischWestfälisches Institut für Wasserforschung gGmbH, Mülheim a.d. Ruhr
- ISSN: 1864-3930 LANUV-Fachberichte
- Projektförderung: Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, Schwannstraße 3, 40476 Düsseldorf

Informationsdienste: Informationen und Daten aus NRW zu Natur, Umwelt und Verbraucherschutz unter

- www.lanuv.nrw.de
- Aktuelle Luftqualitätswerte zusätzlich im
- Telefonansagedienst (02 01) 1 97 00
 - WDR-Videotext Tafeln 177 bis 179

Bereitschaftsdienst: Nachrichtenbereitschaftszentrale des LANUV NRW
(24-Std.-Dienst): Telefon (02 01) 71 44 88

Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur unter Quellenangaben und Überlassung von Belegexemplaren nach vorheriger Zustimmung des Herausgebers gestattet.
Die Verwendung für Werbezwecke ist grundsätzlich untersagt.

INHALT

IMPRESSUM	2
INHALT	3
ZUSAMMENFASSUNG	9
A Ziele	9
B Bewertung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen.....	9
B.1 Verkaufsmenge	10
B.2 Umweltkonzentrationen und Umweltgehalte	11
B.3 Umweltwirkungen.....	12
B.4 Umweltverhalten	12
B.5 Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen in Pflanzen und phytotoxische Wirkungen	13
B.6 Fazit und Forschungsdefizite	14
C Verhalten und Wirkungen der potenziell umweltrelevanten Stoffe.....	17
C.1 Humanarzneistoffe	17
C.2 Veterinärarzneistoffe	18
D Maßnahmen.....	19
D.1 Abwasserbehandlung	19
D.2 Trinkwasseraufbereitung.....	21
E Expositionsabschätzung am Beispiel der Ruhr.....	22
E.1 Expositionsabschätzung	22
E.2 Vergleich der PEC- und MEC-Werte der Ruhr	23
E.3 Ökotoxikologische Bewertung.....	24
1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	25
2 ZIELSETZUNG	29
3 METHODIK	31
3.1 Literaturrecherche	31
3.2 Erfassung abgeschlossener und laufender Forschungsprojekte	32
4 STAND DER FORSCHUNG	35
5 BEWERTUNG DER UMWELTRELEVANZ VON ARZNEISTOFFEN	37
5.1 Relevanz aufgrund der Eintragsmenge in die Umwelt	37
5.1.1 Verbrauchsmengen.....	39
5.1.1.1 Humanarzneimittel	39
5.1.1.2 Veterinärarzneimittel	40
5.1.2 Abbau im Organismus	42
5.1.3 Konzentrationen im Kläranlagenzu- und -ablauf.....	43
5.1.4 Konzentrationen in Oberflächengewässern	44

5.1.5	Konzentrationen im Grundwasser.....	46
5.1.6	Konzentrationen im Trinkwasser.....	47
5.1.7	Konzentrationen in Klärschlämmen	48
5.1.8	Konzentrationen in Wirtschaftsdüngern	49
5.1.9	Gehalte in Böden	50
5.2	Relevanz aufgrund der Wirkung in der Umwelt.....	50
5.2.1	Ökotoxikologische Kenngrößen	50
5.3	Relevanz aufgrund des Verhaltens in der Umwelt.....	54
5.3.1	Biologische Abbaubarkeit	54
5.3.2	Physikalisch-chemische Kenndaten	56
5.4	Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen in Pflanzen und phytotoxische Wirkungen.....	57
5.4.1	Aufnahme in Pflanzen.....	58
5.4.1.1	Aufnahme aus Nährmedien	58
5.4.1.2	Aufnahme aus Böden.....	60
5.4.2	Phytotoxizität.....	61
5.5	Fazit und Forschungsbedarf.....	63
6	VERHALTEN UND WIRKUNGEN DER POTENZIELL UMWELTRELEVANTEN STOFFE.....	69
6.1	Humanarzneimittelwirkstoffe	69
6.1.1	Carbamazepin.....	69
6.1.1.1	Charakterisierung.....	69
6.1.1.2	Metabolismus	69
6.1.1.3	Vorkommen	70
6.1.1.4	Umweltverhalten.....	70
6.1.1.5	Umweltwirkungen.....	71
6.1.1.6	Fazit und Forschungsbedarf	72
6.1.2	Sulfamethoxazol.....	73
6.1.2.1	Charakterisierung.....	73
6.1.2.2	Metabolismus	73
6.1.2.3	Vorkommen	73
6.1.2.4	Umweltverhalten.....	74
6.1.2.5	Umweltwirkungen.....	74
6.1.2.6	Fazit und Forschungsbedarf	75
6.1.3	Diclofenac	75
6.1.3.1	Charakterisierung.....	75
6.1.3.2	Metabolismus	75
6.1.3.3	Vorkommen	76
6.1.3.4	Umweltverhalten.....	76
6.1.3.5	Umweltwirkungen.....	76
6.1.3.6	Fazit und Forschungsbedarf	77
6.1.4	Bezafibrat.....	78
6.1.4.1	Charakterisierung.....	78
6.1.4.2	Metabolismus	78
6.1.4.3	Vorkommen	78
6.1.4.4	Umweltverhalten.....	79
6.1.4.5	Umweltwirkungen.....	79
6.1.4.6	Fazit und Forschungsbedarf	79
6.1.5	Ibuprofen	79
6.1.5.1	Charakterisierung.....	79
6.1.5.2	Metabolismus	80
6.1.5.3	Vorkommen	80
6.1.5.4	Umweltverhalten.....	80
6.1.5.5	Umweltwirkungen.....	80

6.1.5.6	Fazit und Forschungsbedarf	81
6.1.6	Erythromycin	82
6.1.6.1	Charakterisierung	82
6.1.6.2	Metabolismus	82
6.1.6.3	Vorkommen	82
6.1.6.4	Umweltverhalten.....	82
6.1.6.5	Umweltwirkungen	83
6.1.6.6	Fazit und Forschungsbedarf	83
6.1.7	Phenazon	84
6.1.7.1	Charakterisierung	84
6.1.7.2	Metabolismus	84
6.1.7.3	Vorkommen	84
6.1.7.4	Umweltverhalten.....	85
6.1.7.5	Umweltwirkungen	85
6.1.7.6	Fazit und Forschungsbedarf	85
6.1.8	Propyphenazon	85
6.1.8.1	Charakterisierung	85
6.1.8.2	Metabolismus	86
6.1.8.3	Vorkommen	86
6.1.8.4	Umweltverhalten.....	86
6.1.8.5	Umweltwirkungen	86
6.1.8.6	Fazit und Forschungsbedarf	87
6.1.9	Trimethoprim	87
6.1.9.1	Charakterisierung	87
6.1.9.2	Metabolismus	87
6.1.9.3	Vorkommen	87
6.1.9.4	Umweltverhalten.....	88
6.1.9.5	Umweltwirkungen	88
6.1.9.6	Fazit und Forschungsbedarf	89
6.1.10	Atenolol	89
6.1.10.1	Charakterisierung	89
6.1.10.2	Metabolismus	89
6.1.10.3	Vorkommen	90
6.1.10.4	Umweltverhalten.....	90
6.1.10.5	Umweltwirkungen	90
6.1.10.6	Fazit und Forschungsbedarf	90
6.1.11	Clofibrinsäure	90
6.1.11.1	Charakterisierung	90
6.1.11.2	Metabolismus	91
6.1.11.3	Vorkommen	91
6.1.11.4	Umweltverhalten.....	91
6.1.11.5	Umweltwirkungen	92
6.1.11.6	Fazit und Forschungsbedarf	92
6.1.12	Indometacin.....	93
6.1.12.1	Charakterisierung	93
6.1.12.2	Metabolismus	93
6.1.12.3	Vorkommen	93
6.1.12.4	Umweltverhalten.....	94
6.1.12.5	Umweltwirkungen	94
6.1.12.6	Fazit und Forschungsbedarf	94
6.1.13	Clarithromycin	94
6.1.13.1	Charakterisierung	94
6.1.13.2	Metabolismus	95
6.1.13.3	Vorkommen	95
6.1.13.4	Umweltverhalten.....	95
6.1.13.5	Umweltwirkungen	95
6.1.13.6	Fazit und Forschungsbedarf	96
6.1.14	Acetylsalicylsäure.....	96
6.1.14.1	Charakterisierung	96
6.1.14.2	Metabolismus	97

6.1.14.3	Vorkommen	97
6.1.14.4	Umweltverhalten.....	97
6.1.14.5	Umweltwirkungen	97
6.1.14.6	Fazit und Forschungsbedarf	98
6.1.15	Fenofibrat/Fenofibrinsäure	98
6.1.15.1	Charakterisierung	98
6.1.15.2	Metabolismus	99
6.1.15.3	Vorkommen	99
6.1.15.4	Umweltverhalten.....	99
6.1.15.5	Umweltwirkungen	100
6.1.15.6	Fazit und Forschungsbedarf	100
6.1.16	Metoprolol	100
6.1.16.1	Charakterisierung	100
6.1.16.2	Metabolismus	100
6.1.16.3	Vorkommen	101
6.1.16.4	Umweltverhalten.....	101
6.1.16.5	Umweltwirkungen	101
6.1.16.6	Fazit und Forschungsbedarf	102
6.1.17	Paracetamol	102
6.1.17.1	Charakterisierung	102
6.1.17.2	Metabolismus	102
6.1.17.3	Vorkommen	103
6.1.17.4	Umweltverhalten.....	103
6.1.17.5	Umweltwirkungen	103
6.1.17.6	Fazit und Forschungsbedarf	104
6.1.18	Ranitidin	104
6.1.18.1	Charakterisierung	104
6.1.18.2	Metabolismus	104
6.1.18.3	Vorkommen	105
6.1.18.4	Umweltverhalten.....	105
6.1.18.5	Umweltwirkungen	105
6.1.18.6	Fazit und Forschungsbedarf	105
6.1.19	Sotalol	105
6.1.19.1	Charakterisierung	105
6.1.19.2	Metabolismus	106
6.1.19.3	Vorkommen	106
6.1.19.4	Umweltverhalten.....	106
6.1.19.5	Umweltwirkungen	106
6.1.19.6	Fazit und Forschungsbedarf	106
6.1.20	Theophyllin	107
6.1.20.1	Charakterisierung	107
6.1.20.2	Metabolismus	107
6.1.20.3	Vorkommen	107
6.1.20.4	Umweltverhalten.....	107
6.1.20.5	Umweltwirkungen	107
6.1.20.6	Fazit und Forschungsbedarf	108
6.1.21	Ciprofloxacin	108
6.1.21.1	Charakterisierung	108
6.1.21.2	Metabolismus	108
6.1.21.3	Vorkommen	108
6.1.21.4	Umweltverhalten.....	109
6.1.21.5	Umweltwirkungen	109
6.1.21.6	Fazit und Forschungsbedarf	110
6.1.22	Wirkstoffgruppe Hormone	110
6.1.22.1	Charakterisierung	110
6.1.22.2	Metabolismus	110
6.1.22.3	Vorkommen	111
6.1.22.4	Umweltverhalten.....	111
6.1.22.5	Umweltwirkungen	112
6.1.22.6	Fazit und Forschungsbedarf	113

6.1.23	Wirkstoffgruppe Röntgenkontrastmittel.....	113
6.1.23.1	Charakterisierung.....	113
6.1.23.2	Metabolismus.....	114
6.1.23.3	Vorkommen.....	114
6.1.23.4	Umweltverhalten.....	115
6.1.23.5	Umweltwirkungen.....	115
6.1.23.6	Fazit und Forschungsbedarf.....	116
6.1.24	Wirkstoffgruppe Zytostatika.....	116
6.1.24.1	Charakterisierung.....	116
6.1.24.2	Metabolismus.....	117
6.1.24.3	Vorkommen.....	117
6.1.24.4	Umweltverhalten.....	118
6.1.24.5	Umweltwirkungen.....	118
6.1.24.6	Fazit und Forschungsbedarf.....	119
6.2	Veterinärarzneimittelwirkstoffe.....	119
6.2.1	Wirkstoffgruppe Tetracycline.....	120
6.2.1.1	Tetracycline gesamt.....	120
6.2.1.2	Oxytetracyclin.....	122
6.2.1.3	Chlortetracyclin.....	126
6.2.1.4	Tetracyclin.....	129
6.2.2	Wirkstoffgruppe Sulfonamide.....	131
6.2.2.1	Sulfonamide gesamt.....	131
6.2.2.2	Sulfadimidin (Sulfamethazin).....	133
6.2.2.3	Sulfadiazin.....	135
6.2.2.4	Trimethoprim.....	138
6.2.3	Wirkstoffgruppe Aminoglycoside.....	139
6.2.3.1	Charakterisierung.....	139
6.2.3.2	Metabolismus.....	139
6.2.3.3	Vorkommen.....	139
6.2.3.4	Umweltverhalten.....	140
6.2.3.5	Umweltwirkungen.....	140
6.2.3.6	Fazit und Forschungsbedarf.....	141
6.2.4	Ivermectin.....	141
6.2.4.1	Charakterisierung.....	141
6.2.4.2	Metabolismus.....	142
6.2.4.3	Vorkommen.....	142
6.2.4.4	Umweltverhalten.....	142
6.2.4.5	Umweltwirkungen.....	143
6.2.4.6	Fazit und Forschungsbedarf.....	144
6.3	Bewertung von Metaboliten und Stoffgemischen von Arzneimittelwirkstoffen.....	144
6.3.1	Metabolite.....	144
6.3.2	Stoffgemische.....	147
6.4	Fazit und Forschungsbedarf.....	148
6.4.1	Humanarzneimittel.....	148
6.4.2	Veterinärarzneimittel.....	150
6.4.3	Metabolite und Stoffgemische von Arzneimittelwirkstoffen.....	151
7	GEFÄHRDUNGSPOTENZIALE UND MAßNAHMEN.....	153
7.1	Abwasserbehandlung.....	153
7.1.1	Biologische Abwasserbehandlungsverfahren.....	153
7.1.1.1	Konventionelle Kläranlagen.....	153
7.1.1.2	Membranbelebungsanlagen.....	162
7.1.2	Physikalisch-chemische Behandlungsverfahren.....	164
7.1.2.1	Ozonung.....	165
7.1.2.2	AOP-Verfahren (Advanced Oxidation Processes).....	169

7.1.2.3	Aktivkohle	171
7.1.2.4	Verrieselung von geklärtem Abwasser	173
7.1.3	Zusammenfassung.....	174
7.2	Trinkwasseraufbereitung	176
7.2.1	Uferfiltration und Grundwasseranreicherung	176
7.2.2	Koagulation/Flockung	180
7.2.3	Oxidierende Verfahren	182
7.2.3.1	Ozon	183
7.2.3.2	AOP-Verfahren.....	184
7.2.3.3	Chlordioxid	188
7.2.3.4	Chlor.....	188
7.2.3.5	UV	190
7.2.4	Membranverfahren.....	191
7.2.4.1	Ultrafiltration	192
7.2.4.2	Nanofiltration	194
7.2.4.3	Umkehrosiose	195
7.2.5	Aktivkohle.....	196
7.2.6	Vergleich der Aufbereitungsverfahren	197
7.3	In Kapiteln 7.1 und 7.2 verwendete Literatur.....	199
7.4	Gefährdungspotenziale durch Eintrag von Arzneimitteln durch Wirtschaftsdünger und Maßnahmen.....	204
8	EXPOSITONSABSCHÄTZUNG AM BEISPIEL DER RUHR	207
8.1	Einzugsgebiet der Ruhr	207
8.2	Expositionsabschätzung.....	208
8.3	Vergleich der PEC- und MEC-Werte der Ruhr.....	219
8.4	Ökotoxikologische Bewertung	221
9	RECHTSGRUNDLAGEN.....	223
9.1	Rahmengesetzgebung der EU	223
9.2	Gesetzgebungsverfahren in Deutschland	223
9.3	Risikoanalyse für Arzneiwirkstoffe.....	223
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	225
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	281
11	DANKSAGUNG	283

Die im Text erwähnten **Anhänge** sind in der Druckfassung dieses Fachberichtes nicht enthalten. Sie können über die Startseite des Fachberichtes 2 im Internet (www.lanuv.nrw.de > Publikationen > Publikationsreihen) gelesen und geladen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

A Ziele

Es war das Ziel der vorliegenden Studie, den aktuellen Kenntnistand aus der Vielzahl von Literaturquellen zusammenzuführen und so das Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt zu erfassen und zu bewerten. Es sollten die Eintragsmengen, das Verhalten (Abbau, Sorption, Verlagerung) und die Toxizität von Arzneistoffen in der Umwelt umfassend dargestellt und sich daraus ergebende Kenntnisdefizite aufgezeigt sowie zukünftiger Forschungsbedarf formuliert werden. Insbesondere war abzuschätzen, welche Arzneistoffe aufgrund ihrer Menge und ihrer Wirksamkeit sowie ihres Verhaltens in der Umwelt eine hohe **Umweltrelevanz** besitzen.

Die Arbeiten gliederten sich in drei Themenschwerpunkte:

1. Abschätzung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen aufgrund ihrer Eintragsmengen in die Umwelt und ihrer hochgradigen Wirksamkeit auf Lebewesen.
2. Charakterisierung des Abbau-, Sorptions und Verlagerungsverhaltens (u. a. Eintrag ins Grundwasser, Transfer Boden – Pflanze) der unter 1. als relevant klassifizierten Arzneistoffe in Gewässern und Böden und der Wirkungen dieser Arzneistoffe auf Organismen in Gewässern und Böden sowie auf Pflanzen.
3. Aufzeigen von Gefährdungspotenzialen für die Gewässer- und Bodenqualität durch Arzneistoffe und Erarbeitung eines Maßnahmenkataloges zur Verminderung des Eintrages von Arzneistoffen in die Umwelt.

B Bewertung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen

In Deutschland waren in den vergangenen Jahren etwa 2.700 Wirkstoffe in der Humanmedizin zugelassen. Viele der in großen Mengen verschriebenen Stoffe werden seit Beginn der neunziger Jahre regelmäßig in Abwässern, Oberflächengewässern oder, bei Veterinärarzneimitteln, in Wirtschaftsdüngern und Bodenproben nachgewiesen. Die Identifizierung der potenziell umweltrelevanten Wirkstoffe stützte sich auf

- a) die Eintragsmengen bzw. die gemessenen Konzentrationen und Gehalte in den Umweltmedien,
- b) die Wirkungen der Stoffe auf Organismen und
- c) das Umweltverhalten, insbesondere das Abbau- und Verlagerungsverhalten in den Umweltmedien.

Dabei wurden für die Ersteinschätzung der Umweltrelevanz folgende Kriterien gewählt:

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

B.1 Verkaufsmenge

Die Verbrauchsmengen der in Deutschland in der Humanmedizin eingesetzten Arzneistoffe wurden erstmals umfassend im Rahmen des Forschungsvorhabens "Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG" erhoben. Diese vom Umweltbundesamt veröffentlichten Mengendaten beruhen auf Verkaufszahlen der Firma Intercontinental Marketing Services Health AG (IMS HEALTH AG 2002) und auf Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) (HUSCHEK & KRENGEL 2003) zu den Verschreibungen. Von insgesamt 2.754 im Jahre 1999 ausgewiesenen Arzneistoffen wurden insgesamt 66 Wirkstoffe in einer Menge von mehr als 10.000 kg/a verkauft.

Als Auswahlkriterium für die potenziell umweltrelevanten Veterinärarzneistoffe wurden die in der Studie von WINCKLER & GRAFE (2000) ermittelten Absatzmengen herangezogen und als Schwellenwert eine Grenze von 1.000 kg/Jahr (Region Weser-Ems) festgelegt. Danach sind insgesamt zehn Veterinärarzneistoffe aufgrund ihrer verwendeten Menge als potenziell umweltrelevant zu betrachten.

B.2 Umweltkonzentrationen und Umweltgehalte

In Deutschland wurden insgesamt 56 Human- und elf Veterinärarzneistoffe in **Oberflächengewässern** nachgewiesen. In Anlehnung an die Richtlinie der EMEA zur Risikoanalyse von Humanarzneimitteln (EMEA 2005) wurden die Human- und Veterinärarzneistoffe als potenziell umweltrelevant eingestuft, die regelmäßig mit Werten über 0,01 µg/l in Oberflächengewässern beobachtet werden. Dieses Kriterium wurde von 39 Human- und vier Veterinärarzneistoffen erfüllt.

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

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

In Wirtschaftsdüngern wurden ausnahmslos Veterinärarzneimittel beobachtet. Über die Verwendung als Dünger oder über die Weidewirtschaft können die Stoffe in Böden und je nach Verhalten auch bis in das Grundwasser gelangen. Da dies für Veterinärarzneimittel der wichtigste Eintragspfad in die Umwelt ist, wurden durch die EMEA (EMEA 1998) Schwellenwerte festgelegt, bei deren Überschreitung eine potenzielle Umweltrelevanz der betrachteten Wirkstoffe zu erwarten ist und weitere ökotoxikologische Untersuchungen erforderlich machen. Diese Schwellenwerte liegen für Rückstände von Veterinärarzneimitteln in Wirtschaftsdüngern bei $\geq 100 \mu\text{g/kg}$ und wurden im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung zur Identifizierung potenziell umweltrelevanter Veterinärarzneimittel herangezogen.¹ In Wirtschaftsdüngern wurden bisher zehn Veterinärarzneistoffe mit Gehalten von $> 100 \mu\text{g/kg}$ nachgewiesen. Es handelt sich vor allem um Antibiotika aus der Stoffgruppe der Sulfonamide und Tetracycline. Auffällig ist das Antiparasitikum Ivermectin, das zwar in vergleichsweise geringen Mengen eingesetzt wird, aber trotzdem mehrfach in Wirtschaftsdüngern nachgewiesen wurde.

Über die Aufbringung von Klärschlämmen oder Wirtschaftsdüngern können Arzneiwirkstoffe schließlich in **Böden** gelangen. Je nachdem welche Sorptionseigenschaften diese Stoffe ha-

¹ Die Vorgaben der Phase I der EMEA-Richtlinie EMEA/CVMP/055/96-FINAL (EMEA 1998) wurden mittlerweile ersetzt durch die der Richtlinie CVMP/VICH/592/98-FINAL (EMEA 2000), die keine entsprechenden Schwellenwerte für Rückstände von Veterinärarzneimitteln in Wirtschaftsdüngern und frischem Dung mehr enthält.

ben, können sie sich in Oberböden anreichern oder aber in tiefere Bodenhorizonte und bis in das Grundwasser vordringen. Als einziger Wirkstoff wurde Tetracyclin als potenziell umweltrelevant eingestuft, das mehrfach in Gehalten über 100 µg/kg nachgewiesen wurde. Die Stoffgruppe der Sulfonamide wurde ebenfalls in dieser Größenordnung beobachtet, allerdings lagen die Gehalte der Einzelstoffe deutlich unter 100 µg/kg.

B.3 Umweltwirkungen

Neben den Umweltkonzentrationen ist für die Ersteinschätzung der Umweltrelevanz auch die Wirkung der Arzneistoffe auf Organismen von großer Bedeutung. Das potenzielle Umweltrisiko wurde aus dem Vergleich von Exposition und Wirkung abgeleitet.² In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich auf bereits erhobene Daten zurückgegriffen. Um eine Risikoabschätzung vornehmen zu können, wurden die Effektkonzentrationen des empfindlichsten Testorganismus zum gemessenen Konzentrationsbereich der Arzneiwirkstoffe in Beziehung gesetzt. Erreicht die Effektkonzentration (dividiert durch einen Unsicherheitsfaktor) die Größenordnung der gemessenen Konzentration in der Umwelt, so wurde der Stoff als ökotoxikologisch relevant eingeschätzt. Aufgrund der z. T. lückenhaften Datenbasis ist eine Unterscheidung der Tests nach der Trophiestufe nicht immer möglich; deshalb wurde für die grobe Ersteinschätzung der Sicherheitsfaktor 1.000 gewählt.

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

B.4 Umweltverhalten

Die Umweltrelevanz eines Wirkstoffes hängt neben seinem Vorkommen in den Umweltmedien und seiner ökotoxikologischen Wirkung auch von seinem Verhalten in der Umwelt ab. Von Bedeutung sind die biologische Abbaubarkeit, seine Sorptionseigenschaften und sein Bioakkumulationsvermögen.

Biologische Abbaubarkeit

Zur Identifizierung potenziell umweltrelevanter Arzneimittelwirkstoffe wurden die der Literatur entnommenen Angaben zur biologischen Abbaubarkeit in wässrigen Lösungen bewertet. Die biologische Abbaubarkeit eines Stoffes wird nach EMEA (2003) mit dem Standardtest

² Hierzu wurde eine „Predicted No Effect Concentration (PNEC)“ einer „Predicted /Measured Environmental Concentration (PEC/MEC)“ (geschätzte oder gemessene Konzentration der Arzneimittelwirkstoffe in Umweltmedien und -kompartimenten) gegenübergestellt. Die PNEC wird auf der Basis der mit ökotoxikologischen Tests gewonnenen Wirkwerte ermittelt. Sie entspricht der Konzentration, unterhalb derer keine schädigenden Effekte auf das Ökosystem zu erwarten sind. Der Quotient aus PEC und PNEC charakterisiert das Risiko der Substanz für die Umwelt. Ergibt der Vergleich PEC/PNEC Werte < 1, so ist davon auszugehen, dass von der betreffenden Substanz nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand kein Risiko für die Umwelt ausgeht. Liegt der Wert über 1, ist entweder eine Verfeinerung der beiden Eingangsgrößen PEC und PNEC erforderlich oder es werden Maßnahmen zur Risikovermeidung und Risikominderung erforderlich.

nach OECD 301 ermittelt. Jedem Arzneistoff wurde ein Prozentbereich zugewiesen, in dem die Mehrzahl der Literaturangaben lagen (< 10 %, 10 - 50 %, 50 - 90 % und > 90 % Abbau). Neben den Ergebnissen des Standardtests gibt es noch eine Reihe weiterer Literaturangaben. Wird ein Stoff beispielsweise als "persistent" oder "nicht abbaubar" bezeichnet, so wird er in die Kategorie < 10 % Abbaubarkeit eingeordnet.

Alle Stoffe mit einer biologischen Abbaubarkeit < 10 % wurden als potenziell umweltrelevant angesehen. Es ergaben sich hier 25 Wirkstoffe aus der Humanmedizin sowie fünf Wirkstoffe und eine Wirkstoffgruppe aus der Veterinärmedizin, die aufgrund ihrer geringen Abbaubarkeit als potenziell umweltrelevant eingestuft werden müssen.

Halbwertszeit in Böden

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

B.5 Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen in Pflanzen und phytotoxische Wirkungen

Insgesamt liegen in der Literatur nur relativ wenige Informationen zur Aufnahme von Veterinär- und Humanarzneimitteln durch Pflanzen und den damit verbundenen Wirkungen vor.

Zu unterscheiden ist bei den zur Verfügung stehenden Untersuchungsergebnissen einerseits zwischen Versuchsansätzen, die im Labor in Nährlösungen oder auf Böden in Gefäß- oder Feldversuchen nachgewiesen wurden, sowie andererseits zwischen dem alleinigen Nachweis einer Pflanzenaufnahme von Arzneimittelrückständen und eventuellen darauf zurückzuführenden phytotoxischen Wirkungen.

Für eine Reihe von Veterinärarzneimitteln (z. B. Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Sulfadiazin, Sulfadimidin, Sulfadimethoxin, Flumequin, Tylosin) konnte deren Aufnahme durch Pflanzen (z. B. Mais und/oder Hirse, Getreide, Erbsen, Möhren, Zwiebeln Weißkohl) in z. T. ausgesprochen hohen Gehalten nachgewiesen werden (z. B. in Gerstenwurzeln 1.234.100 µg Sulfadimethoxin/kg (MIGLIORE ET AL. 1996); unklar ist, ob sich die Gehalte auf Frisch- oder Trockensubstanz beziehen). Insbesondere in den Laborversuchen mit Nährlösungen waren diese jedoch mit Konzentrationen des untersuchten Wirkstoffes versetzt, die deutlich oberhalb der tatsächlich im Feld nachgewiesenen lagen (z. B. JJEMBA 2002, MIGLIORE 1996, SCHNEIDER 2005) und die untersuchten Pflanzenorgane wurden häufig in relativ jungen Vegetationsstadien untersucht. Feldversuche von GROTE (2006) zeigten jedoch, dass ein Transfer von Tierarzneimittelrückständen über den Pfad Gülle - Boden in die Pflanze auch bei den in der Praxis üblichen Medikationsmengen möglich ist und sich Rückstände z. B. bei Getreide (Winterweizen) auch im Erntegut, also dem Weizenkorn, nachweisen lassen (29 – 57 µg Chlortetracycline/kg FS).

In Abhängigkeit von der Pflanzenart unterscheiden sich auch die vom jeweiligen Wirkstoff ausgelösten phytotoxischen Wirkungen. Nachgewiesen wurden z. B. reduzierte Knotenbildung, reduziertes Wachstum und Frischgewicht, geringeres Wachstum von Seitenwurzeln, Blattnekrosen usw. (z. B. BATCHELDER 1982, JJEMBA 2002, GROTE 2006), aber auch wachstumsfördernde Effekte (z. B. BATCHELDER 1982). Allerdings traten diese Effekte auch hier in aller Regel erst bei Wirkstoffkonzentrationen deutlich oberhalb der im Freiland nachgewiesenen auf.

Die in der Literatur vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen somit, dass nicht nur unter Versuchs- sondern auch unter Praxisbedingungen Veterinärarzneimittelrückstände über den Boden von Wild- und Nutzpflanzen aufgenommen werden können und damit in die tierische und menschliche Nahrungskette gelangen können. Insgesamt ist die Kenntnislage zu diesem Themenkomplex jedoch noch sehr lückenhaft.

B.6 Fazit und Forschungsdefizite

Fasst man die Ergebnisse zur Ersteinschätzung der Umweltrelevanz von Human- und Veterinärarzneistoffen zusammen, so erhält man insgesamt 92 Wirkstoffe aus der Human- und 19 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen aus der Veterinärmedizin, die mindestens eines der Kriterien Konzentration, Wirkung oder Verhalten (bei Humanarzneimitteln zusätzlich "Menge") zur Auswahl der potenziell umweltrelevanten Stoffe erfüllen.

Es sind jedoch nicht alle Kriterien gleich zu gewichten. Als besonders bedeutend für die Umweltrelevanz werden die Konzentrationen in den Umweltmedien und die Wirkung auf Organismen eingeschätzt. Kommt noch ein schlechtes Abbauverhalten hinzu, so ist dem Stoff besondere Beachtung zu schenken. So verbleiben 29 Wirkstoffe aus der Humanmedizin sowie sieben Wirkstoffe und drei Wirkstoffgruppen aus der Veterinärmedizin, die als potenziell umweltrelevant identifiziert wurden und einer Detailbetrachtung unterzogen wurden (Tabelle A).

Im Laufe der Bearbeitung dieses Kapitels fielen folgende Defizite auf:

1. Von 21 der 66 als mengenrelevant klassifizierten Arzneistoffe lagen weder Daten zu Konzentrationen in Gewässern noch zu den Umweltwirkungen und zum Umweltverhalten vor: Aciclovir, Ambroxol, Cefazolin, Cyclandelat, Dimethylsulfoxid, Eprosartan, Hydrochlorothiazid, Ioversol, Irbesartan, Isosorbidmononitrat, Lactitol, Nifedipin, Piracetam, Polidocanol, Propafenon, Thioct(an)säure/Liponsäure, Tilidin, Tramadol, Triamteren, Troxerutin und Verapamil. Obwohl eine Umweltrelevanz möglich ist, konnten diese Stoffe im Rahmen der Literaturstudie nicht weiter betrachtet werden.
2. Von 16 Arzneistoffen, die in umweltrelevanten Konzentrationen in der aquatischen Umwelt nachgewiesen wurden, lagen keine Daten zu Umweltwirkungen und zum Umweltverhalten vor: Bisoprolol, Clenbuterol, Diatrizoat, Diazepam, Gemfibrozil, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopromid, Ketoprofen, Phenytoin, Ranitidin, Salbutamol, Sotalol, Terbutalin und Valproinsäure. Aufgrund der hohen nachgewiesenen Konzentrationen in Oberflächengewässern und Grund und Rohwässern wurden die Wirkstoffe Ranitidin und Sotalol sowie die Röntgenkontrastmittel trotz fehlender Daten zur Ökotoxikologie und zum Verhalten im Rahmen der Literaturstudie weiter betrachtet.

3. Für die Bewertung der Veterinärarzneimittel ist das Fehlen bundesweiter Daten zu den Verbrauchsmengen ein großes Defizit.
4. Für Arzneimittelwirkstoffe lagen nur wenige Daten aus ökotoxikologischen Tests für das Medium Boden vor.
5. In der Literatur liegen nur relativ wenige Daten zur Aufnahme und Wirkung von Arzneimittelrückständen von bzw. in Pflanzen vor. Ergänzend zu den vorliegenden Untersuchungen besteht daher umfangreicher Forschungsbedarf, ob und – wenn ja, welche Veterinärarzneimittel in Pflanzen aufgenommen werden, (insbesondere unter praxisüblichen Feldbedingungen), in welchen Pflanzenorganen sich diese anreichern sowie welche Faktoren die Aufnahme beeinflussen (Wirkstoffausgangskonzentrationen in Gülle und Böden und deren „Alter“, Matrixeigenschaften der Böden, Ausbringungszeitpunkt der Wirtschaftsdünger). Insbesondere sind entsprechende Untersuchungen von Bedeutung für Pflanzen, deren Erntegut unmittelbar in die menschliche Nahrungskette Eingang findet (z. B. Getreide, Feldgemüse), letztlich aber auch für Futterpflanzen, die mittelbar über tierische Produkte die menschliche Nahrungskette erreichen. Darüber hinaus ist zu klären, ab welchen Konzentrationen in den Pflanzen gesundheitliche Risiken für Mensch und Tier zu erwarten sind.

Tabelle A: Potenziell umweltrelevante Arzneistoffe aus der Human- und Veterinärmedizin

Stoffe	Konzentration	Wirkung	Verhalten	Menge	erfüllte Kriterien
Humanarzneistoffe					
Carbamazepin	x	x	x	x	4
Sulfamethoxazol	x	x	x	x	4
Diclofenac	x	x	x	x	4
Bezafibrat	x	x		x	3
Ibuprofen	x	x		x	3
Erythromycin	x		x	x	3
Phenazon	x		x	x	3
Propyphenazon	x		x	x	3
Trimethoprim	x		x	x	3
Atenolol	x		x	x	3
Clofibrinsäure	x		x		2
Indometacin	x		x		2
Clarithromycin	x	x			2
Acetylsalicylsäure	x			x	2
Fenofibrat	x			x	2
Metoprolol	x			x	2
Paracetamol	x			x	2
Ranitidin	x			x	2
Sotalol	x			x	2
Theophyllin	x			x	2
Ciprofloxacin		x		x	2
Wirkstoffgruppe Hormone					
Estradiol	x	x			2
Ethinylestradiol	x	x			2
Wirkstoffgruppe Röntgenkontrastmittel					
Iomeprol	x			x	2
Iopamidol	x			x	2
Iopromid	x			x	2
Diatrizoat	x			x	2
Wirkstoffgruppe Zytostatika					
Cyclophosphamid	x		x		2
Ifosfamid	x		x		2
Veterinärarzneistoffe					
Oxytetracyclin	x	x	x	x	4
Chlortetracyclin	x	x		x	3
Tetracyclin	x	x		x	3
Sulfadimidin (Sulfamethazin)	x		x	x	3
Sulfadiazin	x			x	2
Trimethoprim	x			x	2
Ivermectin		x	x		2
Stoffgruppen					
Aminoglykoside			x	x	2
Sulfonamide	x			x	2
Tetracycline				x	1

C Verhalten und Wirkungen der potenziell umweltrelevanten Stoffe

Die als potenziell umweltrelevant klassifizierten Wirkstoffe aus der Human- und Veterinärmedizin wurden einer detaillierten Einzelstoffbetrachtung unterzogen, in der auf der Grundlage von vorliegenden Literaturangaben zum Metabolismus, Vorkommen, Verhalten und Wirkungen die Umweltrelevanz der Arzneistoffe beurteilt wurde. Reichte die Datenlage für eine abschließende Beurteilung der Umweltrelevanz nicht aus, wurden Empfehlungen für weitere Untersuchungen ausgesprochen.

C.1 Humanarzneistoffe

Die Ergebnisse der Detailbetrachtung zur Umweltrelevanz der Humanarzneistoffe sowie der aus diesen abgeleitete Forschungsbedarf sind in der **Tabelle B** zusammengefasst.

Insgesamt neun Humanarzneistoffe und zwei Substanzgruppen wurden hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als umweltrelevant bewertet: die Antibiotika Ciprofloxacin, Erythromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim, Clofibrinsäure, Diclofenac, Propyphenazon, Carbamazepin, 17 α -Ethinylestradiol sowie die Röntgenkontrastmittel und Zytostatika. Für insgesamt vier Arzneistoffe konnte die Umweltrelevanz trotz z. T. beträchtlicher Verkaufsmengen als vernachlässigbar eingestuft werden: Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol und 17 β -Estradiol. Aufgrund mangelhafter Datenlage konnte die Umweltrelevanz aufgrund des Verhaltens für zehn Arzneistoffe nicht eingeschätzt werden: Clarithromycin, die Lipidsenker Bezafibrat und Fenofibrat/Fenofibrinsäure, die Betablocker Atenolol, Metoprolol und Sotalol sowie Phenazon, Indometacin, Ranitidin und Theophyllin.

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

Tabelle B: Zusammenfassende Bewertung der Umweltrelevanz von Humanarzneistoffen und des Forschungsbedarfs (? = Datenlage für Bewertung nicht ausreichend)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Umweltverhalten		Umweltwirkungen	
		Umweltrelevanz	Forschungsbedarf	Umweltrelevanz	Forschungsbedarf
Antibiotika	Ciprofloxacin	ja	ja	ja	nein
	Clarithromycin	?	ja	ja	ja
	Erythromycin	ja	ja	ja	nein
	Sulfamethoxazol	ja	nein	ja	ja
	Trimethoprim	ja	ja	nein	ja
Lipidsenker	Bezafibrat	?	ja	?	ja
	Clofibrinsäure	ja	nein	nein	nein
	Fenofibrat/ Fenofibrinsäure	?	ja	?	ja
β-Blocker	Atenolol	?	ja	?	ja
	Metoprolol	?	ja	nein	ja
	Sotalol	?	ja	?	ja
Analgetika	Acetylsalicylsäure	nein	nein	nein	nein
	Diclofenac	ja	nein	ja	ja
	Ibuprofen	nein	ja	nein	nein
	Paracetamol	nein	ja	nein	nein
	Phenazon	?	ja	?	ja
Antiphlogistika	Indometacin	?	ja	?	ja
	Propyphenazon	ja	nein	?	ja
Antiepileptika	Carbamazepin	ja	ja	ja	ja
Ulku-therapeutika	Ranitidin	?	ja	?	ja
Broncholytika	Theophyllin	?	ja	?	ja
Östrogene	17β-Estradiol	nein	nein	?	ja
	17α-Ethinylestradiol	ja	nein	ja	nein
Röntgenkontrastmittel	Röntgenkontrastmittel	ja	nein	nein	ja
Zytostatika	Zytostatika	ja	ja	nein	ja

C.2 Veterinärarzneistoffe

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

Es zeigt sich, dass mit Ausnahme von Sulfadiazin (Datenlage nicht ausreichend) alle betrachteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als umweltrelevant bewertet werden. Lediglich die Wirkstoffe Oxytetracyclin, Chlortetracyclin und Ivermectin konnten hinsichtlich ihrer ökotoxikologischen Wirkungen als eindeutig umweltrelevant eingestuft werden. Für die anderen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen waren die für eine entsprechende Bewertung verfügbaren Daten nicht ausreichend.

Tabelle C: Zusammenfassende Bewertung der Umweltrelevanz von Veterinärarzneimitteln und des Forschungsbedarfes (? = Datenlage für Bewertung nicht ausreichend)

Arzneistoff	Umweltverhalten		Umweltwirkungen	
	Umweltrelevanz	Forschungsbedarf	Umweltrelevanz	Forschungsbedarf
Tetracycline	ja	s. Einzelwirkstoffe	?	s. Einzelwirkstoffe
Oxytetracyclin	ja	ja	ja	ja
Chlortetracyclin	ja	ja	ja	ja
Tetracyclin	ja	ja	?	ja
Sulfonamide	ja	ja	?	ja
Sulfadimidin	ja	ja	?	ja
Sulfadiazin	?	ja	?	ja
Trimethoprim	s. Humanarzneimittel		s. Humanarzneimittel	
Aminoglycoside	ja	ja	?	ja
Ivermectin	ja	ja	ja	ja

Letztlich zeichnete sich für alle in der Detailbetrachtung bewerteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen sowohl hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als auch ihrer ökotoxikologischen Umweltwirkungen weiterer Forschungsbedarf ab, der in **Kapitel 6.2** auch weiter präzisiert wurde.

D Maßnahmen

D.1 Abwasserbehandlung

Kläranlagen gelten als die Hauptemittenten von Arzneimittelrückständen in die Umwelt. Die Technik der Kläranlagen hat dabei einen hohen Einfluss auf die Elimination organischer Spurenstoffe. Angesichts der Tatsache, dass eindeutige Wirkungen der Einleitung von gereinigten Abwässern auf die Umwelt nachgewiesen wurden, ist ein besseres Verständnis des Verhaltens von Arzneistoffen in Kläranlagen sowie eine Abschätzung der Möglichkeiten einer Verbesserung der Eliminationsleistung von großem Interesse.

Es musste die zentrale Frage beantwortet werden, ob die im Zulauf der kommunalen Kläranlagen nachgewiesenen organischen Spurenstoffe eine quantitative Verminderung durch verschiedene Klärtechniken erfahren und ob insbesondere die technische Konstruktion der mechanisch-biologischen Kläranlage ausreicht bzw. geeignet ist, die Substanzen maßgeblich zu eliminieren bzw. sogar vollständig abzubauen. Es werden Möglichkeiten der Abwasserbehandlung aufgezeigt, die eine Entfernung von Arzneistoffen und ihren Metaboliten sowie Schadstoffen mit endokriner Wirkung aus Abwässern gewährleisten und somit zu einer Minimierung der Einträge in die Umwelt führen.

Folgende Fragen galt es zu beantworten:

1. Reichen die mechanisch-biologischen Kläranlagen aus, um die aktuellen und zukünftigen Anforderungen zur Begrenzung des Eintrages von Arzneistoffen in die Umwelt zu gewährleisten?
2. Wie verhalten sich die als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe während des mechanisch-biologischen Abwasserreinigungsprozesses und in welchem Ausmaß werden diese eliminiert?
3. Wirken Klärschlämme als Schadstoffsенke und welche Arzneistoffe werden bevorzugt an Klärschlämme sorbiert?
4. Wie können bestehende mechanisch-biologische Kläranlagen modifiziert und optimiert werden, um die Eliminationsleistung gegenüber Arzneistoffen zu erhöhen?
5. Welche zusätzlichen Verfahren können eingesetzt werden, um die verbleibenden Restemissionen zu verringern?

In der Vergangenheit wurden zahlreiche konventionelle Kläranlagen auf ihre Eliminationsleistung bezüglich Arzneistoffe untersucht. Dabei wurde eine Vielzahl von Arzneistoffen in Kläranlagenabläufen in erhöhten Konzentrationen ermittelt, die zu einer Belastung der die Abwässer aufnehmenden Vorfluter führen. Konventionelle Abwasserbehandlungsverfahren erreichen bei ausreichend hohem Schlammalter eine ausreichende Elimination bezüglich zahlreicher, aber nicht aller Arzneistoffe. Als persistent erwiesen sich insbesondere die folgenden Arzneistoffe: Trimethoprim, Clofibrinsäure, Atenolol, Carbamazepin, die Röntgenkontrastmittel Iomeprol, Iopamidol, Iopromid und Diatrizoat sowie die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid. Die Eliminationsleistung von Membranbioreaktoren ist für viele Arzneistoffe mit der in konventionellen Kläranlagen mit Nitrifikation und Denitrifikation (Schlammalter 10 – 15 d) vergleichbar und nur für wenige Verbindungen höher.

Die vorgestellten biologischen Verfahren zur Abwasserbehandlung führen nicht zu einer vollständigen Elimination der umweltrelevanten Arzneistoffe. Zur weitergehenden Elimination kommen physikalisch-chemische Verfahren in Frage, die zweckmäßigerweise als Nachbehandlungsschritt nach der biologischen Abwasserbehandlung eingesetzt werden. Die nachträgliche Behandlung von biologisch gereinigtem Wasser mit Ozon ist geeignet, Arzneistoffe in ihrer Konzentration weiter zu reduzieren bzw. vollständig zu eliminieren, die in konventionellen Kläranlagen nicht oder nur langsam eliminiert werden. Zu diesen Arzneistoffen zählen die Antibiotika Sulfamethoxazol und Erythromycin sowie Atenolol, Diclofenac, Carbamazepin und die Röntgenkontrastmittel mit Ausnahme von Diatrizoat. Kritisch zu betrachten ist die mögliche Bildung toxischer Oxidationsprodukte, da bei den eingesetzten Ozonmengen die meisten Arzneistoffe nur teilweise abgebaut werden.

Die derzeit in der Literatur vorliegenden Ergebnisse zu den Eliminationsleistungen von AOP-Verfahren in Kläranlagenabläufen lassen den Schluss zu, dass gegenüber der alleinigen Anwendung von Ozon kaum erhöhte Eliminationsleistungen zu erwarten sind. Nur die Kombination von Ozon und Wasserstoffperoxid ließ eine verbesserte Entfernung von Röntgenkontrastmitteln gegenüber der alleinigen Anwendung von Ozon erkennen.

Eine weitere Alternative zur Elimination von Röntgenkontrastmitteln stellt die Verwendung von Aktivkohle dar. In Kombination mit einer biologischen Reinigungsstufe werden im Vergleich zur Ozonung oder zu AOP-Verfahren z. T. höhere Eliminationsraten erreicht.

Die Versickerung von biologisch gereinigtem Abwasser über Böden in den Grundwasserleiter gewährleistet keine vollständige Elimination aller Arzneistoffe und führt somit zu einer z. T. sehr langfristigen Belastung des Grundwassers sowie zu einer Belastung der Böden. Insbesondere das Antibiotikum Sulfamethoxazol, der Lipidsenker Clofibrinsäure, das Antiepileptikum Carbamazepin sowie die Röntgenkontrastmittel verhalten sich sehr persistent und werden noch Jahre nach der Versickerung im Grundwasser nachgewiesen.

Es bleibt festzuhalten, dass nur Kombinationen biologischer und physikalisch-chemischer Verfahren zur weitgehenden Eliminierung der nach einer konventionellen Abwasserreinigung verbleibenden Restemissionen führen. Hierbei dürfen die Kosten jedoch nicht das ökonomisch vertretbare Maß überschreiten. Die Ozonung der Kläranlagenabläufe nach biologischer Behandlung stellt eine praktikable Lösung dar (TERNES ET AL. 2003, TERNES ET AL. 2004c). Die Anwendung von Membranverfahren (Nanofiltration, Umkehrosmose) ist aufgrund hoher Investitions- und Betriebskosten sowie der problematischen Konzentratentsorgung zurzeit finanziell nicht darstellbar.

D.2 Trinkwasseraufbereitung

Die Eliminierbarkeit von Arzneistoffen und Röntgenkontrastmitteln durch Uferfiltration muss nach Substanz sowie nach Redoxbedingungen und Aufenthaltszeit im Untergrund differenziert betrachtet werden. Unabhängig vom Redoxmilieu und der Aufenthaltszeit sind bei der Uferfiltration gut bis sehr gut eliminierbar: Clarithromycin, Erythromycin, Trimethoprim, Bezafibrat, Fenofibrinsäure, Atenolol, Metoprolol, Sotalol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, 17 β -Estradiol, 17 α -Ethinylestradiol, Iomeprol und Iopromid.

Clofibrinsäure, Propyphenazon, Sulfamethoxazol, Carbamazepin, Diatrizoat und Iopamidol werden unter aeroben Bedingungen schlecht abgebaut, wobei die letztgenannten vier Verbindungen unter anoxischen bis aneroben Bedingungen deutlich besser eliminierbar sind. Für die Arzneistoffe Ciprofloxacin, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenazon, Ranitidin und Theophyllin liegen in der Literatur keine Angaben zum Verhalten bei der Uferfiltration vor.

Das Verfahren der Koagulation/Flockung ist nicht geeignet, Arzneistoffe aus dem Rohwasser zu entfernen.

Die Ozonung ist ein effektives Verfahren zur Oxidation von Arzneistoffen. Jedoch werden einige Verbindungen selbst bei hohen Ozondosen schlecht eliminiert (Clofibrinsäure, Ibuprofen, Röntgenkontrastmittel). Wenige Literaturhinweise liegen zur Bildung ggf. toxischer Oxidationsprodukte vor. Die Desinfektion durch Chlordioxid und Chlor führt zur Oxidation nur einiger weniger Arzneistoffe. Einige Antibiotika (Sulfamethoxazol, Trimethoprim), Analgetika (Diclofenac, Phenazon), Antiphlogistika (Propyphenazon) sowie die Östrogene werden sehr gut eliminiert, während die überwiegende Zahl der umweltrelevanten Arzneistoffe nicht oxidiert werden. Auch bei diesen Verfahren sind die entstehenden Umwandlungsprodukte weitgehend unbekannt.

Nanofiltration und Umkehrosmose sind geeignet, Arzneistoffe bei der Trinkwasseraufbereitung vollständig zu entfernen. Zu beachten ist jedoch die Abhängigkeit der Eliminationsleistung vom Typ der Membranen.

Aktivkohlefiltration ist ein Verfahren, das für die Elimination einer Vielzahl von Arzneistoffen geeignet ist. Sulfamethoxazol und die Röntgenkontrastmittel zeigen jedoch nur eine geringe und unzureichende Affinität gegenüber Aktivkohle. Clofibrinsäure ist nur mit frischer Aktivkohle ausreichend eliminierbar.

E Expositionsabschätzung am Beispiel der Ruhr

E.1 Expositionsabschätzung

Im Rahmen der Umweltbewertung bei der Zulassung von Arzneimitteln sind nach den Leitfäden der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) Abschätzungen der zu erwartenden Umweltkonzentration bzw. Belastungskonzentration (Predicted Environmental Concentration PEC bzw. Environmental Introduction Concentration EIC) der Einzelwirkstoffe vorzunehmen. Für die Arzneistoffe erfolgt dabei eine Expositionsabschätzung in der Umwelt über Mengenerhebungen, stoffspezifische Eigenschaften und Betrachtungen zum Metabolismus des Wirkstoffes. Eine Abschätzung kann auch über analytisch bestimmte Konzentrationen in der Umwelt erfolgen. Die Bewertung des Risikos in der Umwelt erfolgt nach den Vorgaben der EMA stufenweise (EMA 2005). In der ersten Phase wird eine **Expositionsabschätzung** und in der zweiten eine **Wirkungsanalyse** vorgenommen. Zur Bewertung eines möglichen Umweltrisikos sind in der ersten Phase Triggerwerte zur Abschätzung der Umweltkonzentration eines Arzneistoffes in einem Umweltkompartiment für eine vertiefte Risikobewertung ausgewiesen. Der Haupteintragspfad in die Umwelt ist das Oberflächenwasser ausgehend vom gereinigten Abwasser. Für Humanarzneimittel wurde für das Oberflächenwasser ein Triggerwert von 0,01 µg/l für die PEC festgelegt (EMA 2005). Bei einer Überschreitung dieses Wertes müssen in einer zweiten Stufe Wirkungsanalysen auf lebende Organismen im aquatischen System durchgeführt werden. Dabei erfolgt nach der Bestimmung der akuten Toxizität an Wasserorganismen die Wirkungsanalyse über die Ermittlung der Konzentration, bei der keine Wirkung in der Umwelt zu erwarten ist (PNEC = predicted no effect concentration). Im Veterinärbereich beträgt die EIC für Wasser 1 µg/l und die PEC für Böden 100 µg/kg.

Im Folgenden werden die Eingangsdaten für die Berechnung der erwarteten Umweltkonzentrationen im Wasser der Ruhr zusammenfassend aufgelistet:

1. Die Jahresverbrauchsmengen der Arzneistoffe im Einzugsgebiet der Ruhr werden aus den Jahresverbrauchsmengen in der BRD aus dem Jahre 2001 (IMS HEALTH AG 2002) berechnet (Einwohner BRD: 82,012 Mio., Einwohner Einzugsgebiet Ruhr: 2,3 Mio.)
2. Als Abwassermenge wird ein Wert von 130 l pro Einwohner und Tag angenommen (gleichgesetzt mit dem Trinkwasserverbrauch pro Einwohner und Tag)
3. Verdünnungsfaktor von 10 für die Verdünnung des Abwassers durch das Oberflächengewässer
4. Die Exkretionsraten entstammen aus HUSCHEK & KRENGEL (2003), HUSCHEK ET AL. (2004), HANISCH ET AL. (2002B) und WIEGEL ET AL. (2003). Lagen keine Exkretionsraten vor, wurde ausschließlich die Elimination in Kläranlagen berücksichtigt.
5. Die Eliminationsraten in den Kläranlagen wurden aus veröffentlichten Daten in dieser Studie zusammengestellt. Da die Eliminationsraten für die Arzneistoffe z. T. stark

streuen, wurden PEC_{OFW} -Werte sowohl für die niedrigsten als auch für die höchsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten berechnet. Aus den Einzelwerten wurde zusätzlich eine durchschnittliche Eliminationsrate (Median) berechnet und hierfür ebenfalls ein PEC_{OFW} -Wert berechnet. Lagen keine Raten für die Elimination in Kläranlagen vor, wurde ausschließlich der Humanmetabolismus berücksichtigt.

Entsprechend der oben beschriebenen Methodik wurde für die 29 als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe eine PEC_{OFW} berechnet. Es ist zunächst festzustellen, dass von den betrachteten 29 Arzneistoffen 4 bzw. 3 Wirkstoffe (unter Berücksichtigung der niedrigsten bzw. höchsten Eliminationsraten in Kläranlagen) in der Ruhr in einer Konzentration $> 1 \mu\text{g/l}$ zu erwarten sind. Hierbei handelt es sich um die sowohl im menschlichen Organismus als auch in Kläranlagen nicht abbaubaren Röntgenkontrastmittel. Für weitere 10 bzw. 6 Arzneistoffe wird eine PEC_{OFW} zwischen 1 und $0,1 \mu\text{g/l}$ erwartet. In dieser Gruppe befinden sich die häufig angewendeten Analgetika (Diclofenac, Acetylsalicylsäure), Lipidsenker (Bezafibrat, Fenofibrat/Fenofibrinsäure), β -Blocker (Metoprolol, Atenolol), Antibiotika (Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Ciprofloxacin) und das Antiepileptikum Carbamazepin. Für weitere 12 bzw. 17 Wirkstoffe (niedrigste bzw. höchste Elimination in Kläranlagen) wird eine PEC_{OFW} im Bereich zwischen 0 und $0,1 \mu\text{g/l}$ erwartet. In diese Gruppe fallen u. a. die betrachteten Hormone und Zytostatika sowie die gut abbaubaren Antibiotika.

Betrachtet man die drei bei der Ermittlung der PEC_{OFW} berücksichtigten Einflussfaktoren jährliche Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlagenelimination, so ist ein wesentlicher Einfluss der Verbrauchsmenge auf die PEC nur festzustellen, wenn der Humanmetabolismus und/oder Kläranlagenelimination in geringem Maße zur Verringerung der Wirkstoffmenge beitragen. Dies betrifft insbesondere die Röntgenkontrastmittel und auch den β -Blocker Atenolol. Im Gegensatz dazu erfolgt bei den Wirkstoffen Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen und Theophyllin eine weitgehende Metabolisierung im menschlichen Organismus und/oder eine umfangreiche Kläranlageneliminierung, die trotz hoher Verbrauchsmengen zu einer geringen erwarteten Konzentration im Oberflächengewässer führen. Bei Metoprolol, Carbamazepin und Diclofenac sowie einigen Antibiotika (Sulfamethoxazol, Erythromycin, Ciprofloxacin, Trimethoprim, Clarithromycin) gelangen wesentliche Anteile der ursprünglich verabreichten Menge - auch bei Berücksichtigung der höchsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten in Kläranlagen - unverändert in das Oberflächengewässer.

E.2 Vergleich der PEC- und MEC-Werte der Ruhr

Zum Vergleich der berechneten Umweltkonzentrationen im Wasser der Ruhr wurden Analysergebnisse der Ruhr aus den Jahren 2000 bis 2006 herangezogen. In diesem Zeitraum wurde das Oberflächengewässer auf 20 Arzneistoffe untersucht. Für 13 dieser untersuchten Arzneistoffe wurden die Umweltkonzentrationen für verschiedene Einflussfaktoren berechnet: Atenolol, Bezafibrat, Carbamazepin, Clarithromycin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Erythromycin, Ibuprofen, Metoprolol, Phenazon, Sotalol, Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Es wird deutlich, dass die PEC-Werte in der Regel höher sind als die gemessenen Konzentrationen und somit die tatsächliche Umweltexposition überschätzen. Unter Annahme selbst einer geringen Kläranlagenelimination sind die MEC_{max} -Werte für die Substanzen Ibuprofen, Sulfamethoxazol, Bezafibrat, Phenazon und Clofibrat geringfügig höher als die PEC-Werte. Überraschend ist der Nachweis von Clofibrinsäure in Konzentrationen von bis zu $0,048 \mu\text{g/l}$, ob-

wohl die Verbrauchsmengen vernachlässigbar sind. Die deutlich zu hoch berechneten Konzentrationen für Atenolol liegen darin begründet, dass nur ein Wert für die Eliminierung in konventionellen Kläranlagen zur Verfügung stand.

E.3 Ökotoxikologische Bewertung

Auf Basis der Wirkungsdaten und den gemessenen Konzentrationen in der Ruhr lassen sich die MEC/PNEC-Verhältnisse berechnen. Für die Antibiotika Sulfamethoxazol, Erythromycin und Clarithromycin liegen die MEC/PNEC-Verhältnisse über dem kritischen Wert von 1. Diese Arzneistoffe stellen ein erhöhtes Umweltrisiko dar. Mit Ausnahme von Carbamazepin liegen die Werte für die übrigen Arzneistoffe z. T. deutlich unter 0,1.

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Über das Auftreten verschiedener Arzneimittelrückstände in der Umwelt wird in der Literatur seit einigen Jahren zunehmend berichtet. Einige der in die Umwelt eingebrachten Wirkstoffe sowie deren Abbauprodukte können inzwischen als umweltrelevante Stoffe mit einem hohen Verbreitungsgrad angesehen werden. Insbesondere die polaren Metabolite, deren Mobilität im Grundwasserleiter als hoch eingeschätzt wird, können Wasserversorgungsunternehmen Probleme bereiten, die ihr Trinkwasser aus uferfiltriertem Grundwasser bzw. direkt oder indirekt (Grundwasseranreicherung) aus Oberflächenwasser gewinnen.

Kommunale Abwässer sind mengenmäßig der wichtigste Eintragungspfad von Arzneistoffen in die Umwelt. **Humanarzneimittel** gelangen in der Regel über die natürlichen Ausscheidungen wie Urin oder Fäzes in das Abwassersystem. Vom menschlichen Körper werden die Wirkstoffe in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik in unveränderter Form, als Metaboliten oder in Form von Konjugaten wieder ausgeschieden und gelangen mit den kommunalen Abwässern in die Kläranlagen. Neben der medizinischen Anwendung stellt auch die Entsorgung über die Toilette einen nicht zu vernachlässigenden Anteil am Eintrag von Arzneimitteln in das Abwasser dar (Abbildung 1). Zahlreiche Untersuchungen zum Vorkommen von Arzneistoffen in ungeklärten und geklärten Abwässern sowie zu deren Verhalten bei der Abwasserreinigung belegen, dass viele pharmakologisch wirksame Substanzen in der Kläranlage nur unzureichend eliminiert werden. Sie gelangen anschließend in hohen Mengen mit den geklärten Abwässern in die als Vorflut dienenden Oberflächengewässer und/oder an Klärschlämme adsorbiert auf vorwiegend landwirtschaftlich genutzte Flächen und auf Deponien. Weitere Eintragungspfade von Humanarzneimitteln in die Umwelt sind industrielle Abwässer von Pharmaproduzenten und Hausmülldeponien. Darüber hinaus kann das Grundwasser auch durch die weit verbreiteten Leckagen in Abwasserleitungssystemen und Kläranlagen kontaminiert werden.

Veterinärarzneimittel gelangen nach einer bestimmungsgemäßen Behandlung von Tieren in der landwirtschaftlichen Tierproduktion mit deren Ausscheidungen als Wirtschaftsdünger (Gülle, Mist, Jauche) auf landwirtschaftliche Flächen bzw. werden von den Tieren in Weidehaltung unmittelbar in die Umwelt ausgeschieden (Abbildung 1). Umweltrelevant ist auch die Behandlung von Großvieh gegen Ekto- und Endoparasiten. Dabei können vor allem Tauchbäder punktuell zu einem erheblichen Eintrag führen (RÖMBKE ET AL. 1996). Von den mit Klärschlämmen und Wirtschaftsdüngern beaufschlagten Flächen können sowohl Human- als auch Veterinärarzneimittel durch Abschwemmung und Drainagen in Oberflächengewässer und/oder durch Versickerung in das Grundwasser eingetragen werden.

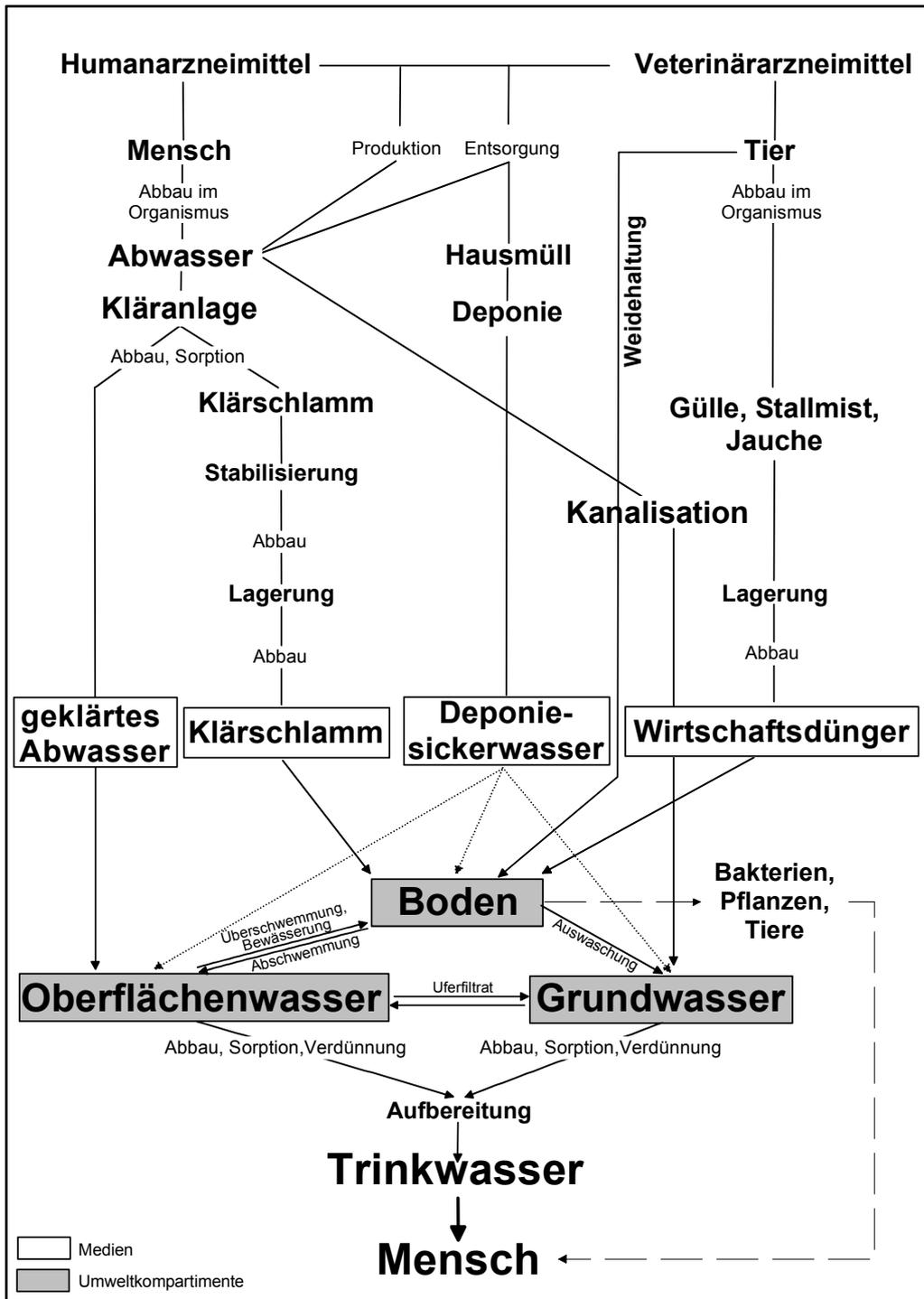


Abbildung 1: Übersichtsdarstellung zum Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt und deren Verbleib

Humanarzneimittel werden somit vorwiegend über die Medien geklärtes Abwasser und Klärschlämme in Oberflächengewässer und ins Grundwasser sowie in Böden eingetragen. Veterinärarzneimittel werden über die Medien Wirtschaftsdünger (landwirtschaftliche Nutztierhaltung) und untergeordnet Klärschlämme (Haustierhaltung) in Böden sowie über Abschwemmung und Versickerung auch in Oberflächengewässer und ins Grundwasser eingetragen.

Die Konzentrationen in der Umwelt liegen jedoch in der Regel weit unterhalb der humantherapeutisch begründeten Wirkungsschwellen und der maximal zulässigen Rückstandsmengen in Nahrungsmitteln für den menschlichen Gebrauch. Die Konsequenzen einer geringen, jedoch permanenten Exposition gegenüber Arzneimittelwirkstoffen sind humantoxikologisch und ökotoxikologisch aber weitgehend unerforscht. Allerdings scheint der Eintrag sowohl von Human- als auch von Veterinärarzneimitteln in den ökologischen Kreislauf vor den Hintergründen steigender Verordnungsmengen, einer nur teilweisen Resorption der Wirkstoffe im Organismus (z. T. werden mehr als 50 % ungenutzt wieder ausgeschieden) sowie des unvollständigen Abbaus in kommunalen Kläranlagen, Oberflächengewässern, Böden und Grundwasser zukünftig noch relevanter zu werden.

2 ZIELSETZUNG

In der Literatur existieren zahlreiche Untersuchungen zur Erfassung der Konzentration ausgewählter Arzneistoffe und deren Abbauprodukten in der **aquatischen Umwelt**. So wurden in der jüngsten Vergangenheit Untersuchungsprogramme durchgeführt, die die Stoffkonzentrationen in geklärten und ungeklärten Abwässern und in den als Vorflut der Kläranlagenabläufe dienenden Oberflächengewässern erfassen sowie das Abbau- und Sorptionsverhalten dieser Stoffe bei der Abwasserreinigung bewerten sollten. Deutlich weniger Veröffentlichungen liegen zu Untersuchungen über Arzneistoffe im Grund- und Trinkwasser sowie deren Verhalten bei der Untergrundpassage und Trinkwasseraufbereitung vor. Wenige Erkenntnisse liegen zu den Eintragungsmengen und zum Verhalten von Human- und Veterinärarzneimitteln in **Böden** vor, da die hierzu benötigten Analyseverfahren erst in den letzten Jahren entwickelt wurden. Es handelt sich dabei meist um Methoden, die im Rahmen von Forschungsprojekten entwickelt wurden. Standardisierte Verfahren für die Bestimmung von Arzneimitteln existieren derzeit für die Matrix Boden nicht, so dass sich die vorliegenden Analysenwerte auch nur sehr bedingt vergleichen lassen. Darüber hinaus liegen die analytischen Nachweisgrenzen dieser Stoffe aufgrund der komplexeren Matrix in Böden im mg/kg-Bereich, während im Wasser auch Konzentrationen im ng/l-Bereich detektierbar sind (BASTIAN ET AL. 2005).

Es war das Ziel der vorliegenden Studie, den aktuellen Kenntnisstand aus der Vielzahl von Quellen zusammenzuführen und so das Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt zu erfassen und zu bewerten. Es sollten

- a) die Eintragungsmengen,
- b) das Verhalten (Abbau, Sorption, Verlagerung) und
- c) die Toxizität von Arzneistoffen

in der Umwelt umfassend dargestellt und sich daraus ergebende Kenntnisdefizite aufgezeigt sowie zukünftiger Forschungsbedarf formuliert werden. Insbesondere war abzuschätzen, welche Arzneistoffe aufgrund ihrer Menge (Verbrauchsmenge und in die Umwelt eingetragene Menge) und ihrer hochgradigen Wirksamkeit sowie ihres Verhaltens in der Umwelt eine hohe Umweltrelevanz besitzen.

Die Grundlage der Studie war die Recherche und Auswertung der Publikationen aller in Deutschland mit dem Themenkomplex "Arzneimittel in der Umwelt" befassten Behörden, Forschungsinstitute und Universitäten. Um eventuell vorhandene Wissenslücken zu füllen, wurden außerdem relevante Forschungsvorhaben des Bundes und der Länder, mit Schwerpunkt auf Nordrhein-Westfalen, erfasst. Die Auswertung nationaler Forschung wurde anschließend durch die Veröffentlichungen einschlägiger internationaler Institutionen ergänzt.

Die anschließenden Arbeiten gliederten sich in drei Themenschwerpunkte:

- 1. Abschätzung der Umweltrelevanz von Arzneistoffen aufgrund
 - a) ihrer Eintragungsmengen in die Umwelt und
 - b) ihrer hochgradigen Wirksamkeit auf Lebewesen.

2. Charakterisierung

- a) des Abbau-, Sorptions- und Verlagerungsverhaltens der unter 1. als relevant klassifizierten Arzneistoffe in Gewässern und Böden und
- b) der Wirkungen dieser Arzneistoffe auf Organismen in Gewässern und Böden sowie auf Pflanzen.

3. Aufzeigen von Gefährdungspotenzialen für die Gewässer- und Bodenqualität durch Arzneistoffe und Erarbeitung eines Maßnahmenkataloges zur Verminderung des Eintrages von Arzneistoffen in die Umwelt.

3 METHODIK

Der vorliegende Bericht ist das Ergebnis einer umfangreichen Sammlung, Auswertung und Bewertung von Literatur. Die breite Ausrichtung des Projektes, in dessen Rahmen keine eigenen Untersuchungen durchgeführt werden sollten, machte seine Aussagekraft in besonderem Maße abhängig von der Vielfalt der aufgenommenen Daten. Es wurde daher über mehrere Wege versucht, den Stand der Forschung zum Eintrag von Arzneistoffen und deren Verbleib und Verhalten in der Umwelt zusammenzutragen. Im Wesentlichen wurden hierbei zwei Wege beschritten: Zum einen wurde über Literaturdatenbanken, die Sichtung von Fachzeitschriften, aber auch über den persönlichen Kontakt zu Wissenschaftlern und Forschergruppen die bisher veröffentlichte Literatur erfasst. Zum anderen wurde bei den Fördermittelgebern angefragt, um alle abgeschlossenen und laufenden Forschungsvorhaben zur Thematik "Arzneimittel in der Umwelt" zu sammeln. Die Forschungsberichte gingen, soweit verfügbar, ebenso in die Auswertung ein, wie die in Fachzeitschriften veröffentlichten Artikel.

3.1 Literaturrecherche

Grundlage der Literaturrecherche waren Vorarbeiten des Landesumweltamtes Nordrhein-Westfalen. Die von dort zur Verfügung gestellte Literatursammlung wurde um die im IWW vorliegende Literatur ergänzt und mit einer entsprechenden Verschlagwortung (Anhang 1) in eine Literaturdatenbank (VCH Biblio für Windows) eingepflegt. Anschließend wurden die in Deutschland mit dem Thema "Arzneimittel in der Umwelt" befassten Landes- und Bundesbehörden, Forschungsinstitute und Universitäten identifiziert, die entsprechenden Publikationslisten gesichtet, fehlende Literatur bestellt und ebenfalls in die Datenbank eingearbeitet. Um diese Listen möglichst aktuell zu halten, wurden vor der Berichtserstellung die relevanten Wissenschaftler und Forschergruppen kontaktiert und um Ergänzung ihrer Publikationslisten gebeten. Die befragten Institutionen und Personen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Institutionen und Personen, die im Rahmen der Literaturrecherche kontaktiert wurden

Universitäten/wissenschaftliche Institute, Experten	Kontakt
RWTH Aachen	Prof. Dr. Pinnekamp, Prof. Dr. Melin, Prof. Dr. Schäffer
Technische Universität Braunschweig	Prof. Dr. Kreuzig
Technische Universität Berlin	Prof. Dr. Kaupenjohann, Prof. Dr. Wilke PD Dr. Scheytt, PD Dr. Heberer
Universität Duisburg-Essen	PD Dr. Bester
Universität Freiburg	Prof. Dr. Kümmerer
Tierärztliche Hochschule Hannover	PD Dr. Hamscher
Universität Paderborn	Prof. Dr. Grote
Universität Rostock	Prof. Dr. Leinweber, PD Dr. Thiele-Bruhn
ETH Zürich (EAWAG)	Dr. Joss

Universitäten/wissenschaftliche Institute, Experten	Kontakt
Biologische Bundesanstalt	Prof. Dr. Pestemer, Dr. Smalla
Bundesanstalt für Gewässerkunde	PD Dr. Ternes
DECHEMA Expertenkreis "Pfad- und wirkungsspezifische Indikatortsubstanzen"	Dr. Rohns, Dr. Hobby
Forschungszentrum Jülich	Dr. Groeneweg
Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V., Duisburg	Dipl.-Chem. Türk

Parallel dazu wurde eine klassische Schlagwortrecherche in der Literaturdatenbank des Umweltbundesamtes (ULIDAT) und im ISI Web of Science (Science Citation Index) durchgeführt. Diese Schlagwortsuche allein ergab weit über 600 Treffer, die anschließend anhand der Abstracts auf die erfolversprechenden Publikationen reduziert wurden. Viele dieser Publikationen behandeln sehr spezielle Problemstellungen und konnten deshalb nicht immer berücksichtigt werden. Es handelt sich um ein dynamisches Forschungsfeld, in dem die vorliegende Studie nur einen Arbeitsstand wiedergeben kann.

3.2 Erfassung abgeschlossener und laufender Forschungsprojekte

Um die laufenden und abgeschlossenen Forschungsvorhaben zum Themenfeld "Arzneimittel in der Umwelt" des Bundes und der Länder vollständig zu erfassen, wurde zunächst in den Datenbanken der relevanten Fördermittelgeber recherchiert. Insbesondere die Forschungsdatenbank des Umweltbundesamtes (UFORDAT) lieferte einen umfassenden Überblick. Zur Komplettierung der Übersicht über die Forschungsvorhaben des Bundes und insbesondere des Landes Nordrhein-Westfalen wurde Kontakt zu folgenden Institutionen aufgenommen:

Umweltbundesamt

Fachbereich IV - Chemikalien- und biologische Sicherheit
(Dr. Rönnefahrt, Dr. Apel, Dr. Koschorrek)

Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen

Referat II - Landwirtschaft, Gartenbau, Ländlicher Raum
(RANG Bergschmidt, RANG Kratzer)
Referat IV - Abfallwirtschaft, Bodenschutz, Wasserwirtschaft
(RANG Kaste, OAR Bosbach)

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen

Abteilung 6 - Abwassertechnik, Abwasserabgabe
(LRD Dr. Stock, RANG Dr. Dreher, RANG Dr. Eichler)

Soweit vorhanden wurden die Schlussberichte zu den Forschungsvorhaben aus den aufgeführten Quellen gesammelt und in die Literaturdatenbank überführt. Die recherchierten Forschungsvorhaben des Bundes und des Landes Nordrhein-Westfalen zum Themenkomplex

"Arzneimittel in der Umwelt" sowie ergänzende relevante Vorhaben, die durch die EU gefördert wurden, sind im Anhang 2 aufgeführt.

Es wurde außerdem Kontakt zu Institutionen im Land Nordrhein-Westfalen aufgenommen, die direkt an der Datenerhebung beteiligt sind und aktuell Forschungsvorhaben im Themenbereich "Arzneimittel in der Umwelt" durchführen.

4 STAND DER FORSCHUNG

Insgesamt enthält die Literaturdatenbank 526 Einträge. Der überwiegende Teil der Publikationen, 422 Einträge, beschäftigt sich in erster Linie mit Humanarzneimitteln, lediglich 104 Einträge schwerpunktmäßig mit Veterinärarzneimitteln.

Um den Stand der Forschung darzustellen, wurden die erfassten Literaturzitate hinsichtlich der untersuchten Medien, Stoffgruppen und der bearbeiteten Themen gruppiert (Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4). Da viele Artikel mehrere Umweltmedien und -kompartimente, Stoffgruppen oder Themenkreise behandeln, kommt es zu Doppelnennungen.³

Die Verteilung der erfassten Literatur auf verschiedene Themen bestätigt die Vermutung, dass die Gewässer insgesamt besser untersucht wurden als Böden, Klärschlämme und Wirtschaftsdünger. Insbesondere Kläranlagenzu- und -abläufe sind gut untersucht (184 Veröffentlichungen, Tabelle 2). Auch die Oberflächengewässer sind häufig vertreten (116 Veröffentlichungen). Daten zu Deponiesickerwässern sind hingegen sehr selten, obwohl dieses Medium über die Entsorgung von Humanarzneimitteln über den Hausmüll durchaus einen wichtigen Pfad darstellt (BARNES ET AL. 2004). Böden wurden deutlich häufiger untersucht als Wirtschaftsdünger und Klärschlämme.

Tabelle 2: Verteilung der Literaturstellen in der Datenbank des IWW (Biblio) bezüglich der untersuchten Umweltmedien und -kompartimente

Umweltmedien/-kompartimente	Literaturstellen
Oberflächenwasser	116
Grundwasser	64
Trinkwasser	51
Abwasser	184
Deponiesickerwasser	3
Böden	100
Klärschlämme	48
Wirtschaftsdünger	52

Bei den Stoffgruppen sind vor allem Antibiotika untersucht worden, auch deshalb, weil sie sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden. 224 der erfassten Zitate befassen sich unter anderem mit dieser Stoffgruppe (Tabelle 3). Auch die endokrin wirksamen Substanzen, hier in erster Linie die Hormone 17 β -Estradiol und 17 α -Ethinylestradiol, wurden häufig behandelt. Hinter der Sammelbezeichnung "andere Stoffe" in der Tabelle 3 verbergen sich einige der am häufigsten untersuchten Stoffe, wie das Antiepileptikum Carbamazepin oder das Analgetikum Diclofenac. Dies sind Stoffe, für die eine leistungsfähige Analytik vorhanden ist und die aufgrund ihrer großen Verkaufsmenge mit

³ Der Artikel von KREUZINGER ET AL. (2004A): "Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater" beispielsweise behandelt sowohl Abwässer als auch Klärschlämme und beschäftigt sich mit den Stoffgruppen Antibiotika, endokrin wirksame Substanzen und Röntgenkontrastmittel - er wird also in jeder dieser Kategorien gezählt.

hoher Wahrscheinlichkeit in der Umwelt anzutreffen sind. Es sind aber auch Einzelnennungen wenig untersuchter Stoffe darunter.

Tabelle 3: Verteilung der Literaturstellen in der Datenbank des IWW (Biblio) bezüglich der untersuchten Stoffgruppen

Stoffgruppe	Literaturstellen
Antibiotika	224
Antiparasitika	23
Endokrin wirksame Substanzen	121
Zytostatika	30
Röntgenkontrastmittel	54
andere Stoffe	153

Bezüglich der Themen lassen sich verschiedene Gruppen unterscheiden (Tabelle 4). In vielen Publikationen werden die Ergebnisse von Messkampagnen oder Monitoringprogrammen vorgestellt. Oft gibt es dazu Angaben zum Verhalten der Arzneistoffe in der Umwelt, beispielsweise zum Verlagerungsverhalten in Böden oder zum Abbauverhalten in Gewässern. Die zweite Gruppe befasst sich schwerpunktmäßig mit der Ökotoxikologie, also der Wirkung der Stoffe auf Organismen. Die dritte Gruppe hingegen behandelt vor allem Maßnahmen und Techniken zur Elimination der Stoffe aus Abwässern, seltener aus dem Trinkwasser.

Betrachtet man die Zahl dieser Artikel, so ist die erste Gruppe mit 275 Artikeln zu Konzentrationen und Gehalten und 265 Artikeln zum Stoffverhalten (Abbau, Sorption, Verlagerung in andere Umweltkompartimente) am stärksten vertreten (Tabelle 4). Zur Wirkung dieser Stoffe in der Umwelt und den Gefahren für die Umwelt gibt es deutlich weniger Veröffentlichungen (160 Artikel). Mit dem Themenkomplex Maßnahmen zur Reduktion der Gehalte in der Umwelt/Aufbereitungsmethoden befassen sich 304 Artikel. Dies ist bei einem vergleichsweise jungen Forschungsgebiet nicht überraschend, da insbesondere zur Elimination von Arzneistoffen beinahe wöchentlich neue Ansätze publiziert werden. Einen Überblick über dieses dynamische Themenfeld gibt Kapitel 7.

Tabelle 4: Verteilung der Literaturstellen in der Datenbank des IWW (Biblio) bezüglich der bearbeiteten Themen

Themen	Literaturstellen
Konzentrationen/ Gehalte/ Mengen	275
Verhalten	265
Ökotoxikologie	160
Aufbereitung/ Elimination/ Maßnahmen	304

5 BEWERTUNG DER UMWELTRELEVANZ VON ARZNEISTOFFEN

In Deutschland waren in den vergangenen Jahren etwa 2.700 Wirkstoffe in der Humanmedizin zugelassen (HUSCHEK & KRENGEL 2003). Viele der in großen Mengen verschriebenen Stoffe werden seit Beginn der neunziger Jahre regelmäßig in Abwässern, Oberflächengewässern oder, bei Veterinärarzneimitteln, in Wirtschaftsdüngern und Bodenproben nachgewiesen. Einige dieser Stoffe zeichnen sich durch eine außerordentliche Persistenz aus; sie sind mittlerweile als ubiquitär anzusehen. Aber auch Stoffe, die in vergleichsweise geringen Mengen eingesetzt werden, beispielsweise Hormone, machten in den letzten Jahren durch unerwünschte Wirkungen auf Wirbellose und Fische auf sich aufmerksam.

Die Identifizierung der umweltrelevanten Wirkstoffe stützt sich daher auf

- a) die Eintragsmengen bzw. die gemessenen Konzentrationen und Gehalte in den Umweltmedien (Kap. 5.1),
- b) die Wirkungen der Stoffe auf Organismen (Kap. 5.2) und
- c) das Umweltverhalten, insbesondere das Abbau- und Verlagerungsverhalten in den Umweltmedien (Kap. 5.3).

In den folgenden Kapiteln wird die Vorgehensweise zur Ermittlung der Umweltrelevanz anhand dieser drei Kriterien erläutert und beispielhaft dargestellt. Die umfangreiche Datensammlung, auf der diese Beurteilung basiert, findet sich im Anhang. Es wird in den einzelnen Kapiteln gegebenenfalls darauf verwiesen.

5.1 Relevanz aufgrund der Eintragsmenge in die Umwelt

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die in die Umwelt eingetragene Menge von Arzneiwirkstoffen sowie über die bisher in den Umweltmedien gemessenen Konzentrationen und Gehalte. Diese Daten werden in Anlehnung an die Schwellenwerte der EMEA-Richtlinien für Human- bzw. Veterinärarzneimittel eingestuft und es wird eine Vorauswahl von potenziell umweltrelevanten Stoffen getroffen (EMEA 1998, 2000, 2005).

Die EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) hat zur Bewertung der Umweltauswirkungen von Human- und Veterinärarzneimitteln für die Zulassung neuer Wirkstoffe einen jeweils zweistufigen Leitfaden entwickelt, in welchen in der Phase I PEC-Schwellenwerte (PEC = Predicted Environmental Concentration) zur Expositionsabschätzung von Arzneimittelwirkstoffen und ihren Metaboliten in der Umwelt festgelegt werden (EMEA 1998, 2000, 2005). Werden diese Schwellenwerte (Böden: 100 µg/kg, Wasser: 0,01 µg/l) überschritten, wird in der Phase II eine Umweltprüfung auf der Basis von weiterführenden Studien zum Verbleib und zu Wirkungen des Arzneistoffes in der Umwelt durchgeführt (Abbau und Verhalten in Kläranlagen, Oberflächengewässern, Böden, akute und chronische Wirkungen, Bioakkumulation).

Im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung wurden diese Schwellenwerte zur Bewertung der von den in der Umwelt vorliegenden Arzneiwirkstoffen ausgehenden Risiken für die Umwelt herangezogen.

Insbesondere zu Konzentrationen und Gehalten von Arzneiwirkstoffen liegt eine Vielzahl unterschiedlicher Publikationen vor. Zur besseren Übersicht und um einen Vergleich zu ermöglichen, erfolgte eine Gruppierung auf Grundlage der in der Literatur veröffentlichten Daten. Dabei wurde der Arzneistoff in die Gruppe übernommen, in der die Mehrzahl der recherchierten Werte lag. Trotzdem können einzelne Werte von diesem Bereich erheblich abweichen. In den Tabellen sind daher die Maximalwerte gesondert angegeben. Alle Einzeldaten befinden sich im Anhang.

Im Einzelnen waren bei der **Mengenbilanzierung** folgende Punkte zu recherchieren:

1. Wie hoch sind die **Produktions-, Verkaufs- und Verbrauchsmengen** human- und veterinärmedizinischer Wirkstoffe?
2. Welche Arzneistoffe und in welchen **Konzentrationen bzw. Gehalten** wurden diese bisher in den Medien
 - ungeklärte und geklärte kommunale Abwässer,
 - Klärschlamm,
 - Deponiesickerwasser und
 - Wirtschaftsdünger (unter Berücksichtigung der Tierart und Düngerlagerung)ermittelt?

Vor dem Hintergrund einer möglichen Anreicherung in den o. g. Medien beinhaltet die Frage auch die Recherche nach dem **Stoffverhalten und dem Eliminationsgrad** von Arzneistoffen

- im menschlichen und tierischen Organismus,
- bei der Abwasserreinigung,
- bei der Stabilisierung und Lagerung von Klärschlämmen sowie
- bei der Lagerung von Gülle, Mist und Jauche.

3. Wie hoch sind die durchschnittlichen **Eintragungsmengen** von Arzneistoffen in

- Oberflächengewässer,
- Grundwasser und
- Böden?

Im Rahmen der Mengenbilanzierung waren folgende Arbeitsschritte geplant:

1. Auswertung der Produktions-, Verkaufs- und Verbrauchsmengen. Die Basis dieser Auswertung bildet die Studie des Institutes für Medizinische Statistik (IMS HEALTH AG) aus dem Jahre 2002, die Verbrauchsmengen aus dem Jahre 2001 berücksichtigt (IMS HEALTH AG 2002).

2. Auswertung von Detailstudien zu regionalen und/oder stoffbezogenen Mengenanalysen (z. B. Landesumweltamt Brandenburg - Tierarzneimittel in der Umwelt; WINCKLER & GRAFE (2000) - Tierarzneimittel in 6 Landkreisen der Weser-Ems-Region).
3. Zusammenstellung und Bewertung der verfügbaren Daten und ggf. Aufzeigen von Defiziten.

5.1.1 Verbrauchsmengen

5.1.1.1 Humanarzneimittel

Die Verbrauchsmengen der in Deutschland in der Humanmedizin eingesetzten Arzneistoffe wurden erstmals umfassend im Rahmen des Forschungsvorhabens "Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Veterinärarzneimitteln gemäß § 28 AMG" erhoben. Diese vom Umweltbundesamt veröffentlichten Mengendaten beruhen auf Verkaufszahlen der Firma Intercontinental Marketing Services Health AG (IMS HEALTH AG 2002) und auf Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) (HUSCHEK & KRENGEL 2003) zu den Verschreibungen.

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

Um umweltrelevante Wirkstoffe zu identifizieren, stützen sich HUSCHEK & KRENGEL (2003) zunächst auf die Vorgaben der EMEA (2001), die z. B. Wirkstoffe aus Kräutern sowie Mineralien von einer Umweltprüfung ausnimmt. Außerdem wurden nur Wirkstoffe berücksichtigt, die in einer Menge von mehr als 5.000 kg/a verkauft wurden. Arzneimittel, die in wesentlich geringeren Mengen angewendet werden, können ebenfalls umweltrelevant sein. Dies betrifft insbesondere hochwirksame Arzneimittelwirkstoffe wie Hormone und Zytostatika, deren jährliche Verkaufsmengen im kg-Bereich liegen, aber aus Kapazitätsgründen nicht berücksichtigt wurden. So verblieben von 2.754 im Jahre 1999 verkauften Arzneistoffen noch 111 Wirkstoffe - diese Liste war der Ausgangspunkt für die vorliegende Literaturrecherche. Im Verlauf der Recherche wurde diese Liste um einige Stoffe ergänzt und einige Wirkstoffe wurden gestrichen, da sie aufgrund verschiedener Kriterien nicht als umweltrelevant betrachtet werden. Die modifizierte Liste, die als Grundlage für die Datensammlung genutzt wurde, enthält 138 Stoffe, die als potenziell umweltrelevant betrachtet werden müssen (Anhang 3).

5.1.1.2 Veterinärarzneimittel

Bundesweite Erhebungen zu Verkaufsmengen von Veterinärarzneimitteln liegen nicht vor. Es bestehen also erhebliche Informationsdefizite darüber, in welchen Mengen Arzneistoffe in der Nutztierhaltung in Deutschland eingesetzt werden.

Problematisch bei der Erhebung von Veterinärarzneimitteln ist der Einsatz von so genannten "pharmakologisch wirksamen Futterzusatzstoffen". Der Begriff ist EU-rechtlich nicht eindeutig definiert. Es handelt sich hier um ausgesuchte antimikrobielle Substanzen (Antibiotika, Chemotherapeutika), die in subtherapeutischen Dosen verfüttert werden. Sie unterliegen als Futtermittelzusatzstoffe nicht dem Arzneimittel-, sondern dem Futtermittelrecht und damit keiner tierärztlichen Verschreibung, wodurch eine mengenmäßige Abschätzung ihres Einsatzes nahezu unmöglich ist (WINCKLER & GRAFE 2000).

Veterinärarzneimittel hingegen sind verschreibungspflichtig. Hier handelt es sich in der Regel um Antibiotika/Chemotherapeutika oder Antiparasitika, die als Fütterungsarzneimittel zur Therapie oder aber zur Prophylaxe ("Einstallprophylaxe" bei Schweinen) eingesetzt werden. Diese Stoffe werden entweder in einem Futtermischbetrieb per Herstellungsauftrag hergestellt oder aber von einem zugelassenen Hersteller auf Verschreibung direkt an den Tierhalter abgegeben. Sowohl die Herstellungsaufträge als auch die Verschreibungen werden von der Veterinärbehörde erfasst und können daher quantifiziert werden. Neben der Verabreichung als Fütterungsarzneimittel besteht noch die Möglichkeit der Abgabe von Veterinärarzneimitteln durch den Tierarzt direkt an den Tierhalter. Diese Abgabe wird jedoch nicht zentral registriert und kann deshalb lediglich anhand von Befragungen bei Tierärzten abgeschätzt werden (WINCKLER & GRAFE 2000).

Trotz dieser schwierigen Umstände sind einige Studien zur regionalen Verschreibungspraxis in der Veterinärmedizin erschienen. Insbesondere WINCKLER & GRAFE (2000) haben im Rahmen eines Forschungsprojektes des Umweltbundesamtes versucht, über Stichprobenbefragungen bei Tierärzten und Landwirten in 6 Landkreisen der Region Weser-Ems Wirkstoffmengen abzuschätzen. Außerdem wurde von LINKE & KRATZ (2001) eine Erhebung von Veterinärarzneimittelmengen für das Land Brandenburg vorgenommen, die jedoch nur die bei den Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsämtern (VLÜA) registrierten Herstellungsaufträge berücksichtigt. Für die Auswahl und Mengeneinstufung der Veterinärarzneimittel in der vorliegenden Studie wurde schwerpunktmäßig WINCKLER & GRAFE (2000) herangezogen.

Als wichtigste Gruppen ergeben sich hiernach die **Tetracycline** (39.852 kg/Jahr in der Region Weser-Ems bzw. 4.600 kg/Jahr in Brandenburg) und die **Sulfonamide** (13.166 kg/Jahr bzw. 900 kg/Jahr). Seltener eingesetzt werden **Aminoglykoside** (7.080 kg/Jahr bzw. 200 kg/Jahr) und **β -Lactame** (3.768 kg/Jahr bzw. 200 kg/Jahr). Erwähnenswert sind außerdem das Antibiotikum Trimethoprim (1.264 kg/Jahr bzw. 82 kg/Jahr) und das als Vitamin B4 bekannte Cholinchlorid (5.431 kg/Jahr in der Region Weser-Ems), das jedoch als Futtermittelzusatzstoff definiert ist (Tabelle 5).

Auch in den Erhebungen von LINKE & KRATZ (2001) zu den in 1998/99 im Land Brandenburg über tierärztliche Herstellungsaufträge abgesetzten Veterinärarzneimittelwirkstoffe sind die Tetracycline (Chlortetracyclin, Tetracyclin, Oxytetracyclin) mit nahezu 50 % der erfassten Wirkstoffmenge mit Abstand die mengenmäßig relevanteste Wirkstoffgruppe (WINCKLER & GRAFE 2000: ca. 52 %) gefolgt von den Sulfonamiden (insbesondere Sulfadimidin und

Sulfadiazin, ohne Trimethoprim) mit ca. 10 % (WINCKLER & GRAFE 2000: ca. 17 %). Wie bereits WINCKLER & GRAFE (2000) konnten auch LINKE & KRATZ (2001) nur einen sehr untergeordneten Einsatz des Antiparasitikums Ivermectin feststellen (5,5 kg bzw. 0,13 kg). Zumindest am Beispiel dieser beiden Untersuchungen ist die relative Einteilung der quantitativ abgesetzten Wirkstoffmengen weitgehend vergleichbar. Auch europaweit (Bezugsjahr 1997) sind die Tetracycline mit 2.294 t (= 66 %) die mengenmäßig mit Abstand am häufigsten eingesetzte Antibiotikagruppe in der Veterinärmedizin, gefolgt von den Macroliden (12 %), Beta-Lactamen (= 9 %), Aminoglycosiden (= 4,5 %) (FEDESA 1998, zit. nach HUSCHEK & KRENGEL 2003). Nach dieser Aufstellung kommen europaweit nur 75 t Sulfonamide (inkl. Trimethoprim) (= 2,1 %) in der Veterinärmedizin zum Einsatz. Bedenkt man jedoch, dass nach WINCKLER & GRAFE (2000) allein in 6 ausgewählten Landkreisen in 1997 ca. 14 t Sulfonamide verwendet worden sind, so stellt sich die Frage nach der Genauigkeit dieser nach FEDESA zitierten Zahlen. Diese Skepsis wird auch gestützt durch Zahlen zum Veterinärarzneimittelsatz in verschiedenen europäischen Ländern, die von THIELE-BRUHN (2003b) nach verschiedenen Autoren zusammengestellt worden sind. Danach wurden laut FEDESA in 1999 in der EU 78 t Sulfonamide (inkl. Trimethoprim) eingesetzt, während hier - allerdings gestützt auf eine andere Quelle - für das Jahr 2000 allein für Großbritannien ein Sulfonamideinsatz von 94 t aufgeführt ist. Insgesamt liegen in dieser Zusammenstellung von THIELE-BRUHN (2003b) die relativen Anteile des Sulfonamideinsatzes am gesamten veterinärmedizinischen Antibiotikaeinsatz in den jeweiligen europäischen Staaten (Frankreich, Schweden, Dänemark, Schweiz, Großbritannien zwischen 11 und 23 % und decken sich somit zumindest größenordnungsmäßig mit den exemplarischen Erhebungen aus Deutschland (z. B. WINCKLER & GRAFE 2000; LINKE & KRATZ 2001).

Die erheblichen Unsicherheiten zur Größenordnung der tatsächlich in der BRD eingesetzten Veterinärarzneimittel konnten auch durch eine Untersuchung des Umweltbundesamtes (KLEIN-GOEDICKE 2005) nicht beseitigt werden. Auf der Basis einer Befragung von ausgewählten Veterinärarztpraxen (deren Zahl allerdings auch von den Autoren als zu klein erachtet wird) zur abgegebenen Menge von Veterinärarzneimittelpräparaten kommen die Autoren bei einer Hochrechnung auf den gesamten landwirtschaftlichen Nutztierbestand in der BRD zu einer Gesamtmenge von 2.316 t/a eingesetzter Veterinärarzneimittel, während eine Hochrechnung der in den 6 Landkreisen der Weser/Ems-Studie (WINCKLER & GRAFE 2000) erfassten Wirkstoffe auf den gesamten landwirtschaftlichen Nutztierbestand der BRD nur zu einer Gesamtmenge von 795 t/a führt. Erhebungen des Bundesverbandes für Tiergesundheit (SCHNEIDERREIT 2005) ergeben für das Jahr 2003 eine Menge von ca. 720 t verbrauchter Veterinärarzneimittel in Deutschland.

Als Auswahlkriterium für die umweltrelevanten Stoffe wurden daher mangels präziserer Daten die in der Studie von WINCKLER & GRAFE (2000) ermittelten Absatzmengen herangezogen und als Schwellenwert eine Grenze von 1.000 kg/Jahr (Region Weser-Ems) festgelegt. Danach sind die in Tabelle 5 aufgeführten Veterinärarzneimittel aufgrund ihrer verwendeten Menge als potenziell umweltrelevant zu betrachten.

Tabelle 5: Wirkstoffmengen über 1.000 kg/Jahr in tierärztlichen Herstellungsaufträgen und Verschreibungen nach WINCKLER & GRAFE (2000) sowie Daten von LINKE & KRATZ (2001) (k.A. keine Angabe)

	WINCKLER & GRAFE (2000) 6 Landkreise in Niedersachsen [kg/Jahr 1997]	LINKE & KRATZ (2001) 14 Landkreise in Brandenburg [kg/Jahr 1998/99]
ANTIBIOTIKA		
<i>Tetracycline</i>	39.832	4.600
Tetracyclin	14.072	1.196
Chlortetracyclin	24.130	3.347
Oxytetracyclin	1.630	46
<i>Sulfonamide/Trimethoprim</i>	13.166	900
Sulfadiazin	6.218	412
Sulfadimidin (Sulfamethazin)	5.863	277
Trimethoprim	1.264	82
<i>Aminoglykoside</i>	7.080	200
Neomycin	6.794	176
<i>β-Lactame</i>	3.768	200
Amoxicillin	3.391	168
<i>Polymyxine</i>	1.912	k. A.
Colistin	1.912	417
SONSTIGE WIRKSTOFFE		
Cholinchlorid	5.431	k. A.

5.1.2 Abbau im Organismus

Nach einem bestimmungsgemäßen Gebrauch werden die Arzneistoffe im menschlichen bzw. tierischen Organismus entweder teilweise oder vollständig metabolisiert oder völlig unverändert ausgeschieden. Ob ein Stoff umweltrelevant ist, hängt auch davon ab, welche Menge der pharmazeutisch wirksamen Substanz den Körper wieder verlässt. Es können auch pharmazeutisch wirksame Metaboliten ausgeschieden werden. Die Datenlage zur Ausscheidungsrate bzw. zur Umwandlung und zu Eigenschaften der Metaboliten ist z. T. widersprüchlich. Deshalb wurden diese Daten nicht zur Auswahl der umweltrelevanten Stoffe herangezogen. Bei der Beurteilung der Umweltrelevanz und besonders bei der Mengenbilanzierung für das Einzugsgebiet der Ruhr ist jedoch das Verhalten der Arzneistoffe im Organismus und die Abbaurate von großer Bedeutung. Angaben zum Abbau im Organismus sind im Anhang 4 zu finden.

5.1.3 Konzentrationen im Kläranlagenzu- und -ablauf

In die Kläranlagen werden in erster Linie Humanarzneimittel und ihre Metabolite eingetragen; Nachweise von Veterinärarzneimitteln sind selten. Das Kapitel wird sich daher auf die Bewertung der Arzneiwirkstoffe für den menschlichen Gebrauch beschränken. Angaben zu Humanarzneimitteln in Kläranlagenzu- und -abläufen sind in den Anhängen 5 und 6 zu finden.

Nach der Ausscheidung gelangen die Arzneiwirkstoffe über die Toilette/Abwasserkanalisation in die Kläranlage; außerdem werden schätzungsweise ein Drittel der verkauften Medikamente unbenutzt auf diesem Wege entsorgt (RÖNNEFAHRT ET AL. 2002). Proben aus dem Abwasser bzw. dem Kläranlagenzulauf weisen daher die höchsten Konzentrationen an Arzneistoffen auf. 13 Wirkstoffe wurden regelmäßig mit Konzentrationen von über 1 µg/l im Kläranlagenzulauf nachgewiesen (Tabelle 6). Zwei Stoffe, Paracetamol und Salicylsäure (das Hauptabbauprodukt der Acetylsalicylsäure) sind in Konzentrationen von deutlich über 10 µg/l vertreten (TERNES 1998A, TERNES 1998B, ONGERTH & KHAN 2004, TERNES ET AL. 1999C).

Tabelle 6: Gegenüberstellung von Wirkstoffkonzentrationen im Kläranlagenzu- und -ablauf. Aufgenommen sind die Humanarzneistoffe, die regelmäßig mit Konzentrationen über 1 µg/l in Abwässern nachgewiesen werden (Elimination in mechanisch-biologischen Kläranlagen: ++ sehr gut, + gut, o mäßig, - keine, k.A. keine Angabe). Literaturquellen in Anhängen 5 und 6

	Kläranlagenzulauf [µg/l]	Kläranlagenablauf [µg/l]	Elimination
Paracetamol	> 10	> 0,1	++
Salicylsäure	> 10	> 0,1	++
Bezafibrat	> 1	> 1	+ bis ++
Carbamazepin	> 1	> 1	-
Diclofenac	> 1	> 1	o bis +
Fenofibrat	> 1	> 0,1	o bis +
Ibuprofen	> 1	> 0,1	++
Mestranol	> 1	k. A.	k. A.
Metoprolol	> 1	> 1	+
Primidon	> 1	> 0,1	+
Propranolol	> 1	> 0,1	++
Sotalol	> 1	> 1	k.A.
Sulfamethoxazol	> 1	> 1	o bis +

Im Kläranlagenablauf hingegen sind die Konzentrationen einiger Stoffe deutlich reduziert. Sowohl Paracetamol als auch Salicylsäure werden im Klärprozess so stark eliminiert, dass die Konzentrationen in geklärten Abwässern nur noch im 0,1 µg/l-Bereich liegen (Tabelle 6). Andere Stoffe hingegen werden in Kläranlagen mäßig eliminiert. Hierzu zählen Carbamazepin, Diclofenac und Sulfamethoxazol, die mit Konzentrationen über 1 µg/l sowohl im Kläranlagenzu- als auch im -ablauf nachgewiesen werden.

Die in den ungeklärten und geklärten Abwässern gemessenen Wirkstoffkonzentrationen geben bereits Hinweise darauf, welche Stoffe als potenziell umweltrelevant zu betrachten sind. Es ist anzunehmen, dass die in der Kläranlage nur in sehr geringem Umfang eliminierten

Stoffe in nennenswerten Konzentrationen in die Oberflächengewässer gelangen und damit in der Umwelt präsent sind.

5.1.4 Konzentrationen in Oberflächengewässern

Über den Kläranlagenablauf gelangen die Arzneistoffe schließlich in die Oberflächengewässer. Veterinärarzneimittel können außerdem über die Abschwemmung belasteter Böden in die Gewässer gelangen.

In Deutschland wurden insgesamt 56 Human- und elf Veterinärarzneistoffe in Oberflächengewässern nachgewiesen (Anhänge 7 und 17). Die Konzentrationen sind in der Regel um eine Größenordnung niedriger als in den Kläranlagenabläufen. Es gibt jedoch einige Stoffgruppen, wie die Röntgenkontrastmittel, die in ähnlich hoher Konzentration in Oberflächengewässern gefunden werden (TERNES 2001b, PUTSCHEW & JEKEL 2001, TERNES & HIRSCH 2000, IVASHECHKIN 2005). Auch die schon in Kapitel 5.1.3 als kaum eliminierbar identifizierten Stoffe erweisen sich als persistent im Oberflächenwasser. Betrachtet man die Maximalwerte von z. B. Carbamazepin, so sind diese ähnlich hoch wie die in Abwässern gemessenen Konzentrationen.

In Anlehnung an die Richtlinie der EMEA zur Risikoanalyse von Humanarzneimitteln (EMEA 2005) werden die Human- und Veterinärarzneistoffe als potenziell umweltrelevant eingestuft, die regelmäßig mit Werten über 0,01 µg/l in Oberflächengewässern beobachtet werden. Entsprechend der VICH-Guideline zur Risikoanalyse von Veterinärarzneimitteln CVMP/VICH/592/98-FINAL (EMEA 2000) werden zum Abschluss der Phase I der Risikobewertung alle in Aquakulturen mit offenen Systemen eingesetzten Veterinärarzneimittel als potenziell umweltrelevant eingeschätzt sowie die Veterinärarzneimittel, die im Abwasser von Aquakulturen in Konzentrationen von = 1µg/l vorkommen. Im Rahmen der hier vorgelegten Bewertung wurde jedoch auch für Veterinärarzneimittel der nach EMEA (2005) zur Risikobewertung von Humanarzneimittel festgesetzte Schwellenwert von 0,01 µg/l in Oberflächengewässern zur Bewertung ihrer potenziellen Umweltrelevanz herangezogen. Entsprechend Tabelle 7 treffen diese Kriterien bisher für 39 Human- und vier Veterinärarzneistoffe zu. Die in der Mengenbilanzierung in Kapitel 5.1.1 als meistverkaufte Veterinärarzneimittel identifizierten Wirkstoffe Tetracyclin und Chlortetracyclin sind auch in Oberflächengewässern in hohen Konzentrationen (> 0,1 µg/l) nachweisbar.

Tabelle 7: Wirkstoffe, die mit Konzentrationen > 0,01 µg/l in Oberflächengewässern nachgewiesen wurden. Weitere Daten in den Anhängen 7 und 17

	Konzentration im Oberflächen- wasser [µg/l]	maximale Konzentration [µg/l]	
Humanarzneistoffe			
Diatrizoat	> 1	15,8	IVASHECHKIN (2005)
Acetylsalicylsäure	> 0,1	0,34	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Bezafibrat	> 0,1	3,1	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Carbamazepin	> 0,1	6,1	IVASHECHKIN (2005)
Clofibrinsäure	> 0,1	1,1	IVASHECHKIN (2005)
Diclofenac	> 0,1	2,0	TERNES (1998A)

	Konzentration im Oberflächen- wasser [$\mu\text{g/l}$]	maximale Konzentration [$\mu\text{g/l}$]	
Ifosfamid	> 0,1	0,18	SCHÜSSLER & SENGL (2004), IVASHECHKIN (2005)
Iohexol	> 0,1	1,5	PUTSCHEW & JEKEL (2001)
Iomeprol	> 0,1	0,89	TERNES & HIRSCH (2000), TERNES (2001b)
Iopamidol	> 0,1	2,8	TERNES & HIRSCH (2000)
Iopromid	> 0,1	8,5	PUTSCHEW & JEKEL (2001)
Metoprolol	> 0,1	2,2	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Paracetamol	> 0,1	3,59	RÖMBKE ET AL. (1996)
Phenazon	> 0,1	0,95	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Primidon	> 0,1	0,56	RÖGLER ET AL. (2005)
Sotalol	> 0,1	0,95	BLAC (2003), IVASHECHKIN (2005)
Sulfamethoxazol	> 0,1	1,0	HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998)
Theophyllin	> 0,1	1,0	HEBERER & STAN (1998), HALLING- SÖRENSEN ET AL. (1998)
<hr/>			
Atenolol	> 0,01	0,22	VASHECHKIN (2005), SÄCHER (2002)
Bisoprolol	> 0,01	2,9	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Clenbuterol	> 0,01	0,11	IVASHECHKIN (2005), SCHÜSSLER & SENGL (2004)
Cyclophos- phamid	> 0,01	0,1	IVASHECHKIN (2005), SCHÜSSLER & SENGL (2004), BLAC (2003)
Diazepam	> 0,01	0,14	SACHER (2002)
Erythromycin	> 0,01	1,7	TERNES (2001b), ROBAKOWSKI (2000), CLEUVERS (2003)
Fenofibrat	> 0,01	0,28	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Gemfibrozil	> 0,01	0,51	TERNES (1998A)
Ibuprofen	> 0,01	1,5	IVASHECHKIN (2005)
Indometacin	> 0,01	0,7	ROBAKOWSKI (2000)
Ketoprofen	> 0,01	0,61	IVASHECHKIN (2005)
Naproxen	> 0,01	0,99	STUMPF ET AL. (1998)
Pentoxifyllin	> 0,01	0,62	IVASHECHKIN (2005)
Phenytoin	> 0,01	0,02	IVASHECHKIN (2005)
Propranolol	> 0,01	0,59	TERNES (1998A), TERNES (2001b)
Propyphenazon	> 0,01	0,31	IVASHECHKIN (2005)
Salbutamol	> 0,01	0,19	IVASHECHKIN (2005), SCHÜSSLER & SENGL (2004)
Salicylsäure	> 0,01	4,1	TERNES (1998A), ROBAKOWSKI (2000)
Terbutalin	> 0,01	0,03	SCHÜSSLER & SENGL (2004), BLAC (2003)
Trimethoprim	> 0,01	0,2	TERNES (2001b), ROBAKOWSKI (2000)
Valproinsäure	> 0,01	0,019	IVASHECHKIN (2005)
<hr/>			
Veterinärarzneistoffe			
Chlortetracyclin	> 0,1	0,69	ALEXY & KÜMMERER (2005a)
Tetracyclin	> 0,1	1,0	HEBERER & STAN (1998)
<hr/>			
Chloramphenicol	> 0,01	0,06	HIRSCH ET AL. (1999)
Oxytetracyclin	> 0,01	0,34	ALEXY & KÜMMERER (2005a)

5.1.5 Konzentrationen im Grundwasser

Da der Nachweis eines Stoffes im Grundwasser auf eine hohe Persistenz und Mobilität hinweist, werden alle Stoffe, die im Grundwasser beobachtet wurden, als potenziell umweltrelevant eingestuft (Tabelle 8). Im Grundwasser wurden sowohl Human- als auch Veterinärarzneimittel detektiert (Anhang 8 bzw. Anhang 18). Humanarzneimittel gelangen über Oberflächenwasser, Abwasserverrieselung, Leckagen in der Kanalisation oder Deponiesickerwasser in das Grundwasser. Veterinärarzneimittel können durch die Ausscheidung von Tieren in Weidehaltung und durch die Aufbringung von Wirtschaftsdüngern auf landwirtschaftlich genutzte Flächen und eine anschließende Auswaschung ins Grundwasser gelangen.

Tabelle 8: Wirkstoffe, die im Grundwasser nachgewiesen wurden. Weitere Daten in den Anhängen 8 und 18

	Konzentrationen im Grundwasser [$\mu\text{g/l}$]	maximale Konzentration [$\mu\text{g/l}$]	
Humanarzneistoffe			
Bezafibrat	> 0,1	1,2	ROBAKOWSKI (2000)
Diatrizoat	> 0,1	0,63	SCHITTKO ET AL. (2004)
Diclofenac	> 0,1	3,4	LILIENBLUM ET AL. (1998)
Ibuprofen	> 0,1	0,51	LILIENBLUM ET AL. (1998)
lomeprol	> 0,1	0,16	BLAC (2003)
Iopamidol	> 0,1	2,4	TERNES & HIRSCH (2000), TERNES ET AL. (1999c)
Propyphenazon	> 0,1	1,47	HEBERER & STAN (1998)
Sotalol	> 0,1	0,56	SACHER ET AL. (2001, 2002)
Sulfamethoxazol	> 0,1	0,47	LILIENBLUM ET AL. (1998), HIRSCH ET AL. (1999)
Trimethoprim	> 0,1	0,16	LILIENBLUM ET AL. (1998)
Bisoprolol	> 0,01	0,11	BLAC (2003)
Carbamazepin	> 0,01	0,9	SACHER ET AL. (2001, 2002)
Clofibrinsäure	> 0,01	7,3	ROBAKOWSKI (2000)
Erythromycin	> 0,01	0,049	SACHER ET AL. (2001)
Fenofibrat	> 0,01	0,53	LILIENBLUM ET AL. (1998)
Gemfibrozil	> 0,01	0,34	ROBAKOWSKI (2000)
Indometacin	> 0,01	0,23	ROBAKOWSKI (2000)
Iopromid	> 0,01	0,22	SCHITTKO ET AL. (2004)
Ketoprofen	> 0,01	0,05	LILIENBLUM ET AL. (1998)
Metoprolol	> 0,01	0,11	SACHER ET AL. (2002)
Phenazon	> 0,01	1,25	HEBERER & STAN (1998)
Roxithromycin	> 0,01	0,026	SACHER ET AL. (2002)
Terbutalin	> 0,01	0,012	SACHER ET AL. (2002)
Estradiol	> 0,0001	0,001	ROBAKOWSKI (2000)
Ethinylestradiol	> 0,0001	0,023	ROBAKOWSKI (2000)
Veterinärarzneistoffe			
Tetracyclin	>0,1	0,13	HAMSCHE ET AL. (2005)
Sulfadimidin/ Sulfamethazin	>0,1	0,16	HIRSCH ET AL. (1999)
Sulfadiazin	>0,01	0,017	ALEXY & KÜMMERER (2005a)

Bisher wurden 25 Human- und drei Veterinärarzneistoffe im Grundwasser nachgewiesen. Die Konzentrationen lagen in der Regel um eine Größenordnung niedriger als in Oberflächengewässern. Es wurden Konzentrationen von vier Röntgenkontrastmitteln ermittelt, drei davon mit ähnlichen Konzentrationen wie im Oberflächenwasser. Für die bereits im Kapitel 5.1.4 als potenziell umweltrelevant klassifizierten Wirkstoffe Bezafibrat, Diclofenac und Phenazon wurden Konzentrationen von mehr als 1 µg/l im Grundwasser ermittelt (HEBERER & STAN 1998, LILIENBLUM ET AL. 1998, ROBAKOWSKI 2000). Hervorzuheben ist die Clofibrinsäure, ein Abbauprodukt des Lipidsenkers Clofibrat (STAN & LINKERHÄGNER 1992), die mit maximal 7,3 µg/l im Berliner Grundwasser anzutreffen war. In den letzten Jahren wurden darüber hinaus die Hormone Estradiol und Ethinylestradiol in Konzentrationen im ng/l-Bereich beobachtet (ROBAKOWSKI 2000, HELMREICH 2001). Da diese Befunde mehrfach erfolgten, ist von einer ständigen Anwesenheit geringster Mengen dieser Substanzen im Grundwasser auszugehen. Zwei der drei analysierten Veterinärarzneistoffe gehören zur Gruppe der Sulfonamide, so dass diese Stoffklasse neben den auch bereits in Oberflächengewässern nachgewiesenen Tetracyclinen als umweltrelevant klassifiziert werden muss.

5.1.6 Konzentrationen im Trinkwasser

Wirkstoffe, die bei der Aufbereitung von Grund- oder Oberflächenwasser nicht vollständig entfernt werden, können im Trinkwasser auftreten (Anhang 9). Dies spricht, ähnlich wie im Grundwasser, für eine hohe Persistenz dieser Stoffe, weshalb alle im Trinkwasser beobachteten Stoffe als potenziell umweltrelevant klassifiziert werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Wirkstoffe, die im Trinkwasser nachgewiesen wurden. Weitere Daten im Anhang 9; ¹im Rohwasser gemessen.

	Konzentration im Trinkwasser [µg/l]	maximale Konzentration [µg/l]	
Carbamazepin	> 0,01	0,03	TERNES ET AL. (1999C)
Clofibrinsäure	> 0,01	0,27	SNYDER ET AL. (2003), CLEUVERS (2003)
Diatrizoat	> 0,01	0,085	TERNES ET AL. (1999C)
Diazepam	> 0,01	0,01	HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998), STUER-LAURIDSEN ET AL. (2000)
Fenofibrat	> 0,01	0,21	ROBAKOWSKI (2000)
Iohexol	> 0,01	0,034 ¹	SCHITTKO ET AL. (2004)
Iopamidol	> 0,01	0,079	TERNES ET AL. (1999C)
Iopromid	> 0,01	0,086	TERNES ET AL. (1999C)
Phenazon	> 0,01	0,05	TERNES ET AL. (1999C)
Bezafibrat	> 0,001	0,027	STUMPF ET AL. (1996B), TERNES (1998B)
Cyclophosphamid	> 0,001	0,008	CHRISTENSEN (1998)
Diclofenac	> 0,001	0,006	STUMPF ET AL. (1996B)
Ibuprofen	> 0,001	0,003	STUMPF ET AL. (1996B), TERNES (1998B)
Estradiol	> 0,0001	0,0009	ROBAKOWSKI (2000)
Ethinylestradiol	> 0,0001	0,023	ROBAKOWSKI (2000)

In Deutschland wurden in Trinkwasserproben bisher 15 Humanarzneistoffe nachgewiesen. Ähnlich wie schon in den Grundwasserproben sind die Konzentrationen meist um eine oder zwei Größenordnungen niedriger als die im Oberflächenwasser. Das Stoffspektrum ähnelt dem des Grundwassers (Tabelle 9). Veterinärarzneistoffe wurden bisher nicht im Trinkwasser beobachtet.

5.1.7 Konzentrationen in Klärschlämmen

In Klärschlämmen werden überwiegend Humanarzneistoffe nachgewiesen (Anhang 10). Ähnlich wie bei den Konzentrationen in Abwässern sind auch die Gehalte der Stoffe in Klärschlämmen kein Kriterium für deren Umweltrelevanz. Entscheidend ist hier, ob es zu einer Verlagerung in Böden und eventuell weiter bis ins Grundwasser kommt. Bei der Beurteilung des Umweltverhaltens gibt jedoch das Verhältnis zwischen den Wirkstoffgehalten in Abwässern und in Klärschlämmen wertvolle Hinweise zum Abbau-, Sorptions- und Verlagerungsverhalten. In Deutschland wurden in Klärschlämmen 23 Arzneiwirkstoffe aus der Humanmedizin, aber bisher keine aus der Veterinärmedizin beobachtet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Arzneistoffe, die bisher in Klärschlämmen nachgewiesen wurden. Weitere Daten im Anhang 10; ¹Daten aus Schweden

Arzneistoff	Gehalte im Klärschlamm [µg/kg TS]	maximale Gehalte [µg/kg TS]	
Ciprofloxacin	> 1.000	3.500	GIGER (2005)
Doxycyclin	> 1.000 ¹	1.500 ¹	LINDBERG ET AL. (2005)
Bezafibrat	> 100	640	in IVASHECHKIN (2005)
Fenofibrat	> 100	150	in IVASHECHKIN (2005)
Gemfibrozil	> 100	100	in IVASHECHKIN (2005)
Atenolol	> 10	28	in IVASHECHKIN (2005)
Bisoprolol	> 10	16	in IVASHECHKIN (2005)
Carbamazepin	> 10	680	in IVASHECHKIN (2005)
Clarithromycin	> 10	180	in IVASHECHKIN (2005)
Erythromycin	> 10	36	ALEXI ET AL. (2003)
Ketoprofen	> 10	14	in IVASHECHKIN (2005)
Metoprolol	> 10	130	in IVASHECHKIN (2005)
Naproxen	> 10	18	in IVASHECHKIN (2005)
Propranolol	> 10	50	in IVASHECHKIN (2005)
Propyphenazon	> 10	24	in IVASHECHKIN (2005)
Roxithromycin	> 10	85	in IVASHECHKIN (2005)
Sotalol	> 10	40	in IVASHECHKIN (2005)
Sulfamethoxazol	> 10	68	GÖBEL ET AL. (2005a)
Trimethoprim	> 10	41	GÖBEL ET AL. (2005a)
Diclofenac	> 1	212	in IVASHECHKIN (2005)
Ibuprofen	> 1	29	in IVASHECHKIN (2005)
Clofibrinsäure	> 1	3,6	in IVASHECHKIN (2005)
Estradiol	> 1	49	TERNES ET AL. (2002a)
Ethinylestradiol	> 0,1	4	in IVASHECHKIN (2005)

5.1.8 Konzentrationen in Wirtschaftsdüngern

Im Gegensatz zu Klärschlämmen werden in Wirtschaftsdüngern ausnahmslos Veterinärarzneimittel nachgewiesen (Tabelle 11, Anhang 11). Über die Verwendung als Dünger oder über die Weidewirtschaft können die Stoffe in Böden und je nach Verhalten auch bis in das Grundwasser gelangen.

Da dies für Veterinärarzneimittel der wichtigste Eintragungspfad in die Umwelt ist, wurden durch die EMEA (EMEA 1998) PEC-Triggerwerte (Schwellenwerte, cut-off-Werte) festgelegt, bei deren Überschreitung eine potenzielle Umweltrelevanz der betrachteten Wirkstoffe zu erwarten ist und weitere ökotoxikologische Untersuchungen (in der Phase II) erforderlich machen. Diese Schwellenwerte liegen für Rückstände von Veterinärarzneimitteln in Wirtschaftsdüngern bei $\geq 100 \mu\text{g/kg}$ bzw. bei frischem bei der Weidehaltung anfallendem Dung bei $\geq 10 \mu\text{g/kg}$ und wurden im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung zur Identifizierung potenziell umweltrelevanter Veterinärarzneimittel herangezogen. Die Vorgaben der Phase I der EMEA-Richtlinie EMEA/CVMP/055/96-FINAL (EMEA 1998) wurden zwar mittlerweile ersetzt durch die der Richtlinie CVMP/VICH/592/98-FINAL (EMEA 2000), die keine entsprechenden Schwellenwerte für Rückstände von Veterinärarzneimittel in Wirtschaftsdüngern und frischem Dung mehr enthält. Im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung wurden dennoch die nach EMEA (1998) definierten Schwellenwerte zur Identifizierung der potenziellen Umweltrelevanz von Veterinärarzneimittel zugrunde gelegt.

Tabelle 11: Wirkstoffe, die mit Gehalten $> 100 \mu\text{g/kg}$ in Wirtschaftsdüngern nachgewiesen wurden. Weitere Daten im Anhang 11. ¹Rinderdung, ²Schweinegülle, ³Putenmist.

Stoff	Gehalte in Wirtschaftsdüngern [$\mu\text{g/kg TS}$]	maximale Gehalte [$\mu\text{g/kg TS}$]	
Sulfadiazin	> 1.000	91.000 ³	SATTELBERGER ET AL. (2005)
Sulfadimidin/ Sulfamethazin	> 1.000	40.000	HAMSCHER ET AL. (2004)
Abamectin	> 1.000	9.000 ¹	RÖMBKE ET AL. (1996)
Ivermectin	> 1.000	9.000 ¹	SOMMER ET AL. (1992)
Chlortetracyclin	> 1.000	46.000 ²	SATTELBERGER ET AL. (2005)
Oxytetracyclin	> 1.000	29.000	SATTELBERGER ET AL. (2005)
Tetracyclin	> 1.000	66.000	KUES ET AL. (2004)
Sulfathiazol	> 100	12.400	KUES ET AL. (2004)
Trimethoprim	> 100	17.000 ³	SATTELBERGER ET AL. (2005)
Enrofloxacin	> 100	8.300 ³	SATTELBERGER ET AL. (2005)

In Tabelle 11 sind die zehn, bisher mit Gehalten von $> 100 \mu\text{g/kg}$ in Wirtschaftsdüngern nachgewiesenen Arzneistoffe aufgeführt. Es handelt sich vor allem um Antibiotika aus der Stoffgruppe der Sulfonamide und Tetracycline, die, wie in Kapitel 5.1.1 ausgeführt, in der Veterinärmedizin in großen Mengen eingesetzt werden. Auffällig ist das Antiparasitikum Ivermectin, das zwar in den betrachteten 6 Landkreisen der Weser-Ems-Studie in vergleichsweise geringen Mengen eingesetzt wird (6 kg/a nach WINCKLER & GRAFE 2000), aber trotzdem mehrfach in Wirtschaftsdüngern ermittelt wurde.

5.1.9 Gehalte in Böden

Über die Aufbringung von Klärschlämmen oder Wirtschaftsdüngern können Arzneiwirkstoffe schließlich in Böden gelangen. Je nachdem welche Sorptionseigenschaften diese Stoffe haben, können sie sich in Oberböden anreichern oder aber in tiefere Bodenhorizonte und bis in das Grundwasser vordringen. Bei der Bewertung der ermittelten Gehalte in Böden ist es von entscheidender Bedeutung, aus welcher Bodentiefe die Probe entnommen und zu welchem Zeitpunkt analysiert wurde. So werden direkt nach der Beaufschlagung mit Wirtschaftsdüngern häufig Gehalte im mg/kg-Bereich ermittelt. Um dem Rechnung zu tragen, werden Werte, die direkt nach der Applikation von Wirtschaftsdüngern in Oberböden gemessen wurden, nicht in die Beurteilung der Umweltrelevanz mit einbezogen.

Als einziger potenziell umweltrelevanter Wirkstoff bleibt Tetracyclin übrig, das in Untersuchungen von HÖPER ET AL. (2002a) mehrfach in Gehalten über 100 µg/kg nachgewiesen wurde (Tabelle 12). Die Stoffgruppe der Sulfonamide wurde ebenfalls von HÖPER ET AL. (2002a) in dieser Größenordnung nachgewiesen. Allerdings lagen die Gehalte der Einzelstoffe deutlich unter 100 µg/kg.

Tabelle 12: Wirkstoffe, die mit Gehalten > 100 µg/kg in Böden nachgewiesen wurden

Stoff	Gehalte im Bearbeitungs- horizont bis 30 cm Tiefe [µg/kg]	Literatur
Tetracyclin	> 100	HÖPER ET AL. (2002a), HAMSCHE ET AL. (2000)
<i>Sulfonamide</i>	> 100	HÖPER ET AL. (2003)

5.2 Relevanz aufgrund der Wirkung in der Umwelt

Neben den bisher nachgewiesenen Konzentrationen ist für die Einschätzung der Umweltrelevanz auch die Wirkung der Arzneistoffe auf Organismen von großer Bedeutung. Die Wirkung von Schadstoffen auf Organismen wird mit einer Reihe von standardisierten Testverfahren beschrieben, die auf der Ermittlung einer Effektkonzentration beruhen.

5.2.1 Ökotoxikologische Kenngrößen

Die Vielfalt unterschiedlicher ökotoxikologischer Testverfahren und Kenngrößen zu beschreiben, würde den Rahmen dieser Studie sprengen. Da sich die Ermittlung der Umweltrelevanz an die Vorgaben der EMEA anlehnt, wird sich das folgende Kapitel auf die in EMEA (1998, 2000, 2003 und 2005) genannten Kenngrößen beschränken. Die Informationen zu den Testverfahren sind im Wesentlichen STEINBERG ET AL. (1998) entnommen (Handbuch Angewandte Limnologie, Aquatische Ökotoxikologie).

Für die Risikoanalyse nach EMEA müssen im Wesentlichen drei Kenngrößen ermittelt werden (für einige Testverfahren gibt es weitere Endpunkte):

1. **EC₅₀**: "effect concentration" = 50 % der Testorganismen zeigen Effekte, wenn sie dieser Konzentration ausgesetzt werden. Beispielsweise ist die Bewegungsfähigkeit von Wirbellosen vermindert (*Daphnia*, Immobilization test) oder der Stoffwechsel von Mikroorganismen gehemmt (activated sludge, respiration inhibition test).
2. **LC₅₀**: "lethal concentration" = Die eingesetzte Konzentration ist für 50 % der Testorganismen tödlich.
3. **NOEC**: "no observed effect concentration" - Konzentration, bis zu der kein Effekt zu beobachten ist.

Sowohl für Human- als auch für Veterinärarzneimittel sind aquatische und terrestrische Testverfahren vorgesehen. In Tabelle 13 werden diese von der EMEA geforderten Testverfahren kurz vorgestellt.

Wie in der Stoffbewertung allgemein wird auch bei der Arzneimittelpfung das Risiko aus dem Vergleich von Exposition und Wirkung abgeleitet. Hierzu wird eine "Predicted No Effect Concentration (PNEC)" einer "Predicted Environmental Concentration (PEC)" (gemessene oder geschätzte Konzentration der Arzneimittelwirkstoffe in Umweltmedien und -kompartimenten) gegenübergestellt. Die PNEC wird auf der Basis der mit ökotoxikologischen Tests gewonnenen Wirkwerte ermittelt. Sie entspricht der Konzentration, unterhalb derer keine schädigenden Effekte auf das Ökosystem zu erwarten sind. Der Quotient aus PEC und PNEC charakterisiert das Risiko der Substanz für die Umwelt. Ergibt der Vergleich PEC/PNEC Werte < 1, so ist davon auszugehen, dass von der betreffenden Substanz nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand kein Risiko für die Umwelt ausgeht. Liegt der Wert über 1, ist entweder eine Verfeinerung der beiden Eingangsgrößen PEC und PNEC erforderlich oder es werden Maßnahmen zur Risikovermeidung und Risikominderung erforderlich.

Tabelle 13: Übersicht über die von der EMEA für die Zulassung von Humanarzneimitteln (H) und Veterinärarzneimitteln (V) geforderten ökotoxikologischen Testverfahren

aquatische Medien (Süßwasser)			
Name	Testorganismus	Endpunkt	Norm/Anwendung
Alga, Growth Inhibition Test	einzellige Grünalge	EC ₅₀ , NOEC	OECD 201 (H+V)
<i>Daphnia</i> , Immobilization test	<i>Daphnia magna</i> (Großer Wasserfloh)	EC ₅₀	OECD 202 (V)
Fish, acute toxicity test	z. B. <i>Brachydanio rerio</i> (Zebrafisch), <i>Pimephales promelas</i> (Dickkopf-Elritze)	LC ₅₀	OECD 203 (V)
Activated Sludge, Respiration Inhibition Test	Abwasserbakterien	EC ₅₀	OECD 209 (H)
Fish, Early Life Stage Test	z. B. <i>Brachydanio rerio</i> (Zebrafisch),	---	OECD 210 (V+H)
<i>Daphnia</i> Reproduction Test	<i>Daphnia magna</i> (Großer Wasserfloh)	EC ₅₀	OECD 211 (V+H)

aquatische Medien (Süßwasser)			
Name	Testorganismus	Endpunkt	Norm/Anwendung
Sediment invertebrate species toxicity	Wirbellosengemeinschaft	NOEC	OECD 218,219 (V)
Böden			
Earthworm Subacute/reproduction	<i>Eisenia foetida</i> (Mistwurm)	NOEC	OECD 220,222 (V)
Earthworm, Acute Toxicity Test	<i>Eisenia foetida</i> (Mistwurm)	LC ₅₀	OECD 207 (H)
Terrestrial Plants, Growth Test	<i>Avena sativa</i> (Hafer), <i>Brassica rapa</i> (Rübenkohl)	LC ₅₀	OECD 208 (V+H)
Soil Microorganisms: Nitrogen Transformation Test	Bodenbakterien		OECD 216 (V+H)
Collembola reproduction	<i>Collembola sp.</i> (Springschwanz)	EC ₅₀	ISO 11267 (H)
kein normierter Name	Dungfliegen Larven	EC ₅₀	keine Norm (V)
kein normierter Name	Dungkäfer Larven	EC ₅₀	keine Norm (V)

In der vorliegenden Studie kann ausschließlich auf bereits erhobene Daten zurückgegriffen werden (Anhang 12). Es liegen jedoch weder aktuelle Mengendaten noch alle geforderten ökotoxikologischen Kenngrößen vor. Um trotzdem eine Risikoabschätzung vornehmen zu können, werden in Tabelle 14 die Effektkonzentrationen des empfindlichsten Testorganismus zum gemessenen Konzentrationsbereich der Arzneiwirkstoffe in Beziehung gesetzt. Zur Bestimmung der PNEC-Werte wird der jeweils niedrigste Wert für eine ökotoxikologische Wirkung auf Testorganismen verschiedener trophischer Ebenen durch einen sogenannten Unsicherheitsfaktor dividiert. Die Verwendung eines Unsicherheitsfaktors ist notwendig, um die Faktoren zu berücksichtigen, die bei der Ermittlung von Wirkungsdaten unter Laborbedingungen die Verhältnisse im Ökosystem nicht ausreichend abbilden. Der Unsicherheitsfaktor wird kleiner mit der Anzahl vorhandener Daten und der Komplexität der durchgeführten Tests. Der Unsicherheitsfaktor berücksichtigt die Extrapolation von akuter zu chronischer Toxizität, die Extrapolation von Labordaten auf das Freiland sowie die inter-Spezies Variationen aufgrund unterschiedlicher Sensitivität und die intra-Spezies Variabilität. Nach EMEA (2003, 2004 und 2005) werden Unsicherheitsfaktoren zwischen 10 und 1.000 vorgeschlagen. Aufgrund der z. T. lückenhaften Datenbasis ist eine Unterscheidung der Tests nach der Trophiestufe nicht immer möglich; deshalb wurde für die in der Tabelle 14 dargestellten groben Einordnung der Unsicherheitsfaktor 1.000 gewählt. Bei der ökologischen Einzelstoffbewertung in Kapitel 6 wurden jedoch durch die verfügbare Datenlage begründete Unsicherheitsfaktoren von 10 bis 1.000 gewählt.

Von den Arzneistoffen der Humanmedizin wurden sieben Stoffe als ökotoxikologisch relevant (und damit als potenziell umweltrelevant) identifiziert. Zwei Stoffe, Bezafibrat und Ibuprofen, lagen mit den in Oberflächengewässern gemessenen Maxima im Risikobereich.

Unter den in der Veterinärmedizin eingesetzten Wirkstoffen sind fünf Stoffe ökotoxikologisch relevant für Oberflächengewässer. In erster Linie stellen die Tetracycline und das Antiparasitikum Ivermectin ein Risiko für Böden dar. Tylosin lag mit der in Oberflächengewässern gemessenen Maximalkonzentration im ökotoxikologisch relevanten Bereich.

Tabelle 14: Ökotoxikologisch relevante Wirkstoffe nach der Gegenüberstellung von Konzentrationen in Oberflächengewässern bzw. Böden und Effektkonzentrationen –¹nur Extremwerte im ökotoxikologisch relevanten Bereich (Anhang 12)

Stoff	Konzentration/ Gehalt in Oberflächen- gewässern/ Bö- den	empfindlichster Testorganismus	Quelle
Humanarzneimittel			
Bezafibrat ¹	> 0,1 µg/l max 3,1 µg/l	LC ₅₀ : 6.000 µg/l (Fischtoxizität)	HANISCH ET AL. (2002b)
Carbamazepin	> 0,1 µg/l max 6,1 µg/l	NOEC: 25 µg/l (<i>Ceriodaphnia dubia</i> - Wasserfloh) NOEC: <1 µg/l (<i>Cyprinus carpio</i> - Karpfen)	FERRARI ET AL. (2003) SCHWAIGER & NEGELE (2004)
Ciprofloxacin	> 0,001 µg/l max 0,06 µg/l	EC ₅₀ : 5 µg/l (<i>Microcystis aeruginosa</i> - Blau- alge)	LÄNGE & DIETRICH (2002)
Clarithromycin	> 0,001 µg/l max 0,98 µg/l	EC ₅₀ : 2 µg/l (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> - Grünalge)	ISIDORI ET AL. (2005)
Diclofenac	> 0,1 µg/l max 2,0 µg/l	NOEC: 1 mg/l (<i>Ceriodaphnia dubia</i> - Wasserfloh) NOEC: <1 µg/l (<i>Oncorhynchus mykiss</i> - Regenbogenforelle)	FERRARI ET AL. (2003) TRIEBSKORN ET AL. (2004)
Estradiol	> 0,0001 µg/l max 0,025 µg/l	LOEC: 0,0001 µg/l (<i>Oncorhynchus mykiss</i> - Regenbogenforelle)	HANSEN ET AL. (1998)
Ethinylestradiol	> 0,001 µg/l max 0,004 µg/l	LOEC: 0,00001 µg/l (<i>Oncorhynchus mykiss</i> - Regenbogenforelle)	HANISCH ET AL. (2002b)
Ibuprofen ¹	> 0,01 µg/ max 1,5 µg/l	NOEC: 3.000 µg/l (<i>Daphnia magna</i> - Wasserfloh)	HANISCH ET AL. (2002b)
Sulfamethoxazol	> 0,01 µg/l max 1 µg/l	NOEC: 10 µg/l (<i>Lemna gibba</i> - Wasserlinse)	LIEBIG (2005)
Veterinärarzneimittel			
Lincomycin	> 0,01 µg/l max 0,730 µg/l	LC ₅₀ : 70 µg/l (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> - Grünalge)	ISIDORI ET AL. (2005)
Spiramycin	> 0,01 µg/l	EC ₅₀ : 5 µg/l (<i>Microcystis aeruginosa</i> - Blau- alge)	HALLING-SÖRENSEN (2000)
Chlortetracyclin	> 0,1 µg/l max 35 µg/l	EC ₅₀ : 30 µg/l (Klärschlamm Bakterien)	HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2002)
Tetracyclin	> 0,1 µg/l max 1 µg/l	EC ₅₀ : 80 µg/l (Klärschlamm Bakterien)	HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2002)
Oxytetracyclin	> 0,01 µg/l max 0,34 µg/l	EC ₅₀ : 80 µg/l (Klärschlamm Bakterien)	HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2002)
Tylosin ¹	> 0,001 µg/l max 0,28 µg/l	EC ₅₀ : 34 µg/l (<i>Microcystis aeru- ginosa</i> - Blualge)	BOXALL ET AL. (2004)

Stoff	Konzentration/ Gehalt in Oberflächen- gewässern/ Bö- den	empfindlichster Testorganismus	Quelle
Böden			
Chlortetracyclin	> 0,1 µg/kg max 35 µg/kg	NOEC: 600 µg/l (Bodenatmung)	BOXALL ET AL. (2004)
Ivermectin	> 1 µg/kg	EC ₅₀ : 0,5 µg/kg (<i>Scatophaga stercoraria</i> - Dungfliege)	STRONG & WALL (1994)

5.3 Relevanz aufgrund des Verhaltens in der Umwelt

Ob ein Wirkstoff umweltrelevant ist, hängt neben seinem Vorkommen in den Umweltmedien und seiner ökotoxikologischen Wirkung auch von seinem Verhalten in der Umwelt ab. Hierbei sind folgende Fragen von Bedeutung:

1. Wird der Stoff biologisch abgebaut?
2. Wie sind seine Sorptionseigenschaften (Böden, Sedimente, Schwebstoffe etc.)?
3. Reichert sich der Stoff in Organismen an?

Dieses Kapitel trägt die gesammelten Daten zum Stoffverhalten zusammen und identifiziert die umweltrelevanten Stoffe aufgrund ihres Abbauverhaltens.

5.3.1 Biologische Abbaubarkeit

Der Abbau von Veterinär- und Humanarzneistoffen erfolgt in den verschiedenen Umweltmedien auf unterschiedlichem Weg (Bioabbau, Photolyse, Hydrolyse, Reduktion) und ist von vielfältigen Einflussfaktoren abhängig (z. B. pH-Wert, Temperatur, Matrixeigenschaften ...). Zur Identifizierung potenziell umweltrelevanter Arzneimittelwirkstoffe werden an dieser Stelle die der Literatur entnommenen Angaben zur biologischen Abbaubarkeit in wässrigen Lösungen bewertet. Die (leichte) biologische Abbaubarkeit eines Stoffes ("ready biodegradability") wird nach EMEA (2003) mit dem Standardtest nach OECD 301 ermittelt. Hierzu werden in einem Testgefäß wenige Milligramm der Testsubstanz in einer wässrigen Lösung gelöst und der Ansatz mit einer geringen Menge eines Bakteriengemisches geimpft, das der Vielfalt der in der Umwelt vorhandenen Mikroorganismen entspricht. In Abhängigkeit vom verwendeten Analyseverfahren kann der Primärabbau durch Messung der Abnahme der untersuchten Testsubstanz oder über die Entwicklung eines Analysenparameters wie CO₂-Bildung, biologischer Sauerstoffbedarf oder DOC-Verbrauch bestimmt werden. Als Ergebnis erhält man den im Laborversuch ermittelten prozentualen Abbau der Substanz nach max. 28 Tagen. Um den Überblick über die Ergebnisse zu erleichtern, wurde jedem Stoff der Prozentbereich zugewiesen, in dem die Mehrzahl der Literaturangaben lagen. Es sind dies < 10 %, 10 - 50 %, 50 - 90 % und > 90 % Abbau. Weitere abiotische Wege des Substanzabbaus (insbesondere Photolyse und Hydrolyse) wurden hier nicht als Identifikationskriterium für potenziell umweltrelevante Arzneimittelwirkstoffe herangezogen, da die Angaben in der Literatur hierzu

häufig unzureichend waren oder sich nicht quantifizieren ließen. Soweit entsprechende Informationen verfügbar waren, werden sie in Kapitel 6 bei der Beschreibung des Umweltverhaltens der einzelnen als umweltrelevant identifizierten Wirkstoffe angeführt.

Neben den Ergebnissen des Standardtests gibt es noch eine Reihe weiterer Angaben, die man der Literatur entnehmen kann. Wird ein Stoff beispielsweise als "persistent" oder "nicht abbaubar" bezeichnet, so wird er in die Kategorie < 10 % Abbaubarkeit eingeordnet.

Alle Stoffe, die eine biologische Abbaubarkeit < 10 % aufweisen, werden als potenziell umweltrelevant eingestuft und sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Es ergaben sich hier 25 Wirkstoffe aus der Humanmedizin sowie fünf Wirkstoffe und eine Wirkstoffgruppe aus der Veterinärmedizin, die aufgrund ihrer geringen Abbaubarkeit als potenziell umweltrelevant eingestuft werden müssen (Tabelle 15, Tabelle 16, siehe auch Anhang 4 bzw. Anhang 20).

Tabelle 15: Wirkstoffe aus Human- und Veterinärmedizin, die zu weniger als 10 % biologisch abgebaut werden (*kursiv* = Wirkstoffgruppe)

Wirkstoff – Humanarzneimittel	Abbaubarkeit [%]	Wirkstoff – Veterinärarzneimittel	Abbaubarkeit [%]
Allopurinol	< 10	<i>Aminoglykoside</i>	< 10
Amitriptylin	< 10	Ivermectin	< 10
Atenolol	< 10	Sarafloxacin Hydrochlorid	< 10
Carbamazepin	< 10	Streptomycin	< 10
Cefuroxim	< 10	Sulfadimethoxin	< 10
Cimetidin	< 10	Virginiamycin	< 10
Clofibrinsäure	< 10		
Cyclophosphamid	< 10		
Diclofenac	< 10		
Diltiazem	< 10		
Erythromycin	< 10		
5-Fluorouracil	< 10		
Ifosfamid	< 10		
Indometacin	< 10		
Mesalazin	< 10		
Metformin	< 10		
Metronidazol	< 10		
Naproxen	< 10		
Nystatin	< 10		
Phenazon	< 10		
Polyvidon-Iod	< 10		
Propyphenazon	< 10		
Sulfamethoxazol	< 10		
Sulfasalazin	< 10		
Trimethoprim	< 10		

Zur Beschreibung der biologischen Abbaubarkeit kann auch die Halbwertszeit herangezogen werden. Dieser Wert, abgekürzt mit $T_{1/2}$ oder DT_{50} , bezeichnet die für einen 50 %-igen Abbau dieser Stoffe benötigte Zeit. Die Halbwertszeit wird in Tagen angegeben und variiert sehr stark mit den Versuchsbedingungen (Laborversuch, Freiland, pH-Wert, Temperatur). Die Einstufung der Arzneimittelwirkstoffe als potenziell umweltrelevant erfolgte mittels der Maßzahl der Halbwertszeit, wenn diese in der Literatur mit > 60 Tagen (nach EMEA 1998) angegeben war. Diese Stoffe sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Stoffe, die in Böden erst nach über 60 Tagen zur Hälfte abgebaut sind. Quellen, in denen eine Halbwertszeit > 60 Tagen angegeben wird (kursiv = Wirkstoffgruppe).

Stoff	Abbau in Böden	Quelle
Enrofloxacin	> 60 Tage	THIELE-BRUHN (2003b)
<i>Makrolide</i>	> 60 Tage	WOLLENBERGER ET AL. (2000)
Virginiamycin	> 60 Tage	BOXALL ET AL. (2004)
Tylosin	45 - 76 Tage 3,3 - 8,1 Tage 5,7 Tage	HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2005 KAY ET AL. (2004) THIELE-BRUHN (2003b)
Oxytetracyclin	9 - 419 Tage 30 - 142 Tage 13 - 16 Tage 18,2 Tage	BOXALL ET AL. (2004), HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998) COYNE ET AL. (1994) KAY ET AL. (2004)
Sulfadimidin/ Sulfamethazin	0,2 - 0,3 % nach 64 Tagen < 10 Tage (Ton)	THIELE-BRUHN (2003b) KUES ET AL. (2004)

Für einzelne Wirkstoffe sind die Angaben zur Halbwertszeit in Böden in der Literatur widersprüchlich, so dass für eine Einstufung der potenziellen Umweltrelevanz der jeweils in der Literatur gefundene Maximalwert herangezogen wurde. Während z. B. HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2005) die Halbwertszeit von Tylosin in Böden mit 45 - 76 Tagen angeben, benennen INGERSLEV & HALLING-SÖRENSEN (2001, zit. in KAY ET AL. 2004) diese mit 3,3 - 8,1 Tagen. Die Halbwertszeiten von Oxytetracyclin geben z. B. KAY ET AL. (2004) mit 18,2 Tagen an, während THIELE-BRUHN (2003b) Angaben aus der Literatur zitiert (VAN GOOL 1993), nach denen auch nach 180 Tagen noch kein Abbau von Oxytetracyclin in Böden festgestellt werden konnte. Die möglichen Ursachen dieser widersprüchlichen Ergebnisse sind den Literaturangaben nicht zu entnehmen, da die weiteren Rahmenbedingungen der Untersuchungen nicht beschrieben wurden.

Nach ihrer Halbwertszeit in Böden müssen Enrofloxacin und Virginiamycin, außerdem die Stoffgruppe der Makrolidantibiotika als potenziell umweltrelevant betrachtet werden. Ein besonderes Augenmerk ist außerdem auf Tylosin, Oxytetracyclin und Sulfadimidin zu richten, zu denen es widersprüchliche Angaben gibt.

5.3.2 Physikalisch-chemische Kenndaten

Unter dem Punkt physikalisch-chemische Kenndaten werden Daten zusammengefasst, die das Stoffverhalten in Böden und Organismen beschreiben. Die Angaben in der Literatur sind sehr zahlreich, aber oft widersprüchlich (Anhang 13 bzw. Anhang 21) oder die Rahmenbedingun-

gen, unter denen die Kennwerte erhoben wurden, sind nicht oder unzureichend bekannt, so dass sie zur Einstufung der Umweltrelevanz zunächst nicht herangezogen werden.

So gibt z. B. THIELE-BRUHN (2003a) nach Literaturangaben den $\log K_{OW}$ -Wert von Tylosin mit 1,6 an, während TOLLS (2001, ebenfalls mit Bezug auf Literaturangaben) diesen mit 3,5 benennt. Bei der Abschätzung des Umweltverhaltens der umweltrelevanten Stoffe sind sie zwar von großer Bedeutung, im Einzelfall ist jedoch nicht immer klar, unter welchen Bedingungen die entsprechenden Kennwerte erhoben wurden. Sie wurden daher für die hier beschriebene Erstabschätzung der Umweltrelevanz von Arzneimittelwirkstoffen nicht herangezogen, werden aber bei der Beschreibung des Umweltverhaltens der Einzelwirkstoffe (Kap. 6) berücksichtigt.

Der n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ($\log K_{OW}$; K_{OW}) ist ein Maß für die Polarität einer Substanz. Je höher der K_{OW} -Wert, desto unpolarer ist der Stoff und desto leichter reichert er sich im Fettgewebe von Organismen an. Stoffe, die einen hohen K_{OW} -Wert aufweisen, neigen außerdem oft dazu, an Feststoffe zu adsorbieren (SCHEYTT 2002).

Die Sorptionskonstante K_F ist ein Maß für die Bindungsstärke der Moleküle an die Bodenmatrix. Sie ist abhängig von der jeweiligen Substanz und der jeweiligen Bodenmatrix (Bodenart). Je größer der K_F -Wert eines Stoffes ist, desto mehr Moleküle werden sorbiert und desto weniger Moleküle befinden sich relativ dazu in der Bodenlösung. Die Adsorption organischer Chemikalien erfolgt vor allem durch die organische Substanz der Böden, so dass eine sehr enge Beziehung zwischen den K_F -Werten und den Gehalten der Böden an organischem Kohlenstoff besteht. So werden K_F -Werte von organischen Chemikalien häufig auf den organischen Kohlenstoffgehalt der untersuchten Matrix bezogen und man erhält den Adsorptionskoeffizienten K_{OC} . Ein hoher K_{OC} bedeutet also eine starke Sorption in Böden, ein niedriger K_{OC} kann ein Hinweis auf die Gefahr der Auswaschung ins Grundwasser sein (SCHEYTT 2002, SCHEFFER & SCHACHTSCHABEL 1992).

Die aus der Literatur entnommenen Daten zu diesen physikalisch-chemischen Kenndaten sind in Anhang 13 für Humanarzneimittel und in Anhang 21 für Veterinärarzneimittel zusammengefasst.

5.4 Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen in Pflanzen und phytotoxische Wirkungen

Insgesamt liegen in der Literatur sehr wenige Informationen darüber vor, ob und - wenn ja - in welchem Umfang Rückstände von Veterinär- und Humanarzneimitteln, die z. B. über die Ausbringung von entsprechend belasteten Wirtschaftsdüngern oder Klärschlämmen auf landwirtschaftliche Nutzflächen ausgebracht wurden, von Pflanzen aufgenommen werden und wie die Arzneistoffe auf die Pflanzen wirken.

5.4.1 Aufnahme in Pflanzen

Nach TRAPP (2000) lässt sich durch die Berechnung der Lipophilie von Xenobiotika auf Basis der pK_{OW} -Werte deren Pflanzenverfügbarkeit abschätzen. Da sehr polare Substanzen die Zellmembranen nur mit Hilfe von Transportproteinen passieren können, sehr lipophile Stoffe hingegen aufgrund ihrer Sorption an die organische Substanz in Böden in der Regel kaum bioverfügbar sind, sollten somit vor allem Stoffe mit mittlerer Lipophilie durch Pflanzen aufgenommen werden können (GROTE 2005). SCHNOOR ET AL. (1995, zit. in GROTE 2005) berichten von der effektiven Pflanzenaufnahme von Stoffen mit einem pK_{OW} -Wert zwischen 0,5 und 3. Substanzen mit einem $\log K_{OW} > 3$ oder $< 0,5$ werden nicht aufgenommen, da sie entweder zu fest an Wurzeloberflächen gebunden werden oder nicht durch die Wurzelmembran transportiert werden können.

Insgesamt ist bei den in der Literatur vorliegenden Angaben zur Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen durch Pflanzen zu unterscheiden zwischen Versuchsansätzen, bei denen die untersuchten Pflanzenarten in Nährmedien oder auf Böden (Gefäß-, Lysimeter-, Feldversuche) gezogen wurden. Die im Folgenden zitierten Versuchsergebnisse zur Pflanzenaufnahme von Arzneimittelwirkstoffen finden sich tabellarisch zusammengefasst in Anhang 23. Neben den Angaben zu den in der jeweiligen Pflanzenart nachgewiesenen Wirkstoffkonzentrationen sind in diesen Tabellen auch die wesentlichen Informationen zu den Versuchsbedingungen erfasst.

5.4.1.1 Aufnahme aus Nährmedien

MIGLIORE ET AL. (1995, 1996, 1997) konnten in verschiedenen Laborversuchen (Nährmedium nach MURASHIGE und SKOOG (1962) aus Agar- Agar und Saccharose) mit den Wirkstoffen Sulfadimethoxin und Flumequin deren Aufnahme in Rispenhirse, Erbse, Mais, Gerste, Möhren sowie verschiedene Wildpflanzen (*Amaranthus retroflexus* L., *Plantago major* L., *Rumex acetosella* L.) nachweisen. Bei Dotierkonzentrationen von 300 mg/l Sulfadimethoxin waren in den einzelnen Pflanzenorganen (Wurzel, Stängel, Blatt) bzw. in der Gesamtpflanze zu unterschiedlichen Vegetationszeiträumen Konzentrationen von bis zu 6.065.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (*Plantago major* L., ganze Pflanze, vermutlich Frischsubstanz) nachzuweisen. In Untersuchungen zur Aufnahme des u. a. in Aquakulturen eingesetzten Wirkstoffes Flumequin durch *Lythrium salcaria* L. (Blutweiderich) konnten in Abhängigkeit von der gewählten Dotierkonzentration des Nährmediums (50 $\mu\text{g}/\text{l}$ - 100 mg/l) in der Gesamtpflanze Konzentrationen von 200 bis 64.900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TS nachgewiesen werden (MIGLIORE ET AL. 2000; siehe Anhang 23).

Von Feldsalat, Winterweizen und Möhren, die in mit Sulfadiazin und Chlortetracyclin versetzten Nährlösungen angezogen wurden, wurden diese Arzneistoffe aufgenommen und in der Pflanze transportiert. Bei Dotierkonzentrationen der Nährlösung von 5 - 20 $\mu\text{mol}/\text{l}$ mit den jeweiligen Wirkstoffen wurden in den einzelnen Organen der Testpflanzen (Blatt, Wurzel, Seitenwurzel, Halm, Rübe) Konzentrationen von 10 (Winterweizenhalme bzw. -blätter, Sulfadiazin) bis $> 500.000 \mu\text{g}/\text{kg}$ FS (Möhren, Seitenwurzeln, Chlortetracyclin) nachgewiesen (GROTE 2005; siehe auch Tabellen im Anhang 23). Auch Tracerstudien mit $3,5\text{-}^3\text{H}$ -Sulfamethazin bzw. $7\text{-}^3\text{H}$ -Tetracyclin zeigten, dass diese Wirkstoffe aus einer Nährlösung in die Pflanze aufgenommen werden (GROTE 2006).

Die Ergebnisse der Untersuchung des Transfers von Arzneimitteln aus Nährlösungen in Pflanzen haben gezeigt, dass - soweit nicht nur die Gesamtpflanze, sondern auch einzelne Pflanzenorgane auf Arzneimittelrückstände untersucht wurden - die höchsten Konzentrationen der Testsubstanzen in den Wurzeln nachzuweisen waren. So konnten in den Untersuchungen von MIGLIORE ET AL. (1995, 1996, 1997) mit dem Wirkstoff Sulfadimethoxin in den Wurzeln der Testpflanzen (in frühen Vegetationsstadien) Wirkstoffkonzentrationen von bis zu 2.000.000 µg/kg gefunden werden (die Literatur ist nicht eindeutig, ob es sich um Frisch- oder Trockenmasse handelt). Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Rispenhirse (*Panicum miliaceum*), Erbse (*Pisum sativum*), Mais (*Zea mays*), Gerste, Möhren sowie den Wildkräutern *Amaranthus retroflexus* L., *Plantago major* L. und *Rumex acetosella* L. Die z. T. ausgesprochen hohen Wirkstoffkonzentrationen, die in den Pflanzen (insbesondere in den Wurzeln) nachgewiesen werden konnten, sind allerdings zumindest teilweise auf die hohen Wirkstoffkonzentrationen, die dem Nährmedium zugeführt wurden, zurückzuführen (300 mg/l Sulfadimethoxin). Die Höhe dieser zugeführten Sulfadimethoxin-Menge wird nach MIGLIORE ET AL. (1997) begründet mit Gehalten, die auch bereits in frischen Kälber-Fäzes nachgewiesen wurden. Insgesamt dürften diese Konzentrationen jedoch weit oberhalb der in Böden zu erwartenden Gehalte liegen. Dass die Höhe der in den Testpflanzen nachgewiesenen Wirkstoffgehalte u. a. auch von der dem Nährmedium zugeführten Wirkstoffkonzentration abhängt, zeigen auch die Untersuchungen von MIGLIORE ET AL. (2000) mit dem Arzneimittelwirkstoff Flumequin und der Testpflanze Blutweiderich (*Lythrum salicaria* L.). Mit zunehmender Wirkstoffkonzentration in der Nährlösung (zw. 50 und 5.000 µg/l) stiegen auch die in den Testpflanzen nachzuweisenden Wirkstoffgehalte an (zw. 200 und 13.300 µg/kg TS, bezogen auf die Gesamtpflanze). Auch GROTE (2005) stellte in Nährlösungsversuchen mit den Wirkstoffen Chlortetracyclin inklusive der Metabolite sowie Sulfadiazin positive Zusammenhänge zwischen Wirkstoffkonzentrationen in der Nährlösung (1,25 – 10 mg/l) und Wirkstoffkonzentrationen in den Testpflanzen (Feldsalat, Winterweizen, Möhren) fest (Detailergebnisse siehe Anhang 23).

Neben der Höhe der gewählten Wirkstoffkonzentration im Nährmedium hat auch die Versuchsdauer bzw. die Wachstumszeit der Testpflanzen einen Einfluss auf die Höhe der aufgenommenen Wirkstoffkonzentrationen. So stellten MIGLIORE ET AL. (2000) bei einer Wirkstoffkonzentration von 100 mg/l Flumequin im Nährmedium in Abhängigkeit von der Zeit zurückgehende Wirkstoffkonzentrationen in der Pflanze (Blutweiderich, ganze Pflanze) fest (64.900 µg/kg TS nach 10 Tagen, 15.700 µg/kg TS nach 30 Tagen). GROTE (2005) stellte am Beispiel des Wirkstoffes Sulfadiazin in Wurzeln und Blättern von Winterweizen mit zunehmender Wachstumszeit (1 - 2 Wochen) zunehmende Wirkstoffkonzentrationen fest. Auch die Chlortetracyclin-Gehalte und die Gehalte der Metabolite in Blättern und Wurzeln von Feldsalat und Winterweizen nehmen mit der Wachstumszeit zu, während bei Möhren Hinweise für eine Stagnation bzw. Abnahme der Chlortetracyclin-Gehalte im Vegetationsverlauf vorliegen.

Obwohl die Autoren bei der Diskussion ihrer Ergebnisse von Akkumulation in oder Aufnahme durch die Pflanze sprechen, ist nicht auszuschließen, dass die z. T. ausgesprochen hohen festgestellten Gehalte von Arzneimittelrückständen in der Pflanze sich z. T. auch durch Adsorptionseffekte im Wurzel- und Feinwurzelbereich erklären.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in den Nährlösungsversuchen von MIGLIORE ET AL. (1995, 1996, 1997, 2000) sowie von GROTE (2005) mit den Arzneimittelwirkstoffen Sulfadimethoxin und Flumequin bzw. Chlortetracyclin + Metabolite und Sulfadiazin nahezu in allen Testpflanzen und allen untersuchten Pflanzenorganen die untersuchten Arzneimittelwirkstoffe in z. T. sehr hohen Konzentrationen nachgewiesen werden konnten und somit nach

Aufnahme der Arzneimittelwirkstoffe durch die Wurzeln auch deren Transport in weitere Pflanzenorgane belegt ist. Der Wirkstoff Sulfadiazin konnte in Möhren allerdings nur in Wurzeln und Feinwurzeln analysiert werden, nicht jedoch im Halm bzw. Blatt. Auf Unterschiede zur Verteilung von Arzneimittelwirkstoffen in der Pflanze in Abhängigkeit von der Pflanzenart weisen MIGLIORE ET AL. (1995) hin. So fanden sie bei den C4-Pflanzen *Zea mays* und *Panicum miliaceum* mit ca. 20:1 ein wesentlich weiteres Verhältnis der Wirkstoffverteilung zwischen Wurzel und Stängel/Blatt als bei der C3-Pflanze *Pisum sativum* (ca. 3:1) und führen dies auf die höhere Biomassebildung von C4-Pflanzen zurück.

Allerdings beruhen die in Anhang 23 zusammengefassten Ergebnisse zum Transfer von Arzneimittelwirkstoffen aus Nährlösungen in Pflanzen überwiegend auf Untersuchungen mit Wirkstoffkonzentrationen im Nährmedium, die deutlich oberhalb der in Böden nachgewiesenen bzw. zu erwartenden Konzentrationen liegen.

5.4.1.2 Aufnahme aus Böden

Die Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen durch Pflanzen aus Böden konnten bereits LANGHAMMER ET AL. (1990) mittels Gefäßversuchen mit ¹⁴C-markiertem Sulfadimidin nachweisen. Bei Konzentrationen von 1,7 mg Sulfadimidin/kg TS im Boden wurden 15 % der Radioaktivität durch Pflanzenwurzeln von Mais aufgenommen (oder adsorbiert), wenn der Wirkstoff frisch in den Boden eingebracht war, während nach 32 Tagen "Alterung" im Boden nur noch 3 % der Radioaktivität aufgenommen (oder adsorbiert) wurden. Da nach diesen Untersuchungen nur ca. 0,04 % der Radioaktivität auch in den Spross verlagert wurden, sehen die Autoren zunächst keinen Anlass für Maßnahmen.

MIGLIORE ET AL. (1996) berichten von Feldversuchen ("on land") mit dem Wirkstoff Sulfadimethoxin (300 mg Wirkstoff/l bzw. 0,1g/g Boden), der in Gerstenwurzeln und -stängeln bzw. -blättern in Konzentrationen von 79.020 bzw. 18.220 µg/kg (vermutlich Frischgewicht, Angaben in der Literatur nicht eindeutig) nachzuweisen war.

In einem Gefäßversuch im Gewächshaus untersuchten KUMAR ET AL. (2005) die Chlortetracyclin- und Tylosin-Aufnahme von Zwiebeln und Weißkohl. Die dotierten Konzentrationen auf den mit einem lehmigen Sandboden ("hubbard loamy sand soil") gefüllten 1l-Gefäßen waren mit ca. 1 µg Chlortetracyclin bzw. Tylosin/Gefäß deutlich geringer als in anderen Versuchsansätzen (z. B. MIGLIORE ET AL. 1996, SCHNEIDER 2005, GROTE 2005; siehe auch Tabellen im Anhang 23). Dennoch wurde auch in diesen Versuchen Chlortetracyclin sowohl in Zwiebeln als auch in Weisskohl in Konzentrationen von ca. 10 - 15 µg/kg FS (ganze Pflanze ohne Wurzeln) nachgewiesen, wobei die Gehalte im Laufe der Vegetationsperiode abnahmen. Der Wirkstoff Tylosin war hingegen in den Testpflanzen nicht nachzuweisen.

Die Aufnahme von Antibiotika aus Böden über die Wurzel in die Pflanze konnte auch GROTE (2006) in eigenen Untersuchungen nachweisen. Hierzu wurden einem Ferkelbestand mit dem Trockenfutter die Arzneimittelwirkstoffe Chlortetracyclin, Sulfadiazin sowie Trimethoprim unter praxisüblichen Bedingungen verabreicht. Nach der zweimaligen Aufbringung der mit Chlortetracyclin, einigen seiner Metabolite (Iso-Chlortetracyclin, Enolform sowie Ketoform des Chlortetracyclins) und Sulfadiazin belasteten Schweinegülle auf Versuchsparzellen konnten im Winterweizen sowohl Rückstände von Chlortetracyclin, Metaboliten des Chlortetracyclins als auch von Sulfadiazin nachgewiesen werden. Die nachgewiesenen Gehal-

te waren in den Wurzeln am höchsten (Chlortetracyclin inkl. Metabolite: ca. 1 mg/kg TS; Sulfadiazin: ca. 0,5 mg/kg TS). Die Chlortetracyclingehalte (inkl. Metabolite) in Stängeln und Blättern lagen bei ca. 0,8 mg/kg TS und die Sulfadiazingehalte bei ca. 0,05 mg/kg TS. Zur Reife des Winterweizens gingen die Gehalte in Wurzel, Stängeln und Blättern zurück, Sulfadiazin war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachzuweisen. Im Weizenstroh waren nach der Ernte keine Rückstände nachzuweisen, allerdings wurde Chlortetracyclin auch im Korn in Konzentrationen von ca. 0,05 mg/kg FS nachgewiesen. Der Arzneimittelwirkstoff Trimethoprim konnte im Rahmen dieser Untersuchungen weder in der ausgebrachten Gülle, in den obersten Bodenschichten der Versuchspartzellen (0 - 25 cm) noch in den untersuchten Testpflanzen nachgewiesen werden.

In Gefäßversuchen zeigte SCHNEIDER (2005), dass nach der Ausbringung von menschlichem Urin (z. B. aus Urinseparationstoiletten), der mit ausgewählten Human- und Veterinärarzneimittelrückständen versetzt war, eine Aufnahme in die Pflanzen (Welsches Weidelgras) erfolgte. Vor allem das Veterinärantibiotikum Sulfadimidin und das Humanantibiotikum Sulfamethoxazol konnten im Aufwuchs der Pflanzen (ohne Wurzelmasse) in Konzentrationen von bis zu 22 mg/kg Frischmasse (Sulfadimidin) bzw. 14 mg/kg Frischmasse (Sulfamethoxazol) nachgewiesen werden, während der Wirkstoff Diclofenac als Carbonsäure bei den pH-Werten des uringedüngten Bodens in sehr geringem Umfang von den Pflanzenwurzeln aufgenommen wird. Hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung der Wirkstoffaufnahme durch die Pflanzen war vor allem bei den gut wasserlöslichen Wirkstoffen Sulfadimidin und Sulfamethoxazol eine Abhängigkeit vom Wasserhaushalt des betrachteten Bodens festzustellen. D. h., während auf einem Sandboden bei guter Wasserversorgung zunächst eine höhere Pflanzenaufnahme als auf Böden mit höherem Feinkornanteil festzustellen ist, kehren sich die Verhältnisse in Phasen schlechter Wasserversorgung um, da die feinkörnigeren Böden hier über ein höheres Wasser-Nachlieferungsvermögen (und der darin gelösten Wirkstoffe) verfügen. Insgesamt weist SCHNEIDER (2005) zwar darauf hin, dass ein Gefährdungspotenzial durch die landwirtschaftliche Verwertung von Urin, der Arzneimittelrückstände enthält, nicht auszuschließen ist, stellt aber auch deutlich heraus, dass es sich bei dem von ihm gewählten Versuchsansatz um eine "worst-case"-Studie handelt, da es sich insbesondere bei den untersuchten Sulfonamiden um eine sehr gut lösliche und polare Gruppe von Wirkstoffen handelt und die auf die Böden der Versuchsgefäße ausgebrachten Wirkstoff-Konzentrationen (5 - 10 mg/kg TS Boden) weit oberhalb der in der Umwelt bisher nachgewiesenen bzw. zu erwartenden Konzentrationen liegen.

5.4.2 Phytotoxizität

JJEMBA (2002) listet eine Reihe Publikationen auf, in welchen auf der Basis von Laboruntersuchungen die Phytotoxizität einzelner Arzneimittelwirkstoffe belegt wird (Tabelle 17).

Die jeweiligen Wirkungen des Einflusses von Arzneimittelrückständen auf das Pflanzenwachstum unterscheiden sich in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff und der Pflanzenart. So stellte BATCHELDER (1982) z. B. bei *Phaseolus vulgaris* L. durch Oxytetracyclin- bzw. Chlortetracyclin-Einfluss u. a. eine reduzierte Knotenbildung sowie ein reduziertes Frischgewicht fest. In derselben Untersuchung war für diese beiden Wirkstoffe ein positiver Einfluss auf das Wachstum von Rettich und Weizen nachzuweisen. Nach MIGLIORE ET AL. (1995, zit. in SCHNEIDER 2005) wurde in Laborversuchen festgestellt, dass mit der Aufnahme von Sulfadimethoxin in Hirse, Erbse und Mais deren Entwicklung sich in Abhängig-

keit von der Bioakkumulation der Spezies verändert. Konzentrationen von 300 mg/l Sulfamethoxin wirkten sich sowohl in Versuchen mit Nährlösung negativ auf das Wachstum von *Amaranthus retroflexus*, *Plantago maior*, *Rumex acetosella* und *Zea mays* aus als auch auf *Hordeum disthicum* beim Aufwuchs auf Böden. Das reduzierte Wachstum wird auf eine Bioakkumulation von Sulfamethoxin in Blatt und Wurzeln zurückgeführt, die in den Wurzeln immer höher war als im Blatt (MIGLIORE 1995, 1996, 1998, zit. in JJEMBA, 2002).

Tabelle 17: Laborversuche mit dem Nachweis phytotoxischer Effekte von Arzneimittelwirkstoffen (nach JJEMBA 2002)

Arzneimittelwirkstoff	Pflanzenart	Matrix	Konzentration	Referenzen ¹
Chlortetracyclin	<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	flüssig/Boden	10 und 160 ppm	BATCHELDER (1981,1982)
Chloroquin	<i>Glycine max</i>	Boden	8 mg/l	JJEMBA (2001)
Estrogen	<i>Medicago sativa</i>	Wasser	50 - 500 µg/l	SHORE ET AL. (1992)
Metronidazol	<i>Chlorella sp.</i> <i>Glycine max</i>	Wasser Boden	EC ₅₀ bei 12,5 mg/l 0,5 mg/l	LANZKY & HALLING-SÖRENSEN (1997) JEMBA (2001)
Oxytetracyclin	<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	flüssig/Boden	10 und 160 ppm	BATCHELDER (1981,1982)
Tetracyclin	<i>Poinsettia</i>	flüssig/Boden	400 ppm	BRADEL ET AL. (2000)
Sulfadimethoxin	<i>Amaranthus reflexus</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Plantago maior</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Rumex acetosella</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Panicum mil-laceum</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Zea mays</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Pisum sativa</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
Sulfamethoxin	<i>Amaranthus reflexus</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Plantago maior</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Zea mays</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Rumex acetosella</i>	Agar	300 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)
	<i>Hordeum dist.</i>	flüssig/Boden	300 mg/l bzw. 0,1 g/g Boden	MIGLIORE ET AL. (1997)
Flumequin	<i>Lythrum salicaria</i>	Agar	100 mg/l	MIGLIORE ET AL. (1997)

¹alle angegebenen Referenzen sind zitiert nach JJEMBA (2002)

Allerdings merkt auch bereits JJEMBA (2002) an, dass die in Tabelle 17 zitierten Laboruntersuchungen mit Wirkstoffkonzentrationen durchgeführt wurden, die in der Umwelt in der Regel nicht vorliegen.

In der Folge der Pflanzenaufnahme von Sulfadiazin und Chlortetracyclin und seiner Metaboliten aus einer Nährlösung (dotiert mit jeweils 5 - 10 µmol/L) kam es bei Möhren, Feldsalat und Winterweizen in Abhängigkeit von Pflanzenart, dotiertem Wirkstoff und Konzentration in der Nährlösung zu physiologischen Effekten unterschiedlicher Ausprägung, wie geringeres Wachstum von Seitenwurzeln, Verschleimung der Wurzeln sowie Schwarzverfärbung der

Wurzeloberfläche, Blattnekrosen, vermindertes Größen- oder Dickenwachstum (GROTE 2005).

Hinsichtlich der beobachteten negativen Wirkungen auf Pflanzen weist SCHNEIDER (2005) jedoch darauf hin, dass es zumindest teilweise unklar ist, ob diese auf eine unmittelbare Schädigung durch die aufgenommenen Wirkstoffe zurückzuführen sind, oder auf eine antimikrobielle Wirkung auf die Bodenmikroorganismen.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass - zumindest unter Versuchsbedingungen - Veterinärarzneimittel-Rückstände über den Boden in Nutzpflanzen und damit Lebensmittel gelangen können. Bei den z. T. ausgesprochen hohen Gehalten, die in den verschiedenen Organen der Testpflanzen nachzuweisen waren, ist allerdings zu berücksichtigen, dass unter den Versuchsbedingungen häufig Wirkstoffkonzentrationen zudosiert wurden, die deutlich oberhalb der tatsächlich in der Umwelt anzutreffenden Konzentrationen lagen und die Testpflanzen oft in einem frühen Vegetationsstadium untersucht wurden, die nachgewiesenen Gehalte somit nicht das Risiko des potenziell in die tierische oder menschliche Nahrungskette gelangenden Erntegutes beschreiben. Insbesondere die Feldversuche von GROTE (2006) zeigen jedoch, dass auch unter praxisüblichen Bedingungen ein Transfer von Arzneimittelrückständen (in diesem Fall Chlortetracyclin) bis in das Getreidekorn stattfinden kann (29 - 57 µg/kg FS) und somit ein Risiko für die nachfolgende Nahrungskette besteht. Insgesamt sind die Kenntnisse zu diesem Themenkomplex jedoch noch sehr unbefriedigend.

5.5 Fazit und Forschungsbedarf

Fasst man die Ergebnisse des Kapitels 5 zusammen, so erhält man insgesamt 92 Wirkstoffe aus der Human- und 19 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen aus der Veterinärmedizin, die mindestens eines der Kriterien Konzentration, Wirkung oder Verhalten (bei Humanarzneimitteln zusätzlich "Menge") zur Auswahl der potenziell umweltrelevanten Stoffe erfüllen (Tabelle 18 und Tabelle 19). Das Kriterium "Konzentration" ist jeweils dann erfüllt, wenn einer der Unterpunkte (Oberflächengewässer, Grund- und Rohwasser, Trinkwasser) erfüllt ist. So reicht beispielsweise für die Hormone Estradiol und Ethinylestradiol das Vorkommen in Grund- und Trinkwasser aus, um das Kriterium "Konzentration" zu erfüllen, auch wenn die Konzentration im Oberflächenwasser unterhalb des Schwellenwertes liegt.

Tabelle 18: Auflistung der Wirkstoffe aus der Humanmedizin, die bezüglich mindestens eines Kriteriums als potenziell umweltrelevant klassifiziert wurden. **Kriterium erfüllt**

Ökotoxikologie: - ökotoxikologisch nicht relevant, + ökotoxikologisch relevant, k. A: keine Angabe

Stoff	Menge kg/a	Konzentration [$\mu\text{g/l}$]			Wirkung Ökotoxi- kologie	Verhalten biol. Ab- baubarkeit [%]
		Oberflächen- gewässer	Grund- und Rohwasser	Trink- wasser		
Acetylsalicylsäure	> 10.000	> 0,1	k. A.	k. A.	-	10-50
Aciclovir	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Allopurinol	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Ambroxol	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Amitriptylin	< 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Amoxicillin	> 10.000	> 0,001	k. A.	k. A.	-	10-50
Ampicillin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	10-50
Atenolol	> 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Bezafibrat	> 10.000	> 0,1	> 0,1	> 0,001	+	k. A.
Bisoprolol	< 10.000	> 0,01	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.
Calciumdobesilat	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Captopril	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Carbamazepin	> 10.000	> 0,1	> 0,01	> 0,01	+	< 10
Cefazolin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Cefuroxim	< 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	< 10
Cimetidin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Ciprofloxacin	> 10.000	> 0,001	k. A.	k. A.	+	k. A.
Clarithromycin	< 10.000	> 0,001	> 0,1	k. A.	+	k. A.
Clenbuterol	< 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Clindamycin	> 10.000	> 0,001	k. A.	k. A.	-	k. A.
Clofibrinsäure	< 10.000	> 0,1	> 0,01	> 0,01	-	< 10
Cyclandelat	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Cyclophosphamid	< 10.000	> 0,01	k. A.	> 0,001	-	< 10
Diatrizoat	> 10.000	> 1	> 0,1	> 0,01	k. A.	k. A.
Diazepam	< 10.000	> 0,01	k. A.	> 0,01	k. A.	k. A.
Diclofenac	> 10.000	> 0,1	> 0,1	> 0,001	+	< 10
Diltiazem	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Dimethylsulfoxid	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Doxycyclin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Eprosartan	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Erythromycin	> 10.000	> 0,01	> 0,1	k. A.	-	< 10
Estradiol	< 10.000	> 0,0001	> 0,0001	> 0,0001	+	> 90
Ethinylestradiol	< 10.000	> 0,001	> 0,0001	> 0,0001	+	50-90
Fenofibrat	> 10.000	> 0,01	> 0,01	> 0,01	-	k. A.
5-Fluorouracil	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	< 10
Furosemid	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Gemfibrozil	< 10.000	> 0,01	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.
Glutaral	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	> 90
Hydrochlorothiazid	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ibuprofen	> 10.000	> 0,01	> 0,01	> 0,001	+	10-50
Ifosfamid	< 10.000	> 0,1	k. A.	k. A.	-	< 10
Indometacin	< 10.000	> 0,01	> 0,01	k. A.	k. A.	< 10
Iohexol	< 10.000	> 0,1	k. A.	> 0,01	k. A.	k. A.
Iomeprol	> 10.000	> 0,1	> 0,1	k. A.	k. A.	k. A.
Iopamidol	> 10.000	> 0,1	> 0,1	> 0,01	k. A.	k. A.
Iopromid	> 10.000	> 0,1	> 0,01	> 0,01	k. A.	k. A.

		Konzentration [$\mu\text{g/l}$]			Wirkung	Verhalten
Ioversol	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Irbesartan	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Isosorbiddinitrat	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Isosorbidmononitrat	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ketoprofen	< 10.000	> 0,01	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.
Lactitol	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mesalazin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Metamizol (Natrium)	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Metformin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	< 10
Metoprolol	> 10.000	> 0,1	> 0,01	k. A.	-	k. A.
Metronidazol	< 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	< 10
Naftidrofuryl	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.
Naproxen	< 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	-	< 10
Nifedipin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Norethisteron	k. A.	> 0,001	k. A.	> 0,0001	-	k. A.
Nystatin	< 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	< 10
Paracetamol	> 10.000	> 0,1	k. A.	k. A.	-	> 90
Penicillin V	> 10.000	> 0,001	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Pentoxifyllin	> 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	-	50-90
Phenazon	> 10.000	> 0,1	> 0,01	> 0,01	-	< 10
Phenytoin	< 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Piperacillin	> 10.000	> 0,001	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Piracetam	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Polidocanol	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Polyvidon-Iod	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	-	< 10
Primidon	< 10.000	> 0,1	k. A.	k. A.	-	k. A.
Propafenon	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Propranolol	< 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	-	k. A.
Propyphenazon	> 10.000	> 0,01	> 0,1	k. A.	-	< 10
Ranitidin	> 10.000	> 0,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Roxithromycin	< 10.000	> 0,001	> 0,1	k. A.	-	k. A.
Salbutamol	< 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Salicylsäure	> 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	-	k. A.
Sotalol	> 10.000	> 0,1	> 0,1	k. A.	k. A.	k. A.
Sulfamethoxazol	> 10.000	> 0,1	> 0,1	k. A.	+	< 10
Sulfasalazin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10
Terbutalin	< 10.000	> 0,01	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.
Theophyllin	> 10.000	> 0,1	k. A.	k. A.	-	50-90
Thioct(an)säure/ Liponsäure	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tilidin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tramadol	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Triamteren	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trimethoprim	> 10.000	> 0,01	> 0,1	k. A.	-	< 10
Troxerutin	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Valproinsäure	> 10.000	> 0,01	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verapamil	> 10.000	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 19: Auflistung der Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen (*kursiv*) aus der Veterinärmedizin, die bezüglich mindestens eines Kriteriums als potenziell umweltrelevant klassifiziert wurden. **Kriterium erfüllt**

Ökotoxikologie: - nicht relevant, + relevant, k. A: keine Angabe

Stoffe und Gruppen	Konzentration/Gehalt			Wirkung		Verhalten/Abbau	
	Oberflächengewässer [µg/l]	Grund- und Rohwasser [µg/l]	Böden [µg/kg]	Wasser	Böden	biol. Abbau [%]	Halbwertszeit [d]
<i>Aminoglykoside</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 10	k. A.
Chloramphenicol	> 0,01	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	< 60
Chlortetracyclin	> 0,1	k. A.	> 1	+	+	10-50	< 60
Enrofloxacin	k. A.	k. A.	> 10	-	k. A.	k. A.	> 60
Ivermectin	k. A.	k. A.	> 1	-	+	< 10	< 60
Lincomycin	> 0,01	k. A.	k. A.	+	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Makrolide</i>	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	> 60
Oxytetracyclin	> 0,01	k. A.	> 100	+	k. A.	k. A.	> 60
Sarafloxacin Hydrochlorid	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.	< 10	k. A.
Spiramycin	> 0,01	k. A.	k. A.	+	k. A.	k. A.	k. A.
Streptomycin	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.	< 10	k. A.
Sulfadiazin	k. A.	> 0,01	> 0,1	-	k. A.	k. A.	< 60
Sulfadimethoxin	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.	< 10	k. A.
Sulfadimidin (Sulfamethazin)	> 0,001	> 0,1	> 1	-	k. A.	k. A.	> 60
<i>Sulfonamide</i>	> 0,01	> 0,01	> 100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tetracyclin	> 0,1	k. A.	k. A.	+	k. A.	10-50	< 60
Trimethoprim	> 0,1	k. A.	> 10	-	k. A.	10-50	k. A.
Tylosin	> 0,001	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	> 60
Virginiamycin	k. A.	k. A.	k. A.	-	k. A.	< 10	> 60

Es sind jedoch nicht alle Kriterien gleich zu gewichten. Als besonders bedeutend für die Umweltrelevanz werden die Konzentrationen in den Umweltmedien und die Wirkung auf Organismen eingeschätzt. Kommt noch ein schlechtes Abbauverhalten hinzu, so ist dem Stoff besondere Beachtung zu schenken. Diese Stoffe sind nun in Tabelle 20 und Tabelle 21 zusammengefasst und nach ihrer Bedeutung geordnet.

Als Ergebnis sind 29 Wirkstoffe aus der Humanmedizin in Tabelle 20 aufgelistet. Um die Beschreibung des Umweltverhaltens übersichtlicher zu machen, wurden einige Stoffe zu Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Da sich diese Stoffe bezüglich ihrer Wirkung und Struktur sehr ähnlich sind, ist zu erwarten, dass auch ihr Verhalten in der Umwelt vergleichbar ist.

Unter den Veterinärarzneimitteln wurden sieben Wirkstoffe und drei Wirkstoffgruppen als umweltrelevant identifiziert, die in Tabelle 21 aufgelistet sind.

Tabelle 20: Potenziell umweltrelevante Arzneiwirkstoffe aus der Humanmedizin

Stoffe	Konzentration	Wirkung	Verhalten	Menge	erfüllte Kriterien
Carbamazepin	x	x	x	x	4
Sulfamethoxazol	x	x	x	x	4
Diclofenac	x	x	x	x	4
Bezafibrat	x	x		x	3
Ibuprofen	x	x		x	3

Stoffe	Konzentration	Wirkung	Verhalten	Menge	erfüllte Kriterien
Erythromycin	x		x	x	3
Phenazon	x		x	x	3
Propyphenazon	x		x	x	3
Trimethoprim	x		x	x	3
Atenolol	x		x	x	3
Clofibrinsäure	x		x		2
Indometacin	x		x		2
Clarithromycin	x	x			2
Acetylsalicylsäure	x			x	2
Fenofibrat	x			x	2
Metoprolol	x			x	2
Paracetamol	x			x	2
Ranitidin	x			x	2
Sotalol	x			x	2
Theophyllin	x			x	2
Ciprofloxacin		x		x	2
Wirkstoffgruppe Hormone					
Estradiol	x	x			2
Ethinylestradiol	x	x			2
Wirkstoffgruppe Röntgenkontrastmittel					
Iomeprol	x			x	2
Iopamidol	x			x	2
Iopromid	x			x	2
Diatrizoat	x			x	2
Wirkstoffgruppe Zytostatika					
Cyclophosphamid	x		x		2
Ifosfamid	x		x		2

Tabelle 21: Potenziell umweltrelevante Arzneiwirkstoffe aus der Veterinärmedizin

Stoffe	Konzentration	Wirkung	Verhalten	Menge	erfüllte Kriterien
Oxytetracyclin	x	x	x	x	4
Chlortetracyclin	x	x		x	3
Tetracyclin	x	x		x	3
Sulfadimid (Sulfamethazin)	x		x	x	3
Sulfadiazin	x			x	2
Trimethoprim	x			x	2
Ivermectin		x	x		2
Stoffgruppen					
<i>Aminoglykoside</i>			x	x	2
<i>Sulfonamide</i>	x			x	2
<i>Tetracycline</i>				x	1

Im Laufe der Bearbeitung dieses Kapitels fielen folgende Defizite auf:

1. Von 21 der 66 in der Tabelle 18 als mengenrelevant klassifizierten Arzneistoffe liegen derzeit weder Daten zu Konzentrationen in Gewässern noch zu den Umweltwirkungen und zum Umweltverhalten vor: Aciclovir, Ambroxol, Cefazolin, Cyclandelat, Dimethylsulfo-

xid, Eprosartan, Hydrochlorothiazid, Ioversol, Irbesartan, Isosorbidmononitrat, Lactitol, Nifedipin, Piracetam, Polidocanol, Propafenon, Thioc(t)an)säure/Liponsäure, Tilidin, Tramadol, Triamteren, Troxerutin und Verapamil.

Obwohl eine Umweltrelevanz möglich ist, können diese Stoffe im Rahmen der Literaturstudie nicht weiter betrachtet werden. Alle in der Literatur verfügbaren physikalisch-chemischen Stoffkenndaten mit Quellenangaben sind jedoch im Anhang 13 dokumentiert.

2. Von 16 Arzneistoffen, die in umweltrelevanten Konzentrationen in der aquatischen Umwelt nachgewiesen wurden, liegen derzeit keine Daten zu Umweltwirkungen und zum Umweltverhalten vor (Tabelle 18): Bisoprolol, Clenbuterol, Diatrizoat, Diazepam, Gemfibrozil, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopromid, Ketoprofen, Phenytoin, Ranitidin, Salbutamol, Sotalol, Terbutalin und Valproinsäure.

Aufgrund der hohen nachgewiesenen Konzentrationen in Oberflächengewässern und Grund- und Rohwässern werden die Wirkstoffe Ranitidin und Sotalol sowie die Röntgenkontrastmittel trotz fehlender Daten zur Ökotoxikologie und zum Verhalten im Rahmen der Literaturstudie weiter betrachtet

3. Bei der Untersuchung der Veterinärarzneimittel ist das Fehlen bundesweiter Daten zu Verbrauchsmengen ein großes Defizit. Dies wurde bereits in Kapitel 5.1.1.2 angesprochen.
4. Für Arzneimittelwirkstoffe liegen nur wenige Daten aus ökotoxikologischen Tests für das Medium Boden vor. Die Literatur enthielt nur wenige Daten zur Toxizität der Substanzen für die Bodenorganismen und die Bodenfauna.
5. In der Literatur liegen nur relativ wenige Daten zur Aufnahme und Wirkung von Arzneimittelrückständen von bzw. in Pflanzen vor. Die Pflanzenaufnahme von verschiedenen Veterinärarzneimitteln in z. T. ausgesprochen hohen Konzentrationen und phytotoxische Effekte wurden zwar in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen, allerdings handelt es sich hier überwiegend um Laborversuche, in welchen mit Dotierungskonzentrationen gearbeitet wurde, die weit oberhalb der in der Umwelt nachzuweisenden Konzentrationen liegen (siehe auch Anhang 23). Die Feldversuche von GROTE (2006) zeigen jedoch, dass auch unter praxisüblichen Bedingungen ein Transfer von Arzneimittelrückständen (in diesem Fall Chlortetracyclin) bis in das Getreidekorn stattfinden kann (29 - 57 µg/kg FS). Es besteht umfangreicher Forschungsbedarf sowohl zu den Arzneimittelwirkstoffen, deren Pflanzenaufnahme bereits nachgewiesen wurde, als auch zu der Frage, ob auch weitere Veterinärarzneimittel in Pflanzen aufgenommen werden, (insbesondere unter praxisüblichen Feldbedingungen), in welchen Pflanzenorganen und zu welchen Vegetationsstadien sich diese anreichern sowie welche Faktoren die Aufnahme beeinflussen (Wirkstoffausgangskonzentrationen in Gülle und Böden und deren "Alter", Matrixeigenschaften der Böden, Ausbringungszeitpunkt der Wirtschaftsdünger). Insbesondere sind entsprechende Untersuchungen von Bedeutung für Pflanzen, deren Erntegut unmittelbar in die menschliche Nahrungskette Eingang findet (z. B. Getreide, Feldgemüse), letztlich aber auch für Futterpflanzen, die mittelbar über tierische Produkte die menschliche Nahrungskette erreichen. Darüber hinaus ist zu klären, ab welchen Konzentrationen in den Pflanzen gesundheitliche Risiken für Mensch und Tier zu erwarten sind.

6 VERHALTEN UND WIRKUNGEN DER POTENZIELL UMWELTRELEVANTEN STOFFE

Die im Kapitel 5 als umweltrelevant klassifizierten Wirkstoffe aus der Human- und Tiermedizin werden im folgenden Kapitel näher beschrieben. Darin werden folgende Fragen beantwortet:

1. Zu welcher Wirkstoffklasse gehören sie?
2. Wie werden sie eingesetzt?
3. Wo und in welchen Konzentrationen kommen sie in der Umwelt vor?
4. Wie verhalten sie sich in den verschiedenen Umweltmedien und -kompartimenten?
5. Welche Wirkungen haben sie auf die Organismen in den aquatischen und terrestrischen Medien?

Da insbesondere zu den Konzentrationen in Kläranlagenzu- und -abläufen und in Oberflächengewässern für einige Stoffe große Datenmengen existieren, werden hier nur die wesentlichen Daten zu Konzentrationen und zum Verhalten in Kläranlagenzu- und -abläufen, Klärschlamm, Gewässern, Böden etc. dargestellt. Die vollständige Liste aller Werte und Autoren ist im Anhang enthalten. Zur Bewertung der Umweltrelevanz eines Arzneimittelwirkstoffes wurden sowohl die Informationen zum Verhalten in der Umwelt (Abbau, Sorption etc.) als auch die zu den Wirkungen auf Organismen herangezogen. Die Daten aus ökologischen Tests sind in den Anhängen 12 und 14 enthalten.

6.1 Humanarzneimittelwirkstoffe

6.1.1 Carbamazepin

6.1.1.1 Charakterisierung

Carbamazepin gehört zur Gruppe der Antiepileptika und ist strukturell und pharmakologisch den trizyklischen Antidepressiva ähnlich. Es wird daher nicht nur zur Epilepsiebehandlung, sondern auch zur Stimmungsaufhellung eingesetzt (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN). Dies erklärt die erhebliche Verkaufsmenge von fast 88.000 kg im Jahre 2001 (IMS HEALTH AG 2002).

6.1.1.2 Metabolismus

Die Ausscheidung des Wirkstoffes erfolgt nahezu vollständig in metabolisierter Form. Insgesamt werden 72 % der Dosis über den Urin (als Metaboliten ca. 70 %, unverändert etwa 2 %) und 28 % mit den Fäzes ausgeschieden. In den Fäzes fanden sich 10 - 15 % der Dosis als unverändertes Carbamazepin (FAIGLE & FELDMANN 1975).

Als Metabolit ist pharmakologisch aktives Carbamazepin-10,11-epoxid zu nennen, das anschließend durch Hydrolyse zum pharmakologisch inaktiven trans-10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepin (35 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Menge) oder durch Umlagerung und Ringkontraktion zu 9-Hydroxymethyl-10-carbamylacridan umgesetzt wird (etwa 5 %). Über phenolische Oxidation entsteht Hydroxycarbamazepin, das zu etwa 25 % im Urin nachzuweisen ist. Carbamazepin kann aufgrund einer reaktiven Aminogruppe auch direkt in Phase-II-Reaktionen metabolisiert werden. Durch Konjugation mit Glucuronsäure an der Aminogruppe wird das N-Glucuronid gebildet, das etwa 15 % der ausgeschiedenen Menge ausmacht. Carbamazepin-10,11-epoxid wies im Tierexperiment eine ähnliche Wirkungsstärke auf wie Carbamazepin selbst (RÖMBKE ET AL. 1996).

6.1.1.3 Vorkommen

Carbamazepin ist in der Umwelt inzwischen ubiquitär. Der Wirkstoff wird regelmäßig mit Werten über 1 µg/l in Abwässern und Kläranlagenabläufen nachgewiesen. Auch in deutschen Oberflächengewässern konnte Carbamazepin nachgewiesen werden. So wurde Carbamazepin im Rhein in Konzentrationen von 0,1 bis 2,1 µg/l (SACHER ET AL. 1998, SACHER 2002, BRAUCH ET AL. 2001a) und in der Lippe in Konzentrationen von bis zu 2 µg/l nachgewiesen (DSIKOWITZKY ET AL. 2004b). In IVASHECHKIN (2005) wird ein Maximalwert von 6,1 µg/l zitiert. Der Arzneistoff wurde außerdem von mehreren Autoren im Grundwasser mit Werten von bis zu 0,9 µg/l nachgewiesen (SACHER ET AL. 2002, BLAC 2003). Selbst im Trinkwasser gelang der Nachweis des Stoffes mit einem Wert von 0,03 µg/l (TERNES ET AL. 1999C). Als einer von wenigen Stoffen wurde Carbamazepin außerdem im Sickerwasser einer Mülldeponie gefunden; SCHÜSSLER & SENGL (2004) ermittelten dort Konzentrationen zwischen 0,4 und 3 µg/l.

In Klärschlämmen wurde Carbamazepin ebenfalls nachgewiesen. In IVASHECHKIN (2005) werden Maximalwerte von 680 µg/kg TS beschrieben. Aus Analysen von Wirtschaftsdüngern und Böden liegen keine Nachweise vor.

6.1.1.4 Umweltverhalten

Carbamazepin wird von mehreren Autoren als außerordentlich persistent beschrieben. Es wird im Oberflächen- und Grundwasser kaum biologisch abgebaut (JEMBA 2002, WIEGEL ET AL. 2003). ANDREOZZI ET AL. (2002) und DOLL & FRIMMEL (2003) stellten fest, dass Carbamazepin vergleichsweise gut photochemisch abgebaut wird, wobei im Oberflächenwasser vorliegende Huminsäuren diesen Abbau hemmen können.

Zum Verhalten im Wasser-Sediment-System existieren widersprüchliche Angaben. Während einige Autoren der Substanz aufgrund des log K_{OW} -Wertes von 2,25 eine gewisse Sorptionsneigung attestieren, lässt die geringe Elimination des Stoffes während der Uferfiltration oder der Abwasserreinigung auf eine gute Mobilität schließen (TERNES & RÖMBKE 2005, CLARA ET AL. 2004b). LÖFFLER ET AL. (2005) geben an, dass der Hauptmetabolit 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin aufgrund seiner deutlich erhöhten Polarität kaum am Sediment sorbiert.

MERSMANN (2003) spricht von einer Aufeinanderfolge von Adsorption und Desorption bzw. einer Verzögerung der Freisetzung in Böden, so dass der Stoff auch einige Zeit nach dem Eintrag noch ins Grundwasser gelangen kann. Je höher dabei der organische Gehalt der Böden ist, desto eher wird der Stoff zurückgehalten.

TERNES & RÖMBKE (2005) wiesen in Säulenversuchen mit verschiedenen Bodentypen die Immobilität der Substanz nach. Allerdings bestehen auch hier Zweifel, die nicht zuletzt durch den mehrfachen Nachweis von Carbamazepin im Grundwasser gestützt werden. Als mögliche Ursachen für diesen Widerspruch geben die Autoren an, dass die Tests mit Oberbodenmaterial durchgeführt wurden, während eine Grundwasserkontamination in der Realität in aller Regel durch Infiltration entsprechend belasteter Wässer durch Flusssedimente und Unterböden erfolgt.

Für einen der Hauptmetaboliten des Carbamazepin, das 10,11-dihydro-10,11-Dihydroxycarbamazepin, stellten LÖFFLER ET AL. (2005) hingegen eine schnelle Reduzierung der Konzentrationen im Wasser-/Sediment-System innerhalb weniger Tage fest ($DT_{50} = 8$ d), die nach einem Monat aber auf einem Niveau von 35 % nahezu konstant blieben (über die Versuchslaufzeit von 100 Tagen). Als mögliche Ursachen führen sie hierfür einen eventuellen Nährstoffmangel für die abbauenden Mikroorganismen an. Eventuell handelt es sich aber auch um einen Hinweis auf notwendige Schwellenwertkonzentrationen, die für einen signifikanten Abbau überschritten werden müssen. Insgesamt wird dieser Metabolit von LÖFFLER ET AL. (2005) in der aquatischen Umgebung als hoch persistent eingeschätzt. Im Gegensatz zur Ausgangsverbindung Carbamazepin besteht aber nur eine geringe Neigung zur Sorption an das Sediment, so dass die Gefahr einer Akkumulation im Sediment ausgeschlossen wird.

6.1.1.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Zur Wirkung von Carbamazepin auf Mikroorganismen liegt eine Untersuchung von FERRARI ET AL. (2003) vor, die für *Vibrio fischeri* im Leuchtbakterientest eine EC_{50} von über 81 mg/l (30 min.) nachwies.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Der Wirkstoff wurde in mehreren Studien mit dem chronischen Grünalgentest auf seine ökotoxikologische Wirksamkeit geprüft. Bei einer Testdauer von 96 h wiesen FERRARI ET AL. (2003) für *Pseudokirchneriella subcapitata* eine NOEC von über 100 mg/l nach. CLEUVERS (2002) erhielt einen EC_{50} -Wert der gleichen Größenordnung: *Desmodesmus subspicatus* reagierte bei 85 mg/l und die EC_{10} war bereits bei 27 mg/l erreicht.

In einer Untersuchung zur Ökotoxikologie von Carbamazepin bei höheren aquatischen Pflanzen wird für den Wachstumstest mit der Wasserlinse *Lemna gibba* eine EC_{50} von 25,5 mg/l angegeben (CLEUVERS 2003).

Wirkungen auf Wirbellose

Die Wirbellosen zeigten in ökotoxikologischen Tests die größte Empfindlichkeit gegenüber Carbamazepin. Für einen chronischen Daphnientest mit 7 d Dauer geben FERRARI ET AL. (2003) eine LOEC von 100 µg/l sowie eine NOEC von 25 µg/l an. Die Ergebnisse von akuten Tests liegen hingegen im Bereich mg/l. CLEUVERS (2002) gibt für den akuten Toxizitätstest mit *Daphnia magna* eine EC₅₀ von 157 mg/l bzw. eine EC₁₀ von 12 mg/l an.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Angaben zur Ökotoxizität von Carbamazepin bei Wirbeltieren liegen unter anderem bei HANISCH ET AL. (2002b) vor; hier wird für den akuten Fischtoxizitätstest eine LC₅₀ von 251,9 mg/l zitiert. FERRARI ET AL. (2003) ermittelten mit dem Testorganismus *Danio rerio* (Zebrafisch) eine LOEC von 50 mg/l und eine NOEC von 25 mg/l.

6.1.1.6 Fazit und Forschungsbedarf

Carbamazepin ist inzwischen ubiquitär in der Umwelt vertreten und zeichnet sich durch eine schlechte biologische Abbaubarkeit und eine sehr hohe Persistenz aus. Das Sorptionsverhalten wird in der Literatur widersprüchlich beschrieben. In einigen Veröffentlichungen wird Carbamazepin in Böden als gering bis mäßig sorbierend eingestuft, so dass ein Eintrag ins Grundwasser nicht auszuschließen ist. Aufgrund der Ergebnisse einer Wasser/Sediment-Transformationsstudie (LÖFFLER ET AL. 2005) ist anzunehmen, dass eine relevante Exposition des Sedimentes unter natürlichen Bedingungen besteht. Bei einer ersten Einschätzung des Umweltrisikos für Sedimentorganismen wurde ein Risiko festgestellt (LIEBIG 2005). Zwecks einer Verfeinerung dieser Risikoabschätzung ist es notwendig, die Datenlage zum Verhalten und Verbleib der Substanz in der Umwelt (vor allem im Sediment) durch weitere Studien zu verbessern.

Carbamazepin wirkt zwar gegenüber Bakterien (*Vibrio fischeri*), Wasserpflanzen (*Pseudokirchneriella subcapitata*, *Desmodesmus subspicatus*, *Lemna gibba*) und aquatischen Crustaceen (*Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*) akut nur mäßig toxisch. Konzentrationen, bei denen in ökotoxikologischen Tests Wirkungen festgestellt wurden (mg/l-Bereich) werden weder in Kläranlagen noch in Oberflächengewässern nachgewiesen. In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wirkt Carbamazepin jedoch bereits im µg/l-Bereich toxisch auf Rädertierchen und Crustaceen (*Brachionus calyciflorus*, *Ceriodaphnia dubia*) und nur gering toxisch auf Fische. Unter Berücksichtigung der höchsten in Oberflächengewässern gemessenen Konzentration (MEC_{max}) von 6,1 µg/l und des empfindlichsten Testorganismus (*Ceriodaphnia dubia*) mit einem NOEC-Wert von 25 µg/l sowie des von der EMEA empfohlenen Unsicherheitsfaktors von 10 lässt sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 2,4 berechnen. Dieser Wert gibt einen Hinweis auf ein wirkungsseitig begründetes Umweltrisiko.

Carbamazepin ist sowohl aufgrund seines Umweltverhaltens als auch aufgrund seiner Umweltwirkungen als umweltrelevant einzustufen. Zudem wird in der Literatur auf eine additive Kombinationswirkung in Gegenwart von anderen Arzneimitteln sowie reproduktionstoxische Wirkungen (Fehlbildungen) im Säugerorganismus hingewiesen (HANISCH ET AL. 2002b, BLAC 2003). Sowohl die widersprüchlichen Angaben zum Sorptionsverhalten als auch die Wirkungen auf Organismen geben Anlass für weitere

Untersuchungen zum Umweltverhalten (Sorption) und zur Wirkung (ökotoxikologische Tests).

6.1.2 Sulfamethoxazol

6.1.2.1 Charakterisierung

Sulfamethoxazol gehört zu den Antibiotika und hier zu der Gruppe der Sulfonamide. Sulfamethoxazol wird in Deutschland nur als Kombinationspräparat mit Trimethoprim zur Behandlung von Harn- und Atemwegsinfektionen eingesetzt. 2001 wurden 53.600 kg des Wirkstoffs Sulfamethoxazol verkauft. Damit ist es neben Amoxicillin eines der meistverkauften Antibiotika in der Humanmedizin (WIEGEL ET AL. 2003, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.2.2 Metabolismus

Sulfamethoxazol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die überwiegend renale Elimination erfolgt zu 61 % der Dosis als antibakteriell nicht wirksames N4-Acetyl-Sulfamethoxazol, zu 15 % als N1-Glucuronid und zu einem weiteren Teil als Konjugat mit aktiver Schwefelsäure. Die Acetylderivate sind zwar nicht mehr bakteriostatisch wirksam, aber schlechter löslich und toxischer als die unveränderten Sulfonamide (MUTSCHLER ET AL. 2001). AL-AHMAD ET AL. (1999) geben eine Ausscheidungsrate von 60 - 90 % an, während KÜMMERER & HENNINGER (2003) eine Ausscheidungsrate von 90 % beschreiben. Der Anteil des unverändert ausgeschiedenen Wirkstoffes liegt nach Angaben einiger Autoren zwischen 15 und 30 % (FÄRBER ET AL. 2001, JJEMBA 2002, ONGERTH & KHAN 2004, SCHÜSSLER & SENGL 2004).

6.1.2.3 Vorkommen

Sulfamethoxazol ist als ubiquitär zu betrachten. Es wird regelmäßig in Konzentrationen von über 1 µg/l in Abwässern und Kläranlagenabläufen nachgewiesen. Auch aus Analysen von Oberflächengewässern gibt es zahlreiche Nachweise; die Konzentrationen liegen aber in der Regel um eine oder zwei Größenordnungen niedriger als in Abwässern. Im Rhein wurden Konzentrationen von 0,023 bis 0,106 µg/l ermittelt (FÄRBER ET AL. 2001, CHRISTIAN ET AL. 2003b, SACHER 2002). In der Wupper wiesen FÄRBER ET AL. (2001) Sulfamethoxazol in Konzentrationen von 0,051 bis 0,071 µg/l nach. HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998) zitieren eine Höchstkonzentration in Oberflächengewässern von 1 µg/l. Während im Grundwasser im Bereich einer Abwasserverrieselung der Wirkstoff in einer Konzentration von bis zu 0,47 µg/l gefunden wurde (LILIENBLUM ET AL. 1998), konnte Sulfamethoxazol im Trinkwasser bisher nicht nachgewiesen werden.

In Klärschlämmen wiesen GÖBEL ET AL. (2005a) Sulfamethoxazol mit einem Gehalt von 68 µg/kg TS nach.

6.1.2.4 Umweltverhalten

Sulfamethoxazol wird von mehreren Autoren übereinstimmend als biologisch nicht abbaubar und persistent in der Umwelt eingestuft (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998, AL-AHMAD ET AL. 1999, JJEMBA 2002). BOREEN ET AL. (2004) geben außerdem an, dass Sulfamethoxazol kaum durch Photoabbau entfernt wird. Mit einem niedrigen $\log K_{OW}$ von 0,89 ist Sulfamethoxazol als gut wasserlöslich mit geringer Sorptionsneigung ans Sediment zu betrachten (VON GUNTEN 2005, CHRISTIAN ET AL. 2003b).

Zum Verhalten von Sulfamethoxazol in Böden geben KREUZIG ET AL. (2005a) und DRILLIA ET AL. (2005) eine hohe Mobilität und damit einen möglich Eintrag in das Grundwasser sowie eine außerordentliche Persistenz an. Ähnliches wurde für Klärschlämme festgestellt.

6.1.2.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Da Antibiotika zur Abtötung von Bakterien eingesetzt werden, liegt die Vermutung einer toxischen Wirkung von Sulfamethoxazol auf viele Mikroorganismen nahe. Betrachtet man jedoch die Konzentrationen, bei denen ein Effekt auftritt (z. B. $EC_{50} > 100$ mg/l für Klärschlamm Bakterien bei KÜMMERER ET AL. 2004a), so wird deutlich, dass die bisher in Gewässern gemessenen Konzentrationen kaum zu einer nachhaltigen Störung der Bakteriengemeinschaften führen. Häufiger wird beobachtet, dass Keime, die dauerhaft einer niedrigen Konzentration von Sulfamethoxazol ausgesetzt sind (z. B. in Kläranlagen), Resistenzen gegen dieses Antibiotikum ausbilden. So fanden REINTHALER ET AL. (2003) Resistenzen von *E. coli* aus Kläranlagen und SCHLÜTER ET AL. (2004) isolierten Resistenzplasmide aus Klärschlamm Bakterien.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Die Wirkung von Sulfamethoxazol auf Algen wurde von ISIDORI ET AL. (2005) untersucht. Sie fanden im chronischen Grünalgentest mit *P. subcapitata* (72 h) eine EC_{50} von 520 μ g/l. *Lemna gibba* reagiert hingegen deutlich empfindlicher auf die Substanz. Nach BRAIN ET AL. (2004) liegt die EC_{50} bei 81 - 249 μ g/l, die EC_{10} gar bei 11 - 17 μ g/l. LIEBIG (2005) ermittelte NOEC-Werte für *S. subspicatus* von 2,5 mg/l (Wachstumstest) und für *Lemna gibba* von 10 μ g/l (7 d, Phototoxizität).

Wirkungen auf Wirbellose

Wirbellose reagieren vergleichsweise empfindlich in chronischen Tests. ISIDORI ET AL. (2005) ermittelten im Wachstumstest mit *C. dubia* (7 d) eine EC_{50} von 210 μ g/l. In akuten Testsystemen hingegen liegt die Effektkonzentration um zwei Größenordnungen darüber - im Mobilitätstest mit *D. magna* wurde eine EC_{50} von 25,2 mg/l, mit *C. dubia* von 15,5 mg/l ermittelt.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Tests mit Wirbeltieren liegen nicht vor; allerdings wiesen ISIDORI ET AL. (2005) auf eine mutagene Wirkung von Sulfamethoxazol hin.

6.1.2.6 Fazit und Forschungsbedarf

Das Auftreten von Sulfamethoxazol in der Umwelt ist ubiquitär. Der Wirkstoff zeichnet sich durch eine hohe Persistenz, eine schlechte biologische und photochemische Abbaubarkeit sowie eine geringe Sorptionsneigung an Sedimente und Böden - und damit eine mögliche Verlagerung ins Grundwasser - aus. Zahlreiche Nachweise der Substanz im Grundwasser legen eine hohe Relevanz nahe.

Sowohl Algen und Wasserpflanzen als auch Crustaceen zeigen bei Sulfamethoxazolkonzentrationen im µg/l-Bereich deutliche Effekte. In Oberflächengewässern wurde eine Maximalkonzentration von 1 µg/l ermittelt (MEC_{max}). Der empfindlichste Testorganismus ist *Lemna gibba* mit einem NOEC-Wert von 10 µg/l. Unter Berücksichtigung des von der EMEA empfohlenen Unsicherheitsfaktors von 100 berechnet sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 10. Eine Wirkung auf aquatische Ökosysteme durch Sulfamethoxazol in Oberflächengewässern ist wahrscheinlich.

Sulfamethoxazol ist sowohl aufgrund seines Umweltverhaltens als auch aufgrund seiner Umweltwirkungen als umweltrelevant einzustufen. Wirkungstests mit Wirbeltieren liegen derzeit nicht vor. Um das Risiko durch Sulfamethoxazol umfassender beurteilen zu können, müsste zumindest eine Langzeitstudie-NOEC für eine weitere trophische Ebene (z. B. Daphnien oder Fische) ermittelt werden (LIEBIG 2005).

6.1.3 Diclofenac

6.1.3.1 Charakterisierung

Diclofenac wird als Schmerzmittel, aber auch in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt und ist daher sowohl in die Wirkstoffgruppe der Analgetika als auch der Antirheumatika und Antiphlogistika einzuordnen. Die breite Anwendungspalette machte den Stoff mit 85.800 kg Verkaufsmenge im Jahre 2001 zu einem der meistverkauften Wirkstoffe in Deutschland (IMS HEALTH AG 2002).

6.1.3.2 Metabolismus

Pharmakologisch betrachtet gehört die Substanz zu den Phenyllessigsäurederivaten. Diclofenac wird in der Leber relativ rasch hydroxyliert und anschließend konjugiert (Glucuronid- und Sulfatkonjugate). Nur etwa 1 % der verabreichten Dosis bleibt unverändert. Die Metaboliten gelten als wenig bis nicht pharmakologisch aktiv (HELVEPHARM AG 2005). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt unabhängig von der Applikationsart zu 70 % renal und zu 30 %

mit den Fäzes. Hauptmetaboliten sind die durch Hydroxylierung entstehenden Substanzen 4'-Hydroxydiclofenac (40 %), 5-Hydroxydiclofenac, 3'-Hydroxydiclofenac und 4',5-Dihydroxydiclofenac (jeweils 5 - 10 %). Etwa 15 % der Dosis werden als Konjugat ausgeschieden (TODT & SORKIN 1988, ONGERTH & KHAN 2004).

6.1.3.3 Vorkommen

Diclofenac wird regelmäßig in Konzentrationen von über 1 µg/l in Abwässern und Kläranlagenabläufen nachgewiesen. In Oberflächengewässern hingegen liegen die Werte meist deutlich unter 1 µg/l. Die Literaturlauswertung ergab einen Maximalwert in Oberflächengewässern von 2 µg/l (ROBAKOWSKI 2000). Im Rhein wurden Konzentrationen von 0,015 - 0,30 µg/l ermittelt (u. a. SACHER ET AL. 1998, STUMPF ET AL. 1996B, BRAUCH ET AL. 2001a). In der Elbe wurde Diclofenac in einer Konzentration von 0,4 µg/l (WIEGEL ET AL. 2003) und in der Ruhr in einer Konzentration über 0,09 µg/l nachgewiesen (TERNES ET AL. 1999c). In ähnlichen Konzentrationen wurde die Substanz mehrfach im Grundwasser gefunden. LILIENBLUM ET AL. (1998) berichten im Bereich der Abwasserverrieselung von Braunschweig von Konzentrationen bis zu 3,4 µg/l Diclofenac im Grundwasser. Im Trinkwasser gibt es einen Nachweis von STUMPF ET AL. (1996B) über 0,001 - 0,006 µg/l.

In Klärschlamm wurde Diclofenac mit Gehalten von im Mittel 5 µg/kg TS und maximal 212 µg/kg TS nachgewiesen (zit. in IVASHECHKIN 2005).

6.1.3.4 Umweltverhalten

Diclofenac wird im Wasser biologisch kaum abgebaut (WIEGEL ET AL. 2003). Hingegen scheint die Photodegradation eine wichtige Rolle beim Abbau der Substanz zu spielen (TIXIER ET AL. 2003). Mit einem log K_{OW} von 4,02 - 4,51 ist die Substanz als lipophil zu betrachten und sorbiert vergleichsweise leicht am Sediment, wobei jedoch das Verhalten nach MERSMANN (2003) und RÖMBKE ET AL. (1996) stark pH-abhängig ist.

Ebenso wie im Wasser-Sediment-System ist auch das Verhalten von Diclofenac in Böden stark pH-abhängig (MERSMANN 2003, KREUZIG ET AL. 2005a). Während im sauren Milieu eine starke Sorptionsneigung besteht, ist der Stoff in neutralen bis basischen Böden sehr mobil und damit auch für den Abbau leichter verfügbar und wird unter Umständen schnell ins Grundwasser verfrachtet.

6.1.3.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Im Leuchtbakterientest wiesen FERRARI ET AL. (2003) eine EC_{50} von mehr als 11,5 mg/l nach.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Der Wirkstoff wurde in mehreren Studien mit dem chronischen Grünalgentest auf seine ökotoxikologische Wirkung geprüft. Bei einer Testdauer von 96 h wiesen FERRARI ET AL. (2003) für *P. subcapitata* eine LOEC von über 20 mg/l und eine NOEC von 10 mg/l nach. CLEUVERS (2003) gibt für *D. subspicatus* eine EC₅₀ von 72 mg/l an.

In einer Untersuchung zur Ökotoxikologie von Diclofenac bei höheren aquatischen Pflanzen wurde im Wachstumstest mit *L. gibba* eine EC₅₀ von 7,5 mg/l ermittelt (CLEUVERS 2003).

Wirkungen auf Wirbellose

Die Wirbellosen zeigten in ökotoxikologischen Tests unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Diclofenac. Im Gegensatz zu Carbamazepin werden hier eher akute Wirkungen nachgewiesen. FERRARI ET AL. (2003) erhielten für den akuten Toxizitätstest mit *D. magna* eine EC₅₀ von 22,43 mg/l und für den gleichen Test mit *Ceriodaphnia dubia* eine EC₅₀ von 22,7 mg/l. Im chronischen Daphnientest von 7 d Dauer hingegen wird eine LOEC von 2 mg/l sowie eine NOEC von 1 mg/l erreicht.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Angaben zur Ökotoxizität von Diclofenac bei Wirbeltieren werden unter anderem in HANISCH ET AL. (2002b) zitiert. Im akuten Fischtoxizitätstest wurde eine LC₁₀₀ von 320 mg/l festgestellt. FERRARI ET AL. (2003) kommt mit dem Testorganismus *Danio rerio* (Zebraquarienfisch) zu einer LOEC von 8 mg/l bzw. zu einer NOEC von 4 mg/l. Eine 28-tägige Exposition von Regenbogenforellen in 5 µg Diclofenac/l führte zu schwerwiegenden pathologischen Veränderungen im Bereich von Niere und Kiemen (SCHWAIGER ET AL. 2004). Eine hyalintropfige Proteinspeicherung war bereits bei Tieren, die gegenüber 1 µg/l exponiert waren, signifikant erhöht. Auf ultrastruktureller Ebene waren in der Niere ab einer Konzentration von 1 µg/l zusätzlich glomeruläre Schäden zu beobachten (TRIEBSKORN ET AL. 2004). Deutlich wurde die toxische Wirkung von Diclofenac außerdem im Zusammenhang mit seinem Einsatz als Veterinärarzneimittel in Indien und Pakistan. Über Kadaver der mit diesem Wirkstoff behandelten Nutztiere (Rinder) gelangte der Stoff in Greifvogelpopulationen und führte zu einem massenhaften Geiersterben durch Nierenversagen, über das in der internationalen Presse berichtet wurde.

6.1.3.6 Fazit und Forschungsbedarf

Diclofenac wird regelmäßig in Oberflächengewässern nachgewiesen, ist schlecht biologisch abbaubar und ist - in Abhängigkeit vom pH-Wert - sehr mobil in Böden und Sedimenten, was zu hohen Einträgen ins Grundwasser führen kann.

Ausgehend von der relativ guten ökotoxikologischen Datenbasis sowohl für akuttoxische als auch für chronischtoxische Wirkungen ergeben sich Hinweise auf ein Umweltrisiko. In Toxizitätstests mit Mikroorganismen, Algen und Wasserpflanzen sowie Crustaceen und Fischen (*Danio rerio*) erwies sich Diclofenac zwar als gering toxisch. Neuere Untersuchungen belegen jedoch, dass bei Regenbogenforellen bereits bei Konzentrationen von 1 µg/l deutliche Effekte festzustellen sind (SCHWAIGER ET AL. 2004, TRIEBSKORN ET AL. 2004). Das

MEC/PNEC-Verhältnis für Diclofenac liegt auf Basis der derzeit verfügbaren ökotoxikologischen Daten bei 20, woraus sich ein hohes Umweltrisiko ableiten lässt. Bei der Berechnung wurde eine Maximalkonzentration von 2 µg/l, eine NOEC von 1 µg/l für den empfindlichsten Organismus *Oncorhynchus mykiss* und ein Unsicherheitsfaktor von 10 berücksichtigt.

Diclofenac ist sowohl aufgrund seines Umweltverhaltens als auch aufgrund seiner Wirkungen an Regenbogenforellen als umweltrelevant einzustufen. Insbesondere die histologischen Veränderungen bei Fischen bei umweltrelevanten Konzentrationen geben Anlass für weitere Langzeitstudien zur besseren Abschätzung des ökotoxikologischen Wirkpotenzials.

6.1.4 Bezafibrat

6.1.4.1 Charakterisierung

Bei dem Wirkstoff Bezafibrat handelt es sich um ein Clofibrat-Analogum, das als Lipidsenker bei Störungen des Fettstoffwechsels eingesetzt wird (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN). Nach IMS HEALTH AG (2002) ist Bezafibrat der in Deutschland meistverkaufte Lipidsenker mit etwa 33.500 kg im Jahre 2001.

6.1.4.2 Metabolismus

Bezafibrat wird nach oraler Applikation nahezu vollständig resorbiert. Über die Nieren werden ca. 50 % der verabreichten Dosis als unverändertes Bezafibrat und etwa 20 % in Form von Glucuroniden ausgeschieden. Als weiterer Hauptmetabolit tritt Hydroxy-Bezafibrat auf. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 48 h nach Gabe zu 95 % über Urin und zu 3 % mit den Fäzes (ROCHE PHARMA AG 2003).

6.1.4.3 Vorkommen

Bezafibrat wurde in Abwässern und Kläranlagenabläufen mehrfach in Konzentrationen deutlich über 1 µg/l nachgewiesen. In deutschen Fließgewässern lagen die Konzentrationen um ein bis zwei Größenordnungen niedriger als in Abwässern. TERNES (1998A, 2001b) ermittelte einen Höchstwert von 3,1 µg/l. Im Rhein wurde der Wirkstoff in Konzentrationen von 0,05 - 0,3 µg/l (z. B. SACHER ET AL. 1998, STUMPF ET AL. 1996B, SACHER 2002) und in der Ruhr mit einer Konzentration von 0,38 µg/l (STUMPF ET AL. 1996B, TERNES ET AL. 1999C) nachgewiesen. Im Grundwasser gelangen ebenfalls mehrere Nachweise von Bezafibrat. LILIENBLUM ET AL. (1998) geben für den Bereich der Abwasserverrieselung in Braunschweig Konzentrationen von 0,04 bis 0,44 µg/l an. Im Grundwassernetz von Baden-Württemberg wies ROBAKOWSKI (2000) maximal 1,2 µg/l nach. Im Trinkwasser wurden von STUMPF ET AL. (1996B) und TERNES (1998B) maximal 0,027 µg/l dokumentiert.

Für Klärschlämme werden in IVASHECHKIN (2005) Gehalte von maximal 640 µg/kg TS Bezafibrat angegeben.

6.1.4.4 Umweltverhalten

Zum Verhalten und zur biologischen Abbaubarkeit von Bezafibrat gibt es kaum Daten. Ein hoher $\log K_{OW}$ von 4,2 bzw. 4,65 (HANISCH ET AL. 2002b, VON GUNTEN 2005) weist auf eine hohe Sorptionsneigung und ein beträchtliches Bioakkumulationspotenzial hin. Es gibt einige wenige Angaben zum Verhalten des Stoffes bei der Abwasserreinigung. STRENN ET AL. (2004) und KREUZINGER ET AL. (2004b) beschreiben Bezafibrat als gut eliminierbar in Kläranlagen (siehe Kap. 7.1.1). BEAUSSE (2004) weist darauf hin, dass der Stoff mit zunehmendem Klärschlammalter schnell abgebaut wird.

6.1.4.5 Umweltwirkungen

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Bezafibrat liegt lediglich eine Angabe in HANISCH ET AL. (2002b) vor. Im Fischtoxizitätstest werden hier 6 mg/l als LC_{50} angegeben.

6.1.4.6 Fazit und Forschungsbedarf

Nach dem Verschwinden von Clofibrat aus dem Markt ist Bezafibrat der meistverkaufte Lipidsenker. Rückstände des Stoffes sind in Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser gefunden worden. Zum Verhalten und zur biologischen Abbaubarkeit von Bezafibrat liegen kaum Daten vor. Die Eliminierbarkeit in Kläranlagen wird jedoch als gut beschrieben.

Bezafibrat kommt in Oberflächengewässern nicht selten mit Werten über 1 $\mu\text{g/l}$ vor (Maximalwert 3,1 $\mu\text{g/l}$). Unter Einbeziehung des Unsicherheitsfaktors von 1.000 und dem einzigen vorliegenden Wirkungswert von 6 mg/l (LC_{50} -Wert) ist auf dieser lückenhaften Datenbasis nicht von einer Gefährdung der aquatischen Umwelt durch diese Substanz auszugehen (MEC/PNEC-Verhältnis von ca. 0,5).

Da kaum Daten zum Verhalten und zur biologischen Abbaubarkeit und bisher nur Daten aus einem Ökotoxizitätstest von nur einer Organismengruppe vorliegen, ist die fundierte Einschätzung der Umweltrelevanz von Bezafibrat nicht möglich. Es besteht somit erheblicher Forschungsbedarf bezüglich des Verhaltens (insbesondere Sorption und Abbau) und der Wirkung (akute und chronische Wirkungen) in der Umwelt.

6.1.5 Ibuprofen

6.1.5.1 Charakterisierung

Ibuprofen wird aufgrund seiner schmerzlindernden und entzündungshemmenden Wirkung sowohl als Schmerzmittel als auch zur Rheumabehandlung eingesetzt. Es ist nach Acetylsalicylsäure und Paracetamol mit ca. 345.000 kg/a das am häufigsten verkaufte Analgetikum in Deutschland (MERSMANN 2003, IMS HEALTH AG 2002, ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN).

6.1.5.2 Metabolismus

Die Ausscheidung von Ibuprofen erfolgt zu 60 bis 90 % in Form von Metaboliten oder deren Konjugaten (HSDB 2001). Etwa 1 % wird mit dem Urin unverändert ausgeschieden (MARTINDALE 1997). Die pharmakologisch inaktiven Hauptmetaboliten sind Ibuprofen-OH [2,4'-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-phenylpropionsäure] und Ibuprofen-COOH [2,4'-(2-Carboxypropyl)-phenylpropionsäure] (DAB 1997).

6.1.5.3 Vorkommen

Ibuprofen wird regelmäßig in Abwässern und Kläranlagenabläufen in Konzentrationen zwischen 0,1 und 1 µg/l nachgewiesen. In Oberflächengewässern wurde die Substanz ebenfalls häufig ermittelt. Im Rhein wurde Ibuprofen in Konzentrationen von 0,006 bis 0,072 µg/l (u. a. SACHER ET AL. 1998, HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998, BRAUCH ET AL. 2001a) und in der Ruhr mit einem Wert von 0,14 µg/l nachgewiesen (TERNES ET AL. 1999c). IVASHECHKIN (2005) gibt als Maximum in Oberflächengewässern 1,5 µg/l an. Der Nachweis im Grundwasser gelang in einer Konzentration von maximal 0,51 µg/l (HEBERER & STAN 1998, LILIENBLUM ET AL. 1998) sowie im Trinkwasser mit einem Maximalwert von 0,003 µg/l (TERNES 1998C, STUMPF ET AL. 1996B).

In Klärschlämmen wurden Ibuprofen-Gehalte von 0,5 µg/kg bis 29 µg/kg TS festgestellt (IVASHECHKIN 2005).

6.1.5.4 Umweltverhalten

Ibuprofen wird als leicht biologisch abbaubar beschrieben (STUER-LAURIDSEN ET AL. 2000, HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998). Auch TERNES & RÖMBKE (2005) stufen Ibuprofen als wenig persistent ein. Im Grundwasser wird die Konzentration unter aeroben Bedingungen zur Hälfte reduziert. Log K_{OW}-Werte im Bereich von 3,5 - 4,5 (HANISCH ET AL. 2002b, HANISCH ET AL. 2004, STUER-LAURIDSEN ET AL. 2000) weisen Ibuprofen als mäßig lipophil aus.

Ähnlich wie Diclofenac sorbiert auch Ibuprofen sehr gut bei sauren pH-Werten an Feststoffe. Mit einem Durchbruch ins Grundwasser ist bei niedrigen pH-Werten und hohen Gehalten an organischer Substanz nicht zu rechnen. Aber auch bei einem basischen pH-Wert wird der Wirkstoff in Böden vergleichsweise gut zurückgehalten (MERSMANN 2003).

6.1.5.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Zur Wirkung von Ibuprofen auf Mikroorganismen liegt derzeit nur eine Literaturangabe vor. Der ökotoxikologische Wirkungswert liegt für Bakterien im unteren mg/l-Bereich; in

HANISCH ET AL. (2002b) wird für die Bakterientoxizität ein Wert von 12,3 mg/l angegeben.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Im Grünalgentest mit *D. subspicatus* gibt CLEUVERS (2003) eine EC₅₀ von Ibuprofen von 315 mg/l an. *Skeletonema costatum* und *Lemna gibba* reagieren hingegen deutlich empfindlicher auf die Substanz. Die Wirkkonzentrationen liegen im unteren mg-Bereich. Nach BRAIN ET AL. (2004) zeigt *L. gibba* keine Reaktion auf Ibuprofen.

Wirkungen auf Wirbellose

Die Angaben zur Empfindlichkeit von Wirbellosen gegenüber Ibuprofen sind sehr unterschiedlich. HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998) und STUER-LAURIDSEN ET AL. (2000) geben für *D. magna* EC₅₀-Werte um 10 mg/l an. Bei CLEUVERS (2003) wird für den gleichen Organismus auf eine Untersuchung mit dem Ergebnis einer EC₅₀ von 108 mg/l hingewiesen. In HANISCH ET AL. (2002b) werden für *Daphnia magna* und *Mysidopsis bahia* NOEC-Werte von 3 bzw. 30 mg/l zitiert.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Angaben zur ökotoxikologischen Wirkung von Ibuprofen auf Wirbeltiere werden in HANISCH ET AL. (2002b) zitiert. Die NOEC für *Lepomis machrochirus* (Regenbogenforelle) beträgt 10 mg/l.

6.1.5.6 Fazit und Forschungsbedarf

Obwohl Ibuprofen mehrfach in der Umwelt nachgewiesen wurde, ist der Wirkstoff aufgrund der guten biologischen Abbaubarkeit (auch im Grundwasser) als nicht umweltrelevant einzustufen. Die hohen log K_{OW}-Werte zwischen 3,5 und 4,5 weisen jedoch auf ein hohes Bioakkumulationspotenzial hin, so dass ein Erreichen kritischer Wirkschwellen in aquatischen Organismen nicht ausgeschlossen werden kann. Daher sind weitere Untersuchungen zur Ermittlung der Gehalte von Ibuprofen in Organismen verschiedener Trophiestufen erforderlich.

Die ökotoxikologische Datenbasis kann als gut bezeichnet werden. Die Wirkungswerte für Bakterien, Algen, Daphnien und Fische liegen im unteren mg/l-Bereich, so dass der Wirkstoff als gering toxisch für diese Organismen eingestuft werden kann. Ibuprofen kommt mit Konzentrationen von bis zu 1,5 µg/l in Oberflächengewässern vor. Bei Anwendung einer NOEC von 3 mg/l für *Daphnia magna* ergeben sich unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 50 eine PNEC von 60 und ein MEC/PNEC-Verhältnis von 0,025 und damit ein sehr geringes Umweltrisiko.

6.1.6 Erythromycin

6.1.6.1 Charakterisierung

Erythromycin gehört zu den Makrolidantibiotika und wird vor allem gegen Bakterien eingesetzt, die gegen β -Lactam-Antibiotika und Tetracycline resistent sind (WIEGEL ET AL. 2003). Im Jahre 2001 wurden nach IMS HEALTH AG (2002) 19.200 kg Erythromycin verkauft. Der Stoff wird in äußerst geringen Mengen auch in der Tiermedizin eingesetzt (11 kg im Jahre 1997, WINKLER & GRAFE 2000)

6.1.6.2 Metabolismus

Erythromycin wird in der Leber teilweise metabolisiert, in der die N-Methylgruppe oxidativ abgespalten wird. Ein First-pass-Metabolismus⁴ ist von untergeordneter Bedeutung (10 %). Desmethyl-Erythromycin besitzt weniger als 20 % der Wirkung der Muttersubstanz. Die Ausscheidung von Erythromycin erfolgt hauptsächlich unmetabolisiert über die Galle (DROSSAPHARM 2002); 5 % der oral verabreichten Dosis werden mit dem Harn unverändert ausgeschieden (MEPHA PHARMA 2000, DROSSAPHARM 2002).

6.1.6.3 Vorkommen

Erythromycin wurde in Abwässern und Kläranlagenabläufen in Konzentrationen meist unterhalb von 1 $\mu\text{g/l}$ nachgewiesen. In Oberflächengewässern taucht die Substanz regelmäßig auf. So liegen die Konzentrationen im Rhein bei Werten von 0,005 bis 0,3 $\mu\text{g/l}$ und in der Wupper bei Werten von 0,04 bis 0,1 $\mu\text{g/l}$ (FÄRBER ET AL. 2001, CHRISTIAN ET AL. 2003b). Als höchste Konzentration in Oberflächengewässern wurde ein Wert von 1,7 $\mu\text{g/l}$ ermittelt (TERNES 2001b, ROBAKOWSKI 2000, CLEUVERS 2003). Es gibt außerdem Nachweise im Grundwasser (SACHER ET AL. 2001, LILIENBLUM ET AL. 1998).

Im Klärschlamm wurden von ALEXY ET AL. (2003) Gehalte von 16 bis 36 $\mu\text{g/kg TS}$ Erythromycin gefunden.

6.1.6.4 Umweltverhalten

RICHARDSON & BOWRON (1985) stufen Erythromycin als nicht biologisch abbaubar während der Abwasserbehandlung ein (zit. in HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998). Mit einem $\log K_{\text{OW}}$ von 3 (THIELE-BRUHN 2003a) ist der Stoff als mäßig lipophil zu betrachten.

⁴ Als First-Pass-Effekt wird die Eigenschaft einiger Arzneistoffe bezeichnet, bereits vor und bei ihrer ersten Passage (engl. first pass) durch die Leber zu einem hohen Anteil durch biochemische Reaktionen abgebaut beziehungsweise inaktiviert zu werden. Von Relevanz ist dieser Effekt für die betreffenden Arzneistoffe, wenn sie in sogenannten peroralen Arzneiformen verabreicht werden. Dies sind alle Arzneiformen, die geschluckt werden, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées und zum Trinken vorgesehene Lösungen.

GAVALCHIN & KATZ (1994) fanden einen schnellen Abbau von Erythromycin durch Bodenorganismen ($t_{1/2}$ bei 20° C : 11,5 d; keine messbare antibiotische Wirkung nach Inkubationszeit von 30 d bei 30° C). Dies wird durch RÖMBKE ET AL. (1996) sowie SCHLÜSENER & BESTER (2006) bestätigt.

6.1.6.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Für die Wirkung von Erythromycin auf Mikroorganismen gilt Ähnliches wie für die anderen Antibiotika. Die direkte toxische Wirkung auf eine Bakterienpopulation tritt erst bei Konzentrationen im mg/l-Bereich auf (KÜMMERER ET AL. 2004a), während Populationen, die über längere Zeit geringen Dosen ausgesetzt sind, Resistenzen entwickeln. Hinweise auf Resistenzbildung von Klärschlambakterien gegen Erythromycin finden sich unter anderem bei SCHLÜTER ET AL. (2004) und KOHNEN ET AL. (2004).

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Die Wirkung von Erythromycin auf Algen wurde von ISIDORI ET AL. (2005) getestet. *P. subcapitata* reagierte im chronischen Grünalgentest sehr empfindlich; die EC_{50} lag bei 20 µg/l. Die Wasserlinse *L. gibba* hingegen erwies sich als unempfindlicher; ein Effekt trat nach BRAIN ET AL. (2004) erst im mg/l-Bereich auf.

Wirkungen auf Wirbellose

Daten zur ökotoxikologischen Wirkung der Substanz auf Wirbellose stammen von RÖMBKE ET AL. (1996) und von ISIDORI ET AL. (2005). Am empfindlichsten reagierte hier *C. dubia* im Wachstumstest mit einer EC_{50} von 220 µg/l.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Fische scheinen gegenüber Wirkungen von Erythromycin unempfindlich zu sein. ISIDORI ET AL. (2005) ermittelten eine NOEC von 1.000 mg/l für *Danio rerio* (Zebrafisch).

6.1.6.6 Fazit und Forschungsbedarf

Erythromycin scheint aufgrund seines schnellen Abbaus nur ein geringes Umweltrisiko in Böden darzustellen, wird aber bei der Abwasserreinigung schlecht abgebaut und dementsprechend häufig in Oberflächengewässern nachgewiesen. **Erythromycin ist somit für Gewässer umweltrelevant. Da bisher nur wenige Daten zum Verhalten von Erythromycin in Böden vorliegen, sollten weitere Untersuchungen insbesondere zur Sorption und zum Abbau in Böden sowie zum Transfer in Pflanzen durchgeführt werden.**

Die Konzentration von Erythromycin in Oberflächengewässern liegt in der Regel zwar unter 0,1 µg/l, jedoch sind Maximalwerte bis zu 1,7 µg/l möglich. Eine Wirkung wurde bei Grünalgen bei 20 µg/l und Crustaceen bei 220 µg/l festgestellt. Unter Berücksichtigung des empfind-

lichsten Testorganismus (*P. subcapitata*) und unter Einbeziehung des Unsicherheitsfaktors von 1.000 errechnet sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 85. **Die Substanz ist als ökotoxikologisch relevant einzustufen und sollte daher weiter beobachtet werden.**

6.1.7 Phenazon

6.1.7.1 Charakterisierung

Phenazon gehört zu den nicht-sauren fiebersenkenden Schmerzmitteln aus der Gruppe der nicht-opioiden Schmerzmittel. Phenazon wirkt hemmend auf das Enzym Cyclooxygenase und bewirkt damit eine verminderte Prostaglandinproduktion. Prostaglandine sind Botenstoffe, die das Schmerzempfinden verstärken. Phenazon unterdrückt also die Schmerzweiterleitung an das Gehirn und lindert so beispielsweise die Schmerzen bei Migräne. Die Wirkung von Phenazon ist damit ähnlich wie die der nichtsteroidalen Antirheumatika. Im Jahre 2001 wurden nach IMS HEALTH AG (2002) 24.843,2 kg des Arzneistoffes verkauft.

6.1.7.2 Metabolismus

Bei der Biotransformation des Phenazons werden als Metaboliten 4-Hydroxyphenazon, dessen O-Glucuronid, das an der Methylgruppe in Position 3 hydroxylierte Derivat sowie das N-Demethyl-Derivat und in sehr geringem Umfang Rubazonsäure gebildet. Nach SCHÜSSLER & SENGL (2004) werden 5 % des Wirkstoffes durch den Körper unverändert ausgeschieden.

6.1.7.3 Vorkommen

Es gibt eine Vielzahl von Nachweisen von Phenazon aus Kläranlagenzu- und -abläufen; die Werte liegen in einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 1 µg/l. Sehr regelmäßig wird Phenazon in Oberflächengewässern gefunden, in denen die Konzentrationen in einer ähnlichen Größenordnung wie in Kläranlagenabläufen liegen. In Oberflächengewässern wurde ein Maximalwert von 0,95 µg/l ermittelt (TERNES 1998A). Im Rhein wurden beispielsweise Konzentrationen von bis zu 0,37 µg/l, in der Elbe 0,085 µg/l und im Main 0,95 µg/l gemessen (SACHER ET AL. 1998, WIEGEL ET AL. 2003, TERNES 1998A). Im Grundwasser wurde Phenazon in einer Konzentration von maximal 1,25 µg/l nachgewiesen (HEBERER & STAN 1998). Im Trinkwasser gelang bisher ein Nachweis des Wirkstoffes (TERNES ET AL. 1999C).

Das Vorkommen von Phenazon in Klärschlämmen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

6.1.7.4 Umweltverhalten

Literaturangaben zur biologischen Abbaubarkeit von Phenazon fehlen. JJEMBA 2002 stuft diesen Wirkstoff als persistent in der Umwelt ein. Mit niedrigen $\log K_{OW}$ -Werten zwischen 0,23 und 0,46 (HANISCH ET AL. 2002b, WIEGEL ET AL. 2003) ist Phenazon als lipophil mit geringer Sorptionsneigung ans Sediment zu betrachten.

Literaturangaben zum Verhalten von Phenazon in Böden liegen nicht vor.

6.1.7.5 Umweltwirkungen

In HANISCH ET AL. (2002b) wird für Phenazon eine LC_{50} von 500 mg/l im Fischtoxizitätstest (*D. rerio*) zitiert. Weitere Angaben liegen nicht vor.

6.1.7.6 Fazit und Forschungsbedarf

Die schlechte Datenlage zum Umweltverhalten lässt eine abschließende Bewertung der Umweltrelevanz nicht zu. Die Nachweise von Phenazon in Grund- und Trinkwasser erfordern eine nähere Untersuchung insbesondere des Abbau- und Verlagerungsverhaltens.

Da bisher nur ein ökotoxikologisches Testergebnis von einer Organismengruppe vorliegt, ist die Einschätzung der ökotoxikologischen Relevanz von Phenazon nicht möglich. Phenazon kommt in Oberflächengewässern mit Werten nicht über 1 µg/l vor (MEC_{max} 0,95 mg/l). Berechnet man das MEC/PNEC-Verhältnis auf Basis der bisher ermittelten einzigen Wirkkonzentration von 500 mg/l (LC_{50}) wird unter Einbeziehung eines Unsicherheitsfaktors von 1.000 die Gefährdung der aquatischen Umwelt durch diese Substanz als gering bewertet (MEC/PNEC-Verhältnis von ca. 0,002). Um das Risiko durch Phenazon besser beurteilen zu können, müssten NOEC-Werte für verschiedene trophische Ebenen im Rahmen von Langzeitstudien ermittelt werden.

6.1.8 Propyphenazon

6.1.8.1 Charakterisierung

Bei Propyphenazon handelt es sich um ein nichtsteroidales Antiphlogistikum und Analgetikum, d. h. der Stoff wird als Schmerzmittel und Entzündungshemmer eingesetzt. Meist wird es als Kombinationspräparat mit anderen Schmerzmitteln angeboten (MERSMANN 2003, ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN). Die Verbrauchsmenge betrug im Jahre 2001 ca. 28.000 kg (IMS HEALTH AG 2002). Pharmakologisch gehört der Stoff zu den Pyrazolderivaten.

6.1.8.2 Metabolismus

Im menschlichen Körper werden zahlreiche Metabolite durch Hydroxylierungen am Isopropyl-Rest bzw. am Phenyl-Ring gebildet; auch die durch Demethylierung entstandenen Verbindungen werden weiter hydroxyliert. Die meisten Hydroxy-Derivate werden in Form ihrer Glucuronide ausgeschieden oder sulfatiert. Hauptmetabolit im Urin ist Desmethylpropyphenazon als Enolglucuronid (80 %). Nur ca. 1 % wird als unverändertes Propyphenazon mit dem Urin ausgeschieden (BERLIN CHEMIE AG 1995). SCHÜSSLER & SENGL (2004) geben an, dass lediglich 2 % des Wirkstoffes durch den Körper unverändert ausgeschieden würden.

6.1.8.3 Vorkommen

Für Propyphenazon liegen Nachweise aus Kläranlagen, aus dem Oberflächenwasser und dem Grundwasser vor. DSIKOWITZKY ET AL. (2004b) fanden in der Lippe Propyphenazon in Konzentrationen von 0,01 bis 0,09 µg/l. Im Neckar wies SACHER (2002) den Wirkstoff mit einem Wert von 0,01 µg/l nach. Als Höchstkonzentration in Oberflächengewässern zitiert Ivashechkin (2005) einen Wert von 0,3 µg/l. Im Grundwasser bestimmten HEBERER & STAN (1998) Propyphenazon in einer Konzentration von bis zu 1,5 µg/l, jedoch lagen die Konzentrationen in der Regel in einer ähnlichen Größenordnung wie die in Oberflächengewässern. SCHEYTT ET AL. (1998B) berichteten außerdem von Werten von bis zu 4.000 µg/l im Grundwasser direkt unter einer Arzneimitteldeponie; die Werte nahmen allerdings mit zunehmender Entfernung von der Deponie deutlich ab. Im Trinkwasser wurde Propyphenazon bisher nicht nachgewiesen.

IVASHECHKIN (2005) zitiert einen Gehalt von bis zu 24 µg/kg TS in Klärschlamm.

6.1.8.4 Umweltverhalten

Propyphenazon wird als nicht leicht biologisch abbaubar bezeichnet (WIEGEL ET AL. 2003). MERSMANN (2003) weist in Transport- und Sorptionsversuchen eine hohe Mobilität von Propyphenazon in Böden nach. Geringe log K_{OW}-Werte um 2 weisen generell auf eine geringe Sorptionsneigung hin (HANISCH ET AL. 2002b). Die Sorptionsstärke des Stoffes hängt, ähnlich wie beim Carbamazepin, vor allem vom organischen Gehalt der Böden ab.

6.1.8.5 Umweltwirkungen

Ökologische Wirkungswerte liegen nur für Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Fische (*Danio rerio*) vor. Propyphenazon erwies sich diesen Organismen gegenüber als gering toxisch. HANISCH ET AL. (2002b) zitieren für *Pseudomonas putida* eine EC₅₀ von > 1.000 mg/l und für *Danio rerio* eine LC₅₀ von 220 mg/l.

6.1.8.6 Fazit und Forschungsbedarf

Durch die schlechte biologische Abbaubarkeit und die hohe Mobilität in Böden ist ein Eintrag in das Grundwasser nicht auszuschließen. Zur umfassenden Beurteilung des Verhaltens in Böden sind insbesondere Daten zur Sorption und zum Abbau erforderlich. Die geringen $\log K_{OW}$ -Werte zwischen 1,7 und 2 lassen nicht auf ein nennenswertes Akkumulationspotential in der aquatischen Umwelt schließen.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine fundierte Einschätzung der ökotoxikologischen Relevanz von Propyphenazon vorgenommen werden. Die bisher vorliegenden akuttoxischen Wirkungswerte für Bakterien und Fische im oberen mg/l-Bereich geben keine Hinweise auf ein erhöhtes Umweltrisiko. Das MEC/PNEC-Verhältnis von 0,001 ergibt sich aus der Höchstkonzentration in Oberflächengewässern von 0,3 µg/l sowie aus der niedrigsten ökologischen Wirkkonzentration von 220 mg/l für den Zebrabärbling (Unsicherheitsfaktor 1.000). Um das Risiko durch Propyphenazon besser beurteilen zu können, müssten NOEC-Werte für verschiedene trophische Ebenen im Rahmen von Langzeitstudien ermittelt werden.

6.1.9 Trimethoprim

6.1.9.1 Charakterisierung

Trimethoprim ist ein bakteriostatisch wirkendes Chemotherapeutikum, das meist in Kombination mit dem Antibiotikum Sulfamethoxazol zur Behandlung von Harnwegsinfekten verordnet wird. Im Jahre 2001 wurden über 11.400 kg Trimethoprim verkauft (IMS HEALTH AG 2002, WIEGEL ET AL. 2003, ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN). Der Wirkstoff wird außerdem in der Veterinärmedizin eingesetzt (siehe Kap. 6.2.2.4.1).

6.1.9.2 Metabolismus

Nach oraler Gabe wird Trimethoprim rasch und nahezu vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt absorbiert. Etwa 50 bis 80 % Trimethoprim werden in unveränderter Form im Urin vom Menschen ausgeschieden (DIETRICH ET AL. 1998, HIRSCH ET AL. 1999, FÄRBER ET AL. 2001, KÜMMERER & HENNINGER 2003, SCHÜSSLER & SENGL 2004). Metabolite sind hauptsächlich 1- und 3-Oxyde sowie die 3'- und 4'-Hydroxy-Derivate; einige Metaboliten sind aktiv. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden (ROCHE PHARMA AG 2002). Die Ausscheidung bei Tieren wird in Kapitel 6.2.2.4.1 beschrieben.

6.1.9.3 Vorkommen

Trimethoprim wird häufig in Konzentrationen um 0,1 µg/l in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. In deutschen Oberflächengewässern liegt die Konzentration meist eine Größenordnung darunter. So geben CHRISTIAN ET AL. (2003b) für den Rhein maximal 0,071 µg/l und für

die Wupper maximal 0,03 µg/l an. Als Höchstkonzentration in Oberflächengewässern wird von TERNES (2001b) und ROBAKOWSKI (2000) ein Wert von 0,2 µg/l angegeben. Der Stoff wurde außerdem mehrfach im Grundwasser nachgewiesen; SCHÜSSLER & SENGL (2004) bestimmten Trimethoprim im Grundwasser in einer Konzentration von 0,02 µg/l. Im Grundwasser abstromig der Braunschweiger Abwasserverrieselung wurde ein Wert von 0,4 µg/l ermittelt (LILIENBLUM ET AL. 1998). Im Trinkwasser wurde Trimethoprim bisher nicht nachgewiesen.

In Klärschlämmen wiesen ALEXY ET AL. (2003) bis zu 19 µg/kg TS und GÖBEL (2004) bis zu 133 µg/kg TS Trimethoprim nach. Sowohl in Wirtschaftsdüngern als auch in Böden wurden über 100 µg/kg TS Trimethoprim gefunden (SATTELBERGER ET AL. 2005). HAMSCHER ET AL. (2004) zitieren Literaturangaben zu Trimethoprim-Befunden in Schweine- bzw. Kälbergülle von < 100 µg/kg TS; SATTELBERGER ET AL. (2005) fanden in Hühner- bzw. Putenmistproben max. Konzentrationen von bis zu 17.000 µg/kg TS.

6.1.9.4 Umweltverhalten

Trimethoprim wird von KÜMMERER (2003a, S. 469) als nicht biologisch abbaubar bezeichnet, nach Untersuchungen von ALEXY ET AL. (2004a) als nicht leicht abbaubar (Closed Bottle Test nach OECD 301 D, Dunkelheit, Raumtemperatur 20±1° C). Die biologische Abbaubarkeit beträgt nach diesen Untersuchungen nach 28 Tagen lediglich 4 % (allerdings ausgedrückt als der prozentuale Sauerstoffverbrauch im Testgefäß, siehe auch Testguidelines OECD 301 D; ALEXY ET AL. 2004a). Der Wirkstoff ist photo- und thermostabil, d. h. ein photolytischer Abbau findet nicht statt (KÜMMERER 2003a, ALEXY ET AL. 2004a, RÖMBKE ET AL. 1996). Niedrige log K_{OW}-Werte von 0,79 bzw. 0,91 (HALLINGSÖRENSEN ET AL. 2001, CHRISTIAN ET AL. 2003b) deuten auf eine gute relative Wasserlöslichkeit hin und lassen vermuten, dass Trimethoprim nicht im Sediment angereichert wird. Hinsichtlich der absoluten Wasserlöslichkeit wird Trimethoprim hingegen von SATTELBERGER ET AL. (2005) als sehr schwer löslich beschrieben.

Für Klärschlamm geben SATTELBERGER ET AL. (2005) Halbwertszeiten von 22 bis 41 Tagen an, allerdings ohne diese Angaben hinsichtlich der Versuchsbedingungen bzw. mit weiterführenden Literaturangaben zu erläutern. Die Halbwertszeiten in marinen Sedimenten liegen nach Angaben VON HEKTOEN ET AL. (2000) zwischen 75 und 100 Tagen.

Zum Verhalten von Trimethoprim in Wirtschaftsdüngern und Böden liegen wenige Literaturdaten vor. WINCKLER & GRAFE (2000) zitieren Literaturangaben, nach denen der Wirkstoff in Wirtschaftsdüngern nach fünf Wochen nicht mehr nachweisbar ist. Nähere Angaben zu den Lagerbedingungen werden nicht gegeben.

6.1.9.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Für die Wirkung von Trimethoprim auf Mikroorganismen gilt Ähnliches wie für Sulfamethoxazol. Auch für diesen Stoff wurden Resistenzplasmide bei Klärschlammbakterien nachge-

wiesen (SCHLÜTER ET AL. 2004), wobei die direkte toxische Wirkung auf Bakterienpopulationen jedoch gering ist (KÜMMERER ET AL. 2004b)

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Zur Wirkung auf Grünalgen liegen keine Daten vor. Eine Wirkung auf *L. gibba* konnte von BRAIN ET AL. (2004) nicht nachgewiesen werden.

Wirkungen auf Wirbeltiere

KOLPIN ET AL. (2002) ermittelte eine LC₅₀ von 3 mg/l bei Regenbogenforellen.

6.1.9.6 Fazit und Forschungsbedarf

Aufgrund seines häufigen Vorkommens in Oberflächengewässern, den hohen in Wirtschaftsdüngern nachgewiesenen Konzentrationen sowie seiner schlechten Abbaubarkeit ist Trimethoprim als umweltrelevant zu betrachten. Forschungsbedarf besteht insbesondere zum Verhalten von Trimethoprim in Wirtschaftsdüngern und Böden (Sorptions, Abbau, Transfer Boden-Pflanze).

Die wenigen ökotoxikologischen Daten, die für Trimethoprim vorliegen, weisen nicht auf eine ökotoxikologische Relevanz für aquatische Organismen hin. Das MEC/PNEC-Verhältnis liegt auf Basis der derzeit verfügbaren ökotoxikologischen Daten bei 0,07. Bei der Berechnung wurde eine Maximalkonzentration von 0,2 µg/l, eine LC₅₀ von 3 mg/l für den empfindlichsten Organismus *Oncorhynchus mykiss* und ein Unsicherheitsfaktor von 1.000 berücksichtigt. Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkung auf Organismen verschiedener Trophiestufen fehlen.

6.1.10 Atenolol

6.1.10.1 Charakterisierung

Bei Atenolol handelt es sich um einen β₁-selektiven Betarezeptorenblocker (4-substituiertes Phenoxy-Derivat), der unter anderem zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Im Jahre 2001 wurden etwa 13.600 kg des Wirkstoffes verkauft (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.10.2 Metabolismus

Atenolol ist hydrophil. Es wird nach oraler Applikation unvollständig resorbiert (40 - 50 %). Der Wirkstoff wird nur in geringem Ausmaß hepatisch metabolisiert. Mehr als 90 % der resorbierten Dosis erscheinen unverändert im Blut und wird über die Nieren ausgeschieden (HELEVEPHARM AG 1999, SCHÜSSLER & SENGL 2004, BENDZ ET AL. 2005, ONGERTH & KHAN 2004).

6.1.10.3 Vorkommen

Atenolol wurde mehrfach in Konzentrationen oberhalb von 1 µg/l in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. In Oberflächengewässern liegen die gemessenen Konzentrationen im Bereich von 0,01 bis 0,1 µg/l; im Rhein wurden Konzentrationen bis zu 0,017 µg/l und im Neckar Stoffkonzentrationen von 0,016 µg/l (SACHER 2002) gefunden. IVASHECHKIN (2005) zitiert eine Maximalkonzentration in Oberflächengewässern von 0,22 µg/l. Für Grund- und Trinkwasser gibt es bisher keine positiven Befunde. SCHÜSSLER & SENGL (2004) bestimmten Atenolol in einem Deponiesickerwasser in einer Konzentration von 0,4 µg/l.

IVASHECHKIN (2005) zitiert für den Wirkstoff einen Gehalt von 28 µg/kg TS im Klärschlamm.

6.1.10.4 Umweltverhalten

Zur biologischen Abbaubarkeit gibt es keine Literaturangaben. Ein niedriger log K_{OW} von 0,23 weist auf eine gute Wasserlöslichkeit und eine geringe Sorptionsneigung hin (SACHER ET AL. 2002).

Zum Verhalten in Böden gibt es keine Angaben.

6.1.10.5 Umweltwirkungen

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Atenolol liegen derzeit keine Literaturdaten vor.

6.1.10.6 Fazit und Forschungsbedarf

Atenolol wurde bisher mehrfach in nennenswerten Konzentrationen im Oberflächenwasser nachgewiesen. **Zur Bewertung der Umwelrelevanz von Atenolol ist die Menge der bisher vorliegenden Daten nicht ausreichend.** Es besteht erheblicher Forschungsbedarf zum Umweltverhalten (Sorption, Abbau) und insbesondere zur akuten und chronischen Wirkung von Atenolol auf aquatische Organismen.

6.1.11 Clofibrinsäure

6.1.11.1 Charakterisierung

Clofibrinsäure ist ein Metabolit der als Lipidsenker eingesetzten Substanz Clofibrat. Clofibrat selbst ist als so genanntes "Prodrug" unwirksam und wird erst durch die Umwandlung zu Clofibrinsäure im Organismus wirksam. Aufgrund erheblicher Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie wird der Stoff heute kaum noch eingesetzt. Dies zeigt auch die geringe Verkaufsmenge von 2,3 kg Clofibrat im Jahr 2001 (IMS HEALTH AG 2002).

6.1.11.2 Metabolismus

Die Ausscheidung des Wirkstoffes erfolgt überwiegend renal (90 % der Dosis in 24 Stunden). 40 - 70 % des eingesetzten Clofibrats werden als Glucuronid ausgeschieden (STADAPHARM GMBH 1997).

6.1.11.3 Vorkommen

Clofibrinsäure war der erste Wirkstoff aus der Humanmedizin, der in der aquatischen Umwelt gefunden wurde. 1992 wiesen STAN & LINKERHÄGNER (1992) auf der Suche nach Pflanzenschutzmitteln ein bisher unbekanntes Abbauprodukt nach, das sie später als Metabolit des Lipidsenkers Clofibrat identifizierten. Seitdem wurde Clofibrinsäure immer wieder in Kläranlagen, Oberflächengewässern, Grund- und Trinkwässern nachgewiesen. Aus dem Rhein sind Werte von unter 0,01 bis 0,55 µg/l bekannt (STUMPF ET AL. 1996B, BRAUCH ET AL. 2001a) und in der Ruhr wurde der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,18 µg/l nachgewiesen (TERNES ET AL. 1999C, STUMPF ET AL. 1996B). Der bisher höchste ermittelte Wert in Oberflächengewässern liegt bei 1,75 µg/l (HEBERER & STAN 1998). Im Grundwasser wurden mehrfach Werte von über 1 µg/l gemessen (MONS ET AL. 2003b, ROBAKOWSKI 2000, BLAC 2003) und selbst im Trinkwasser fanden sich Konzentrationen über 0,1 µg/l (STAN ET AL. 1994, SNYDER ET AL. 2003, CLEUVERS 2003).

IVASHECHKIN (2005) gibt in Klärschlämmen Gehalte von weniger als 10 µg/kg TS an.

6.1.11.4 Umweltverhalten

Clofibrinsäure wird als nicht abbaubar (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998) bzw. hochmobil und weitgehend stabil in der aquatischen Umwelt (SATTELBERGER ET AL. 2005) beschrieben. LÖFFLER ET AL. (2005) ermitteln bei ihren Untersuchungen in Wasser-/Sediment-Systemen eine Halbwertszeit von 119 d. Vergleichsweise hohe log K_{OW} -Werte um 3 deuten auf eher lipophile Eigenschaften des Stoffes hin (HENSCHEL ET AL. 1997, CLEUVERS 2003, MATAMOROS ET AL. 2005). DOLL & FRIMMEL (2003, 2005) berichten von einem photochemischen Abbau der Clofibrinsäure.

Über das Verhalten von Clofibrinsäure in Böden gibt es wenige Angaben. SCHEYTT ET AL. (2001) geben an, dass Clofibrinsäure trotz des vergleichsweise hohen log K_{OW} -Wertes kaum im Grundwasserleiter sorbiert. Dies wird durch die hohen Konzentrationen des Stoffes im Grundwasser gestützt und auch durch die Untersuchungen von LÖFFLER ET AL. (2005) bestätigt.

6.1.11.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Im Leuchtbakterientest ermittelten HENSCHTEL ET AL. (1997) eine EC_{50} von 100 mg/l, FERRARI ET AL. (2003) erhielten mit einem Wert von 91,8 mg/l ein ähnliches Ergebnis.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Es liegen mehrere Reihen von Algentests mit Clofibrinsäure vor. CLEUVERS (2002, 2003) ermittelte im chronischen Test mit *D. subspicatus* EC_{50} -Werte von 145 mg/l bzw. 115 mg/l. Ein 96 h-Test mit *P. subcapitata* ergab eine NOEC von 75 mg/l (FERRARI ET AL. 2003). HENSCHTEL ET AL. (1997) geben Werte von über 89 mg/l als EC_{50} im Algentest an.

L. gibba reagiert deutlich empfindlicher; hier wurde eine EC_{50} von 12,5 mg/l nachgewiesen (CLEUVERS 2003).

Wirkungen auf Wirbellose

Zur Wirkung der Clofibrinsäure auf Wirbellose liegen eine Reihe von Testergebnissen vor. CLEUVERS (2002) gibt für den akuten Daphnientest eine EC_{50} von 75 mg/l an; die EC_{10} lag in diesem Versuch bei 57 mg/l. FERRARI ET AL. (2003) erhalten beim gleichen Test eine EC_{50} von über 200 mg/l. Beim chronischen Test mit *C. dubia* hingegen liegen die ökotoxikologisch relevanten Konzentrationen deutlich darunter. FERRARI ET AL. (2003) ermitteln eine LOEC von 2,5 mg/l und eine NOEC von 640 µg/l. Vom HANISCH ET AL. (2002b) werden als NOEC für *D. magna* 10 µg/l (für Clofibrat) zitiert.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Zur Ökotoxizität von Clofibrinsäure bei Wirbeltieren liegen von HENSCHTEL ET AL. (1997) Ergebnisse des Fischembryo-Tests vor: EC_{50} 86 bis 126 mg/l. Ein chronischer Test mit *D. rerio* ergab als LOEC 1.400 mg/l und als NOEC 700 mg/l (FERRARI ET AL. 2003).

6.1.11.6 Fazit und Forschungsbedarf

Die Umweltrelevanz von Clofibrinsäure beruht auf der schlechten biologischen Abbaubarkeit sowie der hohen Persistenz und Mobilität in der Umwelt. Trotz nur noch geringer Verbrauchsmengen (Ersatz durch andere Wirkstoffe) wird Clofibrinsäure jedoch nach wie vor in der aquatischen Umwelt nachgewiesen und sollte daher weiter beobachtet werden.

Die Datenlage zu den Wirkkonzentrationen ist insgesamt ausreichend. Die ökologische Relevanz von Clofibrinsäure ergibt sich aus der hohen Toxizität gegenüber Rädertierchen und Daphnien in Langzeitstudien. Die NOEC-Werte liegen für *Ceriodaphnia dubia* und *Brachionus calyciflorus* im µg/l-Bereich (640 bzw. 246 µg/l). Das MEC/PNEC-Verhältnis beträgt 0,07 (Ausgangsdaten: $MEC_{max} = 1,75$ mg/l, $NOEC_{B. calyciflorus} = 246$ µg/l, Unsicherheitsfaktor = 10). Auf der Grundlage dieser Daten ergibt sich daher nur ein sehr geringes Umweltrisiko. Bemerkenswert ist allerdings die deutlich höhere Ökotoxizität der Ausgangssubstanz Clo-

fibrat gegenüber *Ceriodaphnia dubia* (NOEC von 10 µg/l). Berücksichtigt man diese deutlich geringere NOEC für Clofibrat liegt das MEC/PNEC-Verhältnis bei 1,75.

6.1.12 Indometacin

6.1.12.1 Charakterisierung

Indometacin ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum. Es wird beispielsweise zur Behandlung von Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen oder Schwindel eingesetzt. Der Wirkstoff zählt mit weniger als 4.000 kg im Jahre 2001 zu den weniger häufig eingesetzten Schmerzmitteln (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.12.2 Metabolismus

Sowohl nach oraler als auch nach rektaler Applikation wird der Wirkstoff rasch absorbiert. Durch O-Demethylierung, N-Deacylierung und Ester-Glucuronidbildung werden inaktive Metaboliten gebildet, die sowohl renal als auch mit den Fäzes ausgeschieden werden: p-Chlorbenzoesäure, 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-Hydroxy-2-Methylindol-3-essigsäure, 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-Methoxy-2-Methylindol-3-acetyl-β-D-glucuronsäure, 5-Methoxy-2-Methylindol-3-essigsäure (HSDB 2001). Indometacin wird mit einem Anteil von 10 bis 30 % unverändert vom menschlichen Körper ausgeschieden (HABERER & TERNES 1996, HSDB 2001, METZGER ET AL. 2003, SCHÜSSLER & SENGL 2004).

6.1.12.3 Vorkommen

Es gibt wenige Nachweise von Indometacin aus Kläranlagenabläufen; die Werte liegen in einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 1 µg/l. Sehr regelmäßig wird Indometacin jedoch in Oberflächengewässern gefunden, in denen die Konzentrationen um ein bis zwei Größenordnungen unter denen der Kläranlagenabläufe liegen. In Oberflächengewässern wurde ein Maximalwert von 0,22 µg/l ermittelt (SCHÜSSLER & SENGL 2004). Im Rhein wurden beispielsweise Konzentrationen von bis zu 0,03 µg/l und in der Ruhr von 0,04 µg/l gemessen (SACHER ET AL. 1998, STUMPF ET AL. 1996B, BRAUCH ET AL. 2001a, TERNES ET AL. 1999C). Im Grundwasser wurde Indometacin in einer Konzentration von maximal 0,23 µg/l nachgewiesen (LILIENBLUM ET AL. 1998). Im Trinkwasser gelang bisher kein Nachweis des Wirkstoffes.

Das Vorkommen von Indometacin in Klärschlämmen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

6.1.12.4 Umweltverhalten

Indometacin gilt als schwer abbaubar. Bei geringer Wasserlöslichkeit von 0,937 mg/l weist ein $\log K_{OW}$ von 4,27 auf ein bedeutendes Bioakkumulationspotenzial hin (HANISCH ET AL. 2002b).

Literaturangaben zum Verhalten von Indometacin in Böden liegen nicht vor.

6.1.12.5 Umweltwirkungen

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Indometacin liegt derzeit nur ein Wert vor. Die nach der Könemann-Gleichung ermittelte Mindestfischtoxizität (LC_{50}) ist mit 5,8 mg/l als relativ hoch anzusehen (zitiert in HANISCH ET AL. 2002b).

6.1.12.6 Fazit und Forschungsbedarf

Trotz seines regelmäßigen Auftretens in Oberflächengewässern ist über das Verhalten von Indometacin in der Umwelt (Sorption, Abbau) fast nichts bekannt. **Daher kann auf Grundlage der vorliegenden Daten die Umweltrelevanz nicht beurteilt werden.** Es sind weitere Daten insbesondere zum Abbau und zur Sorption erforderlich.

Die ökotoxikologische Datenbasis ist mangelhaft. Das auf Basis der Maximalkonzentration in Oberflächengewässern und der Fischtoxizität sowie eines Unsicherheitsfaktors von 1.000 berechnete MEC/PNEC-Verhältnis beträgt 0,04. **Ein wirkungsbezogenes Umweltrisiko ist aus diesem Wert nicht abzuleiten.** Jedoch werden für Säugerorganismen (Ratte, Kaninchen) reproduktionstoxische Wirkungen bei relativ geringen Dosen sowie atemwegs- und hautsensibilisierende Wirkungen (Mensch) beschrieben (zit. in HANISCH ET AL. 2002b). Zur umfassenden Bewertung der Wirkung (akute und chronische Wirkung) von Indometacin sind daher weitere Daten aus ökotoxikologischen Tests erforderlich.

6.1.13 Clarithromycin

6.1.13.1 Charakterisierung

Clarithromycin gehört zu den Makrolid-Antibiotika und wird unter anderem als Penicillin-Ersatz bei bakteriellen Erkrankungen eingesetzt. Der Stoff gehört mit einer Verbrauchsmenge von 7.200 kg im Jahr 2001 zu den seltener eingesetzten Antibiotika (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.13.2 Metabolismus

Clarithromycin wird nach oraler Gabe vor allem im Dünndarm schnell und gleichmäßig absorbiert. Die Metabolisierung erfolgt über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Dabei entsteht ein ebenfalls antibakteriell wirksamer Metabolit, das 14-Hydroxy-R-Epimer. Die Ausscheidung von Clarithromycin ist dosisabhängig; bei Erwachsenen werden 20 - 30 % der oralen Dosis renal als unverändertes Clarithromycin und 70 - 80 % über Fäzes ausgeschieden (SANDOZ PHARMACEUTICALS AG 2005, FÄRBER ET AL. 2001, KÜMMERER & HENNINGER 2003). Als Hauptmetabolit wird im Urin 14-Hydroxy-Clarithromycin gefunden, welches zusätzlich 10 - 15 % der verabreichten Dosis ausmacht (SANDOZ PHARMACEUTICALS AG 2005). HIRSCH ET AL. (1999) geben für den unverändert ausgeschiedenen Anteil einen Wert von über 60 % an.

6.1.13.3 Vorkommen

Clarithromycin wird sehr häufig in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. Auch in deutschen Oberflächengewässern wurde der Stoff häufig bestimmt. So geben FÄRBER ET AL. (2001) Konzentrationen für den Rhein von 0,011 µg/l, für die Wupper von bis zu 0,007 µg/l und für die Agger von 0,025 µg/l an. Der Maximalwert in Oberflächengewässern wird von IVASHECHKIN (2005) mit 0,98 µg/l angegeben. Im Grundwasser berichtet HIRSCH (1998) von 0,24 bis 0,87 µg/l (Verrieselungswasser). Für das Trinkwasser liegen bisher keine Positivbefunde vor.

In Klärschlämmen wurden mehrfach Gehalte deutlich über 10 µg/kg nachgewiesen. Von IVASHECHKIN (2005) werden Gehalte von bis zu 180 µg/kg TS zitiert.

6.1.13.4 Umweltverhalten

Zur biologischen Abbaubarkeit von Clarithromycin liegen keine Informationen vor. Ein hoher $\log K_{OW}$ -Wert von 3,18 (KÜMMERER 2003a) deutet darauf hin, dass der Stoff an Partikel sorbiert. Hierzu liegen jedoch keine weiteren Literaturangaben vor.

Zum Verhalten von Clarithromycin in Böden fehlen bislang wichtige Informationen, insbesondere zur Sorption und zum Abbauverhalten.

6.1.13.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Die Wirkung von Clarithromycin auf Mikroorganismen ist analog zu den bereits behandelten Antibiotika. Allerdings scheint die akute toxische Wirkung bei einzelnen Keimen höher zu sein als bei Sulfamethoxazol oder Erythromycin. In HANISCH ET AL. (2002) wird für *Enterococcus faecalis* eine EC_{50} von 151 µg/l zitiert.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Nach ISIDORI ET AL. (2005) reagieren insbesondere Grünalgen empfindlich auf die Substanz. Es wurde für *Pseudokirchneriella subcapitata* eine EC₅₀ von 2 µg/l ermittelt. Für *Pseudomonas putida* liegen die Wirkkonzentrationen im mg/l-Bereich (EC₅₀ 46,1 mg/l)

Wirkungen auf Wirbellose

Wirbellose reagieren weder im chronischen Wachstumstest (7 d) noch im akuten Mobilitätstest (48 h) besonders empfindlich auf Clarithromycin. ISIDORI ET AL. (2005) geben EC₅₀-Werte von 8,16 mg/l (*C. dubia*, chronisch) und 18,66 mg/l (*C. dubia*, akut) an.

Wirkungen auf Wirbeltiere

HANISCH ET AL. (2002b) zitieren als LC₅₀ im Fischtoxizitätstest einen Wert von 279,9 mg/l.

6.1.13.6 Fazit und Forschungsbedarf

Die Datenlage zum Verhalten von Clarithromycin in der Umwelt ist mangelhaft, so dass die Umwelrelevanz nicht beurteilt werden kann. So liegen keine Angaben zur biologischen Abbaubarkeit und zur Sorption in Böden vor. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Clarithromycin wirkt gegenüber Bakterien und Grünalgen bereits im µg-Bereich toxisch. Die Konzentration von Clarithromycin in Oberflächengewässern liegt in der Regel zwar unter 0,1 µg/l, jedoch sind Maximalwerte bis zu 1 µg/l möglich. **Da eine Wirkung auf Grünalgen bereits bei 2 µg/l festgestellt wurde, ist unter Einbeziehung des Unsicherheitsfaktors von 1.000 die Substanz als ökotoxikologisch relevant einzustufen.** Unter Berücksichtigung des empfindlichsten Testorganismus (*Pseudokirchneriella subcapitata*) errechnet sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 500. Da nur wenige Daten zur Wirkung von Clarithromycin auf Organismen vorliegen, sollten insbesondere Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkung auf Organismen verschiedener Trophiestufen durchgeführt werden.

6.1.14 Acetylsalicylsäure

6.1.14.1 Charakterisierung

Acetylsalicylsäure ist das am häufigsten eingesetzte Schmerzmittel in Deutschland. Es hat außerdem fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung. Im Jahr 2001 wurden in Deutschland etwa 840.000 kg des Wirkstoffs verkauft (IMS HEALTH AG 2002).

6.1.14.2 Metabolismus

Das saure Analgetikum Acetylsalicylsäure wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Der Acetylrest wird teilweise bereits bei der Schleimhautpassage abgespalten. Die entstehende Salicylsäure ist ebenfalls analgetisch wirksam. In der Leber werden Esterglucuronide (Salicylsäureacylglucuronid) und Etherglucuronide (Salicylsäurephenolglucuronid, Salicylursäurephenolglucuronid) sowie das Glycinat der Salicylsäure, die Salicylursäure, gebildet. Letztere ist der Hauptmetabolit.

Der Wirkstoff wird im menschlichen Körper zu 70 % zu Salicylursäure und 10 % Salicylsäure metabolisiert und die restlichen 20 % als Glucuronide ausgeschieden (HSDB 2001). Außerdem wird ein geringer Teil als Gentisinsäure oder als Gentisinursäure ausgeschieden.

6.1.14.3 Vorkommen

Trotz der hohen Verkaufsmengen sind Nachweise von Acetylsalicylsäure oder seiner Metaboliten nicht sehr häufig. In Kläranlagenabläufen wurde der Stoff in Konzentrationen im Bereich von 1 bis 1,5 µg/l nachgewiesen. In Oberflächengewässern dagegen fallen die Nachweise um eine Größenordnung niedriger aus. HANISCH ET AL. (2002b) beispielsweise wiesen Acetylsalicylsäure in einer Konzentration von 0,32 µg/l nach. In der Literatur wurde ein Höchstwert von 0,34 µg/l in Oberflächengewässern recherchiert. Für das Grundwasser liegen in der Literatur keine Positivbefunde vor. MONS ET AL. (2003b) bestimmten Acetylsalicylsäure jedoch in einem niederländischen Trinkwasser in einer Konzentration von 0,013 µg/l.

6.1.14.4 Umweltverhalten

Acetylsalicylsäure wird von mehreren Autoren übereinstimmend als leicht abbaubar beschrieben. Auch eine Photooxidation des Stoffes ist leicht möglich (HANISCH ET AL. 2002b, HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998, STUER-LAURIDSEN ET AL. 2000). Die Angaben zum log K_{OW} sind widersprüchlich. Während HANISCH ET AL. (2002b) einen log K_{OW} von 1,19 angeben, sprechen HIRSCH ET AL. (1996) von einem Wert von -1,12. Beide Werte deuten jedoch auf eine geringe Sorptionsneigung der Acetylsalicylsäure hin.

Angaben zum Umweltverhalten der Acetylsalicylsäure in Böden liegen in der Literatur nicht vor.

6.1.14.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Die ökotoxikologischen Wirkungswerte liegen für Bakterien im unteren mg/l-Bereich (EC_0 von 8 mg/l für *Pseudomonas putida*, EC_{50} von 26 mg/l für *Vibrio fischeri*).

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Zur Wirkung von Acetylsalicylsäure auf Algen und höhere Wasserpflanzen liegen derzeit keine Literaturangaben vor.

Wirkungen auf Wirbellose

Die Wirkkonzentrationen für Crustaceen liegen ebenfalls im mg/l-Bereich. STUER-LAURIDSEN ET AL. (2000) geben im Test mit *D. magna* eine EC₅₀ von 61 - 68 mg/l an. RÖMBKE ET AL. (1996) ermittelten in akuten Labortests mit *D. magna* eine LC₅₀ von 167,5 mg/l.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Angaben zur ökotoxikologischen Wirkung von Acetylsalicylsäure auf Wirbeltiere werden in HANISCH ET AL. (2002b) zitiert. Die LC₀ für *Leuciscus idus* (Goldorfe) ist kleiner 1.000 mg/l.

Acetylsalicylsäure hemmt nach RÖMBKE ET AL. (1996) das Mycelwachstum parasitischer Wurzelpilze und ist toxisch für *Eisenia foetida* (Dungwurm).

6.1.14.6 Fazit und Forschungsbedarf

Trotz hoher Verkaufszahlen ist Acetylsalicylsäure bisher wenig in Erscheinung getreten. Ein effizienter Humanmetabolismus, eine gute Elimination in Kläranlagen, eine leichte biologische Abbaubarkeit und ein geringes Bioakkumulationspotenzial führen zu einer sehr geringen Umweltrelevanz.

Ökotoxikologische Langzeitstudien mit Organismen verschiedener Trophiestufen fehlen derzeit. Auf Basis des niedrigsten ökotoxikologischen Wirkungswertes von 8 mg/l (*Pseudomonas putida*), der höchsten Konzentration in Oberflächengewässern (0,34 µg/l) und des Unsicherheitsfaktors von 1.000 errechnet sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 0,04. **Acetylsalicylsäure wird daher als nicht ökotoxikologisch relevant eingestuft.**

Weitere Untersuchungen zum Umweltverhalten und zu Umweltwirkungen sind nicht erforderlich.

6.1.15 Fenofibrat/Fenofibrinsäure

6.1.15.1 Charakterisierung

Bei dem Wirkstoff Fenofibrat handelt es sich um ein Clofibrat-Analogum, das als Lipidsenker bei Störungen des Fettstoffwechsels eingesetzt wird. Im Jahre 2001 wurden in Deutschland knapp 17.000 kg des Wirkstoffs verkauft (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.15.2 Metabolismus

Fenofibrat wird wie der bereits beschriebene Lipidsenker Bezafibrat nach oraler Applikation schnell und nahezu vollständig resorbiert. Im Körper wird Fenofibrat zu 85 % zu Fenofibrinsäure, dem pharmakologisch aktiven Metaboliten hydrolysiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 60 % über die Niere und zu 25 % über die Fäzes (RATIOPHARM GMBH 2000). Der Hauptmetabolit im Urin ist das Esterglucuronid der Fenofibrinsäure (45 %). Freie Fenofibrinsäure wird zu 9 % ausgeschieden. Fenofibrinsäure kann jedoch auch zunächst reduziert und dann als Glucuronid ausgeschieden werden. Der Anteil der reduzierten Fenofibrinsäure im Urin beträgt 1 % der Dosis, der Anteil der danach mit Glucuronsäure konjugierten Form 3 % (CALDWELL ET AL. 1986). Die reduzierte Form der Fenofibrinsäure ist ebenfalls biologisch aktiv (CALDWELL 1989).

6.1.15.3 Vorkommen

Fenofibrat bzw. sein Metabolit Fenofibrinsäure werden regelmäßig in Kläranlagenabläufen nachgewiesen, in denen meist Konzentrationen im Bereich von 0,1 µg/l gemessen werden. In Oberflächengewässern liegen ebenfalls einige Nachweise der beiden Verbindungen vor. In der Elbe wurden Konzentrationen von maximal 0,082 µg/l (WIEGEL ET AL. 2003) und im Rhein Werte von bis zu 0,025 µg/l (BRAUCH ET AL. 2001a) bestimmt. Die Konzentration in Fließgewässern liegt bei 0,55 mg/l Fenofibrinsäure (ROBAKOWSKI 2000). Im Grundwasser abstromig der Abwasserverrieselungsfläche in Braunschweig wurde von LILIENBLUM ET AL. (1998) bis zu 0,53 µg/l Fenofibrinsäure nachgewiesen. Im Trinkwasser gelang der Nachweis des Wirkstoffes in einer Konzentration von bis zu 0,21 µg/l (ROBAKOWSKI 2000).

In IVASHECHKIN (2005) sind Werte von bis zu 170 µg/kg TS Fenofibrinsäure und 150 µg/kg TS Fenofibrat in Klärschlämmen zusammengetragen.

6.1.15.4 Umweltverhalten

Zum Verhalten und zur biologischen Abbaubarkeit von Fenofibrat bzw. dem Metaboliten Fenofibrinsäure gibt es kaum Literaturdaten. Auch weitere Untersuchungen zum Verhalten des Stoffes in Gewässern liegen nicht vor. Ein hoher $\log K_{OW}$ von 4,3 (HANISCH ET AL. 2002b) weist auf eine hohe Sorptionsneigung und ein beträchtliches Bioakkumulationspotenzial hin.

Angaben zum Verhalten in Böden liegen nicht vor.

6.1.15.5 Umweltwirkungen

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Fenofibrinsäure liegt lediglich eine Angabe in HANISCH ET AL. (2002b) vor. Im Fischtoxizitätstest werden hier 4,7 mg/l als LC₅₀ angegeben.

6.1.15.6 Fazit und Forschungsbedarf

Die schlechte Datenlage zum Umweltverhalten lässt eine abschließende Bewertung der Umweltrelevanz nicht zu. Die Nachweise von Fenofibrinsäure in Grund- und Trinkwasser erfordern eine nähere Untersuchung insbesondere des Abbau- und Verlagerungsverhaltens.

Da bisher nur ein ökotoxikologisches Testergebnis von einer Organismengruppe vorliegt, ist die Einschätzung der ökotoxikologischen Relevanz von Fenofibrinsäure unsicher. Fenofibrinsäure kommt in Oberflächengewässern jedoch selten mit Konzentrationen über 0,5 µg/l vor (MEC_{max} 0,55 mg/l). Berechnet man das MEC/PNEC-Verhältnis auf Basis der Wirkkonzentration von 4,7 mg/l (LC₅₀) wird unter Einbeziehung eines Unsicherheitsfaktors von 1.000 die Gefährdung der aquatischen Umwelt durch diese Substanz als gering bewertet (MEC/PNEC-Verhältnis von ca. 0,12). Um das Risiko durch Fenofibrat/Fenofibrinsäure besser beurteilen zu können, müssten NOEC-Werte für verschiedene trophische Ebenen im Rahmen von Langzeitstudien ermittelt werden.

6.1.16 Metoprolol

6.1.16.1 Charakterisierung

Bei Metoprolol handelt es sich um einen Betarezeptorenblocker, der zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Mit einer Verkaufsmenge von knapp 93.000 kg im Jahre 2001 ist der Wirkstoff der meistverkaufte Betablocker in Deutschland (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.16.2 Metabolismus

Metoprolol wird in Form des Metoprololtartrats verordnet. Es wird nach oraler Gabe schnell und fast vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Biotransformation erfolgt v. a. durch Hydroxylierung, Desalkylierung oder Demethylierung. Im Allgemeinen erscheinen über 95 % einer oralen Dosis als Metoprolol und seine Metaboliten im Urin. Nur etwa 3 bis 11 % werden unverändert renal ausgeschieden (PFEIFER & BORCHERT 1981, 1983, HABERER & TERNES 1996, HEUMANN PHARMA GMBH 1999, SCHÜSSLER & SENGL 2004, ONGERTH & KHAN 2004). In Einzelfällen kann dieser Wert aber bis zu 30 % ansteigen. Der Hauptmetabolit ist die Carboxylsäure des O-Demethyl-metoprolol. Daneben werden α -Hydroxy-Metoprolol und O-Demethyl-Metoprolol im Urin nachgewiesen (PFEIFER & BORCHERT 1981, 1983). O-Demethyl-Metoprolol und α -Hydroxy-Metoprolol haben ebenfalls β_1 -blockierende Eigenschaften. Der Metabolit O-Demethyl-

Metoprolol ist jedoch klinisch unbedeutend, da er schnell zu der korrespondierenden Carboxylsäure weitermetabolisiert.

6.1.16.3 Vorkommen

Metoprolol wurde mehrfach in Konzentrationen über 1 µg/l in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. In Oberflächengewässern fallen die Nachweise in der Regel um eine bis zwei Größenordnungen niedriger aus. So wurden in der Donau 0,32 µg/l und im Rhein 0,013 µg/l (SACHER 2002) des Wirkstoffes nachgewiesen. Die Höchstkonzentration in Oberflächengewässern beträgt 2,2 µg/l (TERNES 1998A, TERNES 2001b). Im Grundwasser wurden Metoprololkonzentrationen von 0,02 bis 0,11 µg/l gefunden (SACHER ET AL. 2002, TERNES ET AL. 1999C, SCHÜSSLER & SENGL 2004). Aus dem Trinkwasser liegen keine Nachweise vor.

In IVASCHECHKIN (2005) sind Werte von bis zu 130 µg/kg TS Metoprolol in Klärschlämmen zitiert.

6.1.16.4 Umweltverhalten

Bei log K_{OW} -Werten von 2,04 und 1,88 (HANISCH ET AL. 2002b, HUSCHEK & KRENGEL 2003) ist nur ein geringes Bioakkumulationspotenzial zu erwarten. Über das Abbau- und Verlagerungsverhalten von Metoprolol ist nur wenig bekannt. HANISCH ET AL. (2002b) halten einen photooxidativen Abbau in Oberflächengewässern für möglich.

Zum Verhalten von Metoprolol in Böden liegen keine Informationen in der Literatur vor.

6.1.16.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Zur Wirkung von Metoprolol auf Mikroorganismen liegen derzeit keine Daten vor.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Im chronischen Grünalgentest mit *D. subspicatus* gibt CLEUVERS (2003) eine EC_{50} von 7,3 mg/l an. Beim Test mit *L. gibba* wurde eine EC_{50} von 320 mg/l ermittelt.

Wirkungen auf Wirbellose

CLEUVERS (2003) gibt im akuten Daphnientest eine EC_{50} von über 100 mg/l an.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Im Fischtoxizitätstest wird eine LC_{50} von 943,9 mg/l angegeben (zitiert in HANISCH ET AL. 2002b).

6.1.16.6 Fazit und Forschungsbedarf

Zur Bewertung der Umweltrelevanz von Metoprolol fehlen wesentliche Angaben. Ein effizienter Humanmetabolismus, eine recht gute Elimination in Kläranlagen (Kapitel 7, Tabelle 27) und ein geringes Bioakkumulationspotenzial lassen jedoch eine geringe Umweltrelevanz erwarten. Weitere Untersuchungen zum Abbau- und Verlagerungsverhalten in der aquatischen und terrestrischen Umwelt sind erforderlich.

Metoprolol wirkt gering toxisch auf höhere Wasserpflanzen, Crustaceen und Fische; es wirkt jedoch mäßig toxisch auf Algen (*Desmodesmus subspicatus*: $EC_{50} = 7,3$ mg/l). Bei der Einbeziehung des Unsicherheitsfaktors von 1.000 errechnet sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 0,3; **ein wirkungsbezogenes Umweltrisiko ist aus diesem Wert nicht abzuleiten.** Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkung auf Organismen verschiedener Trophiestufen fehlen und sollten ergänzt werden.

6.1.17 Paracetamol

6.1.17.1 Charakterisierung

Paracetamol ist nach Acetylsalicylsäure mit einer Menge von etwa 650.000 kg im Jahr 2001 das meistverkaufte Arzneimittel in Deutschland. Der Wirkstoff wird ebenfalls als Schmerzmittel eingesetzt, hat jedoch im Gegensatz zur Acetylsalicylsäure keine magenreizende Wirkung (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.17.2 Metabolismus

Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert und zu ca. 90 % in der Leber metabolisiert. Lediglich 3 bis 10 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden (HABERER & TERNES 1996, HSDB 2001, ONGERTH & KHAN 2004). Die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten sind die Konjugate mit Glucuronsäure (55 %) und Schwefelsäure (35 %), Cystein und Mercaptursäure sowie das toxische p-Aminophenol (STADAPHARM GMBH 2000 zit. in HANISCH ET AL. 2002b, RATIOPHARM GMBH 2001).

6.1.17.3 Vorkommen

Von Paracetamol gibt es nur wenige Positivbefunde in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern. WIEGEL ET AL. (2003) fanden Paracetamol in Konzentrationen von bis zu 0,106 µg/l in der Elbe. Im Grund- und Trinkwasser wurde der Wirkstoff bisher nicht nachgewiesen.

Aus Klärschlämmen liegen keine Nachweise vor.

6.1.17.4 Umweltverhalten

Paracetamol wird von mehreren Autoren übereinstimmend als leicht abbau- bzw. metabolisierbar beschrieben (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998, STUER-LAURIDSEN ET AL. 2000, WIEGEL ET AL. 2003). LÖFFLER ET AL. (2005) stellten in ihren Untersuchungen in Wasser eine vollständige Elimination von Paracetamol durch Metabolisierung bzw. Mineralisierung in flüchtige Verbindungen wie CO₂ innerhalb von zwei Wochen fest. Untersuchungen von TERNES & RÖMBKE (2005) hingegen bescheinigen dem Wirkstoff eine hohe Sorptionsneigung und Persistenz im Sediment, die sich allerdings nicht in einem hohen log K_{OW}-Wert wieder findet (log K_{OW} = 0,49). LÖFFLER ET AL. (2005) stellten fest, dass Paracetamol beim Kontakt mit dem Sediment sehr schnell ab- bzw. umgebaut wird, wobei die Abbauprodukte vermutlich stark an die Sedimentmatrix gebunden oder in Form von nicht-extrahierbaren Rückständen in die Biomasse des Sediments eingebaut werden. Vor diesem Hintergrund sehen die Autoren die potenzielle Gefahr einer Akkumulation von Paracetamol, insbesondere aber auch seiner Ab- und Umbauprodukte im Sediment.

Ähnlich wie TERNES & RÖMBKE (2005) für das Wasser-Sediment-System berichten auch KREUZIG ET AL. (2005b) von einer starken Sorption von Paracetamol an Bodenpartikel.

6.1.17.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Für Paracetamol wurde im Leuchtbakterientest eine EC₅₀ von 650 mg/l ermittelt (HANISCH ET AL. 2002b).

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

HENSCHSEL ET AL. (1997) geben für den Grünalgentest eine EC₅₀ von über 134 mg/l an.

Wirkungen auf Wirbellose

Zur Empfindlichkeit von *D. magna* gegenüber Paracetamol liegen verschiedene Untersuchungen vor. In HANISCH ET AL. (2002b) wird eine EC₅₀ im akuten Test von 9,2 mg/l zitiert, HENSCHSEL ET AL. (1997) geben 50 mg/l an und STUER-LAURIDSEN ET AL. (2000) zitieren Werte von 9,2 bis 136 mg/l.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Im Fischembryotest ermittelten HENSCHER ET AL. (1997) EC_{50} -Werte von 378 bis 920 mg/l.

6.1.17.6 Fazit und Forschungsbedarf

Wenngleich die Persistenz von Paracetamol mindestens in Oberflächenwässern als gering angesehen wird, so fehlen zu einer abschließenden Bewertung des Umweltverhaltens dieses Stoffes weitere Informationen zu den detaillierten Prozessen seiner (Bio-)Abbaubarkeit, seines Sorptionsverhaltens sowie der Bildung von nicht-extrahierbaren Rückständen (LÖFFLER ET AL. 2005).

Die bisher als ökotoxikologisch relevant ermittelten Konzentrationen liegen über dem Konzentrationsbereich, der in der Umwelt bisher nachgewiesen wurde. Im aquatischen Ökosystem stellen die Daphnien die gegenüber Paracetamol empfindlichsten Organismen dar ($EC_{50} = 9,2 \text{ mg/l}$). Unter Berücksichtigung einer MEC in Höhe von $0,1 \text{ } \mu\text{g/l}$ und eines Unsicherheitsfaktors von 1.000 ergibt sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 0,012. **Es ist daher davon auszugehen, dass Paracetamol in Oberflächengewässern keine Gefahr für aquatische Organismen darstellt.**

6.1.18 Ranitidin

6.1.18.1 Charakterisierung

Ranitidin ist ein H_2 -Antihistaminikum und hemmt die Magensäureproduktion. Im normalen Stoffwechsel wird die Produktion der Magensäure gesteigert, wenn sich der körpereigene Botenstoff Histamin an bestimmten Bindungsstellen in der Magenschleimhaut (H_2 -Rezeptoren) anheftet. Durch Ranitidin werden diese Bindungsstellen blockiert und dadurch dieser Effekt verhindert. Im Jahre 2001 wurden 85.810 kg des Wirkstoffes verkauft (IMS HEALTH AG 2002).

6.1.18.2 Metabolismus

Die Resorption von Ranitidin nach oraler Verabreichung ist rasch. Es wird durch die Nieren in freier und metabolisierter Form ausgeschieden. Der nicht-metabolisierte Anteil nach oraler Gabe beträgt ca. 35 % der Dosis. Ranitidin wird in der Leber vorwiegend zu Ranitidin-N-oxid (Hauptmetabolit), Desmethyl-Ranitidin und Ranitidin-S-oxid. Durch die Galle wird derjenige Anteil metabolisierter Substanz ausgeschieden, der nicht im Urin erscheint.

6.1.18.3 Vorkommen

Trotz hoher Verkaufsmengen wurde Ranitidin bisher nur einmal in Oberflächengewässern in Konzentrationen von bis zu 0,04 µg/l beobachtet (CALMARI ET AL. 2003). Positivbefunde aus Kläranlagenzu- und -abläufen, aus Grund- und Trinkwasser sowie aus Klärschlämmen und Böden liegen bisher in der Literatur nicht vor.

6.1.18.4 Umweltverhalten

Zum Verhalten und zur biologischen Abbaubarkeit von Ranitidin gibt es kaum Daten. Lediglich ONGERTH & KHAN (2004) geben eine biologische Abbaubarkeit von 18 % während der Abwasserreinigung an. Ein niedriger log K_{OW} von 0,27 (HUSCHEK & KRENGEL 2003) weist auf eine geringe Sorptionsneigung hin.

Angaben zum Verhalten in Böden liegen nicht vor.

6.1.18.5 Umweltwirkungen

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Ranitidin liegen derzeit keine Literaturdaten vor.

6.1.18.6 Fazit und Forschungsbedarf

Obwohl Ranitidin in hohen Mengen verkauft wird, sind Positivbefunde in der Umwelt selten. **Derzeit liegen keine Daten zum Umweltverhalten und zu Umweltwirkungen vor. Die Umweltrelevanz kann daher nicht beurteilt werden.** Es sind umfangreiche Untersuchungen zum Vorkommen in der Umwelt, zur biologischen Abbaubarkeit, zum Sorptions- und Verlagerungsverhalten sowie ökotoxikologische Kurz- und Langzeitstudien zur Wirkung des Stoffes auf aquatische Organismen verschiedener Trophiestufen erforderlich.

6.1.19 Sotalol

6.1.19.1 Charakterisierung

Bei Sotalol handelt es sich um einen Betarezeptorenblocker, der zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Im Jahre 2001 wurden über 26.500 kg des Wirkstoffs verkauft (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.19.2 Metabolismus

Sotalol wird nicht metabolisiert (MEPHA PHARMA 1997). 80 - 90 % der Dosis werden unverändert mit dem Urin und der Rest über die Fäzes ausgeschieden. Nach ONGERTH & KHAN (2004) werden 75 % und nach SCHÜSSLER & SENGL (2004) 90 % des Stoffes vom Körper unverändert ausgeschieden.

6.1.19.3 Vorkommen

In geklärten Abwässern wurden mehrfach Konzentrationen des Wirkstoffes von über 1 µg/l nachgewiesen. In Oberflächengewässern liegen die gemessenen Konzentrationen deutlich darunter. SACHER (2002) gibt für den Rhein einen Wert von 0,062 µg/l an. Die bisher in Oberflächengewässern gemessene Höchstkonzentration beträgt 0,95 µg/l (BLAC 2003). Außerdem gibt es Nachweise von Sotalol im Grundwasser in einer Konzentration von maximal 0,56 µg/l (SACHER ET AL. 2002, SACHER ET AL. 2001). Im Trinkwasser wurde Sotalol bisher nicht ermittelt.

In IVASHECHKIN (2005) ist ein Sotalolgehalt von maximal 40 µg/kg TS in Klärschlämmen zitiert.

6.1.19.4 Umweltverhalten

Zur biologischen Abbaubarkeit von Sotalol gibt es keine Literaturangaben. Auch zum Verlagerungsverhalten waren keine Informationen in der Literatur zu finden.

Zum Verhalten in Böden liegen keine Informationen vor.

6.1.19.5 Umweltwirkungen

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Sotalol liegen derzeit keine Literaturdaten vor.

6.1.19.6 Fazit und Forschungsbedarf

Obwohl Sotalol in der aquatischen Umwelt (Oberflächen- bzw. Grundwasser bis 0,95 bzw. 0,56 µg/l) und im Klärschlamm nachgewiesen wurde, liegen derzeit keine Daten zum Umweltverhalten und zu Umweltwirkungen vor. Die Umweltrelevanz kann daher nicht beurteilt werden. Es sind umfangreiche Untersuchungen zum Sorptions-, Abbau- und Verlagerungsverhalten sowie ökotoxikologische Kurz- und Langzeitstudien zur Wirkung des Stoffes auf aquatische Organismen verschiedener Trophiestufen erforderlich.

6.1.20 Theophyllin

6.1.20.1 Charakterisierung

Beim Theophyllin handelt es sich um ein Purin-Derivat aus den Blättern des Teestrauchs. Der Wirkstoff wird zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt und wurde im Jahre 2001 in Deutschland in einer Menge von etwa 146.000 kg verkauft. Theophyllin ist damit eines der am häufigsten verkauften Arzneistoffe (ROCHE ONLINE LEXIKON MEDIZIN, IMS HEALTH AG 2002).

6.1.20.2 Metabolismus

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Der Wirkstoff wird in der Leber metabolisiert. Dabei entstehen als Metaboliten 1,3-Dimethylharnsäure (40 %), 3-Methyl-Xanthin (36 %) und 1-Methylharnsäure (16 %). 3-Methyl-Xanthin besitzt als einziger pharmakologisch aktiver Metabolit ca. 20 - 50 % der Wirksamkeit der Muttersubstanz. Beim Erwachsenen werden 8 % der Substanz in unveränderter Form renal ausgeschieden; beim Neugeborenen beträgt dieser Anteil ca. 50 % (3M AG 2004). Nach HANISCH ET AL. (2004) werden 7 bis 13 % des Wirkstoffs vom Körper unverändert ausgeschieden.

6.1.20.3 Vorkommen

HEBERER & STAN (1998) und HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998) berichten von Konzentrationen im Oberflächengewässer von 1 µg/l. Weitere Positivbefunde in der Umwelt liegen nicht vor.

6.1.20.4 Umweltverhalten

Theophyllin wird von HANISCH ET AL. (2004) als leicht abbaubar in Kläranlagen beschrieben. Der log K_{OW}-Wert von -0,02 deutet eine geringe Sorptionsneigung und ein geringes Bioakkumulationspotenzial an. Weitere Angaben zum Umweltverhalten im wässrigen Medium konnten in der Literatur nicht recherchiert werden.

Literaturangaben zum Stoffverhalten in Böden liegen nicht vor.

6.1.20.5 Umweltwirkungen

RÖMBKE ET AL. (1996) geben eine LC₅₀ von 155,1 mg/l im Test mit *D. magna* an.

6.1.20.6 Fazit und Forschungsbedarf

Die schlechte Datenlage zum Umweltverhalten und zu den Umweltwirkungen von Theophyllin lässt eine Bewertung der Umweltrelevanz nicht zu.

Die Einstufung von Theophyllin als potenziell umweltrelevant beruht auf der großen Verkaufsmenge und dem Nachweis von 1 µg/l im Oberflächenwasser. Da der Stoff ansonsten noch nicht nachgewiesen wurde, besteht hier Untersuchungsbedarf; es fehlen insbesondere Daten zur biologischen Abbaubarkeit sowie zum Sorptions- und Verlagerungsverhalten.

Theophyllin erweist sich gegenüber Crustaceen als gering toxisch. Das MEC/PNEC-Verhältnis beträgt 0,006 (Datenbasis: MEC_{max} = 1 µg/l, LC₅₀ = 155,1 mg/l, Unsicherheitsfaktor = 1.000). Wirkkonzentrationen gegenüber anderen aquatischen Organismen liegen nicht vor. Zur umfassenden Bewertung von Theophyllin fehlen Daten aus ökotoxikologischen Kurz- und Langzeitstudien zur Wirkung des Stoffes auf aquatische Organismen verschiedener Trophiestufen.

6.1.21 Ciprofloxacin

6.1.21.1 Charakterisierung

Ciprofloxacin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone und ein Gyrasehemmer (Chinolon-Antibiotikum) mit breitem Spektrum. In Folge der Gyrasehemmung kommt es zu einer Hemmung der DNA-Replikation und der Zellteilung von Bakterien. Es wird zur Behandlung bakterieller Infektionen aller Art eingesetzt. Im Jahr 2001 wurden knapp 18.000 kg des Wirkstoffs verkauft (IMS HEALTH AG 2002).

6.1.21.2 Metabolismus

Nach oraler Gabe wird Ciprofloxacin rasch und praktisch vollständig resorbiert. Ca. 70 % der Einzeldosis wird unverändert ausgeschieden (unverändertes Ciprofloxacin im Urin 44,7 % und in Fäzes 25 %). 18,8 % einer Einzeldosis werden in Form von drei Metaboliten ausgeschieden. Der Anteil der im Urin bzw. in den Fäzes gefundenen Metabolite beträgt 11,3 % bzw. 7,5 % (Desethylenciprofloxacin: 1,4 % bzw. 0,5 %, Sulfociprofloxacin: 3,7 % bzw. 5,9 %, Oxicyprofloxacin: 6,2 % bzw. 1,1 %). Der Anteil eines vierten Abbauproduktes (Formylciprofloxacin) beträgt weniger als 0,1 %. Drei der vier Ciprofloxacin-Metaboliten zeigen eine der Nalidixinsäure vergleichbare bzw. geringere antibakterielle Aktivität. Der mengenmäßig kleinste Metabolit (Formylciprofloxacin) ist gleichzeitig der aktivste und seine Wirksamkeit entspricht weitgehend der von Norfloxacin (HELVEPHARM AG 2004).

6.1.21.3 Vorkommen

Ciprofloxacin wurde mehrfach in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 0,01 bis 0,1 µg/l. In Oberflächengewässern liegen die Werte in der Re-

gel um eine Größenordnung niedriger. Im Rhein wiesen FÄRBER ET AL. (2001) den Wirkstoff in einer Konzentration von 0,006 µg/l nach; ein ähnlicher Wert wurde in der Wupper ermittelt (0,005 µg/l). Die Höchstkonzentration in Oberflächengewässern beträgt 0,06 µg/l (KÜMMERER ET AL. 2000b). Für das Grund- und Trinkwasser liegen bisher keine Positivbefunde von Ciprofloxacin vor.

Mehrfach wurde Ciprofloxacin in Klärschlämmen nachgewiesen. ALEXY ET AL. (2003) geben Wirkstoffgehalte von bis zu 84 µg/kg TS an.

6.1.21.4 Umweltverhalten

Nach Untersuchungen von GARTISER ET AL. (1999) ist Ciprofloxacin schwer abbaubar (Closed Bottle Test nach OECD 301 D, 40 h). Zum Verlagerungsverhalten waren keine Informationen in der Literatur zu finden.

Zum Verhalten in Böden liegen keine Literaturangaben vor.

6.1.21.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Es gibt wie bei den anderen Antibiotika eine Tendenz zur Resistenzbildung, besonders in Kläranlagen. Außerdem gibt es zu Ciprofloxacin eine Reihe von Angaben zur Ökotoxizität gegenüber Bakterien. So wiesen KÜMMERER ET AL. (2000b) eine EC₅₀ von 80 µg/l für *Pseudomonas putida* nach. Das Cyanobakterium *Microcystis aeruginosa* zeigte erste Effekte schon ab 5 µg/l und in Belebtschlamm wurde eine EC₅₀ von 600 µg/l nachgewiesen (LÄNGE & DIETRICH 2002). In HANISCH ET AL. (2002b) wird eine Hemmung von Belebtschlammorganismen durch Ciprofloxacin erwähnt. Außerdem werden durch die Substanz die Stoffumsätze in Böden beeinflusst.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

KÜMMERER ET AL. (2000b) wiesen für die Alge *Selenastrum capricornutum* eine EC₅₀ von 2,97 mg/l nach. *L. gibba* reagiert bereits bei 300 µg/l auf die Anwesenheit von Ciprofloxacin (BRAIN ET AL. 2004).

Wirkungen auf Wirbellose

Wirbellose reagieren wenig empfindlich auf Ciprofloxacin. Für Daphnien wird eine EC₅₀ von 176 mg/l zitiert (HANISCH ET AL. 2005).

Wirkungen auf Wirbeltiere

Für Fische liegen die Letalkonzentrationen im oberen mg/l-Bereich. In HANISCH ET AL. (2002b) sind LC₀-Werte von 125 mg/l (*Leuciscus idus*) und 316 mg/l (*Brachdarnio rerio*) sowie ein LC₅₀-Wert für *Brachydarnio rerio* von 1.000 mg/l zitiert.

6.1.21.6 Fazit und Forschungsbedarf

Obwohl wesentliche Angaben zur Bewertung der Umweltrelevanz fehlen, z. B. Sorptions- und Verlagerungsverhalten, wird Ciprofloxacin aufgrund der nachgewiesenen schlechten Abbaubarkeit als umweltrelevant eingestuft.

Ciprofloxacin kommt zwar nur in geringen Konzentrationen in Oberflächengewässern vor, es zeigt jedoch bereits bei 5 µg/l deutliche Wirkung auf Cyanobakterien, die eine wichtige Komponente in Gewässern darstellen. Der Stoff wirkt mäßig toxisch auf Algen und Daphnien und gering toxisch auf Fische. Auf Grundlage eines MEC_{max}-Wertes von 0,06 µg/l und eines Unsicherheitsfaktors von 1.000 errechnet sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von 12. **Ciprofloxacin ist insbesondere aufgrund seiner hohen Bakterientoxizität als ökotoxikologisch relevant zu betrachten.**

6.1.22 Wirkstoffgruppe Hormone

6.1.22.1 Charakterisierung

Hormone besitzen eine essenzielle Bedeutung für die Steuerung und die Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Funktionen im Körper. Als Botenstoffe steuern sie z. B. die Fortpflanzung, die Entwicklung, den Stoffwechsel, die Verdauung und das Wachstum. Hormone sind hochspezialisierte Moleküle, die bereits in geringen Konzentrationen biologisch wirksam sind. Diese Stoffe werden von jedem Organismus produziert und ausgeschieden und sind daher in den Umweltmedien vorhanden. Seit knapp 50 Jahren werden jedoch vermehrt synthetisch hergestellte Hormone, in erster Linie Östrogene, zur Empfängnisverhütung oder zur Therapie von Wechseljahresbeschwerden eingesetzt. Die im Kapitel 5 als potenziell umweltrelevant identifizierten Hormone sind in Tabelle 22 mit ihrer Verkaufsmenge aufgelistet.

Tabelle 22: Potenziell umweltrelevante Hormone und ihre Verkaufsmengen im Jahr 2001

Substanz	Verkaufsmenge im Jahre 2001 (IMS HEALTH AG 2002) in kg/a	Bemerkungen
17β-Estradiol	1.097,8	natürliches Östrogen
17α-Ethinylestradiol	47,5	synthetisches Östrogen

6.1.22.2 Metabolismus

17β-Estradiol

Estradiol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die Hauptmetaboliten sind Estriol, Estron und deren Konjugate. Diese Metaboliten besitzen eine deutlich geringere oder überhaupt keine östrogene Aktivität. Ca. 10 % der Estradiolmetaboliten wird mit der Galle und etwa 90 % mit dem Urin ausgeschieden. Die Endausscheidung der Estradiolmetaboliten erfolgt in der Hauptsache als Sulfate (6 %) und Glucuronide (89 %) mit dem Urin (SCHERING AG 2005).

17 α -Ethinylestradiol

Ethinylestradiol wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, wobei eine breite Palette von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet wird. Diese treten in Form von freien Metaboliten sowie als Sulfat- und Glucuronidkonjugate in Erscheinung. Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert und nicht unverändert ausgeschieden; die Metaboliten werden in einem Verhältnis von ca. 1:1,6 über Nieren und Galle ausgeschieden (ORGANON AG 2004).

6.1.22.3 Vorkommen

Es gibt von beiden in Tabelle 22 aufgeführten Stoffen viele Nachweise aus Kläranlagenabläufen, die jedoch selten den ng/l-Bereich übersteigen. Für 17 α -Ethinylestradiol wiesen STUMPF ET AL. (1996a) Konzentrationen von 0,001 $\mu\text{g/l}$ im Rhein und von 0,002 $\mu\text{g/l}$ im Main nach. SPENGLER ET AL. (2003b) wiesen in Stillgewässern 17 β -Estradiol in Konzentrationen zwischen 0,0006 und 0,00013 ng/l nach. Im Grundwasser wurden ebenfalls Hormone nachgewiesen. ROBAKOWSKI (2000) ermittelte im Grundwasser Werte von maximal 0,00094 $\mu\text{g/l}$ für 17 β -Estradiol und von maximal 0,0225 $\mu\text{g/l}$ für 17 α -Ethinylestradiol. Im Trinkwasser gelangen ebenfalls Nachweise. CHRISTENSEN (1998) bestimmten 17 α -Ethinylestradiol im Trinkwasser in Konzentrationen von 0,00083 bis 0,0064 $\mu\text{g/l}$.

In Sedimenten von Fließgewässern fanden TERNES ET AL. (2002a) bis zu 0,9 $\mu\text{g/kg}$ 17 α -Ethinylestradiol und bis zu 2 $\mu\text{g/kg}$ 17 β -Estradiol. In IVASHECHKIN (2005) werden Gehalte von bis zu 15 $\mu\text{g/kg}$ TS 17 β -Estradiol und bis zu 4 $\mu\text{g/kg}$ TS 17 α -Ethinylestradiol in Klärschlämmen zitiert.

6.1.22.4 Umweltverhalten

Während das natürliche Hormon 17 β -Estradiol mit einem Anteil von 99 % biologisch abgebaut wird (TERNES ET AL. 1999a, HELMREICH 2001), gibt es zum synthetischen 17 α -Ethinylestradiol widersprüchliche Angaben. HELMREICH (2001) zitiert eine Untersuchung, nach der der Stoff in Kläranlagen nur zu 15 % abgebaut wird (Batchversuch mit dotierten Proben aus Kläranlagen, Versuchsdauer 7 d), während von ANDERSEN ET AL. (2003) ein biologischer Abbau von 90 % angegeben wird (KA Wiesbaden, Belebtschlammanlage mit Denitrifikation und Nitrifikation, Schlammalter 11 -13 d). Einig sind sich die Autoren darin, dass natürliche Hormone leichter biologisch metabolisierbar sind als synthetische Hormone. Für beide Stoffe wurden vergleichsweise hohe log K_{OW} -Werte ermittelt. Für 17 β -Estradiol geben STUER-LAURIDSEN ET AL. (2000) einen log K_{OW} von 4,01 an. Für 17 α -Ethinylestradiol liegen die log K_{OW} -Werte bei 3,9 (VON GUNTEN 2005) bzw. bei 3,67 (CHRISTENSEN 1998). Beide Stoffe sind also eher lipophil und neigen wahrscheinlich zu einer Sorption an Partikel. Die hohen Gehalte in Klärschlämmen (im Vergleich zu den niedrigen Konzentrationen im Kläranlagenablauf) bestätigen dies.

Zum Verhalten in Böden liegen mehrere Untersuchungen vor. Nach diesen Untersuchungen wird 17 β -Estradiol innerhalb kurzer Zeit mikrobiologisch abgebaut und gelangt in der Regel nicht ins Grundwasser (LARSEN ET AL. 2001, CASEY ET AL. 2005, HAKK ET AL. 2001). Ähnliche Aussagen machen COLLUCCI & TOPP (2001) für 17 α -Ethinylestradiol.

6.1.22.5 Umweltwirkungen

Bei Hormonen handelt es sich um essenzielle Stoffe im empfindlich ausbalancierten endokrinen System von Organismen. Selbst kleinste Störungen dieses Systems können Veränderungen in der embryonalen Entwicklung, während des Wachstums oder im Reproduktionsverhalten nach sich ziehen.

Ökotoxikologische Wirkmechanismen von Hormonen und hormonwirksamen Stoffen lassen sich mit herkömmlichen Testverfahren häufig nicht erfassen. Es gibt daher wenige Daten zu ökotoxikologisch relevanten Konzentrationen. HANSEN ET AL. (1998) wiesen für Regenbogenforellen LOEC-Werte von 1 ng/l für 17 β -Estradiol nach. In HANISCH ET AL. (2002b) wird für 17 α -Ethinylestradiol der gleiche Wert zitiert - getestet wurde in beiden Fällen die Synthese von Vitellogenin. Vitellogenin ist der Vorläufer des Eidotterproteins, das in der Leber von weiblichen Fischen gebildet wird. Die Induktion dieses Stoffes unterliegt der Kontrolle mehrerer Hormone; dem 17 β -Estradiol kommt dabei jedoch die Hauptrolle zu. Da der 17 β -Estradiol-Spiegel in der Regel nur bei weiblichen Tieren hoch genug ist, um die Produktion von Vitellogenin zu induzieren, lässt der Nachweis dieser Substanz in männlichen oder juvenilen Fischen eine Beeinflussung des hormonellen Systems von außen vermuten (HANSEN ET AL. 1998). So berichten SCHOENFUSS ET AL. (2001) von erhöhten Vitellogenin-Spiegeln bei Dickkopflritzen, nachdem sie 21 Tage lang einer 17 β -Estradiol-Konzentration von 50 ng/l ausgesetzt wurden. Für einzelne Wirkstoffe sind jedoch bereits schädliche Auswirkungen auf aquatische Organismen experimentell bestätigt worden; so führt z. B. das in der Anti-Baby-Pille enthaltene Hormon 17 α -Ethinylestradiol zu einer Verweiblichung der männlichen Fische (Eidotterausbildung) und Fortpflanzungsstörungen (GROMMELT & SCHÖNAUER 2001, SRU - RAT VON SACHVERSTÄNDIGEN FÜR UMWELTFRAGEN 2004).

Insgesamt spricht eine Reihe von Untersuchungsergebnissen dafür, dass bereits geringe Konzentrationen von Hormonen und hormonwirksamen Stoffen in Gewässern zu einer Störung des endokrinen Systems von Wasserorganismen führen können. Bekannt geworden sind estrogene Effekte bis zum Hermaphroditismus (Zwitttrigkeit) bei Fischen in britischen Kläranlagenabläufen oder morphologische Veränderungen der Geschlechtsorgane bei Schnecken (SCHRENK-BERGT & STEINBERG 1998). Es lässt sich jedoch kaum aufschlüsseln, welche der vielen Substanzen aus dem Abwasser für diese Effekte verantwortlich sind. Neben den eigentlichen Hormonen weist eine Vielzahl organischer Industriechemikalien endokrine Wirkungen auf (z. B. Bisphenol A, Nonylphenole). Klar scheint hingegen zu sein, dass sich die endokrine Wirkung mehrerer Stoffe summieren kann.

6.1.22.6 Fazit und Forschungsbedarf

Ethinylestradiol ist schwer biologisch abbaubar. Die $\log K_{OW}$ -Werte zwischen 3,7 und 4,2 lassen ein hohes Akkumulationspotenzial in aquatischen Organismen vermuten. Im Gegensatz dazu wird Estradiol gut biologisch abgebaut, jedoch spricht der $\log K_{OW}$ -Wert von 4 ebenfalls für ein hohes Akkumulationspotenzial.

Für Ethinylestradiol ergibt sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von über 1.300. Dieser Wert ergibt sich weniger durch eine hohe Expositionskonzentration (MEC_{max} im Oberflächengewässer von 4 ng/l). Vielmehr wird der hohe Wert durch die extrem geringen Wirkungsschwellen verursacht. So geben WENZEL ET AL. (1999) chronische Effektdaten, die auf der Befruchtungsrate und auf der Mortalität bei Zebraabrämlingen beruhen, von 0,3 ng/l (Befruchtungsrate, 34 Wochen) und 10 ng/l (Mortalität, 28 d) an. Bei einem Unsicherheitsfaktor von 100 errechnet man ein MEC/PNEC-Verhältnis von 1.333. **Sowohl die ökotoxikologischen Daten als auch die Daten zum Umweltverhalten klassifizieren insbesondere Ethinylestradiol als hochgradig umweltrelevant.**

Zur Beurteilung des Umweltrisikos durch Estradiol fehlen wesentliche ökotoxikologischen Daten. Es liegt lediglich eine LOEC für Regenbogenforellen vor, so dass Daten aus ökotoxikologischen Kurz- und Langzeitstudien zur Wirkung des Stoffes auf aquatische Organismen verschiedener Trophiestufen ergänzt werden sollten.

6.1.23 Wirkstoffgruppe Röntgenkontrastmittel

6.1.23.1 Charakterisierung

Als Röntgenkontrastmittel bezeichnet man Substanzen, von denen Röntgenstrahlen anders absorbiert werden als von den benachbarten Körpergeweben, wodurch sie für die röntgenologische Darstellung von Körperstrukturen geeignet sind. Eine Substanz, die als Röntgenkontrastmittel eingesetzt werden soll, muss grundsätzlich drei Bedingungen erfüllen:

1. Sie muss chemische Elemente enthalten, die eine optimale Absorption der verwendeten Röntgenstrahlung gewährleisten, um den gewünschten Effekt bei der Bildgebung herzustellen.
2. Sie muss während der Untersuchung stabil bleiben.
3. Sie muss toxikologisch unbedenklich sein.

Diese Bedingungen werden nur von wenigen Verbindungen erfüllt. Mit Ausnahme von Bariumsulfat leiten sich fast alle Röntgenkontrastmittel von der Grundstruktur der Triiodbenzoesäure her. Diese Stoffe bezeichnet man als iodierter Röntgenkontrastmittel.

Nach SEITZ ET AL. (2005) liegt der jährliche Gesamtverbrauch an iodierten Röntgenkontrastmitteln in Deutschland bei etwa 500 t. Tabelle 23 zeigt die iodierten Röntgenkontrastmittel, die in Deutschland am häufigsten eingesetzt werden. Es handelt sich überwiegend um nichtionische iodierter Röntgenkontrastmittel, die in der Regel weniger freies Jodid enthalten und daher für die Schilddrüse weniger belastend sind.

Tabelle 23: Verkaufsmenge von iodierten Röntgenkontrastmittel in Deutschland im Jahre 2001 (IMS HEALTH AG 2002)

Substanz	Verkaufsmenge im Jahre 2001 (IMS HEALTH AG 2002) in kg/a	Bemerkungen
Iomeprol	83.377,0	nichtionisches Röntgenkontrastmittel
Iopromid	64.055,5	nichtionisches Röntgenkontrastmittel
Diatrizoat	60.686,8	ionisches Röntgenkontrastmittel
Iopamidol	42.994,4	nichtionisches Röntgenkontrastmittel
Ioversol	19.344,0	nichtionisches Röntgenkontrastmittel
Iohexol	17.219,0	nichtionisches Röntgenkontrastmittel
Iopentol	6.028,0	nichtionisches Röntgenkontrastmittel

6.1.23.2 Metabolismus

Da iodierter Röntgenkontrastmittel unter anderem wegen ihrer chemischen Inertheit und guten Wasserlöslichkeit ausgewählt werden, verbleiben sie nicht lange im Körper. In der Regel werden sie innerhalb von 24 Stunden unverändert wieder ausgeschieden (SEITZ ET AL. 2005, FLÖSER ET AL. 2000, PUTSCHEW & JEKEL 2001).

6.1.23.3 Vorkommen

Mit Ausnahme von Ioversol und Iopentol liegen für alle in Tabelle 23 aufgeführten iodierten Röntgenkontrastmittel Nachweise aus Kläranlagenabläufen vor. Dabei liegen die gemessenen Werte häufig deutlich über 1 µg/l, bei Iopromid und Iopamidol manchmal sogar deutlich über 10 µg/l (TERNES 2001b, PUTSCHEW & JEKEL 2001, TERNES & HIRSCH 2000).

Diese Beobachtung setzt sich in Oberflächengewässern fort. Die Konzentrationen liegen meist im Bereich von 0,1 bis 1 µg/l, Nachweise über 1 µg/l sind jedoch nicht selten. So wurden im Tegeler See bei Berlin bis zu 2,3 µg/l Diatrizoat und 3,5 µg/l Iopromid nachgewiesen (PUTSCHEW & JEKEL 2001). In der Körsch nahe Stuttgart fand man bis zu 1,5 µg/l Iopamidol (SACHER 2002). Im Rhein wies SACHER (2002) Iopromid (0,064 µg/l), Iopamidol (0,21 µg/l) und Iomeprol (0,068 µg/l) nach. Die ermittelten Maximalkonzentrationen in Oberflächengewässern betragen 0,89 mg/l für Iomeprol, 8,5 µg/l für Iopromid, 100 µg/l für Diatrizoat, 2,8 µg/l für Iopamidol und 1,5 µg/l für Iohexol. Von SEITZ ET AL. (2005) wurden in der Donau ausgeprägte Tages- und Wochengänge in der Konzentration von iodierten Röntgenkontrastmittel beobachtet, die auf den verringerten Einsatz der Stoffe am Wochenende bzw. in der Nacht zurückgeführt werden können; iodierter Röntgenkontrastmittel werden in der Regel nicht zu Hause, sondern in Krankenhäusern und Arztpraxen eingenommen.

Auch im Grundwasser wurden, außer Ioversol und Iopentol, alle iodierten Röntgenkontrastmittel aus Tabelle 23 gefunden. Meist liegen die Werte unter 1 µg/l. In der BLAC-Studie (BLAC 2003) wurde jedoch im Uferfiltrat maximal 1,4 µg/l Iopamidol nachgewiesen.

Vier der in Tabelle 23 aufgeführten iodierten Röntgenkontrastmittel (Diatrizoat, Iohexol, Iopamidol und Iopromid) wurden schließlich auch im Trinkwasser bzw. Rohwasser gefunden.

Allerdings liegen hier die gemessenen Konzentrationen deutlich niedriger; nur zweimal wurde im Rohwasser eine Konzentration über 0,1 µg/l erreicht.

Aus Untersuchungen von Klärschlämmen oder Böden liegen keine Nachweise von iodierten Röntgenkontrastmittel vor.

6.1.23.4 Umweltverhalten

Stabilität ist eines der wichtigsten Auswahlkriterien für Röntgenkontrastmittel. Sie sollen keinesfalls verstoffwechselt werden, sondern den Körper nach der Behandlung schnell und unverändert verlassen. Dies stellt ein Problem dar, wenn diese Stoffe in die Umwelt gelangen.

Die physikochemischen Daten der Röntgenkontrastmittel (Wasserlöslichkeit, Okta-nol/Wasser-Verteilungskoeffizient, Dampfdruck) weisen darauf hin, dass die Substanzen in wässriger Phase verbleiben, keine Adsorption an Schlamm oder Sedimente erfahren und nicht bioakkumuliert werden; ihre Flüchtigkeit ist extrem gering und sie erwiesen sich im OECD Screening Test auf leichte biologische Abbaubarkeit (301 E) als nicht leicht abbaubar (STEGER-HARTMANN ET AL. 1998). Für Diatrizoat und Iopromid stellt KALSCH (1999) fest, dass es einen Primärabbau gibt, der jedoch schwer abbaubare Metaboliten hervorbringt, die nicht weiter verändert werden. Sowohl die Ausgangssubstanzen als auch die Metaboliten bleiben in der Wasserphase - eine Sorption an Sedimentpartikel findet nicht statt. Dies wird für Iopromid durch TERNES & RÖMBKE (2005) und STEGER-HARTMANN ET AL. (2002) bestätigt. DOLL (2004) beschreibt für Iopromid und Iomeprol einen photochemischen Abbau, der jedoch durch die Anwesenheit von Partikeln und anderen Stoffen - wie sie in Fließgewässern vorliegen - behindert werden kann. Angaben zu weiteren iodierten Röntgenkontrastmittel liegen nicht vor.

Angaben zum Verhalten vom iodierten Röntgenkontrastmittel in Böden liegen nicht vor. Die Ergebnisse von TERNES & RÖMBKE (2005) und LÖFFLER ET AL. (2005) zum Verhalten von Iopromid in Wasser-Sediment-Systemen lassen jedoch vermuten, dass sich die Substanz nicht in Böden oder Klärschlämmen anreichert und daher wahrscheinlich eine Verlagerung mit dem Sickerwasser in das Grundwasser erfolgt.

6.1.23.5 Umweltwirkungen

Zur Wirkstoffgruppe der Röntgenkontrastmittel liegen einige Daten aus ökotoxikologischen Tests vor. Es wird vielfach darauf hingewiesen, dass sie keinerlei Wirkung auf aquatische Organismen ausüben. Dies liegt darin begründet, dass diese Substanzen unter anderem wegen ihrer chemischen Inertheit für die Röntgendiagnostik ausgewählt wurden: sie sollen den Organismus ohne weitere Wirkung und unverändert wieder verlassen.

STEGER-HARTMANN ET AL. (1999) beschreiben, dass Diatrizoat und Iopromid bis zu einer Konzentration von 10 g/l keine Effekte auf Bakterien, Algen und Fische haben. Akute Toxizitätsstudien mit *Leuciscus idus melanotus* (Goldorfe, 48 h), *Danio rerio* (Zebraäbrbling, 96 h), *Daphnia magna* (Wasserfloh, 48 h), *Scenedesmus subspicatus* (72 h), *Vibrio fischeri* (Leuchtbakterien, 30 min.) und Pseudomonaden (*Pseudomonas putida*, 16 h) ergaben keine

Hinweise darauf, dass die Stoffe Iopromid und Iohexol Effekte bei Kurzzeitexposition bis in hohe Konzentrationsbereiche haben. Die Studien mit Iopromid ergaben keinen Hinweis auf toxische Wirkungen bis 1.000 mg/l im chronischen Reproduktionstest mit *Daphnia magna*; die Substanz ist somit auch bei längerfristiger Exposition (22 d) untoxisch (STEGERT-HARTMANN ET AL. 1998).

6.1.23.6 Fazit und Forschungsbedarf

Die Röntgenkontrastmittel sind wahrscheinlich die stabilsten Arzneistoffe, die bisher in der Umwelt nachgewiesen wurden. Obwohl die Konzentrationen von der Kläranlage über die Oberflächengewässer hin zum Grund- und Trinkwasser kontinuierlich abnehmen, fällt die Kontinuität in den Nachweisen auf. Die für die Anwendung in der Medizin erforderliche Stabilität gegenüber Stoffwechselprozessen führt zu einer kontinuierlichen Anreicherung der Stoffe in der Umwelt. Daher sind diese Stoffe unbedingt weiterhin zu beobachten.

Die iodierten Röntgenkontrastmittel sind gut wasserlöslich, nicht leicht biologisch abbaubar und weisen keine bioakkumulierenden Eigenschaften auf. Die vorliegenden physikochemischen Daten lassen den Schluss zu, dass iodhaltige Röntgenkontrastmittel in der aquatischen Umwelt verbleiben, ohne nennenswerten Übergang in andere Umweltkompartimente (Luft, Boden, Sediment). Untersuchungen zeigten, dass eine Mineralisierung der Substanzen nicht stattfindet und weitgehend stabile iodhaltige Metaboliten gebildet werden. Aufgrund des Vorsorgeprinzips und des Minimierungsgebots der deutschen Trinkwasserversorgung sollten die Röntgenkontrastmittel bereits direkt am Einsatzort aufgefangen werden, so dass ein Eintrag in den Wasserkreislauf nicht mehr möglich ist.

Ein Vergleich der Konzentrationen an Röntgenkontrastmittel in der Umwelt mit den NOEC-Werten macht deutlich, dass diese Substanzen ökotoxikologisch nicht relevant sind. Die Fragen, ob die bei Umwandlungsprozessen entstehenden Metabolite eine ökotoxikologische Relevanz haben und ob der Eintrag dieser stabilen Verbindungen und somit deren Akkumulation in der Umwelt zu akzeptieren sind, bleiben noch ungeklärt. Hier besteht Forschungsbedarf.

6.1.24 Wirkstoffgruppe Zytostatika

6.1.24.1 Charakterisierung

Zytostatika hemmen die Vermehrung von Zellen durch Eingriffe in Stoffwechselforgänge oder Störungen der Zellteilung. Von dieser Wirkung sind besonders schnell wachsende Zellverbände betroffen, weshalb Zytostatika zur Chemotherapie von Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Da die Angriffspunkte in normalen Zellen und Tumorzellen die gleichen sind, werden jedoch durch Zytostatika auch gesunde, vor allem die wachstumintensiven Zellen und Zellverbände geschädigt (z. B. Schleimhäute, Haare). Diese Stoffgruppe wird weniger breit angewendet als beispielsweise Schmerzmittel. Es wurden im Jahre 2001 etwa 9-10 t Zytostatika verkauft (BLAC 2003). Tabelle 24 zeigt die gängigsten Zytostatika in Deutschland.

Tabelle 24: Häufig verwendete Zytostatika in Deutschland und ihr Metabolismus (k.A. = keine Angabe)

Substanz	Verkaufsmenge im Jahre 2001 in kg/a (IMS HEALTH AG 2002)	unveränderte Ausscheidung	Literatur
Metronidazol	8.747,5	20 - 40 %	(KÜMMERER & HENNINGER 2003, KÜMMERER ET AL. 2000b, JJEMBA 2002, ONGERTH & KHAN 2004)
Cyclophosphamid	385,4	5 - 40 %	(HANISCH ET AL. 2004, CHRISTENSEN 1998, SCHÜSSLER & SENGL 2004)
Ifosfamid	169,8	etwa 50 %	(HANISCH ET AL. 2004, SCHÜSSLER & SENGL 2004)
5-Fluorouracil	k. A.	15 %	(HANISCH ET AL. 2004)

6.1.24.2 Metabolismus

Ifosfamid

Ifosfamid wird rasch und überwiegend in der Leber metabolisiert. Das inaktive Ifosfamid wird zum aktiven 4-Hydroxyifosfamid hydroxyliert. Durch Ringöffnung entsteht aus 4-Hydroxyifosfamid das aktive Isoaldophosphamid. Der weitere Abbau von Isoaldophosphamid erfolgt durch spontane Abspaltung von Acrolein zum aktiven Isophosphoramid-Lost. Alternativ kann Isoaldophosphamid zum inaktiven Isocarboxyifosfamid oxidiert werden. Ifosfamid wird zudem zu 25 - 60 % durch Dealkylierung der Chlorseitenketten inaktiviert. 57 - 83 % der Dosis werden als Metaboliten und 15 - 53 % unverändert über die Nieren ausgeschieden (ASTA-MEDICA AG 2001).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid stellt ein Prodrug dar. Das inaktive Cyclophosphamid wird in einem ersten Schritt zu 4-Hydroxy-Cyclophosphamid hydroxyliert. Durch Ringöffnung entsteht aus 4-Hydroxy-Cyclophosphamid das Aldophosphamid. Der weitere Metabolismus von Aldophosphamid erfolgt über eine spontane Abspaltung von Acrolein zum aktiven Phosphoramid-Lost. Alternativ kann Aldophosphamid zum inaktiven Carboxyphosphamid oxidiert werden. Das Endprodukt ist Nor-Stickstoff-Lost. Cyclophosphamid und seine Metaboliten werden zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden. Die kumulierte renale Ausscheidung von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten beträgt ca. 60 % der verabreichten Dosis. Weniger als 20 % werden als unverändertes Cyclophosphamid ausgeschieden (BAXTER AG 2003).

6.1.24.3 Vorkommen

Zytostatika wurden bereits mehrfach in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. Allerdings sind die Konzentrationen mit Werten in einem Bereich von 0,001 bis 0,01 µg/l im Vergleich zu

anderen Arzneiwirkstoffen niedriger. Da diese Stoffgruppe vor allem in stationären Therapien eingesetzt wird, gibt es eine Reihe von Untersuchungen in Krankenhausabwässern; HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998) geben für Cyclophosphamid eine Konzentration von 0,146 µg/l an. Aus Oberflächengewässern gibt es nur wenige Nachweise. So berichtet IVASHECHKIN (2005) von Konzentrationen in Höhe von maximal 0,042 µg/l für Cyclophosphamid und von maximal 0,18 µg/l Ifosfamid. Aus Untersuchungen von Grund- und Trinkwasser liegen keine Positivbefunde vor.

Aus Untersuchungen von Böden und Klärschlämmen liegen ebenfalls keine Nachweise vor.

6.1.24.4 Umweltverhalten

Alle in Tabelle 24 aufgeführten Zytostatika werden als nicht abbaubar beschrieben (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998, KÜMMERER 2001a, STEGER-HARTMANN 1995, JJEMBA 2002). Für 5-Fluorouracil beschreiben SCHMIDT ET AL. (2000) eine Abhängigkeit des Abbauverhaltens von der Konzentration der Substanz. So sei 5-Fluorouracil bei hohen Konzentrationen vergleichsweise gut abbaubar, bei niedrigen Konzentrationen jedoch - wie sie in der Umwelt vorliegen - fände kaum ein Abbau statt. Die log K_{OW}-Werte aller in Tabelle 24 aufgeführten Stoffe liegen z. T. deutlich unter 1 (Anhang 13). Dies ist ein Hinweis auf eine gute bis sehr gute Wasserlöslichkeit. Die Untersuchungen von SCHMIDT ET AL. (2000) bestätigen dies zumindest für 5-Fluorouracil, das im Klärprozess nicht an Schlammpartikel adsorbiert, sondern in Lösung bleibt.

Zum Verhalten von Zytostatika in Böden liegen keine Angaben vor. Lediglich die bereits angesprochene Untersuchung von SCHMIDT ET AL. (2000) lässt vermuten, dass 5-Fluorouracil in Böden nicht adsorbiert wird und eine Verlagerung in das Grundwasser erfolgt.

6.1.24.5 Umweltwirkungen

Am besten auf seine ökotoxikologische Wirksamkeit untersucht ist 5-Fluorouracil. Bei Klärschlammbakterien trat eine 50 %ige Wachstumshemmung bei 20 mg/l auf (KÜMMERER ET AL. 2004a); bei Leuchtbakterien lag die EC₅₀ bei 300 mg/l (ALEXY & KÜMMERER 2005b). Algentests mit *D. subspicatus* ergaben eine EC₅₀ von 21 mg/l (CLEUVERS 2002, HANISCH ET AL. 2002b). Wirbellose reagieren ähnlich empfindlich auf 5-Fluorouracil, für *D. magna* gibt CLEUVERS (2002) eine EC₅₀ von 25 mg/l an. Ergebnisse von Tests mit Wirbeltieren liegen nicht vor; allerdings berichten HANISCH ET AL. (2002b) von dem Verdacht einer mutagenen Wirkung der Substanz beim Menschen.

Für Cyclophosphamid wird von HANISCH ET AL. (2002b) im Fischtoxizitätstest eine NOEC von 984 mg/l zitiert. Außerdem wird die Substanz als kanzerogen und mutagen im Tierversuch bezeichnet. Unter Berücksichtigung des niedrigsten verfügbaren Wirkungswertes (NOEC von 984 mg/l für *Salmo gairdneri*), der höchsten Umweltkonzentration (0,1 µg/l) und eines Unsicherheitsfaktors von 50 ergibt sich ein sehr niedriges MEC/PNEC-Verhältnis von 0,00001.

Im Falle von Ifosfamid wurde eine für *D. magna* eine NOEC von 100 mg/l und für die Regenbogenforelle (*Salmo gairdneri*) von 555 mg/l ermittelt. Auch hier ist die Kanzerogenität der Substanz bei Wirbeltieren, Ratten und Mäusen, nachgewiesen (Zitat in HANISCH ET AL. 2002b). Unter Berücksichtigung des niedrigsten verfügbaren Wirkungswertes (NOEC von 100 mg/l für *D. magna*), der höchsten Umweltkonzentration (0,18 µg/l) und eines Unsicherheitsfaktors von 50 ergibt sich ein sehr niedriges MEC/PNEC-Verhältnis von 0,0001.

6.1.24.6 Fazit und Forschungsbedarf

Zytostatika werden im Vergleich mit anderen Stoffgruppen nur in kleinen Mengen eingesetzt. Es handelt sich hier allerdings um Zellgifte, die bereits in Oberflächengewässern nachgewiesen wurden. Diese Tatsache und ihre mehrfach bestätigte schlechte biologische Abbaubarkeit geben Anlass zu weiteren Untersuchungen, insbesondere bezüglich ihres Stoffverhaltens (Sorption, Abbau).

Auf Grundlage der bisher vorliegenden Ergebnisse aus ökotoxikologischen Testverfahren sind die betrachteten Zytostatika 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid als nicht umweltrelevant für aquatische Organismen zu bewerten. Allerdings untersuchen diese Testverfahren vergleichsweise schnell auftretende Veränderungen bei den Testorganismen. Zytostatika zeigen jedoch eher eine langfristige kanzerogene und mutagene Wirkung, wie bei Tierversuchen mit Wirbeltieren deutlich wurde. Es ist zu vermuten, dass auch aquatische Wirbeltiere hiervon betroffen sind, wenn sie niedrigen, akut nicht toxischen Konzentrationen dauerhaft ausgesetzt sind. Daher sollten Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkung auf Organismen verschiedener Trophiestufen ergänzt werden.

6.2 Veterinärarzneimittelwirkstoffe

Die in den folgenden Kapiteln zitierten Daten zu nachgewiesenen Konzentrationen von Veterinärarzneimitteln in den Umweltkompartimenten, ihrer (biologischen) Abbaubarkeit, den physikalisch-chemischen Stoffkenngrößen, ihren Abbaupotenzialen sowie den ökotoxikologischen Kenngrößen sind in den Anhängen 11 bzw. 14-22 tabellarisch zusammengefasst. Bei den jeweils in den Unterkapiteln "Fazit und Bewertung" durchgeführten Abschätzungen des Umwelteinflusses von Veterinärarzneimitteln wird nach EMEA (2004) unterschieden zwischen dem Wirkstoffeinsatz in Aquakulturen, in der Intensivtierhaltung sowie dem Einsatz bei der Weidehaltung von landwirtschaftlichen Nutztieren. Auch hier erfolgt die Risikoabschätzung entsprechend des Risikoquotientenansatzes aus dem Verhältnis der PEC zur PNEC. Soweit dieser Quotient entsprechend den in der Stufe A (EMEA 2004) geforderten Untersuchungen zur Ermittlung des spezies-spezifischen EC₅₀-Wertes (total residue approach) auch nach PEC-Verfeinerung > 1 ist (unter Berücksichtigung von z. B. Exkretionsdaten, Metabolismus, des Abbaus bei der Dunglagerung, des zeitabhängigen Abbaus im Feld), erfolgt in Stufe B für jede getestete Spezies mittels chronischer Toxizitätsstudien die Ermittlung der NOEC (no effect concentration). Zur Ermittlung des Risikoquotienten RQ sind nach EMEA (2004) folgende Unsicherheitsfaktoren AF (assessment factors) anzuwenden:

Stufe A		
Studie	Toxizitäts-Endpunkt	AF
Aquatische Effektstudien		
Daphnien-Immobilisierung, akute Crustaceentoxizität	EC ₅₀	1000
Akute Fischtoxizität	LC ₅₀	1000
Hemmung des Algenwachstums	EC ₅₀	100
Terrestrische Effektstudien		
Terrestrische Pflanzen	EC ₅₀	100
Regenwurmreproduktion	NOEC	10
Zusätzliche Effektstudien für Endo-/Ektoparasitizide bei der Weidehaltung		
Dungfliegenlarven, Dungkäferlarven	EC ₅₀	100

Bei den nach EMEA (2004) in Stufe B durchgeführten chronischen Toxizitätstests wird als Toxizitäts-Endpunkt die NOEC verwendet und zur Ermittlung des Risikoquotienten die PNEC generell durch einen Unsicherheitsfaktor von 10 dividiert.

6.2.1 Wirkstoffgruppe Tetracycline

6.2.1.1 Tetracycline gesamt

6.2.1.1.1 Charakterisierung

Die Tetracycline gehören zu den in der Veterinärmedizin am häufigsten eingesetzten Antibiotika (SATTELBERGER ET AL. 2005). In den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) umfassten die Tetracycline mit 39.832 kg ca. 52 % der in den berücksichtigten sechs niedersächsischen Landkreisen über tierärztliche Herstellungsaufträge und Verschreibungen abgesetzten Veterinärarzneimittel. Tetracycline haben ein breites Wirkungsspektrum und werden u. a. bei Infektionen der Atemwege, des Urogenital- sowie des Magen-Darmtraktes eingesetzt. Darüber hinaus kommen Antibiotika aus der Gruppe der Tetracycline (insbesondere Oxytetracyclin) auch bei der Fisch- und Meeresfrüchteproduktion zum Einsatz und werden hier als Injektion, über das Futter oder als örtliche Anwendung in Form von "Badeformulierungen" verabreicht (BOXALL ET AL. 2004).

6.2.1.1.2 Metabolismus

Tetracycline werden nur geringfügig im Tier metabolisiert. Nach KROKER (1983) werden bis zu 80 % der verabreichten Menge wieder über den Kot ausgeschieden und gelangen auf diesem Wege in Wirtschaftsdünger.

6.2.1.1.3 Vorkommen

Arzneimittelwirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline wurden bisher in nahezu allen hier betrachteten Umweltkompartimenten nachgewiesen. So wurden in Kläranlagenab- bzw. -zuläufen in Deutschland Konzentrationen von bis zu 0,26 µg/l (YANG & CARLSON 2004),

in Kanada bis zu 0,977 µg/l (GÖBEL 2004) festgestellt. In Oberflächengewässern konnten HEBERER & STAN (1998) maximale Tetracyclin-Konzentrationen von 1 µg/l nachweisen. Vor allem in Wirtschaftsdüngern von mit Tetracyclinen behandelten Tierbeständen (insbesondere aus der Schweine-, Puten- und Geflügelproduktion) werden regelmäßig Rückstände in erheblichen Konzentrationen von bis zu 203.300 µg/kg (Chlortetracyclin) festgestellt (z. B. KUES ET AL. 2004, SATTELBERGER ET AL. 2005, WINCKLER ET AL. 2004). Modellrechnungen zeigen, dass Mastschweinegülle Tetracyclin-Rückstände von bis zu 52 g/m³ und Putenfestmist bis zu 878 g/t enthalten kann (HAMSCHE ET AL. 2005).

Über die Verbringung entsprechend belasteter Wirtschaftsdünger auf landwirtschaftliche Nutzflächen gelangen diese Antibiotikarückstände in Böden und wurden hier ebenfalls regelmäßig in Konzentrationen von bis zu 810 µg/kg Boden (Chlortetracyclin) nachgewiesen (z. B. SATTELBERGER ET AL. 2005, HÖPER ET AL. 2003, HAMSCHE ET AL. 2000). Von einem erstmaligen Nachweis von Tetracyclin-Rückständen im Grundwasser in einer Konzentration von max. 0,13 µg/l berichten HAMSCHE ET AL. (2005).

Antibiotikarückstände aus der Gruppe der Tetracycline (z. B. Oxytetracyclin) wurden darüber hinaus in hohen Konzentration in Sedimenten unter Fischfarmen gefunden (z. B. SAMUELSEN 1992, zit. in HAMSCHE ET AL. 2004; COYNE ET AL. 1994; verschied. Autoren, zit. nach HALLING-SÖRENSEN 1998)

6.2.1.1.4 Umweltverhalten

Für die hier insbesondere betrachteten Tetracycline (Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin) wird eine hohe Wasserlöslichkeit angegeben, wobei zu unterscheiden ist, ob der reine Wirkstoff oder seine Verbindung als Hydrochlorid vorliegt. So wird z. B. die Wasserlöslichkeit von Tetracyclin mit 1,7 g/l angegeben, die von Tetracyclin-Hydrochlorid hingegen mit 50 – 100 g/l (SATTELBERGER ET AL. 2005). Die Halbwertszeiten von Tetracyclinen in wässriger Lösung liegen nach SANDERSON ET AL. (2005) je nach Ausgangskonzentration zwischen einem Tag bis drei Wochen. Hinsichtlich ihrer ökotoxikologischen Relevanz z. B. für littorale Lebensgemeinschaften gehen SANDERSON ET AL. (2005) jedoch von einem geringen Risiko aus, da die bisher gemessenen Umweltkonzentrationen (z. B. KOLPIN ET AL. 2002, MIAO ET AL. 2004) um Größenordnungen unterhalb der Werte liegen, ab denen direkte oder indirekte toxische Effekte zu erwarten sind.

Tetracycline sind jedoch mindestens potenziell als ökotoxikologisch relevant einzustufen, wenn man die Maßstäbe der EMEA-Leitlinie EMEA/CVMP/055/96 zu Grunde legt. Müssten die Tetracycline heute neu zugelassen werden, wären weitere ökotoxikologische Prüfungen notwendig, da sie im Boden Konzentration von > 100 µg/kg Boden erreichen (z. B. WINCKLER & GRAFE 2000, HAMSCHE ET AL. 2001).

HÖPER ET AL. (2002a) stufen Tetracycline mindestens unter Feldbedingungen als persistent ein und weisen auf ihre Neigung zur Akkumulation in Böden hin. Hier werden sie aber stark an die Festsubstanz (Tonminerale, organische Substanz) absorbiert, so dass sie trotz ihrer guten Wasserlöslichkeit als immobil in Böden angesehen werden. Tetracycline bilden darüber hinaus Komplexe mit mehrwertigen Kationen, wobei die Stabilität der dreiwertigen Aluminium- und Eisenkomplexe größer ist als die der zweiwertigen Magnesium- und Calciumkomplexe. Da sie aber auch an gelöste organische Substanz, z. B. in Gülle, adsorbieren können

(TOLLS 2001), besteht auf diesem Weg die Gefahr einer Verlagerung durch dispersiven als auch konvektiven Fluss inkl. Makroporenfluss. Von erstmaligen Nachweisen im Grundwasser (Tetracyclin, max. 0,13 µg/l) berichten HAMSCHER ET AL. (2005).

Analysen zum Abbau von Tetracyclinen deuten darauf hin, dass abiotische Abbauprodukte und reversible Epimere durch Photolyse und/oder Hydrolyse gebildet werden können (Epi-tetracycline, Anhydrotetracycline sowie (nur für Chlortetracyclin) Isotetracycline) (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2002). Epi-tetracycline können sich unter bestimmten Bedingungen wieder in die Ausgangssubstanz umwandeln. Die Abbauprodukte der Tetracycline neigen zu einer stärkeren Verteilung in der wässrigen Phase und sind daher mobiler. Einige Abbauprodukte von Chlortetracyclin sind darüber hinaus antimikrobiell wirksam (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2002).

6.2.1.1.5 Umweltwirkungen

Die Angaben zu Wirkungen auf Bodenmikroorganismen in der Literatur sind widersprüchlich. HÖPER ET AL. (2002a) schließen, dass direkte und nachhaltige Wirkungen auf Bodenorganismengemeinschaften erst oberhalb der in Böden gemessenen Konzentrationen auftreten, weisen allerdings auch auf temporäre Wirkungen bei umweltrelevanten Konzentrationen sowie auf mangelnde Untersuchungen zu mikrobiellen Prozessen in Böden und Mikroorganismengemeinschaft hin.

6.2.1.1.6 Fazit und Forschungsbedarf

Aufgrund ihrer Persistenz in Böden und Wirtschaftsdüngern, der regelmäßigen und zum Teil hohen Befunde sowie des nun auch erstmaligen Nachweises einer Verlagerung in das Grundwasser sind Tetracycline als umweltrelevant zu bezeichnen. Aussagen zum weiteren Forschungsbedarf zu Arzneimittelwirkstoffen aus der Gruppe der Tetracycline werden in den nachfolgenden Kapiteln zu den Einzelwirkstoffen formuliert.

6.2.1.2 Oxytetracyclin

6.2.1.2.1 Charakterisierung

Oxytetracyclin gehört zu den Antibiotika und hier zur Gruppe der Tetracycline. Wenngleich auch für den Einsatz in der Humanmedizin Präparate zugelassen sind, so wird es jedoch schwerpunktmäßig in der Veterinärmedizin eingesetzt, und zwar gegen bakteriell bedingte Erkrankungen des Respirations- und Gastrointestinaltraktes von Schweinen und Geflügel (SATTELBERGER ET AL. 2005) sowie in Aquakulturen gegen Parasiten und pathogene Bakterien. Seit den 50er Jahren wurden bzw. werden Antibiotika auch als Pflanzenschutzmittel eingesetzt. So kam u. a. Oxytetracyclin zum Einsatz im Obst- und Gemüsebau. In den USA wird ca. 0,5 % des gesamten Antibiotikaverbrauches für die Anwendung im Pflanzenbau benötigt (MCMANUS ET AL. 2002, zit. in THIELE-BRUHN 2003a). In Deutschland ist der Einsatz von Antibiotika im Pflanzenschutz nur mit Sondergenehmigung zulässig.

Der Gesamtabsatz an Oxytetracyclin in Deutschland zur Anwendung in der Veterinärmedizin ist nicht bekannt. In den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) betrug der Oxytetracyclinanteil an der gesamten erfassten Veterinärarzneimittelmenge der 6 betrachteten Landkreise mit 1.630 kg ca. 2 % und war damit aus der Gruppe der Tetracycline das am wenigsten verschriebene Antibiotikum.

6.2.1.2.2 Metabolismus

Oxytetracyclin wird nach SATTELBERGER ET AL. (2005) bis zu 90 % in biologisch aktiver Form und unverändert über Galle und Urin ausgeschieden. Insgesamt weichen die Angaben in der Literatur zu den Ausscheidungsraten jedoch voneinander ab und schwanken zwischen 20 % (JJEMBA 2002), 65 % (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2001) und > 80 % (ISIDORI ET AL. 2005).

6.2.1.2.3 Vorkommen

In der Folge ihres Einsatzes in Aquakulturen konnten Oxytetracyclin-Rückstände in hohen Konzentrationen in Sedimenten unter Fischfarmen nachgewiesen werden (285 mg/kg; SAMUELSEN 1992, zit. in HAMSCHER ET AL. 2004). Auch aus anderen Arbeitsgruppen werden entsprechende Befunde berichtet, allerdings in deutlich geringeren Konzentrationen (COYNE ET AL. 1994; verschiedene Autoren zit. in HALLING-SÖRENSEN 1998).

In landwirtschaftlichen Wirtschaftsdüngern (insbesondere in Gülle von Schweinen und Kälbern, aber auch Putenmist) wurde Oxytetracyclin in Konzentrationen zwischen 0,41 mg/l (CAMPAGNOLO 2002, zit. in KAY ET AL. 2004) und 0,29 mg/kg TS nachgewiesen (HAMSCHER ET AL. 2004, SATTELBERGER ET AL. 2005). Durch die Ausbringung belasteter Wirtschaftsdünger gelangen Oxytetracyclin-Rückstände auch in die Böden landwirtschaftlicher Nutzflächen und wurden hier in Konzentrationen von < 10 - 322 µg/kg nachgewiesen (DE LIGUORO 2003 zit. in SATTELBERGER ET AL. 2005, HAMSCHER ET AL. 2000, SATTELBERGER ET AL. 2005). KAY ET AL. (2005b) wiesen Oxytetracyclin im Drainwasser unter begüllten landwirtschaftlichen Nutzflächen in maximalen Konzentrationen von 36,1 µg/l sowie in Konzentrationen von bis zu 71,7 µg/l im Oberflächenabfluss dieser Flächen nach.

Oxytetracyclin-Rückstände wurden in Konzentrationen von bis zu max. 0,34 µg/l weiterhin sowohl in Oberflächenwässern als auch Kläranlagenzu- und -abläufen nachgewiesen (KOLPIN ET AL. 2002, CALAMARI ET AL. 2003, ISIDORI ET AL. 2005, YANG & CARLSON 2004, FÄRBER ET AL. 2001), jedoch noch nicht im Grundwasser.

6.2.1.2.4 Umweltverhalten

Zum Umweltverhalten von Oxytetracyclin in aquatischen Medien liegen nur wenige Informationen vor. Seine Wasserlöslichkeit wird mit Werten von 1 g/l als gut beschrieben. SANDERSON ET AL. (2005) zitieren Angaben in der Literatur zur Halbwertszeit in wässri-

gen Lösungen, die in Abhängigkeit vom pH-Wert mit 26 bis 33 h angegeben werden und können diese mit Werten von 1 bis 4 Tagen aus eigenen Untersuchungen bestätigen. ALEXY ET AL. (2004) zitieren verschiedene Arbeiten, die den photochemischen Abbau von Oxytetracyclin (in Seewasser) belegen, der zudem mit steigender Temperatur zunimmt. SCHEYTT (2002) zitiert Untersuchungen zum Oxytetracyclinabbau im Meerwasser und gibt die Halbwertszeiten in Abhängigkeit von Temperatur und Beleuchtung mit 128 bis 390 h an.

Oxytetracyclin wird bei K_D -Werten von 417 (Sandboden) bis 1026 (sandiger Lehm) in Böden stark gebunden (RABÖLLE & SPLID 2000). Die Adsorption an Tonminerale nimmt ab mit steigendem pH-Wert (KULSHRESTHA ET AL. 2004; FIGUEROA & MACKAY 2005). Oxytetracyclin sorbiert auch an die organische Substanz durch Bildung ternärer Komplexe mit Huminsäuren (MACKAY & CANTERBURY, 2005). KAY ET AL. (2005b) zitieren Angaben zu den Halbwertszeiten in Böden von < 60 Tagen. Unterschiedliche Aussagen liegen zu den Halbwertszeiten von Oxytetracyclin-Rückständen in Sedimenten unter Aquakulturen vor mit Angaben von 9,9 - 419 Tagen (COYNE ET AL. 1994; SAMUELSEN 1992, zit. in HAMSCHER ET AL. 2004; BOXALL ET AL. 2004). Die Ursachen für diese z. T. erheblichen Differenzen sind im Einzelfall nicht nachvollziehbar, da sich die zitierten Autoren wiederum auf weiterführende Literatur beziehen. Nach LUNESTAD (1992, zit. in COYNE ET AL. 1994) reduziert sich die Oxytetracyclin-Konzentration insbesondere dadurch, dass Oxytetracyclin wieder in Lösung geht ("resolution"). COYNE ET AL. (1994) schließen aus theoretischen Erwägungen, dass somit insbesondere die Bodenströmung, die Eindringtiefe des Oxytetracyclins in das Sediment sowie die Bioturbation diesen Prozess beeinflussen. Insbesondere die Bioturbation wird wiederum durch anoxische Bedingungen gehemmt bzw. durch oxische gefördert.

Für mit kontaminierten Wirtschaftsdüngern versetzten Böden bzw. für Wirtschaftsdünger werden aus der Literatur Halbwertszeiten von > 60 Tagen zitiert (THIELE-BRUHN 2003b, KAY ET AL. 2004). In bisherigen Untersuchungen waren - insbesondere zurückgeführt auf die starke Adsorption an die Bodenmatrix - keine Hinweise auf vertikale Verlagerungen im Bodenprofil zu finden. KAY ET AL. (2004) konnten allerdings Oxytetracyclin-Rückstände im Drainwasser landwirtschaftlicher Flächen feststellen, durch welches eine Belastung von Oberflächenwässern erfolgen kann. In diesen Untersuchungen stellten die Autoren auch einen Makroporenfluss fest. Auch im Oberflächenabfluss von begüllten Flächen waren Oxytetracyclin-Rückstände nachzuweisen (KAY ET AL. 2005b).

6.2.1.2.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Zur Wirkung von Oxytetracyclin auf Mikroorganismen liegt eine Vielzahl von Daten vor.

Für Klärschlamm Bakterien geben HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2002) eine EC_{50} von 80 $\mu\text{g/l}$ an. THIELE-BRUHN (2003b) trägt ähnliche Ergebnisse zusammen; die EC_{50} beträgt zwischen 120 und 1.200 $\mu\text{g/l}$. Das Cyanobakterium *M. aeruginosa* reagiert deutlich bei einer Oxytetracyclinkonzentration von 207 $\mu\text{g/l}$ (BOXALL ET AL. 2004). Bakterien in Böden reagieren nach KUES ET AL. (2004) bei 810 bis 930 μg Oxytetracyclin/kg (EC_{10}). THIELE-BRUHN & BECK (2005) sprechen von einer temporären Beeinträchtigung der Bodenmikroorganismen durch Oxytetracyclin auch unter Freilandbedingungen.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Effekte bei *L. gibba* treten bei etwa 1.000 µg Oxytetracyclin/l auf (BRAIN ET AL. 2004). Die Substanz kann außerdem zu Veränderungen bei Futterpflanzen und Getreide führen. So wird das Wachstum von Mais, Weizen und Bohnen bei Gehalten von bis zu 160 mg/kg stimuliert, bei höheren Gehalten wirkt Oxytetracyclin jedoch letal auf diese Pflanzen (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998).

Wirkungen auf Wirbellose

Für *D. magna* geben WOLLENBERGER ET AL. (2000) EC₅₀-Werte von 20,6 bis 104 mg/l an. Zahlreicher sind jedoch die Versuche mit Bodenorganismen. THIELE-BRUHN (2003b) und KUES ET AL. (2004) trugen einige EC₁₀-Werte zusammen. So zeigten Springschwänze ab 5.000 mg/kg Effekte, Regenwürmer reagierten ab 1.954 mg/kg und Enchytraeiden, eine Gruppe in Böden lebender Kleinringelwürmer, ab 3.000 mg/kg. Der LC₁₀ liegt für alle drei Gruppen bei über 5.000 mg/kg.

Wirkungen auf Wirbeltiere

BOXALL ET AL. (2004) geben als LC₅₀ in Versuchen mit dem Fisch *Morone saxatilis* 62,5 bis 150 mg/l Oxytetracyclin an.

6.2.1.2.6 Fazit und Forschungsbedarf

Insgesamt liegen viele Befunde zum Nachweis von Oxytetracyclin sowohl in Sedimenten unter Fischfarmen, in verschiedenen Wirtschaftsdüngern, in Böden als auch in Oberflächengewässern vor. Bei der in Oberflächengewässern gemessenen Maximal-Konzentration (MEC_{max}) von 0,34 µg/l errechnet sich bei der Verwendung eines nach EMEA (2004) geforderten Unsicherheitsfaktors von 100 für Algen und einem EC₅₀-Wert für *M. aeruginosa* von 207 µg/l als empfindlichstem Testorganismus ein MEC/PNEC-Verhältnis von < 1. Auch bei den für *Daphnia magna* gemessenen EC₅₀-Werten von minimal 20,6 mg/l und der Verwendung des Unsicherheitsfaktors von 1000 ist dieses MEC/PNEC Verhältnis deutlich < 1. Setzt man die für Algen gemessenen EC₅₀-Werte jedoch in Beziehung zu den im Oberflächenabfluss von bzw. **Dränwasser unter landwirtschaftlichen Nutzflächen gemessenen Oxytetracyclin-Konzentrationen von bis zu 71,7 µg/l (KAY ET AL., 2005b) so liegt dieser Quotient für Algen oberhalb von >1. Daher ist Oxytetracyclin als ökotoxikologisch relevant einzustufen.**

Die für Regenwürmer ermittelten Effektkonzentrationen (EC₁₀) liegen bei 1954 mg/kg. Auch bei der maximalen bisher in Böden gemessenen Oxytetracyclin-Konzentration von 322 µg/kg ergibt sich hieraus kein kritisches MEC/PNEC-Verhältnis (Unsicherheitsfaktor: 10). Für höhere Pflanzen sind zwar phytotoxische Effekte von Oxytetracyclin nachgewiesen worden, jedoch erst ab Konzentrationen weit oberhalb der bisher in Böden nachgewiesenen.

Obwohl für Oxytetracyclin aufgrund seiner Sorptionseigenschaften zunächst nur eine geringe Gefahr einer vertikalen Verlagerung in Böden besteht, wird dieser Wirkstoff sowohl auf Grund seines relativ häufigen Einsatzes, der bisherigen Befunde in Wirtschaftsdüngern, Böden und Dränwässern als auch der Beeinträchtigung von Bodenmik-

roorganismen als umweltrelevant eingestuft. Bei den bisher in Böden nachgewiesenen Maximal-Konzentrationen von 322 µg/kg, für Bodenbakterien nachgewiesene minimale Effektkonzentrationen (EC₁₀) von 810 µg/kg und einem minimalen Unsicherheitsfaktor von 10 ergibt sich ein MEC/PNEC-Verhältnis von > 1. **Für höhere Organismen (Pflanzen, Wirbellose, Wirbeltiere) scheint eine Umweltrelevanz jedoch nicht gegeben zu sein, da diese erst bei Konzentrationen reagieren, die deutlich oberhalb der bisher im Freiland gemessenen liegen. Für Oberflächengewässer ist jedoch auf Grund eines errechneten MEC/PNEC-Verhältnisses von > 1 für Algen eine Umweltrelevanz von Oxytetracyclin zu erwarten, insbesondere bei Einsatz in Aquakulturen.** Hier empfehlen sich weitere Untersuchungen. Darüber hinaus sind weitere Daten zum Vorkommen und Verhalten in Böden, insbesondere zum Abbau in Böden sowie zum Transfer Boden-Pflanze erforderlich. Zur umfassenden Bewertung fehlen weitere Daten über Wirkungen auf Bodenlebensgemeinschaften sowie auf höhere Wirbeltiere (Tests zur Ermittlung der akuten und chronischen Toxizität).

6.2.1.3 Chlortetracyclin

6.2.1.3.1 Charakterisierung

Chlortetracyclin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline und wird in der Veterinärmedizin eingesetzt bei Infektionen der Atemwege, des Urogenital- sowie des Magen-Darmtraktes. In der Untersuchung von WINCKLER & GRAFE (2000) war Chlortetracyclin mit 24.130 kg (33 % der gesamten 1997 im Untersuchungsgebiet (6 Landkreise der Weser-Ems-Region) über tierärztliche Herstellungsaufträge und Verschreibungen abgesetzten Veterinärarzneimittel) der pharmazeutische Wirkstoff mit den höchsten Absatzzahlen.

6.2.1.3.2 Metabolismus

Nach HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2001) liegen die Ausscheidungsraten (über Urin) sowohl bei Rindern als auch bei Schweinen bei ca. 65 % der verabreichten Wirkstoffmenge (bezogen auf die Ausgangssubstanz inkl. ihrer Metaboliten). MONTFORTS ET AL. (1999) geben Ausscheidungsraten der unveränderten Ausgangssubstanz bei Tieren von 17 - 75 % an.

6.2.1.3.3 Vorkommen

Rückstände von Chlortetracyclin sind bisher in vielen Umweltmedien gefunden worden. In Kläranlagenzu- und -abläufen wurden Konzentrationen bis zu 0,28 µg/l nachgewiesen und in Oberflächenwässern bis zu 0,16 µg/l bzw. 0,69 µg/l (YANG & CARLSEN 2004; KOLPIN ET AL. 2002).

Vor allem in Wirtschaftsdüngern wurde Chlortetracyclin in Konzentrationen von häufig oberhalb 1000 µg/l bis zu max. 203.300 µg/l (HÖPER ET AL. 2002, KUES ET AL. 2004, WINCKLER ET AL. 2004, SATTELBERGER ET AL. 2005) nachgewiesen. Auch in mit Wirtschaftsdüngern (insbesondere Schweinegülle) beaufschlagten landwirtschaftlich genutzten Böden konnten Chlortetracyclin-Rückstände in Konzentrationen bis zu 27 µg/kg (Boden) (HÖPER ET AL. 2002, HAMSCHER ET AL. 2000, KUES ET AL. 2004) detektiert werden.

SATTELBERGER ET AL. (2005) konnten in ihren Untersuchungen in einem Fall eine Maximalkonzentration von 810 µg/kg Boden nachweisen.

Chlortetracyclin-Befunde in Grundwasserproben sind nicht bekannt.

6.2.1.3.4 Umweltverhalten

In Böden wird Chlortetracyclin stark und schnell sorbiert; mehr als 95% werden innerhalb von 10 min sorbiert. Die Sorption nimmt ab mit steigendem pH-Wert. (ALLAIRE ET AL. 2006; SASSMAN & LEE 2005).

Untersuchungen zum biologischen Abbau von 18 Antibiotika, u. a. Chlortetracyclin und Tetracyclin (Closed-Bottle-Test nach OECD 301 D; Dunkelheit, Raumtemperatur: 20 ± 1 °C), zeigten, dass diese als nicht leicht abbaubar eingestuft werden müssen. Nach 28 Tagen konnte nur eine biologische Abbaubarkeit, ausgedrückt als der prozentuale Sauerstoffverbrauch im Testgefäß, von 2 % festgestellt werden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Ergebnisse zum Verhalten von Chlortetracyclin u. a. auch auf Oberflächengewässer übertragbar sind (ALEXY ET AL. 2004). Festsustellen ist jedoch ein photochemischer Abbau. Sowohl die Halbwertszeiten von Chlortetracyclin als auch die seiner Metaboliten sind bei Lichteinwirkung deutlich kürzer (SÖBORG ET AL. 2004).

Die Halbwertszeiten zum Abbau von Chlortetracyclin in Böden werden von HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2005) und KUES ET AL. (2004) mit < 60 Tagen angegeben, wobei in Tonböden höhere Halbwertszeiten festzustellen sind, die möglicherweise auf sorptive Bindung an den Ton und einer hier verminderten biologischen Abbaubarkeit zurückzuführen sind. GAVALCHIN & KATZ (1994) geben die biologische Abbaubarkeit mit ≥ 64 Tage an, die zudem auch temperaturabhängig ist. So wurde Chlortetracyclin in Böden über einen Zeitraum von 30 Tagen bei 20° C zu 12 % und bei 4° C überhaupt nicht mehr abgebaut. Insgesamt wird Chlortetracyclin in Böden als vergleichsweise persistent beschrieben, das bei weiterer Zufuhr in Böden auch akkumulieren kann (KUES ET AL. 2002).

6.2.1.3.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Zur Wirkung von Chlortetracyclin auf Klärschlamm Bakterien liegen zwei Untersuchungen vor: die EC₅₀-Werte liegen bei 30 µg/l (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2002) bzw. 400 µg/l (THIELE-BRUHN 2003b). *M. aeruginosa* reagiert bei 50 µg/l (HALLING-SÖRENSEN 2000).

Zu Bodenbakterien gibt es keine Effektkonzentrationen. BOXALL ET AL. (2004) geben jedoch an, dass bis zu Werten von über 0,6 mg/kg keine Beeinträchtigung der Bodenatmung zu beobachten ist.

WINCKLER & GRAFE (2000) berichten von tetracyclinresistenten Clostridien im Grundwasser unter gedüngten Böden.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

L. gibba zeigt erste Beeinträchtigungen bei 36 bis 59 µg/l (BRAIN ET AL. 2004). Ähnlich wie Oxytetracyclin wirkt auch Chlortetracyclin bei Gehalten über 160 mg/kg toxisch auf einige Getreide- und Futterpflanzen (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 1998).

Wirkungen auf Wirbellose und Wirbeltiere

Zur Wirkung von Chlortetracyclin auf Wirbellose und Wirbeltiere liegen derzeit keine Literaturdaten vor.

6.2.1.3.6 Fazit und Forschungsbedarf

Rückstände von Chlortetracyclin sind bereits in vielen Umweltmedien in Konzentrationen von bis zu 0,28 µg/l (Kläranlagenzu- und -abläufe), 0,69 µg/l (Oberflächengewässer), 810 µg/kg (Boden) sowie 203.300 µg/l (Wirtschaftsdünger) nachgewiesen worden, jedoch bisher nicht im Grundwasser. **Auf Grund seiner hohen Einsatzmenge in der Landwirtschaft, seiner vergleichsweise hohen Persistenz, die auch zur Akkumulation in Böden führen kann, sowie der regelmäßigen Befunde in Wirtschaftsdüngern und Böden, z. T. auch in Oberflächengewässern, ist Chlortetracyclin als umweltrelevant einzustufen.**

Aus den vorliegenden Daten aus Ökotoxizitätstests ergeben sich bei Unsicherheitsfaktoren von ≥ 100 für Klärschlamm Bakterien potenzielle Risikoquotienten von > 1 . Chlortetracyclin ist auch für aquatische Lebensgemeinschaften (Algen) in Oberflächengewässern ($MEC_{max} = 0,69 \mu\text{g/l}$, EC_{50} Algen (*M. aeruginosa*) = 50 µg/l); Unsicherheitsfaktor 100, Risikoquotient ca. 1,4) ökotoxikologisch relevant. Für *L. gibba* ergibt sich bei einer minimalen Effektkonzentration von 36 µg/l (EC_{10}), einer MEC_{max} von 0,69 µg/l in Oberflächengewässern und einem Unsicherheitsfaktor von 100 (EMEA, 2004) ein Risikoquotient von 1,9. Auch Wirkungen auf landwirtschaftliche Nutzpflanzen sind bekannt (z. B. *Phaseolus vulgaris*, siehe Kap. 5.4), allerdings erst bei Konzentrationen (160 mg/kg Boden), die in Böden nicht nachgewiesen werden konnten. Chlortetracyclin kann jedoch in Böden in Konzentrationen vorkommen, die im Bereich der NOEC von Bodenbakterien liegen. **Insgesamt belegen die Ergebnisse aus ökotoxikologischen Untersuchungen die Umweltsrelevanz von Chlortetracyclin.**

Insgesamt gehört der Wirkstoff Chlortetracyclin zu den besser untersuchten Veterinärarzneimittelwirkstoffen. Forschungsbedarf ergibt sich insbesondere hinsichtlich der Wirkungen auf Wirbellose und Wirbeltiere (Tests zur Ermittlung der akuten und chronischen Toxizität), dem von KUES ET AL. (2004) angesprochenen Potenzial der Akkumulation in Böden sowie zum Transfer Boden-Pflanze.

6.2.1.4 Tetracyclin

6.2.1.4.1 Charakterisierung

Tetracyclin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline. Es kommt sowohl in der Human- als auch der Veterinärmedizin zum Einsatz, wobei der mengenmäßige Einsatzschwerpunkt in der Veterinärmedizin liegt. Nach den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) wurde dieser Wirkstoff in den untersuchten 6 Landkreisen mit 14.072 kg nach Chlortetracyclin am zweithäufigsten eingesetzt. In seinem Wirkungsspektrum ist Tetracyclin weitgehend identisch mit Oxytetracyclin und wird u. a. gegen bakteriell bedingte Erkrankungen des Respirations- und Gastrointestinaltraktes beim Schwein eingesetzt (SATTELBERGER ET AL. 2005).

6.2.1.4.2 Metabolismus

Tetracyclin wird sowohl im menschlichen als auch im tierischen Körper nur gering metabolisiert und schnell über Urin und Fäzes wieder ausgeschieden, und zwar zu 80 - 90 % beim Menschen (KUHNE ET AL. 2000, zit. in JJEMBA 2002) bzw. bis zu 72 % beim Schwein (WINCKLER & GRAFE 2001).

6.2.1.4.3 Vorkommen

Nachgewiesen wurden Tetracyclinrückstände sowohl in Kläranlagenzu- und -abläufen (bis zu 0,45 µg/l; YANG & CARLSON 2004, GÖBEL 2004, FÄRBER ET AL. 2004), in Oberflächengewässern (bis zu 0,14 µg/l; YANG & CARLSON 2004, KOLPIN ET AL. 2004), vor allem aber regelmäßig und z. T. in erheblichen Konzentrationen von bis zu 66.000 µg/l in Wirtschaftsdüngern (GRAFE 2000, zit. in KUES ET AL. 2004) und Böden landwirtschaftlicher Nutzflächen, die mit entsprechend belasteten Wirtschaftsdüngern beaufschlagt wurden (bis zu 199 µg/kg TS Boden; HAMSCHER ET AL. 2002). Erstmals konnte Tetracyclin auch in oberflächennahen Grundwasserproben in Konzentrationen von max. 0,13 µg/l nachgewiesen werden (HAMSCHER ET AL. 2005). In Trinkwasserproben wurden bisher keine Tetracyclinrückstände gefunden.

6.2.1.4.4 Umweltverhalten

Zum Verhalten von Tetracyclin in Gewässern liegen nur wenige Daten vor. Ebenso wie Chlortetracyclin klassifizierten ALEXY ET AL. (2004a) in ihren Untersuchungen auch Tetracyclin als biologisch nicht leicht abbaubar und nehmen ein entsprechendes Verhalten auch in Oberflächengewässern an. Allerdings erfolgt ein abiotischer, photochemischer Abbau. SANDERSON ET AL. (2005) ermittelten unter semi-natürlichen Freilandbedingungen in der wässrigen Phase Halbwertszeiten von 1 - 4 Tagen.

Untersuchungen von WINCKLER & GRAFE (2000) sowie KUES ET AL. (2004) charakterisieren Tetracyclin als insgesamt sehr stabil und geben Halbwertszeiten in Böden von < 38-63 d

an. Hohe K_F - und K_{OC} -Werte weisen auf die starke Sorptionsneigung von Tetracyclin an die Bodenmatrix hin (BOXALL ET AL. 2004, KUES ET AL. 2002, SATTELBERGER ET AL. 2005). Untersuchungen von HAMSCHER ET AL. (2002) zum Verhalten von Tetracyclin und Chlortetracyclin in Böden konnten über einen Zeitraum von 5 - 6 Monaten keinen nennenswerten Abbau dieser Stoffe in Böden feststellen, zudem ergaben sich Hinweise auf ihre Akkumulation bei wiederholter Ausbringung kontaminierter Gülle. Unter dieser über einen Zeitraum von 3 Jahren mit mehr als 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Boden kontaminierten Fläche wurde in 2003/2004 auch erstmals Tetracyclin im oberflächennahen Grundwasser nachgewiesen (max. 0,13 $\mu\text{g}/\text{l}$; HAMSCHER ET AL. 2005).

6.2.1.4.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

BOXALL ET AL. (2004) tragen eine Reihe von Testergebnissen zu aquatischen Mikroorganismen zusammen. So liegt die EC_{50} für *M. aeruginosa* bei 0,09 mg/l, für *Nitzschia closterium* bei 16 mg/l und für *Vibrio fischeri* bei 0,0251 mg/l. Sehr unterschiedlich sind auch die Angaben zur Wirkung von Tetracyclin auf Klärschlamm Bakterien; die Angaben reichen hier von 0,08 bis 100 mg/l.

Literaturangaben zur Wirkung auf Bodenbakterien liegen nicht vor.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

L. gibba zeigt erste Effekte bei 194 bis 230 $\mu\text{g}/\text{l}$ (BRAIN ET AL. 2004).

Wirkungen auf Wirbellose

Zu Wirbellosen liegen kaum Daten vor. Lediglich WOLLENBERGER ET AL. (2000) geben eine EC_{50} von 40,3 bis 49,8 mg/l für *D. magna* an.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Zu Wirkungen von Tetracyclin auf Wirbeltiere liegen derzeit keine Literaturdaten vor.

6.2.1.4.6 Fazit und Forschungsbedarf

Tetracyclin ist sowohl aufgrund seiner hohen Einsatzmengen, seiner Persistenz in Böden und Gewässern sowie seiner regelmäßigen Befunde insbesondere in Böden und Wirtschaftsdüngern, vereinzelt in Kläranlagenzu- und -abläufen und Oberflächengewässern und erstmals auch im Grundwasser als umweltrelevant einzustufen. Bei bisher nachgewiesenen maximalen Tetracyclin-Konzentrationen von 0,13 $\mu\text{g}/\text{l}$ bzw. 0,14 $\mu\text{g}/\text{l}$ in Grund- bzw. Oberflächengewässern, minimalen Hemmkonzentrationen für aquatische Mikroorganismen von 25 $\mu\text{g}/\text{l}$ (*Vibrio fischeri*) oder für Makrophyten (*L. gibba*) von 194 $\mu\text{g}/\text{l}$ und einem Unsicherheitsfaktor von 100 ergibt sich ein Risikoquotient von deutlich < 1 . Auch für *Daphnia magna* ($EC_{50} = 40,3$ mg/l) ergibt sich bei diesen MEC_{max} in Grund- bzw. Oberflächenge-

wässern ein Risikoquotient < 1 . Auf der Grundlage dieser Daten ist Tetracyclin als ökotoxikologisch nicht relevant einzustufen. Jedoch führten von WINCKLER & GRAFE (2000) berechnete PEC-Werte für Gülle und Böden zu dem Ergebnis, dass die für Böden und Wirtschaftsdünger geschätzten Konzentrationen (bei vollständiger Verfügbarkeit) im Bereich der minimalen Hemmkonzentration von pathogenen Mikroorganismen liegen (FORTH ET AL. 1996, zit. in HAMSCHE ET AL. 2005), so dass sich hieraus Hinweise auf eine ökologische Relevanz von Tetracyclin ergeben.

BRADEL ET AL. (2000, zit. in JJEMBA, 2001; siehe auch Kap. 5.4) berichten von phytotoxischen Tetracyclin-Konzentrationen ab einer Größenordnung von 400 ppm in Böden bzw. Nährlösung. Diese Konzentrationen liegen weit oberhalb der im Freiland gemessenen Konzentrationen.

Da Tetracyclin in Grundwasserproben nachgewiesen wurde, sind weitere Daten zum Vorkommen und Verhalten in Böden, insbesondere zum Abbau in Böden sowie zum Transfer Boden-Pflanze erforderlich. Darüber hinaus fehlen Daten über Wirkungen auf Bodenlebensgemeinschaften sowie auf höhere Wirbeltiere (Tests zur Ermittlung der akuten und chronischen Toxizität). In BLAC (2003) wird weiterhin darauf hingewiesen, dass noch nicht geprüft wurde, ob bakteriostatisch wirkende Antibiotika durch selektive Hemmung einzelner Organismengruppen Wirkungen auf die Zusammensetzung von Bodenorganismengemeinschaften haben.

6.2.2 Wirkstoffgruppe Sulfonamide

6.2.2.1 Sulfonamide gesamt

6.2.2.1.1 Charakterisierung

Sulfonamide sind die am längsten bekannte Gruppe der Antibiotika und wurden noch vor dem Penicillin entdeckt. Sie sind bakteriostatische Breitbandantibiotika, die meist in Kombination mit dem synergistisch wirkenden Trimethoprim eingesetzt werden, u. a. um andernfalls schnell entstehende Resistenzen zu vermeiden und werden sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin bei Atemwegs-, Magen-Darm- und Harnwegserkrankungen verwendet. Bei Geflügel wurden Sulfonamide über lange Zeit zur Bekämpfung von Kokzidien verwendet. In der Veterinärmedizin waren Sulfonamide im Jahr 1997 EU-weit die am fünfthäufigsten eingesetzte Gruppe von Antibiotika (FEDESA 1998 zit. nach UNGEMACH 1999), in Großbritannien (2000) und Dänemark (1997) lagen sie an zweiter Stelle (verschied. Autoren, zit. in THIELE-BRUHN, 2003b). In den Untersuchungen von WINCKLER & GRAFE (2000) lag ihr Anteil in den 6 Landkreisen der Weser-Ems-Region an der gesamten über tierärztliche Herstellungsaufträge und Verschreibungen abgesetzten Menge von Veterinärarzneimittel mit 14.430 kg bei ca. 19 % (inkl. des Synergisten Trimethoprim).

6.2.2.1.2 Metabolismus

ZULLEI-SEIBERT (2001a) zitiert Literaturangaben, nach denen Sulfonamide zu ca. 50 % über den Hauptausscheidungsweg Harn den Tierkörper wieder verlassen, davon zu ca. 50 %

als reversibler Metabolit, d. h. als Metabolit, der wieder in die ursprüngliche Wirksubstanz umgewandelt werden kann. Nach Angaben von BÖHM (1996) werden in Abhängigkeit der Resorbierbarkeit des jeweiligen Sulfonamids bis zu 90 % mit Harn und/oder Fäzes wieder ausgeschieden.

6.2.2.1.3 Vorkommen

Rückstände von Sulfonamiden wurden sowohl in Kläranlagenzu- und abläufen (max. 0,68 µg/l) als auch Oberflächengewässern nachgewiesen (max. 0,22 µg/l) (YANG & CARLSON 2004, FÄRBER ET AL. 2001, ALEXY & KÜMMERER 2005a). Regelmäßig sind Sulfonamid-Rückstände in Wirtschaftsdüngern in Konzentrationen von bis zu 40.000 µg/kg FS nachzuweisen (z. B. HAMSCHER ET AL. 2004, KUES ET AL. 2004, WINCKLER ET AL. 2004) sowie in landwirtschaftlich genutzten Böden, auf die entsprechend kontaminierte Wirtschaftsdünger aufgebracht wurden in Konzentrationen von z. T. > 100 µg/kg TS (z. B. HÖPER ET AL. 2003, KUES ET AL. 2004) (siehe auch Anhang 11 und 19). HÖPER ET AL. (2002a) konnten hingegen Sulfonamide in Ackerböden mit regelmäßiger Gülledüngung nur im unteren µg/kg-Bereich nachweisen. Darüber hinaus wurden Sulfonamide auch bereits in Grundwasserproben von max. 0,47 µg/l gefunden (ALEXY & KÜMMERER 2005a, HIRSCH ET AL. 1999)

6.2.2.1.4 Umweltverhalten

Insgesamt liegen zum Umweltverhalten von Sulfonamiden nur wenige Informationen in der Literatur vor. Der Sulfonamid-Wirkstoff Sulfamethoxazol wird von RICHARDSON & BROWN (1985, zit. in JJEMBA 2002) als nicht biologisch abbaubar beschrieben. Gleiches gilt für den Wirkstoff Sulfadimethoxin. BOXALL ET AL. (2004) zitieren Literaturangaben, nach denen für Sulfadimethoxin im Wasser ein photochemischer Abbau von 18 % in 21 Tagen festgestellt wurde sowie ein Abbau von 20 % nach 180 Tagen in marinen Sedimenten. Mit dem Closed Bottle Test (OECD 301 D) war auch nach 40 Tagen noch kein Abbau festzustellen. Im Vergleich zu anderen Antibiotika (z. B. Oxytetracyclin) werden die Wirkstoffe Sulfadiazin und Sulfadimethoxin weniger gut photochemisch abgebaut und der Wirkstoff Trimethoprim überhaupt nicht (LUNESTAD ET AL. 1995, zit. in ALEXY ET AL. 2004a). Insgesamt schwanken die Angaben zur Persistenz von Sulfonamiden im Wasser von mäßig persistent bis sehr persistent (BOXALL ET AL. 2002). Sulfonamide weisen niedrige Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten von $\log K_{OW}$ -0,1 bis -1,7 sowie niedrige Adsorptionskoeffizienten auf (K_D 0,6 - 4,9; zusammengestellt von TOLLS 2001) und sind polare Verbindungen mit mäßiger Wasserlöslichkeit (7,5 - 1500 mg/l; THIELE-BRUHN 2003b). Sulfonamide werden an die organische Substanz in Böden vergleichsweise schwach gebunden und leicht wieder desorbiert, so dass auf diesem Wege unveränderte Sulfonamid-Moleküle auch wieder freigesetzt werden (THIELE-BRUHN ET AL. 2004). Es liegen nur relativ wenig Angaben zur Persistenz von Sulfonamiden in Böden und Wirtschaftsdüngern vor und diese sind z. T. widersprüchlich. Für Wirtschaftsdünger geben HALLING-SØRENSEN ET AL. (2001) Halbwertszeiten von 30 Tagen an (bei 10 °C und pH 8) und weisen darauf hin, dass andere Angaben in der Literatur sich häufig auf andere Matrixbedingungen beziehen. Die niedrigen K_D - bzw. K_{OC} -Werte der Sulfonamide weisen auf ein geringes Sorptionspotenzial und damit eine hohe Mobilität hin. Andererseits deuten SAMUELSEN ET AL. 1994 (zit. in THIELE-

BRUHN 2003b) an, dass der praktisch nicht vorhandene Abbau von Sulfonamiden in marinen Sedimenten über einen Zeitraum von 180 Tagen möglicherweise zurückzuführen ist auf die Bindung an Oberflächen oder Poren der Sedimente. Die Angaben zu den Halbwertszeiten von Sulfonamid-Wirkstoffen in Böden bzw. Sedimenten bzw. den Abbauraten schwanken zwischen < 10 - 17 d in Tonböden (KUES ET AL. 2004) und 0,2 - 0,3 % in 64 Tagen (LANGHAMMER ET AL. 1990 zit. in THIELE-BRUHN 2003b). THIELE-BRUHN ET AL. (2004) schliessen aufgrund eigener Untersuchungen, dass durch die Erhöhung organisch-mineralischer Oberflächen in Böden die Immobilität von Sulfonamiden gesteigert werden kann und sich damit das Risiko ihrer Verlagerung Richtung Grundwasser reduziert. Nach INGERSLEV & HALLING-SÖRENSEN (2000, zit. in THIELE-BRUHN 2003b) wird die Abbaugeschwindigkeit von Sulfonamiden deutlich beschleunigt, wenn die abbauenden Mikroorganismen sich dem Substrat (z. B. durch wiederholte Zufuhr) anpassen können.

6.2.2.1.5 Umweltwirkungen

Angaben zu den ökotoxikologischen Daten bzw. zu den Umweltwirkungen dieser Wirkstoffgruppe beziehen sich in der Literatur im Wesentlichen auf Einzelwirkstoffe und werden daher unter den entsprechenden Folgekapiteln behandelt.

6.2.2.1.6 Fazit und Forschungsbedarf

Insgesamt sind die Sulfonamide somit als Wirkstoffgruppe, insbesondere aber hinsichtlich ihrer beiden mengenmäßig dominierenden Vertreter Sulfadimidin und Sulfadiazin, der Größenordnung der eingesetzten Wirkstoffmenge, ihrer häufigen Befunde (insbesondere in Wirtschaftsdüngern und Böden) sowie ihrer vermutlich relativ hohen Mobilität als umweltrelevant zu bezeichnen. Es besteht jedoch noch erheblicher Forschungsbedarf zum Umweltverhalten und zu den Umweltwirkungen dieser Wirkstoffgruppe.

6.2.2.2 Sulfadimidin (Sulfamethazin)

6.2.2.2.1 Charakterisierung

Sulfadimidin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Sulfonamide. Es kommt zwar auch noch in der Humanmedizin zum Einsatz, wird aber im Wesentlichen in der Veterinärmedizin angewendet (GÖBEL 2004) und zwar bei bakteriell bedingten Primär- und Sekundärinfektionen sowie gegen Kokzidien u. a. bei Schweinen, Kälbern, Geflügel (SATTELBERGER ET AL. 2005). In den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) in 6 Landkreisen der Weser-Ems-Region war es mit 5.863 kg das am fünfthäufigsten eingesetzte Antibiotikum und wurde hier sowohl in der Schweine- als auch Rinderproduktion eingesetzt.

6.2.2.2 Metabolismus

Vom Schwein wird der Wirkstoff Sulfadimidin zu 46 % über die Niere, in geringerem Maße auch über die Galle ausgeschieden (SATTELBERGER ET AL. 2005). Der Mensch scheidet Sulfadimidin nach GÖBEL (2004) zu ca. 10 % unverändert über den Urin aus.

6.2.2.3 Vorkommen

In der Literatur liegen Angaben zu Sulfadimidin-Befunden sowohl in Kläranlagenzu- und -abläufen (max. 0,64 µg/l; YANG & CARLSON 2004, FÄRBER ET AL. 2001, GÖBEL 2004) als auch Oberflächenwässern vor (max. 0,22 µg/l; YANG & CARLSON 2004, FÄRBER ET AL. 2001). In Wirtschaftsdüngern (insbesondere Schweinegülle) wurden Sulfadimidin-Konzentrationen von bis zu 167.000 µg/kg FS nachgewiesen (u. a. HAMSCHE ET AL. 2004, KUES ET AL. 2004, WINCKLER ET AL. 2004), deren Aufbringung auf landwirtschaftliche Nutzflächen auch hier zu Gehalten in Höhe von bis zu 15 µg/kg Boden führte (HÖPER ET AL. 2002a, KUES ET AL. 2004). HIRSCH ET AL. (1999) fanden Rückstände von Sulfadimidin auch in zwei Grundwasserproben unter intensiv landwirtschaftlich genutzten Flächen in Konzentrationen von 0,08 bzw. 0,16 µg/l. Eine wenige Wochen später durchgeführte Wiederholungsuntersuchung konnte diese Werte jedoch nicht reproduzieren. HÖPER ET AL. (2003) fanden in eigenen Untersuchungen wiederholt bis zu 0,12 µg/l Sulfadimidin in oberflächennahen Grundwasserproben unter landwirtschaftlichen Nutzflächen und interpretieren dies als ersten Beweis des Verlagerungspotenzials von Sulfadimidin ins Grundwasser unter Feldbedingungen.

6.2.2.4 Umweltverhalten

Die Wasserlöslichkeit von Sulfadimidin wird von SATTELBERGER ET AL. (2005) mit 1,5 g/l angegeben, die sich jedoch mit steigendem pH-Wert erhöht. Nähere Angaben zu dieser pH-abhängigen Wasserlöslichkeit liegen von SATTELBERGER ET AL. (2005) nicht vor.

Untersuchungen zum Verhalten von Sulfadimidin in Böden (LANGHAMMER & BÜNING-PFAUE 1989, LANGHAMMER ET AL. 1990, zit. in HAMSCHE ET AL. 2005) zeigten, dass die Substanz in Böden (abhängig vom pH-Wert und organischen Kohlenstoffgehalt) zum überwiegenden Teil adsorbiert wird und wahrscheinlich biologisch nicht mehr aktiv ist ("bound residues"). Einträge von Sulfadimidin aus hochbelasteter Gülle (40 mg/l) in Böden konnten in diesen Modellversuchen nicht nachgewiesen werden. TOLLS (2001) geht hingegen bei den geringen K_D -Werten von Sulfadimidin (< 5 l/kg) von einer geringen Sorptionsneigung an Bodenpartikel und einer mittleren bis hohen Mobilität aus.

HÖPER ET AL. (2003) schließen aus eigenen Untersuchungen, dass Sulfadimidin in Böden deutlich schneller abbaubar ist als Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline. KUES ET AL. (2004) berichten von durch Feldversuche ermittelte Halbwertszeiten für Sulfadimidin (in Tonböden) von 10 Tagen. KUES ET AL. (2004) konnten Sulfadimidin trotz niedriger Konzentration von 1 µg/kg Boden in geringen Konzentrationen von < 0,1 µg/l auch wiederholt im Porenwasser nachweisen, wodurch die Befunde von HÖPER ET AL. (2003) zum Risikopotenzial der Verlagerung von Sulfadimidin in Richtung Grundwasser bestätigt werden.

6.2.2.2.5 Umweltwirkungen

Zur Wirkung von Sulfadimidin liegen nur wenige Daten vor. Lediglich die Wasserlinse *L. gibba* wurde im Hinblick auf ihre Empfindlichkeit gegenüber dieser Substanz untersucht. Die EC_{50} liegt bei über 1.000 $\mu\text{g/l}$ und die EC_{10} bei 381 bis 1.000 $\mu\text{g/l}$ (BRAIN ET AL. 2004).

6.2.2.2.6 Fazit und Forschungsbedarf

Insgesamt wird Sulfadimidin somit als gut wasserlöslich beschrieben und als (in Böden) deutlich schneller abbaubar als Tetracycline. Die Angaben zu den Sorptionseigenschaften an Bodenpartikel und organische Substanz sind widersprüchlich. **Sulfadimidin ist auf Grund der vergleichsweise hohen Einsatzmengen, der regelmäßigen Befunde (insbesondere in Wirtschaftsdüngern und Böden, aber auch in Kläranlagenzu- und -abläufen sowie in Oberflächengewässern), vor allem aber auch wegen vereinzelter Befunde in Grundwasserproben als umweltrelevant zu bezeichnen.**

Die Informationen zur ökotoxikologischen Relevanz sind gering. Bei maximalen bisher in Oberflächengewässern gemessenen Konzentrationen von 0,22 $\mu\text{g/l}$, einem minimalen EC_{10} -Wert für *L. gibba* von 381 $\mu\text{g/l}$ und einem Unsicherheitsfaktor von 100 ergibt sich ein Risikoquotient aus MEC/PNEC von deutlich < 1 (0,05). **Eine Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von Sulfadimidin kann aufgrund der schlechten Datenlage nicht vorgenommen werden.**

Zur umfassenden Bewertung der Umweltsrelevanz sind weitere Daten zum Vorkommen und Verhalten in Böden, insbesondere zum Abbau in Böden sowie zum Transfer Boden-Pflanze erforderlich. Darüber hinaus fehlen Daten aus Tests zur Ermittlung der akuten und chronischen Toxizität.

6.2.2.3 Sulfadiazin

6.2.2.3.1 Charakterisierung

Sulfadiazin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Sulfonamide. Nach SATTELBERGER ET AL. (2005) wird es u. a. (meist in Kombination mit dem Wirkstoff Trimethoprim) bei Ferkeln zur Behandlung von bakteriell bedingten Durchfallerkrankungen sowie Infektionen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes eingesetzt. In den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) war es mit 6.218 kg der mengenmäßig am dritthäufigsten eingesetzte Veterinärarzneimittelwirkstoff (6 Landkreise der Weser-Ems-Region; ca. 9 % der eingesetzten Antibiotika-Menge).

6.2.2.3.2 Metabolismus

Aus dem Tierkörper werden ca. 50 % der verabreichten Wirkstoffmenge unverändert über den Harn ausgeschieden (SATTELBERGER ET AL. 2005). Die Exkretionsrate von unveränderter

Wirksubstanz inkl. der Metaboliten liegt sowohl bei Schweinen als auch Rindern bei 90 % (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2001).

6.2.2.3.3 Vorkommen

Befunde von Sulfadiazin-Rückständen in Kläranlagenabläufen (max. 0,019 µg/l; GÖEBEL 2004), insbesondere aber in Wirtschaftsdüngern und landwirtschaftlich genutzten Böden werden in der Literatur berichtet. In Wirtschaftsdüngern (u. a. aus der Hühner- und Putenhaltung) wurden Konzentrationen von häufig > 10.000 µg/kg (TS) gemessen (WINCKLER ET AL. 2004, KUES ET AL. 2004, SATTELBERGER ET AL. 2005).

Während HÖPER ET AL. (2003) in Böden Konzentrationen von generell < 1 µg/kg nachwies, wurden nach DANISH EPA (2000) auch Maximalkonzentrationen von ca. 9.500 µg/kg in Oberböden unmittelbar nach der Ausbringung von Wirtschaftsdüngern aus der Schweinemast festgestellt.

6.2.2.3.4 Umweltverhalten

Die Wasserlöslichkeit von Sulfadiazin, die sich nach SATTELBERGER ET AL. (2005) mit zunehmendem pH-Wert erhöht, wird mit 0,08 - 1,3 g/l angegeben. Hinsichtlich ihres Abbaus im Wasser werden Sulfonamide von BOXALL ET AL. (2002) als mäßig persistent bis persistent beschrieben, genauere Informationen liegen in der Literatur jedoch nicht vor. Auch der photochemische Abbau ist geringer als z. B. bei den Tetracyclinen (LUNESTAD ET AL. 1995, zit. in ALEXY ET AL. 2004a).

KUES ET AL. (2004) berichten von durch Feldversuche ermittelte Halbwertszeit für Sulfadiazin (in Tonböden) von 17 Tagen. Obwohl diese in den Untersuchungen höher war als, für das ebenfalls untersuchte Sulfadimidin, schließen die Autoren aus den Ergebnissen weiterer Untersuchungen, dass Sulfadiazin in der Umwelt schneller als Sulfadimidin abgebaut wird, da es trotz positiver Befunde in Gülle nach deren Ausbringung im Gegensatz zu Sulfadimidin nicht im Boden und Bodenwasser nachweisbar war. Auch HÖPER ET AL. (2003) schließen aus eigenen Untersuchungen, dass Sulfadiazin in Böden schneller abgebaut wird als Sulfadimidin.

In Wirtschaftsdüngern ermittelten KREUZIG & HÖLTGE (2005) Halbwertszeiten von 15 Tagen, schränken die daraus zunächst abzuleitende Aussage eines schnellen Abbaus aber durch die Beobachtung ein, dass bis zu 56 % des ¹⁴C-markierten Sulfadiazins nach Extraktion als nicht extrahierbare Rückstände in der Gülle verblieben. In Böden wurde grundsätzlich mit 3 Tagen Halbwertszeit ein noch schnellerer Abbau festgestellt, aber auch hier mit der Einschränkung, dass nach 7 Tagen mehr als 75 % der ausgebrachten Radioaktivität als nicht extrahierbare Rückstände gebunden waren. Durch Mineralisation wurden nur geringe Mengen von ¹⁴C-CO₂ freigesetzt, was wiederum auf die Persistenz von Sulfadiazin hinweist. Hinsichtlich des Risikos einer Verlagerung von Sulfadiazin in Richtung Grundwasser, kommen KREUZIG & HÖLTGE (2005) zu der Einschätzung, dass diese nur gegeben ist, wenn der Ausbringung kontaminierter Wirtschaftsdünger starke Niederschläge folgen. Abschließend halten die Autoren fest, dass die Ergebnisse ihrer Untersuchungen nicht klären konnten, ob

die schnelle Bildung nicht extrahierbarer Rückstände im Sinne einer Dekontamination oder Persistenz zu interpretieren ist, da letzteres ggf. auch zu einer Wiederfreisetzung aus den nicht extrahierbaren Rückständen führen kann.

6.2.2.3.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Es liegen einige Angaben zur Wirkung auf Klärschlambakterien vor. THIELE-BRUHN (2003) gibt eine EC_{50} von 15,9 bis 16,8 mg/l an. *M. aeruginosa* hingegen zeigt bereits bei 135 µg/l deutliche Reaktionen.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Zu Wirkungen von Sulfadiazin auf Algen und höhere Pflanzen liegen keine Daten vor.

Wirkungen auf Wirbellose

Es liegt von WOLLENBERGER ET AL. (2000) ein Testergebnis für *D. magna* vor. Die Tiere zeigen bei Konzentrationen von 12,2 bis 15,3 mg/l deutliche Effekte.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Zu Wirkungen von Sulfadiazin auf Wirbeltiere liegen derzeit keine Literaturdaten vor.

6.2.2.3.6 Fazit und Forschungsbedarf

Eine abschließende Einschätzung des Sulfadiazins hinsichtlich seiner Umweltrelevanz ist nicht möglich. Befunde in Grund- und Oberflächengewässern sind nicht bekannt, allerdings wurden geringe Konzentrationen (0,019 µg/l) in Kläranlagenabläufen nachgewiesen. In Wirtschaftsdüngern (u. a. aus der Hühner- und Putenhaltung) wurden zwar Konzentrationen von > 10.000 µg/kg (TS) ermittelt, die Angaben zu den aus der Ausbringung von belasteten Wirtschaftsdüngern resultierenden Konzentrationen in Böden sind jedoch widersprüchlich (von < 1 µg/kg (HÖPER ET AL. 2003) - ca. 9.500 µg/kg (DANISH EPA 2000)). Daher sind weitere Untersuchungen zum Vorkommen in der Umwelt erforderlich. Verdichtet werden sollten weiterhin die Daten zur Sorption und zum Abbauverhalten von Sulfadiazin in Böden. Unklar ist insbesondere die Frage nach einer potenziellen Remobilisierung aus den großenteils als nicht extrahierbare Rückstände festgelegten Wirkstoffen.

Hinsichtlich der ökotoxikologischen Wirkungen liegen nur wenige Daten vor. Maximale in Kläranlagenabläufen gemessene Konzentrationen von 0,019 µg/l, EC_{50} -Werte für Klärschlambakterien von minimal 15,9 mg/l und ein Unsicherheitsfaktor von 100 ergeben ein MEC/PNEC-Verhältnis von weit unterhalb 1. Setzt man den selben MEC-Wert in Beziehung zum EC_{50} -Wert für *M. aeruginosa* (135 µg/l) ergibt sich auch hier (bei einem Unsicherheitsfaktor von 100) ein Risikoquotient von deutlich < 1 (0,01). Gleiches gilt für ökotoxikologische Tests mit *Daphnia magna*. Weitere Informationen zu Wirkungen von Sulfadiazin auf

Algen, Wirbeltiere aber auch Bodenmikroorganismen-Gemeinschaften liegen nicht vor. Nachgewiesen wurde sowohl die Aufnahme von Sulfadiazin durch höhere Pflanzen als auch daraus resultierende phytotoxische Effekte, allerdings bei Konzentrationen, die im Feld in der Regel nicht erreicht werden. **Letztlich kann aufgrund der schlechten Datenlage keine Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von Sulfadiazin vorgenommen werden.** Daher sind weitere Daten erforderlich insbesondere zu akuten und chronischen Wirkungen von Sulfadiazin sowie zum Transfer Boden-Pflanze.

6.2.2.4 Trimethoprim

Der Wirkstoff Trimethoprim wurde bereits im Kapitel 6.1.9 bei den Humanarzneimitteln behandelt. Im Folgenden werden daher nur noch einige ergänzenden Angaben zur Verwendung dieses Wirkstoffes in der Tiermedizin aufgeführt.

6.2.2.4.1 Charakterisierung

Trimethoprim wird als Antibiotikum in der Veterinärmedizin wegen seiner synergistischen Wirkung immer in Kombination mit Sulfonamiden eingesetzt. Es dient der Therapie bzw. Prophylaxe von Infektionen des Respirations-, Verdauungs- und des Urogenitaltraktes bei Kälbern, Schweinen und Geflügel (SATTELBERGER ET AL. 2005). KÜMMERER (2003) benennt darüber hinaus auch Aquakulturen als Einsatzgebiet.

Die Exkretionsrate von Trimethoprim über Urin bei Schweinen und Rindern (Ausgangswirkstoff inkl. Metaboliten) liegt bei 65 % (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2001).

In den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) lag der (erfasste) Trimethoprim-Einsatz in 1997 in den betrachteten sechs Landkreisen der Weser-Ems-Region bei 1.264 kg (ca. 2 % der erfassten Antibiotika).

6.2.2.4.2 Vorkommen

Siehe Kapitel 6.1.9.

6.2.2.4.3 Umweltverhalten

Siehe Kapitel 6.1.9.

6.2.2.4.4 Fazit und Bewertung

Siehe Kapitel 6.1.9.

6.2.3 Wirkstoffgruppe Aminoglycoside

6.2.3.1 Charakterisierung

Die Aminoglycoside sind eine Gruppe von Antibiotika, zu denen u. a. die Wirkstoffe Neomycin, Gentamicin, Spectinomycin und Apramycin gehören. Aminoglycoside haben seit der Isolierung des Wirkstoffes Streptomycin eine wichtige Rolle bei der Infektionsbekämpfung, insbesondere durch gramnegative Erreger bekommen. Ihre Bedeutung in der Humanmedizin ist in den vergangenen Jahren allerdings zurückgegangen (GRUDZINKSI 2006).

In den Erhebungen von WINCKLER & GRAFE (2000) in 6 Landkreisen der Weser-Ems-Region lag der mengenmäßige Absatz dieser Wirkstoffgruppe (nur für die drei Wirkstoffe Neomycin, Spectinomycin und Apramycin) mit 7.080 kg (= ca. 10 % der erfassten Antibiotika) nach den Tetracyclinen und Sulfonamiden an dritter Stelle. Laut den Untersuchungen von RASSOW & SCHAPER (1996) zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in der Region Weser-Ems kamen Aminoglycoside (Apramycin, Neomycin) insbesondere bei Geflügel zum Einsatz.

Seit den 50er Jahren wird bzw. wurde u. a. das Aminoglycosid Streptomycin auch als Pflanzenschutzmittel bei der Produktion von Obst, Gemüse und Zierpflanzen eingesetzt.

6.2.3.2 Metabolismus

Der Metabolismus von Aminoglycosiden im Tierkörper wird von BOXALL ET AL. (2004) mit einer weiten Spannweite von < 20 % bis > 80 % angegeben. Nach KROKER (1983) werden bei parenteraler Verabreichung bis zu 70 % der applizierten Dosis wieder in wirksamer Form über den Harn ausgeschieden (in Konzentrationen von bis zu 0,2 g/l), während die Konzentrationen bei oraler Verabreichung im Fäzes mit 1 g/kg noch höher liegen können. Nach MATHES (1997) wird injiziertes Gentamicin innerhalb von 48 Stunden zu 80 - 90 % mit dem Harn in unveränderter Form wieder ausgeschieden.

6.2.3.3 Vorkommen

Angaben zum Vorkommen von Aminoglycosiden (bezogen auf die gesamte Wirkstoffgruppe) in der Umwelt liegen in der Literatur praktisch nicht vor, lediglich aus den USA werden Konzentrationen in Oberflächengewässern von max. 0,17 µg/l berichtet (KOLPIN ET AL. 2002). In Modellrechnungen verschiedener Szenarien mit Worst-case-Ansatz (Freilandhaltung medikamentierter Rinder bzw. Schweine; Medikamentation von Schweinen und Rindern in verschiedenen Varianten während der Stallhaltung, anschließend Gülleausbringung) errechnen sich für die Aminoglycosid-Wirkstoffe Dihydrostreptomycin und Streptomycin PEC-Konzentrationen in Böden in einer Größenordnung von 0,7 - 880 µg/kg. (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2001).

6.2.3.4 Umweltverhalten

Insgesamt liegen in der Literatur relativ wenige Informationen zum Umweltverhalten der Aminoglycoside vor.

Die Halbwertszeit für Aminoglycoside in Gülle liegt bei 30 Tagen (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2003). GAVALCHIN & KATZ (1994) konnten hingegen nach 30 Tagen noch keinen Abbau des Aminoglycosids Streptomycin in Gülle feststellen. Nach MATHES (1997) können in Gülle noch nach 7 Wochen 65 % der ursprünglich vorhandenen Gentamicin-Menge nachgewiesen werden. Aminoglycoside sind lichtempfindlich und können photochemisch abgebaut werden (THIELE-BRUHN 2003b). Die Wasserlöslichkeit von Aminoglycosiden wird von THIELE-BRUHN (2003b) mit 10 - 500 g/l angegeben und auch die niedrigen log K_{OW} -Werte (-8,1 bis -0,8) weisen auf eine hohe Präferenz dieser Verbindungen zur wässrigen Phase hin. Andererseits werden Aminoglycoside stark von Tonmineralen adsorbiert, und zwar stärker von aufweitbaren 3-Schicht-Tonmineralen als von Kaolinen und Illiten und von diesen praktisch nicht mehr desorbiert (THIELE-BRUHN, 2003b). So konnten GAVALCHIN & KATZ (1994) das Aminoglycosid Streptomycin in bei 4°C, 20°C oder 30°C inkubierten Boden-Fäzes-Mischungen (5,6 mg Streptomycin/kg Boden) in keiner Untersuchungsvariante nachweisen und schlossen auf eine vollständige Adsorption durch Tonmineralen.

Hinsichtlich der biologischen Abbaubarkeit ist mindestens der Aminoglycosid-Wirkstoff Gentamicin-Sulfat als nicht leicht biologisch abbaubar zu bezeichnen (ALEXY ET AL. 2004a). Auch Streptomycin wird hinsichtlich seiner Biodegradibilität als persistent eingestuft (JJEMBA 2002).

6.2.3.5 Umweltwirkungen

Es liegt eine Reihe von Angaben zur Ökotoxizität von Einzelwirkstoffen aus der Gruppe der Aminoglycoside vor.

Wirkungen auf Mikroorganismen

KÜMMERER ET AL. (2004) geben für Klärschlamm-Bakterien und den Wirkstoff Gentamicin eine EC_{50} -Konzentration von 10 - 100 mg/l an. TIXIER ET AL. (2003) erwähnen weiterhin eine toxische Wirkung gegen Salmonellen und Coli-Bakterien. RÖMBKE ET AL. (1996) geben für die Wirkung von Streptomycin auf Klärschlamm-Bakterien einen EC_{50} -Wert von 420 - 610 µg/l an.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

Für die Wirkstoffe Neomycin bzw. Streptomycin wird eine EC_{10} - bzw. EC_{50} Konzentration auf *L. gibba* von > 1 mg/l angegeben (BRAIN ET AL. 2004). Ein sehr geringer EC_{50} -Wert von lediglich 7 µg/l wird hingegen von BOXALL ET AL. (2004) für die Wirkungen von Streptomycin auf *M. aeruginosa* zitiert.

Wirkungen auf Wirbellose

Für den Wirkstoff Apramycin wird eine EC_{50} -Konzentration auf *D. magna* von 101,6 mg/l angegeben bzw. eine NOEC-Konzentration auf Regenwürmer von > 100 mg/kg (BOXALL ET AL. 2004). Für die Wirkung von Streptomycin auf *D. magna* zitieren BOXALL ET AL. (2004) einen EC_{50} -Wert von 487 mg/l.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Apramycin ist bei Konzentrationen über 300 mg/l für einige Fischarten toxisch, Neomycin bei 2.829 mg/l (BOXALL ET AL. 2004).

6.2.3.6 Fazit und Forschungsbedarf

Insgesamt ist somit die Datenlage zum Umweltverhalten von Arzneimittelwirkstoffen aus der Gruppe der Aminoglycoside in der Literatur relativ spärlich. **Aufgrund der vergleichsweise hohen Anwendungsmengen und den Hinweisen auf eine schlechte biologische Abbaubarkeit sowie auf eine hohe Wasserlöslichkeit mindestens einzelner Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden die Aminoglycoside aber mindestens vorläufig als umweltrelevant eingestuft.** Die vorliegenden Ergebnisse aus ökotoxikologischen Tests zeigen zunächst, dass die nachgewiesenen Effektkonzentrationen relativ hoch sind, da aber praktisch keine Informationen zu tatsächlich in der Umwelt gemessenen Aminoglycosid-Konzentrationen vorliegen, lässt sich abschließend die ökotoxikologische Relevanz dieser Tests nicht bewerten. Mindestens auf eine Gefährdung von Algen bzw. aquatischen Organismengemeinschaften deuten hingegen die geringen EC_{50} -Konzentrationen von 7 µg/l für den Wirkstoff Streptomycin hin.

Für eine abschließende Einstufung der ökotoxikologischen Umweltrelevanz der Aminoglycoside reichen die vorliegenden Daten jedoch nicht aus, insbesondere weil keine hinreichenden Daten zur tatsächlichen Verbreitung von Aminoglycosiden in der Umwelt vorliegen.

Sowohl bezüglich des Vorkommens und des Umweltverhaltens (Sorption, Abbau) als auch der Wirkungen von Aminoglycosiden besteht daher Forschungsbedarf.

6.2.4 Ivermectin

6.2.4.1 Charakterisierung

Ivermectin ist ein Antiparasitikum aus der Gruppe der Avermectine und kommt in der Veterinärmedizin (u. a. Wiederkäuer, Schweine, Pferde) gegen eine Vielzahl von Ekto- und Endoparasiten zum Einsatz. In den Erhebung von WINCKLER & GRAFE (2000) wurden 1997 in den 6 untersuchten Landkreisen der Weser-Ems-Region mit 5,5 kg Ivermectin nur eine vergleichsweise geringe Wirkstoffmenge über Herstellungsaufträge und Verschreibungen abgesetzt.

6.2.4.2 Metabolismus

RÖMBKE ET AL. (1996) zitieren verschiedene Autoren, nach denen Ivermectin bei Rindern und Schafen zu 50 - 70 % wieder unverändert ausgeschieden wird.

6.2.4.3 Vorkommen

Angaben zu Ivermectin-Befunden in Kläranlagenzu- und -abläufen, Oberflächengewässern und Grundwässern liegen nicht vor. Die im Dung von behandelten Tieren gemessenen Ivermectin-Konzentrationen schwanken je nach Anwendungsart und der seit der Anwendung verstrichenen Zeit zwischen 270 - 3.000 µg/kg (verschiedene Autoren, zit. in RÖMBKE ET AL. 1996). SOMMER ET AL. (1992) berichten von max. Konzentrationen im Dung von bis zu 9.000 µg/kg. HALLEY ET AL. (1989a) berechnen hingegen für im Stall gehaltene Schweine je nach Applikationsmethode unter worst-case-Bedingungen Werte von 0,035 - 0,35 µg/kg. Abschätzungen von RÖMBKE ET AL. (1996) zu unter worst-case-Bedingungen in Böden vorliegenden Gehalten ergaben Werte von 0,1 - 10 µg/kg. In Oberflächen- bzw. Zwischenabfluss wurden Konzentrationen von < 1,1 - 4,4 ng/l und im Boden 0,1 - 2 µg/kg gemessen (NESSET ET AL. 1989, zit. nach BOXALL ET AL. 2004)

6.2.4.4 Umweltverhalten

Ivermectin ist schlecht wasserlöslich und sorbiert stark an Boden- und Sedimentbestandteile (RÖMBKE ET AL. 1996). LÖFFLER ET AL. (2005) stellten in ihren Untersuchungen eine schnelle Verfrachtung von Ivermectin aus der Wasserphase ins Sediment fest. Die schnelle und umfangreiche Sorption ans Sediment wird insbesondere den lipophilen Eigenschaften des Wirkstoffes zugeschrieben, die sich in einem hohen log K_{OW} -Wert (3,22, EDWARDS ET AL. 2001 zit. in LÖFFLER ET AL. 2005) und K_{OC} -Wert (12.600 - 15.700) (HALLEY ET AL. 1989a) ausdrücken. LÖFFLER ET AL. (2005) gehen daher von einer schnellen Elimination von Ivermectin in Oberflächengewässern aus. Angaben anderer Autoren zu den experimentell bzw. nach verschiedenen Schätzverfahren ermittelten K_{OW} - und K_D -Werten weichen allerdings um mehr als eine Größenordnung von den Daten von HALLEY ET AL. (1989a) ab. LÖFFLER ET AL. (2005) geben hierzu aus eigenen Untersuchungen bzw. aus der Literatur entnommene Werte von $K_{OC} = 700 - 1.100$ und $K_D = 11,7 - \text{ca. } 333$ an und führen mögliche Ursachen auf Unterschiede in der betrachteten Matrixzusammensetzung (vermutlich Ton- und C_{org} -Gehalt) und ihren Einfluss auf Sorptionsprozesse zurück.

Auch Experimente zum Oberflächenabfluss konnten keine Ivermectin-Rückstände im Run-Off von Flächen nachweisen, auf denen innerlich oder äußerlich mit Ivermectin behandelte Tiere standen (BLOOM & MATHESON 1993). Die Aussage einer geringen Mobilität in Böden (durch Versickerung oder Abfluss) wird auch durch Untersuchungen von HALLEY ET AL. (1989a) sowie LÖFFLER ET AL. (2005) bestätigt.

Die Angaben zum Abbau in Böden (Halbwertszeiten) schwanken erheblich - wahrscheinlich beeinflusst durch Licht- und Temperatureinflüsse - zwischen Werten von 1-2 Wochen bei Sommer- und 52 Wochen bei Wintertemperaturen (BLOOM & MATHESON 1993). SOMMER ET AL. (1992) konnten im Freiland auch nach 45 Tagen noch keinen Rückgang

der ursprünglichen Konzentration feststellen und gehen daher trotz der photolytischen Empfindlichkeit von Ivermectin ($DT_{50 \text{ Wasser}} < 0,5$ Tage; verschiedene Autoren, zit. in RÖMBKE ET AL. 1996) von einer gewissen Persistenz aus. Die guten Sorptionseigenschaften von Ivermectin an die Boden- bzw. Sedimentmatrix führen wahrscheinlich zu einer Akkumulationsneigung, insbesondere in anaeroben Sedimenten mit hohem C_{org} -Gehalt (LÖFFLER ET AL. 2005).

6.2.4.5 Umweltwirkungen

Wirkungen auf Mikroorganismen

Zur Wirkung auf Mikroorganismen liegen keine Daten vor.

Wirkungen auf Algen und höhere Pflanzen

BOXALL ET AL. (2004) zitieren NOEC-Konzentrationen auf Pflanzen (ohne weitere Spezifizierung) von 0,56 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Wirkungen auf Wirbellose

Da es sich bei Ivermectin um ein Antiparasitikum handelt, ist - anders als bei den bakterientoxischen Antibiotika - in erster Linie die Wirbellosenfauna betroffen.

Ivermectin wird vor allem über den Kot ausgeschieden und hat eine toxische Wirkung auf Dungkäfer, Dungfliegen (PFEIFFER ET AL. 1998, CRAIG 2003, FINCHER 1992, GOVER & STRONG 1996, HOLTER ET AL. 1994, SOMMER ET AL. 1992) und Regenwürmer (GUNN & SADD 1994). Die im Kot erreichten Gehalte sind häufig bereits ökotoxikologisch wirksam. So ermittelte KAISER (1998) eine LC_{50} für Dungfliegen im Bereich von 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bis 48 $\mu\text{g}/\text{kg}$. STRONG & WALL (1994) berichten von EC_{50} -Werten von 0,5 bis 72 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Dies sind Gehalte, die in Rinderkot regelmäßig erreicht und überschritten werden. Auch ist die Anzahl adulter Käfer im Rinderkot, die, ähnlich wie die Dungfliegen, am Abbau der Dunghaufen beteiligt sind, signifikant reduziert (WINCKLER & GRAFE 2000). Durch den Einsatz von Ivermectin besteht somit die Gefahr der Störung der Dungbiozönose und eines darauf zurückzuführenden verzögerten Dungabbaus, insbesondere von Kothaufen bei der Weidehaltung von Rindern (z. B. HOLTER ET AL 1994, BLOOM & MATHESON 1993).

Auch die Bodenfauna kann von Beeinträchtigungen durch Ivermectin betroffen sein. So zitiert THIELE-BRUHN (2003b) Literaturangaben, nach denen die LC_{50} für Springschwänze bei 10 mg/kg liegt, erste Effekte treten jedoch schon bei 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ auf. Regenwürmer sind hingegen weniger empfindlich.

Neben einer Reihe weiterer Angaben zur Ökotoxizität von aquatischen Organismen zitieren BOXALL ET AL. (2004) Daten von LC_{50} -Werten (48 Std.) auf *D. magna* von 0,025 $\mu\text{g}/\text{l}$ bzw. auf *Gammarus ssp.* von 0,033 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Wirkungen auf Wirbeltiere

Für die Regenbogenforelle bzw. den Sonnebarsch benennen BLOOM & MATHESON (1993) eine LC₅₀-Konzentration von 3,3 bzw. 5,3 µg/l.

6.2.4.6 Fazit und Forschungsbedarf

Ivermectin wird somit wegen seiner Persistenz als auch der Neigung zur Akkumulation in Böden und Sedimenten als umweltrelevant eingestuft.

Die ökotoxikologischen Wirkungen dieses Wirkstoffes, insbesondere für Böden und Dungfauna sind erheblich. Bei maximalen bisher nachgewiesenen Ivermectin-Konzentrationen in Wirtschaftsdüngern (bis zu 9.000 µg/kg) bzw. in Böden (2 µg/kg) ergeben sich insbesondere für die Dung-, z. T. aber auch für die Bodenfauna MEC/PNEC-Verhältnisse von teilweise weit oberhalb 1. **Insgesamt ist Ivermectin somit hinsichtlich seiner ökotoxikologischen Wirkungen als unbedingt umweltrelevant einzustufen.** Obwohl die ökotoxikologischen Wirkungen des Ivermectins vergleichsweise gut untersucht sind, bedarf es hier weiterer Untersuchungen insbesondere zur akuten und chronischen Toxizität.

Da sich die Einschätzung der verwendeten geringen Einsatzmengen lediglich auf die von WINCKLER & GRAFE (2000) betrachtete Weser-Ems-Region bezieht, bedarf es hier dringend weiterer Informationen zum durchschnittlichen Ivermectin-Einsatz in ganz Deutschland.

6.3 Bewertung von Metaboliten und Stoffgemischen von Arzneimittelwirkstoffen

Eine umfassende Bewertung der von Human- und Veterinärarzneimitteln ausgehenden Risiken für die Umwelt wäre nur möglich unter Einbeziehung der Wirkung der Metabolite und Abbauprodukte sowie der synergistischen und antagonistischen Wirkung von Arzneimittelgemischen.

Zu den Metaboliten von Human- und Veterinärarzneimitteln und ihrem Verhalten in der Umwelt sowie dem Verhalten von Stoffgemischen liegen in der Literatur jedoch nur relativ wenige Daten vor. Daher konnte im Rahmen dieser Studie eine umfassende Bewertung der Arzneimittel unter Einbeziehung der Wirkung der Metabolite und Abbauprodukte sowie der synergistischen und antagonistischen Wirkung von Arzneimittelgemischen nicht vorgenommen werden.

6.3.1 Metabolite

Obwohl die biologische Potenz der Metabolite in aller Regel geringer ist als die der Ausgangssubstanzen, kann diese durchaus noch signifikant sein, z. T. auch die Potenz der Ausgangssubstanz erreichen. Die Abbauprodukte können darüber hinaus auch in ihrem Umweltverhalten erheblich von dem der Ausgangssubstanz abweichen, so dass durch eine Abschät-

zung des von den Metaboliten ausgehenden Umweltrisikos auf Basis des Umweltverhaltens der Ausgangssubstanz dieses Umweltrisiko unterschätzt werden kann (BOXALL ET AL. 2003).

Humanarzneimittel

Für die Zulassung von Humanarzneimitteln sind von den Herstellerfirmen Daten zur Pharmakokinetik vorzulegen. Die im menschlichen Körper gebildeten wichtigsten Metaboliten sind daher bekannt und meist auch auf ihre pharmakologische Wirkung überprüft.⁵ Solche Abbauprodukte kommen in sehr hoher Zahl vor, wodurch sich das Substanzspektrum anthropogener Störstoffe in der Umwelt noch weiter vergrößert. Die Eigenschaften dieser Stoffe können sich deutlich von denen der Ausgangssubstanz unterscheiden. Zu beachten ist, dass unter Umständen Arzneistoffe auch in der biologischen Reinigungsstufe von Kläranlagen metabolisiert werden können.

Nur ganz wenige Arzneimittelmetabolite sind kommerziell als Reinsubstanzen verfügbar, so dass die Entwicklung von spurenanalytischen Nachweismethoden häufig nicht möglich ist. Da ohne ausreichende Menge der Reinsubstanzen ökologische Wirkttests nicht durchgeführt werden können, liegen in der Regel auch keine ökotoxikologischen Daten zu den Metaboliten vor. Zudem ist über die Wechselwirkungen zwischen den Arzneistoffen und den Metaboliten praktisch nichts bekannt.

Die Metabolisierung stellt in der Regel eine oxidative Umwandlung dar, die zu deutlich polaren und wasserlöslicheren Substanzen führt, die gegenüber den Ausgangssubstanzen besser ausgeschieden werden können. Häufig werden Hydroxy- oder Carboxylgruppen gebildet. Ein weiteres Ziel der Metabolisierung ist die Bildung reaktiver Stellen als Ansatzpunkte für die Bildung von Sekundärmetaboliten (Sulfonate, Glucuronide). Diese Addukte können in den Kläranlagen unter geeigneten Bedingungen ggf. wieder gespalten werden.

Bei der Metabolisierung der meisten der in Kapitel 6 als potenziell umweltrelevant betrachteten Arzneistoffe entstehen sowohl pharmakologisch wirksame (aktive) als auch inaktive Abbauprodukte. Nur wenige Arzneistoffe, wie z. B. Sotalol und die Röntgenkontrastmittel, werden nicht metabolisiert. Weitere Arzneistoffe, z. B. Clofibrat, Fenofibrat, Ifosphamid und Cyclophosphamid, sind zunächst pharmakologisch inaktive Prodrugs, die erst im Organismus in die pharmakologisch aktiven Metabolite umgewandelt werden (Clofibrinsäure, Fenofibrinsäure, 4-Hydroxy-Ifosphamid, 4-Hydroxy-Cyclophosphamid).

Arzneistoffe, die im menschlichen Organismus zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten umgewandelt werden, sind Sulfamethoxazol, Ibuprofen, Phenazon, Atenolol, Indometacin, Paracetamol, Ranitidin und Ethinylestradiol. Zur pharmakologischen Aktivität der Metaboliten von Bezafibrat und Propyphenazon liegen derzeit keine Angaben vor.

Von der Mehrzahl der potenziell umweltrelevanten Humanarzneistoffe werden aktive Metabolite gebildet, deren pharmakologische Wirksamkeit in der Regel geringer ist als die der Muttersubstanz, jedoch in Einzelfällen auch die Wirkungsstärke der Ausgangssubstanz erreichen kann. So wies der Hauptmetabolit von Carbamazepin, Carbamazepin-10,11-epoxid in Tierexperimenten eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie die Ausgangssubstanz auf. Eine geringere Wirkung als die Muttersubstanz besitzen die Metabolite der Arzneistoffe Ace-

⁵ Die Daten zur Metabolisierung der potenziell umweltrelevanten Arzneistoffe wurden überwiegend den Fachinformationen der Hersteller zu den Wirkstoffen entnommen.

tylsalicylsäure, Diclofenac, Metoprolol, Theophyllin und Estradiol. Die Abbauprodukte der Antibiotika Erythromycin, Trimethoprim, Chlorithromycin und Ciprofloxacin sind ebenfalls noch antibakteriell wirksam.

Im Sinne eines vorsorgenden Umweltschutzes sind folgende Maßnahmen wünschenswert:

1. die Entwicklung von Analysenverfahren zum Nachweis von Arzneimittelmetaboliten
2. die Verpflichtung der Herstellerfirmen, eine ausreichende Menge an Referenzsubstanzen von Wirkstoffen und v.a. der Metaboliten für analytische Zwecke zur Verfügung zu stellen
3. Berücksichtigung der Metaboliten bei der ökotoxikologischen Bewertung von Arzneistoffen
4. Untersuchung des Verhaltens von Metaboliten in der Umwelt

Veterinärarzneimittel

Vergleichsweise gut untersucht sind die Abbauprodukte der wichtigsten Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline. SÖBORG ET AL. (2004) zitieren verschiedene Untersuchungen über die z. T. temperaturabhängige Bildung diverser Abbauprodukte des Tetracyclins. HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2002) erwarten in Abhängigkeit von den verschiedenen Umweltbedingungen acht mögliche Abbauprodukte des Chlortetracyclins. Die Stabilität von Oxytetracyclin und die Bildung seiner Abbauprodukte in Böden, Bodenwasser und Klärschlämmen wurden von HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2003) sowie LOKE ET AL. (2003, zit. in SÖBORG ET AL. 2004) untersucht. SÖBORG ET AL. (2004) stellten fest, dass die chemische Stabilität von vier Hauptabbauprodukten des Chlortetracyclins (iso-Chlortetracyclin, 4-epi-Chlortetracyclin, anhydro-Chlortetracyclin und 4-epi-anhydro-Chlortetracyclin) abhängig von Licht-, Temperatur- und Matrixeinflüssen ist. Während Sauerstoff keinen Einfluss auf die chemische Stabilität zu haben scheint, verkürzte sich die Halbwertszeit dieser Abbauprodukte im Bodenwasser vermutlich durch Anwesenheit zweiwertiger Kationen (Calcium, Magnesium) deutlich. HALLING-SÖRENSEN ET AL. (2003) zitieren Untersuchungsergebnisse, denen zufolge die Verteilungskoeffizienten ausgewählter Abbauprodukte des Chlortetracyclins kleiner sind als die der Ausgangssubstanz und damit auf eine höhere Mobilität der Abbauprodukte hinweisen. Auf Grund vergleichbarer physikochemischer Eigenschaften gehen die Autoren auch bei den Abbauprodukten des Oxytetracyclins von kleineren K_D -Werten als die der Ausgangssubstanz aus und leiten davon ab, dass diese Abbauprodukte ein höheres potenzielles Verlagerungsverhalten bis ins Grundwasser aufweisen als die Ausgangssubstanz. Gleiches gilt nach BOXALL ET AL. (2003) für die Abbauprodukte des Tylosins, einem Antibiotikum aus der Gruppe der Macrolide. Von einigen Abbauprodukten des Oxytetracyclins ist weiterhin bekannt, dass sie zumindest noch teilweise über die biologische Potenz der Ausgangssubstanz (auf Schlamm- und Bodenbakterien) verfügen (HALLING-SÖRENSEN ET AL. 2003).

6.3.2 Stoffgemische

In der Umwelt werden Rückstände von Arzneimittelwirkstoffen häufig nicht als Einzelstoffe nachgewiesen, sondern im Gemisch mit weiteren Arzneimittelwirkstoffen, deren Metaboliten oder weiteren Xenobiotika. Grundsätzlich können sowohl antagonistische als auch synergistische Effekte auftreten. Zu den Wirkungen von Stoffgemischen liegen jedoch nur sehr wenige Daten aus Untersuchungen vor.

KÜMMERER & ALEXU (2005) berichten von einem überadditiven Effekt eines Stoffgemisches aus Antibiotika (β -Lactame) und 5-Fluorouracil (Zytostatikum) auf das Wachstum des häufig vorkommenden Abwasserbakteriums *Ps. putida*. Die Toxizitäten des Stoffgemisches lagen um mehrere Größenordnungen über denen der Reinsubstanzen. CLEUVERS (2004) berichtet von beträchtlichen Toxizitäten einer Mischung aus Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Acetylsalicylsäure gegenüber Daphnien und Algen, auch bei Konzentrationen, bei denen die Einzelsubstanzen keine oder nur geringe Effekte zeigen.

FLAHERTY & DODSON (2005) untersuchten in aquatischen Medien die von Einzelsubstanzen (u. a. Clofibrinsäure, Erythromycin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim) und verschiedenen Stoffgemischen dieser Wirkstoffe (jeweils in Konzentrationen zwischen 10 - 100 $\mu\text{g/l}$ pro Einzelwirkstoff) ausgehende Toxizität auf *Daphnia magna*. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen u. a., dass Gemische von Arzneimitteln Wirkungen hervorrufen können, die aus dem Verhalten der jeweiligen Einzelsubstanzen nicht vorauszusagen sind. So stellten sie bei einem Gemisch aus Clofibrinsäure (100 $\mu\text{g/l}$) und Fluoxetin (Anti-Depressivum) (36 $\mu\text{g/l}$) Mortalitäts- und Missbildungseffekte bei *Daphnia magna* fest, die durch die Einzelsubstanzen in der gleichen Konzentration nicht hervorgerufen wurden. Während die einzelnen Arzneimittelwirkstoffe Erythromycin, Triclosan und Trimethoprim bei Konzentrationen von 10 $\mu\text{g/l}$ keinen Einfluss auf die Entwicklung und das Geschlechterverhältnis von *Daphnia magna* hatten, wurde durch ein Gemisch dieser drei Wirkstoffe (30 $\mu\text{g/l}$) der Anteil der männlichen Nachkommenschaft um 20 % reduziert.

Grundsätzlich besteht zu den Wirkungen von Stoffgemischen und Metaboliten ein umfangreicher Forschungsbedarf. Allerdings sind den tatsächlichen Möglichkeiten, diese Kenntnislücken zu schließen, wegen der großen Anzahl von Metaboliten und möglichen Stoffgemische aber auch ökonomische und arbeitskapazitative Grenzen gesetzt.

6.4 Fazit und Forschungsbedarf

6.4.1 Humanarzneimittel

Die Ergebnisse der Detailbetrachtung zur Umweltrelevanz der Humanarzneistoffe sowie der aus diesen abgeleitete Forschungsbedarf sind in der Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Zusammenfassende Bewertung der Umweltrelevanz von Humanarzneistoffen und des Forschungsbedarfs (? = Datenlage für Bewertung nicht ausreichend)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Umweltverhalten		Umweltwirkungen	
		Umweltrelevanz	Forschungsbedarf	Umweltrelevanz	Forschungsbedarf
Antibiotika	Ciprofloxacin	ja	ja	ja	nein
	Clarithromycin	?	ja	ja	ja
	Erythromycin	ja	ja	ja	nein
	Sulfamethoxazol	ja	nein	ja	ja
	Trimethoprim	ja	ja	nein	ja
Lipidsenker	Bezafibrat	?	ja	?	ja
	Clofibrinsäure	ja	nein	nein	nein
	Fenofibrat/ Fenofibrinsäure	?	ja	?	ja
β-Blocker	Atenolol	?	ja	?	ja
	Metoprolol	?	ja	nein	ja
	Sotalol	?	ja	?	ja
Analgetika	Acetylsalicylsäure	nein	nein	nein	nein
	Diclofenac	ja	nein	ja	ja
	Ibuprofen	nein	ja	nein	nein
	Paracetamol	nein	ja	nein	nein
	Phenazon	?	ja	?	ja
Antiphlogistika	Indometacin	?	ja	?	ja
	Propyphenazon	ja	nein	?	ja
Antiepileptika	Carbamazepin	ja	ja	ja	ja
Ulku-therapeutika	Ranitidin	?	ja	?	ja
Broncholytika	Theophyllin	?	ja	?	ja
Östrogene	17β-Estradiol	nein	nein	?	ja
	17α-Ethinylestradiol	ja	nein	ja	nein
Röntgen-kontrastmittel	Röntgen-kontrastmittel	ja	nein	nein	ja
Zytostatika	Zytostatika	ja	ja	nein	ja

Insgesamt neun Humanarzneistoffe und zwei Substanzgruppen wurden hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als umweltrelevant bewertet: die Antibiotika Ciprofloxacin, Erythromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim, Clofibrinsäure, Diclofenac, Propyphenazon, Carbamazepin, 17α-Ethinylestradiol sowie die Röntgenkontrastmittel und Zytostatika. Für insgesamt vier Arzneistoffe konnte die Umweltrelevanz trotz z. T. beträchtlicher Verkaufsmengen als vernachlässigbar eingestuft werden: Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol und 17β-Estradiol. Aufgrund mangelhafter Datenlage konnte die Umweltrelevanz aufgrund des Verhaltens für zehn Arzneistoffe nicht eingeschätzt werden: Clarithromycin, die Lipidsenker

Bezafibrat und Fenofibrat/Fenofibrinsäure, die Betablocker Atenolol, Metoprolol und Sotalol sowie Phenazon, Indometacin, Ranitidin und Theophyllin.

Für insgesamt 16 Humanarzneistoffe und eine Substanzgruppe ist die bestehende Datenlage für eine wissenschaftlich fundierte Bewertung der Umweltrelevanz aufgrund des Verhaltens in der Umwelt nicht ausreichend. Lediglich für die sieben Arzneistoffe Sulfamethoxazol, Clofibrinsäure, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Propyphenazon, 17 β -Estradiol, 17 α -Ethinylestradiol und die Gruppe der Röntgenkontrastmittel liegen Literaturdaten zur Abbaubarkeit, zum Sorptions- und Verlagerungsverhalten in einer Qualität und Quantität vor, die eine Einstufung der Umweltrelevanz ermöglichen; hier besteht kein weiterer Forschungsbedarf.

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

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

Es ist festzuhalten, dass die meisten der unter Einbeziehung der in Kapitel 5 festgelegten Kriterien als potenziell umweltrelevant identifizierten Stoffe nach eingehender Betrachtung tatsächlich umweltrelevant sind und weiter untersucht werden müssen. Nur die Arzneistoffe Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol werden sowohl aufgrund ihres Verhaltens als auch aufgrund ihrer Wirkung als nicht umweltrelevant eingestuft. Forschungsbedarf besteht vor allem bei der Beschreibung der Prozesse, denen Arzneistoffe in Wasser und Böden unterworfen sind. Während Daten zum Vorkommen und meist auch Labordaten zur biologischen Abbaubarkeit vorliegen, ist über das Verhalten eines Stoffs oder ganzer Stoffgruppen in der Umwelt kaum etwas bekannt. Zudem fehlen für eine Reihe von Humanarzneistoffen Langzeitstudien zur Bewertung der ökotoxikologischen Wirkungen auf Organismen verschiedener Trophiestufen.

6.4.2 Veterinärarzneimittel

Die zunächst vorgenommene Einschätzung zur potenziellen Umweltrelevanz von drei Veterinärarzneistoffgruppen und sieben Veterinärarzneistoffen konnte durch die Detailbetrachtung dieser Wirkstoffgruppen bzw. Einzelwirkstoffe im Wesentlichen bestätigt werden. Die Ergebnisse der Detailbetrachtung zur Umweltrelevanz dieser Stoffe sowie zu dem sich aus dem aktuellen Kenntnisstand ableitenden Forschungsbedarf sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Zusammenfassende Bewertung der Umweltrelevanz von Veterinärarzneimitteln und des Forschungsbedarfes (? = Datenlage für Bewertung nicht ausreichend)

Arzneistoff	Umweltverhalten		Umweltwirkungen	
	Umweltrelevanz	Forschungsbedarf	Umweltrelevanz	Forschungsbedarf
Tetracycline	ja	s. Einzelwirkstoffe	?	s. Einzelwirkstoffe
Oxytetracyclin	ja	ja	ja	ja
Chlortetracyclin	ja	ja	ja	ja
Tetracyclin	ja	ja	?	ja
Sulfonamide	ja	ja	?	ja
Sulfadimidin	ja	ja	?	ja
Sulfadiazin	?	ja	?	ja
Trimethoprim	s. Humanarzneimittel		s. Humanarzneimittel	
Aminoglycoside	ja	ja	?	ja
Ivermectin	ja	ja	ja	ja

Es zeigt sich, dass mit Ausnahme von Sulfadiazin (unzureichende Datenlage) alle betrachteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als umweltrelevant bewertet werden. Vergleichsweise gut untersucht sind dabei die Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline und Sulfonamide sowie das Ivermectin. Relativ wenige Informationen liegen hingegen zu Wirkstoffen aus der Gruppe der Aminoglycoside vor, die sowohl aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Anwendungsmengen (WINCKLER & GRAFE, 2000), ihrer (vermutlich) schlechten biologischen Abbaubarkeit sowie der (anzunehmenden) hohen Mobilität in Böden zumindest vorläufig bis zu einer Verdichtung der Datenlage als umweltrelevant eingestuft werden müssen. Hier bedarf es generell weiterer Untersuchungen zu ihrem Vorkommen in den Umweltkompartimenten (insbesondere Grund- und Oberflächenwässer, Böden und Bodenwasser) sowie ihrem Umweltverhalten (Abbau in Wirtschaftsdüngern, Böden und Wasser; Verlagerungsverhalten etc.).

Lediglich die Wirkstoffe Oxytetracyclin, Chlortetracyclin und Ivermectin konnten hinsichtlich ihrer ökotoxikologischen Wirkungen als eindeutig umweltrelevant eingestuft werden. Für die anderen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen waren die für eine entsprechende Bewertung verfügbaren Daten nicht ausreichend.

Letztlich zeichnete sich für alle in der Detailbetrachtung bewerteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen sowohl hinsichtlich ihres Umweltverhaltens als auch ihrer ökotoxikologischen Wirkungen weiterer Forschungsbedarf ab, der in Kap. 6.2 beschrieben wurde.

Ein großes Defizit zur Bewertung der tatsächlich von Veterinärarzneimitteln ausgehenden Umweltrisiken ist das Fehlen bundesweiter Daten zu Verbrauchsmengen.

6.4.3 Metabolite und Stoffgemische von Arzneimittelwirkstoffen

Insgesamt unbefriedigend ist der Kenntnisstand zu den Ab- bzw. Umbauprozessen von Arzneimittelrückständen. Zur umfassenden Bewertung des Umweltverhaltens und der Umweltwirkung von Arzneimitteln besteht grundsätzlich Forschungsbedarf sowohl zu den Ab- und Umbauprozessen, den dabei entstehenden Metaboliten und Abbauprodukten, ihrem Verhalten in den jeweiligen Umweltkompartimenten, den (biotischen bzw. abiotischen) Abbau beeinflussenden Faktoren (z. B. pH-Wert, Temperatur, Licht, Sauerstoff, Matrix) sowie ihrem Verbleib in den Umweltkompartimenten (z. B. Remobilisierung von gebundenen Rückständen). Die Ausführungen in Kapitel 6.3 haben gezeigt, dass von den Metaboliten größere Umweltrisiken ausgehen können als von der jeweiligen Ausgangssubstanz.

Zu den Wirkungen von Stoffgemischen liegen ebenfalls nur sehr wenige Daten aus Untersuchungen vor.

Es besteht zwar grundsätzlich ein umfangreicher Forschungsbedarf, jedoch sind den tatsächlichen Möglichkeiten, diese Kenntnislücken zu schließen, wegen der großen Anzahl von Metaboliten und möglichen Stoffgemischen aber auch ökonomische und arbeitskapazitative Grenzen gesetzt.

7 GEFÄHRDUNGSPOTENZIALE UND MAßNAHMEN

7.1 Abwasserbehandlung

Kläranlagen gelten als die Hauptemittenten von Arzneimittelrückständen in die Umwelt. Die Technik der Kläranlagen hat dabei einen großen Einfluss auf die Elimination organischer Spurenstoffe. Angesichts der Tatsache, dass eindeutige Wirkungen der Einleitung von gereinigten Abwässern auf die Umwelt nachgewiesen wurden, ist ein besseres Verständnis des Verhaltens von Arzneistoffen in Kläranlagen sowie eine Abschätzung der Möglichkeiten einer Verbesserung der Eliminationsleistung von großem Interesse.

Es muss die zentrale Frage beantwortet werden, ob die im Zulauf der kommunalen Kläranlagen nachgewiesenen organischen Spurenstoffe eine quantitative Verminderung durch verschiedene Klärtechniken erfahren und ob insbesondere die technische Konstruktion der mechanisch-biologischen Kläranlage ausreicht bzw. geeignet ist, die Substanzen maßgeblich zu eliminieren bzw. sogar vollständig abzubauen. Es müssen Möglichkeiten der Abwasserbehandlung aufgezeigt werden, die eine Entfernung von Arzneistoffen und ihren Metaboliten sowie Schadstoffen mit endokriner Wirkung aus Abwässern gewährleisten und somit zu einer Minimierung der Einträge in die Umwelt führen.

Folgende Fragen gilt es zu beantworten:

1. Reichen die mechanisch-biologischen Kläranlagen aus, um die aktuellen und zukünftigen Anforderungen zur Begrenzung des Eintrages von Arzneistoffen in die Umwelt zu gewährleisten?
2. Wie verhalten sich die als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe während des mechanisch-biologischen Abwasserreinigungsprozesses und in welchem Ausmaß werden diese eliminiert?
3. Wirken Klärschlämme als Schadstoffsенke und welche Arzneistoffe werden bevorzugt an Klärschlämme sorbiert?
4. Wie können bestehende mechanisch-biologische Kläranlagen modifiziert und optimiert werden, um die Eliminationsleistung gegenüber Arzneistoffen zu erhöhen?
5. Welche zusätzlichen Verfahren können eingesetzt werden, um die verbleibenden Restemissionen zu verringern?

7.1.1 Biologische Abwasserbehandlungsverfahren

7.1.1.1 Konventionelle Kläranlagen

Prozesse zur Elimination von Arzneistoffen

Die technische Ausstattung und die Prozessführung kommunaler Kläranlagen sind so ausgelegt, dass die Konzentrationen von Leitparametern wie Kohlenstoff, Stickstoff und Phosphor während des Klärprozesses unter einen umweltverträglichen Schwellenwert gesenkt werden.

Die Kläranlagen sind in der Regel nicht dafür ausgelegt, die in Abwässern in großer Anzahl vorhandenen natürlichen und synthetischen Stoffe zu entfernen. Deren Eliminationsgrade werden unabhängig von den chemischen Eigenschaften der spezifischen Verbindungen von der mikrobiologischen Aktivität und den Umweltbedingungen beeinflusst.

Während des Abwasserreinigungsprozesses erfolgt die Eliminierung anorganischer und organischer Spurenstoffe aus den Abwässern auf drei Arten. Sie können durch Sorption an Partikel mit der Abtrennung des Klärschlammes und/oder im Fall organischer Stoffe durch biologischen Abbau aus den Abwässern entfernt bzw. in andere Stoffe umgewandelt werden. Klärschlämme können demnach als Senke betrachtet werden und können entsprechend hoch mit Spurenstoffen belastet sein. Ein weiterer Prozess ist die Ausgasung mit der Prozessluft in der Belebung.

Einer der wichtigsten Eliminationsprozesse in Kläranlagen ist die **Sorption** an suspendierte Schwebstoffe im Abwasser und die folgende Entfernung durch Sedimentation als Primär- und Sekundärschlamm. Die Sorption erfolgt hauptsächlich durch Absorption (hydrophobe Wechselwirkungen der aliphatischen und aromatischen Gruppen einer Verbindung mit der lipophilen Zellmembran von Mikroorganismen und mit den Fettfraktionen des Schlammes) und durch Adsorption, bei der elektrostatische Wechselwirkungen zwischen positiv geladenen Gruppen (z. B. Aminogruppen) mit den negativ geladenen Oberflächen der Mikroorganismen von Bedeutung sind.

Die sorbierte Menge einer Substanz pro Liter Abwasser (C_{sorbiert}) wird durch eine lineare Gleichung ausgedrückt, die abhängig ist von der Sorptionskonstante K_D , dem Gehalt der Schwebstoffe im Rohabwasser SS, an die sich die Substanz anheften kann, und der Konzentration der Substanz $C_{\text{gelöst}}$ (TERNES ET AL. 2004b):

$$C_{\text{sorbiert}} = K_D \cdot \text{SS} \cdot C_{\text{gelöst}}$$

Die Sorptionskonstante K_D kann bei überwiegend hydrophoben Wechselwirkungen aus dem Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient (K_{OW}) abgeschätzt oder muss bei elektrostatischen Wechselwirkungen mittels Sorptionsversuchen bestimmt werden. Gegenwärtig wird für viele Verbindungen nur eine schlechte Korrelation des K_D -Wertes mit dem K_{OW} - oder K_{OC} -Wert beobachtet (u. a. TERNES ET AL. 2004a). Deshalb muss die Sorptionskonstante K_D für jeden Arzneistoff und für jeden Schlammtyp (Primär-, Sekundär- oder Faulschlamm) bestimmt werden. Je höher der K_D -Wert einer Substanz, desto größer ist seine Affinität zum Adsorbens.

Weil Arzneistoffe, ihre Metaboliten und organische Störstoffe mit endokrinem Potenzial nur in relativ niedrigen Konzentrationen (ng/l- bis µg/l-Bereich) in Abwässern vorliegen, gestaltet sich deren Abbau schwierig. Bei diesen Konzentrationen findet ein biologischer Abbau oder eine biologische Transformation nur statt, wenn ein Primärsubstrat zum Wachstum für die Mikroorganismen vorhanden ist. Es findet entweder eine Metabolisierung statt, bei dem die Bakterien die Substanz nur teilweise abbauen oder umwandeln, aber nicht als Kohlenstoffquelle nutzen. Oder die Bakterien nutzen die Substanz als Kohlenstoff und Energiequelle und mineralisieren diese.

Der biologische Abbau verschiedener - nicht aller - Arzneistoffe steigt mit zunehmendem Schlammalter. Mögliche Gründe dafür sind:

1. Die Vielfalt der Bakterienpopulation steigt mit zunehmendem Schlammalter, weil sich auch langsam wachsende Bakterien in einer größeren Zahl bilden können.
2. Bei steigendem Schlammalter konkurrieren die Bakterien um komplexere, schlechter abbaubare Verbindungen. In diesem Fall werden Arzneistoffe verstärkt abgebaut.

Zudem können die Redoxbedingungen die Fähigkeit der Mikroorganismen zum biologischen Abbau beeinflussen. So sind manche Substanzen unter verschiedensten Redoxbedingungen abbaubar, andere nur unter aeroben oder anaeroben Bedingungen (u. a. JOSS ET AL. 2004a).

Batchversuche von JOSS ET AL. (2004b) haben gezeigt, dass der Abbau von Arzneistoffen im Konzentrationsbereich von $\mu\text{g/l}$ meist als Reaktion erster Ordnung erfolgt:

$$\frac{dC}{dt} = k_{\text{biol}} \cdot \text{SS} \cdot C$$

$C =$ Konzentration des gelösten Arzneistoffes [$\mu\text{g/l}$]
 $k_{\text{biol}} =$ Abbaukonstante [$\text{l} \cdot \text{gSS}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]
 $\text{SS} =$ Gehalt der Schwebstoffe [gSS/l]

Die Abbaukonstante k_{biol} ist sowohl von den Eigenschaften des Stoffes als auch des Schlammes abhängig. Für typische Anlagen und nicht sorbierende Stoffe gilt:

$k_{\text{biol}} < 0,1$ [$\text{L} \cdot \text{gSS}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]: kein bedeutender biologischer Abbau
 $0,1 < k_{\text{biol}} < 10$ [$\text{L} \cdot \text{gSS}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]: biologischer Abbau stark abhängig von Anlagenkonfiguration und Betriebszustand

$k_{\text{biol}} > 10$ [$\text{L} \cdot \text{gSS}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]: biologischer Abbau $> 95\%$

Bisher konnte kein Zusammenhang der molekularen Struktur eines Arzneistoffes und dessen Abbaubarkeit erkannt werden (JOSS ET AL. 2005).

Die während des Belüftungsprozesses von der Wasser- in die Gasphase übergehende Menge einer Verbindung hängt hauptsächlich vom Gas-Wasser-Austausch (Belüftungsintensität) und vom Gas-Wasser-Verteilungskoeffizienten oder Henry-Koeffizienten ab:

$$K_{\text{H}} = \frac{p}{C_{\text{gelöst}} \cdot R \cdot T}$$

$K_{\text{H}} =$ Henry-Konstante oder Gas-Wasser-Verteilungskoeffizient [-]
 $p =$ Partialdruck in der Gasphase [Pa]
 $R =$ ideale Gaskonstante: $8,314$ [$\text{J/mol} \cdot \text{K}$]
 $T =$ Temperatur [K]
 $C_{\text{gelöst}} =$ Konzentration des Arzneistoffes [$\mu\text{g/l}$]

In der Regel ist ein Henry-Koeffizient größer als $3 \cdot 10^{-3}$ für eine signifikante **Ausgasung** erforderlich. Das Ausgasen mit der Belüftungsluft ist für die betrachteten Arzneistoffe vernachlässigbar, da es sich meist um größere und nur teilweise ungeladene Moleküle mit geringer

Flüchtigkeit handelt. Arzneistoffe weisen in der Regel Henry-Koeffizienten $< 10^{-5}$ auf (SCHWARZBACH ET AL. 2003)

Elimination von Arzneistoffen in konventionellen Kläranlagen

Das Spektrum der im Klärprozess zu eliminierenden Arzneistoffe umfasst eine große Anzahl von Verbindungen, die hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften unterschiedlich sind. Diese individuellen Eigenschaften der Substanzen bestimmen ihr Verhalten während des Klärprozesses. So werden lipophile Verbindungen tendenziell stärker an Klärschlämme sorbieren als gut wasserlösliche. Daraus folgt, dass die Elimination einzelner Verbindungen über die Prozesse biologischer und chemischer Abbau, Sorption und Metabolisierung/Transformation in den jeweiligen Reinigungsstufen stark differieren kann. Zudem beeinflussen äußere Faktoren wie Temperatur, Verweilzeit in der Anlage, die angewandte Technologie, die biologische Aktivität des Belebtschlammes und Niederschlagsereignisse die Eliminierungsleistung in den Kläranlagen, so dass eine große Varianz der Eliminationsraten zu erwarten ist (TIXIER ET AL. 2003). Die in der Literatur veröffentlichten Eliminationsraten variieren stark (z. B. 10 - 90 % in TERNES 1998a, 12 - 90 % in TERNES ET AL. 1999a). Da sehr häufig die Gehalte der an Klärschlamm sorbierten Arzneistoffe nicht bestimmt werden, ist eine Unterscheidung der Elimination in biologischen Abbau und Sorption nicht möglich.

Im Folgenden wird die Eliminationsleistung von mechanisch-biologischen Kläranlagen gegenüber den als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffen beschrieben. Die in der Literatur erhobenen Daten werden in der Tabelle 27 generalisiert dargestellt, wobei auch für die weiteren Ausführungen in den Kapiteln 7.1 und 7.2 folgende Einstufung erfolgt:

- : Eliminationsgrad < 10 % (schlecht)
- o: Eliminationsgrad 10 - 50 % (mäßig)
- +: Eliminationsgrad 50 - 90 % (gut)
- ++: Eliminationsgrad > 90 % (sehr gut)

Die Arzneistoffe Bezafibrat, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Paracetamol sowie das Hormon 17β -Estradiol werden nahezu vollständig in konventionellen Kläranlagen eliminiert (Tabelle 27). In einem Großteil der Literatur werden Eliminationsgrade von mehr als 90 % angegeben. Selten werden für Bezafibrat (SCHRÖDER 2003, STUMPF ET AL. 1999, LINQVIST ET AL. 2005, TERNES 2000), Ibuprofen (CARBALLA ET AL. 2004, TERNES 2000, ZWIENER & FRIMMEL 2004) und 17β -Estradiol (CARBALLA ET AL. 2004, STUMPF ET AL. 1996a) geringere Eliminationsgrade beschrieben.

Eine gute Elimination konnte für die Antibiotika Ciprofloxacin, Clarithromycin und Sulfamethoxazol sowie für die Arzneistoffe Metoprolol, Indometacin und 17α -Ethinylestradiol nachgewiesen werden. Für Sulfamethoxazol und Ethinylestradiol schwanken die Eliminationsgrade in der Literatur erheblich zwischen < 10 % und > 90 %, wobei die Mehrzahl der Angaben für Ethinylestradiol im Bereich zwischen 60 und 90 % liegen.

Als mäßig eliminierbar werden das Antibiotikum Erythromycin sowie die Arzneistoffe Fenofibrinsäure, Diclofenac und Phenazon klassifiziert.

Das Antibiotikum Trimethoprim, die Arzneistoffe Clofibrinsäure, Atenolol und Carbamazepin, die Röntgenkontrastmittel Iomeprol, Iopamidol, Iopromid, Diatrizoat sowie die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid gelten als schwer eliminierbar in mechanisch-

biologischen Kläranlagen. KREUZINGER ET AL. (2004a) bestimmten in einer österreichischen Kläranlage (Belebtschlammverfahren mit intermittierender Nitrifikation/Denitrifikation und Phosphorfällung mit FeCl_3 , Schlammalter > 25 d) für Iopromid jedoch einen Eliminationsgrad von ca. 90 %.

Tabelle 27: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe in mechanisch-biologischen Kläranlagen (generalisierter Eliminationsgrad
-: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin	70 - 80 % ⁵⁶ , 83 % ⁶¹ , 79 - 86 % ⁶⁸ , 87 % ⁷⁴ , 80 - 90 % ⁸⁸	+
	Clarithromycin	61 % ⁹² , 63 % ⁵⁷ , 75 % ²⁰	+
	Erythromycin	45 % ^{81,92}	o
	Sulfamethoxazol	0 - 90 % ¹ , 10 % ⁵¹ , 42 % ⁷⁴ , 33 - 62 % ⁷³ , 60 % ⁶³ , 63 % ⁸⁶ , 94 % ^{81,92}	(o) +
	Trimethoprim	3 % ⁷⁴ , < 10 % ⁷⁶ , 18 % ^{81,92} , 49 % ⁶²	- / o
Lipidsenker	Bezafibrat	< 3 % ⁸ , 12 % ⁷ , 12 - 83 % ⁹² , 50 % ⁵⁷ , 51 % ⁷⁵ , 83 % ²⁰ , > 90 % ⁶⁶ , > 95 % ^{1,48,64} , < 10 - 97 % ⁷⁹ , 36 - 99 % ⁷³ , 99 % ⁸⁶ , > 99 % ⁷²	(+) ++
	Clofibrinsäure	0 % ¹⁹ , 4 % ⁸ , 2 - 6 % ⁹ , < 10 % ¹ , 34 % ^{57,38} - 51 % ⁹² , 51 % ^{7,20}	- (o)
	Fenofibrinsäure	16 - 64 % ⁹² , 35 % ⁸ , 45 % ⁵⁷ , 64 % ²⁰	o (+)
β-Blocker	Atenolol	< 10 % ⁷⁶	-
	Metoprolol	< 10 % ⁷⁶ , 67 % ^{81,92} , 70 % ⁷⁰ , 83 % ²⁰	+
	Sotalol	k.A.	
Analgetika	Acetylsalicylsäure	81 % ^{7,20,92} , 95 % ⁸	+ / ++
	Diclofenac	1 - 6 % ⁹ , 17 % ¹⁹ , 22 % ⁶² , 26 % ⁷⁵ , 31 - 69 % ⁹² , 39 % ⁷⁶ , 15 - 40 % ¹ , 20 - 40 % ⁵¹ , 53 % ⁸⁶ , 40 - 60 % ⁴⁸ , 69 % ²⁰ , 8 - 69 % ⁷³ , 75 % ⁵⁷ , 90 % ⁷²	o (+)
	Ibuprofen	58 - 90 % ⁹² , 58 % ⁷ , 57 - 60 % ⁹ , 60 - 70 % ⁶³ , 12 - 86 % ⁷⁹ , 90 % ²⁰ , > 90 % ^{1,51,66,76} , 92 % ⁷⁵ , > 95 % ^{48,64} , 96 % ⁶² , 95 - 97 % ⁵ , 80 - 98 % ⁵ , 78 - 99 % ⁷⁷ , 92 - 99 % ⁷³ , 99 % ⁸⁶ , 99 % ⁷²	++
	Paracetamol	86 % ⁸ , > 90 % ⁵⁹ , > 99 % ^{7,92}	++
	Phenazon	33 % ²⁰	o
Antiphlogistika	Indometacin	38 - 83 % ⁹² , 63 % ⁵⁷ , 75 % ²⁰	+
	Propyphenazon	k.A.	
Antiepileptika	Carbamazepin	7 - 9 % ⁷ , 8 % ¹⁹ , 7 % ²⁰ , < 10 % ^{1,48,51,65,66,76,79} , 14 % ⁸⁶ , 15 % ⁷² , < 20 % ⁶⁴ , 30 % ⁶² , 0 - 35 % ⁷³	-
Ulkus-therapeutika	Ranitidin	k.A.	
Broncholytika	Theophyllin	leicht abbaubar ⁹³	
Östrogene	17β-Estradiol	65 % ⁶³ , 75 % ⁸⁰ , > 80 % ⁶⁶ , 94 % ¹⁶ , > 95 % ¹ , 90 - 96 % ⁴⁷ , 88 - > 97 % ⁷¹ , 98 % ⁸⁴ , 5 - > 99 % ⁶⁰ , 64 - 99,9 % ⁸² , 80 - 100 % ⁶⁴	++
	17α-Ethinylestradiol	60 - 70 % ⁴⁸ , 22 - 75 % ⁶⁰ , 76 % ¹⁶ , < 10 - 78 % ⁸² , 51 - 81 % ⁷³ , 89 % ⁸⁰ , 90 % ⁸⁴ , > 90 % ¹ , 71 - 94 % ⁷¹ , 84 - 94 % ⁴⁷	+ (++)
Röntgen-contrastmittel	Diatrizoat	< 10 % ^{1,92}	-
	Iomeprol	< 10 % ^{83,92}	-
	Iopamidol	< 10 % ^{83,92}	-
	Iopromid	< 10 % ^{63,83,92} , bis 50 % ⁷³ , 92 % ⁷²	- (+)
Zytostatika	Cyclophosphamid	17 % ⁹⁰	o
	Ifosfamid	< 5 % ⁷ , < 3 % ^{90,91}	-

Für die Arzneistoffe Propyphenazon, Ranitidin, Sotalol und Theophyllin liegen keine Literaturangaben zur Elimination in mechanisch-biologischen Kläranlagen vor.

Verhalten der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe während des Klärprozesses in konventionellen Kläranlagen

Für die meisten der betrachteten umweltrelevanten Arzneistoffe kann eine Sorption an den Klärschlamm vernachlässigt werden. Eine signifikante Elimination von Arzneistoffen durch Sorption an den Klärschlamm findet erst bei K_D -Werten > 500 l/kg SS (SS = Gehalt der Schwebstoffe im Rohabwasser; typische Schlammproduktion in der Kläranlage zwischen 200 und 400 g SS pro m³ Abwasser) statt (TERNES ET AL. 2004a, JOSS ET AL. 2005). Die Tabelle 28 verdeutlicht, dass mit Ausnahme des Arzneistoffes Ciprofloxacin die vorhandenen K_D -Werte unterhalb von 500 l/kg SS liegen.

Antibiotika:

Die Sorptionsneigung der Antibiotika Clarithromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim an Klärschlamm ist gering (GÖBEL ET AL. 2005a). Die K_D -Werte liegen zwischen 200 und 260 l/kg SS (Tabelle 28). Eine Ausnahme stellt Ciprofloxacin dar. Trotz hoher Eliminationsgrade von 70 bis 90 % in Belebtschlammanlagen konnte in Laborversuchen gezeigt werden, dass Ciprofloxacin durch Abwasserbakterien nicht abgebaut wird (AL-AHMAD ET AL. 1999). Weil die $\log K_{OW}$ -Werte zwischen -1,7 und 0,3 liegen, kann eine hydrophobe Wechselwirkung (Adsorption) nahezu ausgeschlossen werden. In Abwässern mit pH-Werten von 7 bis 8 liegt Ciprofloxacin mit einer positiv geladenen Aminogruppe vor, so dass eine Sorption an negativ geladenen Schlamm erfolgen kann (ALDER ET AL. 2001). Da Mikroorganismen den größten Teil der suspendierten Partikel des Sekundärschlammes ausmachen, wird eine hohe Sorptionskonstante K_D von 20.000 l/kg SS (Tabelle 28) und folglich eine starke Sorption von Ciprofloxacin beobachtet.

Die Antibiotika Clarithromycin und Erythromycin werden in mechanisch-biologischen Kläranlagen mäßig gut biologisch abgebaut (k_{biol} zwischen 0,1 und 1 L•gSS⁻¹•d⁻¹ nach JOSS ET AL. 2004b). Sowohl die Batchversuche von JOSS ET AL. (2004b) als auch Versuche im Labor und in Kläranlagen zeigen starke Schwankungen der Abbauraten von Sulfamethoxazol (k_{biol} zwischen 0,1 und 10 L•gSS⁻¹•d⁻¹), wobei der Metabolit N4-Acetyl-Sulfamethoxazol besser biologisch abbaubar ist als die Ausgangssubstanz. Die Abbaurate von Sulfamethoxazol und N4-Acetyl-Sulfamethoxazol steigt mit zunehmendem Schlammalter (JOSS ET AL. 2005).

Tabelle 28: K_D -Werte und Abbaukonstanten der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe in mechanisch-biologischen Kläranlagen (Abbaukonstante k_{biol} aus JOSS ET AL. (2004b) gemessen anhand von aeroben Batchversuchen mit Schlamm aus nährstoffeliminierenden Kläranlagen)

Substanzgruppe	Arzneistoff	K_D [l/kg]	k_{biol} [$l \cdot gSS^{-1} \cdot d^{-1}$]
Antibiotika	Ciprofloxacin	2.000 ¹ (Primärschlamm) 20.000 ¹ (Sekundärschlamm) 416,9 ² (Belebtschlamm)	
	Clarithromycin	262 ± 93 ³ (Belebtschlamm)	0,1 – 1
	Erythromycin		0,1 – 1
	Sulfamethoxazol	256 ± 169 ³ (Belebtschlamm)	0,1 – 10
	Trimethoprim	208 ± 49 ³ (Belebtschlamm)	
Lipidsenker	Bezafibrat		4 – 10
	Clofibrinsäure	4,8 ± 2,5 ⁴ (Sekundärschlamm)	0,1 – 1
	Fenofibrinsäure		1 – 10
β-Blocker	Atenolol		
	Metoprolol		
	Sotalol		
Analgetika	Acetylsalicylsäure	2,2 ² (ber. aus K_{OW})	1 - 10
	Diclofenac	459 ± 32 ⁴ (Primärschlamm) 16 ± 3,1 ⁴ (Sekundärschlamm)	0,25 +- 0,2
	Ibuprofen	7,1 ± 2,0 ⁴ (Sekundärschlamm) 453 ² (ber. aus K_{OW}) 251 ² (Belebtschlamm)	23 +- 10
	Paracetamol	0,4 ² (ber. aus K_{OW})	> 100
	Phenazon		
Antiphlogistika	Indometacin		0,1
	Propyphenazon		
Antiepileptika	Carbamazepin	1,2 ± 0,5 ⁴ (Sekundärschlamm)	< 0,1
Ulkus-therapeutika	Ranitidin		
Broncholytika	Theophyllin		
Östrogene	17β-Estradiol	1.468 ² (ber. aus K_{OW})	> 100 350 ± 42 ⁵
	17α-Ethinylestradiol	280 ¹ , 278 ± 3 ⁴ (Primärschlamm) 350 ¹ , 349 ± 37 ⁴ (Sekundärschlamm)	5 – 10 8 ± 2 ⁵
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat		< 0,1 0,1 – 1 (anaerob)
	Iomeprol		1 – 10
	Iopamidol		0,1 – 1
	Iopromid	11 ± 1 ⁴ (Sekundärschlamm)	0,5 - 2 (anaerob)
Zytostatika	Cyclophosphamid	55,4 ± 19,6 ⁴ (Primärschlamm) 2,4 ± 0,5 ⁴ (Sekundärschlamm)	
	Ifosfamid	21,8 ± 13,8 ⁴ (Primärschlamm) 1,4 ± 0,4 ⁴ (Sekundärschlamm)	

¹ Ternes T. A., Joss A., Siegrist H. (2004b): Pharmaceuticals and personal care products: wastewater practice under close scrutiny. In: Environmental Science and Technology, 15: 393A-399A

² Stuer-Lauridsen F., Birkved M., Hansen L. P., Holten Lützhöft H.-C., Halling-Sørensen B. (2000): Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. In: Chemosphere, 40: 783-793

³ Göbel A., Thomsen A., McArdeall C. S., Joss A., Giger W. (2005a): Occurrence and sorption behaviour of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. In: Environmental Science and Technology, 39: 3981-3989

⁴ Ternes T. A., Herrmann N., Bonerz M., Knacker T., Siegrist H., Joss A. (2004a): A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. In: Water Research 38 (19): 4075-4084

⁵ Joss A., Andersen H., Ternes T., Rihle P. R., Siegrist H. (2004a): Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: consequences for plant optimization. In: Environmental Science and Technology, 38 : 3047-3055 (Werte für aerobe Bedingungen in Batchexperimenten)

Lipidsenker: In der Literatur liegt nur für Clofibrinsäure ein im Sekundärschlamm gemessener K_D -Wert vor, nach dem der Arzneistoff schlecht an Klärschlamm sorbiert (Tabelle 28). Auch der biologische Abbau scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein (k_{biol} 0,1 - 1 $\text{L}\cdot\text{gSS}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Deutlich besser biologisch abbaubar sind die Arzneistoffe Bezafibrat und Fenofibrinsäure (k_{biol} für Bezafibrat 4 - 10 $\text{L}\cdot\text{gSS}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ und für Fenofibrinsäure 1 -10 $\text{L}\cdot\text{gSS}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Für Bezafibrat wird ein Abbau von mehr als 95 % bei einem Schlammalter ≥ 5 d angegeben (TERNES ET AL. 2004c). Die Abbaurate für Bezafibrat steigt mit zunehmendem Schlammalter (CLARA ET AL. 2005, TERNES ET AL. 2004c).

β -Blocker: Für die β -Blocker Atenolol, Metoprolol und Sotalol liegen in der Literatur keine Angaben zum Sorptions- und Abbauverhalten in konventionellen Kläranlagen vor.

Analgetika: Die Analgetika Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol gelten als sehr gut eliminierbar in Belebtschlammanlagen, wobei nur ein geringer Anteil der Elimination auf Sorptionsprozesse zurückzuführen ist (u. a. JOSS ET AL. 2004b, 2005). Die hohen k_{biol} -Werte von > 100 für Paracetamol, 23 ± 10 für Ibuprofen und zwischen 1 und 10 $\text{L}\cdot\text{gSS}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ für Acetylsalicylsäure charakterisieren diese Arzneistoffe als sehr gut biologisch abbaubar. Deutlich schlechter abbaubar ist Diclofenac. Im Vergleich zu vielen anderen Arzneistoffen ist der biologische Abbau von Diclofenac nur geringfügig vom Schlammalter abhängig (CLARA ET AL. 2005, JOSS ET AL. 2005). Für Phenazon liegen in der Literatur keine Sorptions- und Abbaukonstanten vor.

Antiphlogistika: Während die Literaturdaten Indometacin als gut eliminierbar in mechanisch-biologischen Kläranlagen klassifizieren, liegen für Propyphenazon keine Angaben zum Eliminationsgrad vor (Tabelle 27). MÖHLE ET AL. (1999b) beschreiben eine Adsorption von Propyphenazon an Klärschlamm mit einem Anteil von 45 %. Für beide Arzneistoffe liegen in der Literatur keine K_D -Werte vor. Ein biologischer Abbau von Indometacin findet nur in einem vernachlässigbaren Umfang statt (k_{biol} -Wert von 0,1 $\text{L}\cdot\text{gSS}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$).

Antiepileptika: Carbamazepin wird in konventionellen Kläranlagen weder gut biologisch abgebaut noch an Klärschlamm sorbiert ($k_{\text{biol}} < 0,1$ $\text{L}\cdot\text{gSS}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, K_D $1,2 \pm 0,5$ l/kg; CLARA ET AL. 2004b; Tabelle 28). Eine deutliche Erhöhung des Schlammalters (z. B. bis 75 d bei JOSS ET AL. 2005, bis 550 d bei CLARA ET AL. 2005) resultiert nicht in einer Erhöhung des Eliminationsgrades von Carbamazepin (KREUZINGER ET AL. 2004a)

Ulkustherapeutika und Broncholytika: Zu den Arzneistoffen Ranitidin und Theophyllin liegen keine Literaturangaben zum Sorptions- und Abbauverhalten in konventionellen Kläranlagen vor. HALLING-SÖRENSEN ET AL. (1998) stufen Theophyllin als leicht abbaubar in Kläranlagen ein.

Östrogene: 17β -Estradiol und 17α -Ethinylestradiol weisen eine gute bis sehr gute Elimination in konventionellen Kläranlagen auf (Tabelle 27). Nach ANDERSEN ET AL. (2003) erfolgt die Elimination in erster Linie durch biologischen Abbau während der Nitrifikation und Denitrifikation. Die Autoren geben für Estradiol einen Eliminationsgrad von 98 % und Ethinylestradiol von 90 % an; nur ca. 5 % der Verbindungen werden an Klärschlamm sorbiert (TERNES ET AL. 2004c). JOSS ET AL. (2004a) wiesen eine Abhängigkeit der Eliminationsrate von Estron und 17α -Ethinylestradiol von den Redoxbedingungen nach. Die höchsten

Abbauraten wurden unter aeroben Bedingungen ermittelt. Nach KUNST (2002) ist in Kläranlagen die Sorption der wesentliche Eliminationsprozess. Ein Abbau wurde für 17 β -Estradiol nachgewiesen, während 17 α -Ethinylestradiol nur sehr langsam und nur aerob abgebaut werden kann.

Röntgenkontrastmittel: Die Röntgenkontrastmittel Diatrizoat, Iomeprol, Iopamidol und Iopromid werden in mechanisch-biologischen Kläranlagen nicht eliminiert. KREUZINGER ET AL. (2004a, 2004b) wiesen jedoch für Iopromid Eliminationsgrade von bis zu 92 % nach (Tabelle 27). Sorptionskonstanten liegen nur für Iopromid vor ($K_D = 11 \pm 1$ l/kg; Tabelle 28). Bei Untersuchungen im Rahmen des EU-Forschungsvorhabens POSEIDON⁶ (TERNES ET AL. 2004c) konnte für Diatrizoat unter aeroben Bedingungen kein ($k_{\text{biol}} < 0,1$ L \cdot gSS⁻¹ \cdot d⁻¹), unter anaeroben Bedingungen jedoch ein deutlicher biologischer Abbau beobachtet werden (k_{biol} 0,1 - 1 L \cdot gSS⁻¹ \cdot d⁻¹ geschätzt). Für Iopromid schwankten die Abbauraten beträchtlich; unter anaeroben Verhältnissen wurde ein deutlicher Abbau festgestellt (k_{biol} 0,5 - 2 L \cdot gSS⁻¹ \cdot d⁻¹ geschätzt). KALSCH (1999) untersuchte den biologischen Abbau von Diatrizoat und Iopromid in Laborversuchen mit Belebtschlamm. Diatrizoat wurde weder abgebaut noch an Klärschlamm sorbiert. Iopromid wurde zu 85 % in zwei Metabolite umgewandelt, während eine vollständige Mineralisation nicht beobachtet werden konnte. Die Metabolite von Iopromid waren sehr hydrophil und wurden nicht an Klärschlamm sorbiert.

Zytostatika: Zum Eliminationsverhalten von Zytostatika in konventionellen Kläranlagen liegen sehr wenige Literaturdaten vor. Ifosfamid wird als schwer eliminierbar eingestuft (Tabelle 27). Die Sorption an Klärschlamm ist vernachlässigbar und der Eliminationsgrad von Ifosfamid beträgt weniger als 3 % (KÜMMERER ET AL. 1997). Auch die K_D -Werte weisen auf eine schlechte Sorption an Klärschlamm hin, wobei sowohl Cyclophosphamid als auch Ifosfamid bevorzugt an den Primärschlamm zu sorbieren scheinen (Tabelle 28). Auch ZULLEI-SEIBERT & SKARK (2001a) beschreiben eine geringe Abbaubarkeit in Kläranlagen und eine geringe Sorption an Klärschlamm.

Optimierung der mechanisch-biologischen Kläranlagen zur Erhöhung der Eliminationsleistung

Ein wichtiger Designparameter in Kläranlagen ist das **Schlammalter**, welches die durchschnittliche Verweilzeit der Biomasse im System Belebungsanlage beschreibt. Aufgrund der Kopplung des Schlammalters an die Wachstumsrate der Mikroorganismen wird durch dessen Wahl festgelegt, welche Organismen sich entwickeln und anreichern können und welche Substanzen abgebaut werden. Ein hohes Schlammalter lässt die Anreicherung von Bakterien mit niedriger Wachstumsrate zu. Dadurch können langsam wachsende Spezialisten angereichert werden, die in Abwässern anwesende schwer abbaubare Verbindungen besser eliminieren können. Die Wahl eines bestimmten Schlammalters kann somit die Restkonzentration eines Stoffes im Ablauf bestimmen. Diese Verbindung zwischen Schlammalter und Reinigungsleistung

⁶ POSEIDON (Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse, EVK1-2000-00546) war ein von der Europäischen Union gefördertes Forschungsprojekt mit 8 Partner aus 7 Staaten (Deutschland, Schweiz, Österreich, Polen, Finnland, Spanien, Frankreich). Die Ziele des Projektes lagen vor allem in der Gewinnung von Informationen zur Verbesserung der Voraussetzungen für die indirekte Wiederverwendung von Wasser und können wie folgt zusammengefasst werden:

- Entwicklung von Analysemethoden für verschiedene Probenmatrices und Konzentrationsbereiche
- Ermittlung der Leistungsfähigkeit vers. Technologien in der Trinkwasseraufbereitung und in der Abwasserreinigung im Hinblick auf die Entfernung von Pharmazeutika und Kosmetikinhaltsstoffen
- Verhalten der Substanzen in den einzelnen Teilschritten der Trinkwasseraufbereitung und Abwasserreinigung
- Ökotoxikologische Beurteilung der Umweltkonzentrationen in Fließgewässern im Sinne einer Risikobewertung

Nähere Informationen unter <http://poseidon.bafg.de>

tung macht das Schlammalter zum wesentlichen Parameter für die Bemessung von Abwasserreinigungsanlagen.

Bei nährstoffeliminierendem Schlammalter von 10 bis 15 d wird eine bedeutende Anzahl an Arzneistoffen zumindest teilweise abgebaut. Bei einem Schlammalter < 4 d (Hochlastbelebungsanlage) findet kein oder ein deutlich geringerer Abbau der untersuchten Stoffe statt. Bei einem Schlammalter von einem Tag wird kaum ein biologischer Abbau beobachtet und eine Elimination meist nur auf Sorption zurückgeführt (TERNES ET AL. 2004c). Oberhalb eines Schlammalters von 10 - 15 d wird nur noch eine geringe Zunahme an eliminierten Arzneistoffen und der Eliminationsleistung festgestellt.

Der biologische Abbau von Arzneistoffen im Konzentrationsbereich von $\mu\text{g/l}$ kann anhand einer Kinetik Pseudo 1. Ordnung beschrieben werden. Dementsprechend geht eine steigende Verdünnung des Abwassers mit einer Verschlechterung des Abbaus einher. Um den Abbau der Arzneistoffe zu optimieren, sind deshalb Verdünnung durch Niederschlagsereignisse und durch Fremdwasser möglichst zu verhindern.

7.1.1.2 Membranbelebungsanlagen

Durch die steigenden Qualitätsanforderungen an den Ablauf von Kläranlagen wird die Membrantechnik zunehmend auch im kommunalen Bereich bei der Abwasserreinigung eingesetzt. Die Anwendung von Membranverfahren erfolgt dabei insbesondere in den Fällen, bei denen hohe Erwartungen an die Ablaufqualität bezüglich der Parameter BSB_5/CSB und P_{ges} sowie an die bakteriologisch-hygienischen Eigenschaften gesetzt werden.

Eine Membranbelebungsanlage ist eine Kombination einer Belebungsanlage mit Membranverfahren zur Abtrennung des Klärschlammes vom gereinigten Abwasser, bei der die Sedimentation im Nachklärbecken durch Membranfiltration (Mikro- oder Ultrafiltration; Ausschlussgrenzen $> 4 \mu\text{m}$ bzw. > 100.000 Dalton) ersetzt wird. Die Membranen werden meist direkt ins Belebungsbecken eingetaucht und das Permeat mit 0,1 bis 0,8 bar Unterdruck aktiv durch die Membran abgezogen. Die Trenngröße der verwendeten Membranen wird so gewählt, dass alle partikulären Stoffe zurückgehalten werden. Da die Porengrößen der Mikro- und Ultrafiltrationsmembranen zwischen 100- und 1000-mal größer sind als die physikalische Größe der Arzneistoffe (Molekulargewicht zwischen 100 und 1000 g/mol, ca. 0,0005 und 0,002 μm), kann eine direkte physikalische Rückhaltung der Verbindungen in Membranbioreaktoren ausgeschlossen werden. Es sei denn, die Arzneistoffe sind an Festphasen sorbiert und werden mit diesen zurückgehalten. Da Bakterien von der Membran zurückgehalten werden, muss der Schlamm nicht absetzbar sein. So lässt sich die Belebung mit bedeutend höherer Schlammkonzentration und höherem Schlammalter sowie entsprechend geringerer Schlammbelastung betreiben.

Im Vergleich zu konventionellen Anlagen mit Nitrifikation und Denitrifikation (Schlammalter 10 - 15 d) werden in Membranbioreaktoren Schlammalter von mehr als 25 Tagen erreicht, die zur Ausbildung einer speziell adaptierten Biomasse führen. Dadurch sind Membranbioreaktoren prinzipiell in der Lage, schwerere oder langsamer abbaubare Stoffe effizienter zu eliminieren als konventionelle Belebungsanlagen. Begrenzend wirkt beim Membranverfahren die Sauerstoffversorgung der Mikroorganismen. Weil die Effizienz des Sauerstoffeintrages mit

steigenden Schlammgehalten stark abnimmt, steigt der Energiebedarf für die Belüftung überproportional.

Zur Beurteilung des Verhaltens von Arzneistoffen in Membranbelebungsanlagen sind verschiedene Prozesse von Bedeutung (LYKO ET AL. 2004):

- Verteilung im Bioreaktor
- biologischer Abbau im Bioreaktor
- Rückhalt durch die Membran
- Verflüchtigung
- Austrag als adsorbierbare Komponente des Überschussschlammes

Elimination von Arzneistoffen in Membranbelebungsanlagen

Das Verhalten der Schadstoffe in Membranbelebungsanlagen ist stark von den jeweils vorliegenden Bedingungen hinsichtlich Abwasserzusammensetzung, Betriebsbedingungen und Anlagendesign abhängig. In neuesten Veröffentlichungen wurde dabei vor allem der Einfluss des Schlammalters untersucht (JOSS ET AL. 2005, CLARA ET AL. 2004a). Für entsprechend hohe Eliminationsraten sind demzufolge auch hinreichend lange Verweilzeiten der Biomasse sicherzustellen. Außerdem wurde die Bildung von zum Teil noch unbekanntem Metaboliten als eines der weiter zu untersuchenden Hauptprobleme erkannt.

JOSS ET AL. (2005) verglichen die Eliminationsleistung einer konventionellen Kläranlage mit Nachklärung (Schlammalter 10 - 12 d) und einer Membranbelebungsanlage (Schlammalter 16 - 75 d). Beide Anlagen wiesen für die untersuchten Arzneistoffe vergleichbare Eliminationsgrade auf. Nur für Sulfamethoxazol und Iopromid konnte eine Korrelation der Elimination mit dem Schlammalter nachgewiesen werden. CLARA ET AL. (2004a) konnten keine Unterschiede in der Eliminationsleistung einer konventionellen Belebtschlammanlage (Schlammalter 52 - 237 d) und Membranbelebungsanlage (Schlammalter 10 - 56 d) hinsichtlich der untersuchten Stoffe Carbamazepin, Diclofenac, Ibuprofen, Bezafibrat und 17 α -Ethinylestradiol feststellen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die verwendeten Ultrafiltrationsmembranen nur für einzelne Stoffe zu einem zusätzlichen Rückhalt der untersuchten Arzneistoffe führen.

SCHRÖDER (2003) verglich die Eliminationsleistungen einer konventionellen Anlage mit einer Membranbelebungsanlage bezüglich verschiedener Analgetika (Acetylsalicylsäure, Paracetamol) und Lipidsenker (Bezafibrat, Fenofibrat, Etofibrat, Clofibrinsäure). Während sich für die Analgetika in den unterschiedlichen Behandlungsverfahren keine gravierenden Unterschiede zeigten, konnten für die Lipidsenker sehr unterschiedliche Eliminationsleistungen beobachtet werden. Bezafibrat wurde in beiden Behandlungsverfahren nicht eliminiert. Fenofibrat wurde beim Membranbehebungsverfahren vollständig eliminiert, während in der konventionellen Behandlung nur ein Eliminationsgrad von 30 % erreicht wurde. Erklärt wird die verbesserte Elimination durch das gesteigerte Adsorptionsvermögen eines gegenüber konventionellen Verfahren stark erhöhten Belebtschlammangebotes und durch das hohe Schlammalter, das zu einem vermehrten Vorkommen von Spezialisten im Bakterienspektrum führt.

Tabelle 29: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe in Membranbelebungsanlagen (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	70 - 90 % ⁵¹	⁵¹ SA 16-75 d	+
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat	5 % ⁸ , > 90 % ¹ , > 95 % ⁴⁸	¹ SA ≥ 25 d, ⁴⁸ SA 10-56 d	(-) / ++
	Clofibrinsäure	< 10 % ¹ , 8 % ⁸	¹ SA ≥ 25 d	-
	Fenofibrat	96 % ⁸		++
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure	> 98 % ⁸		++
	Diclofenac	10 - 50 % ¹ , 15 - 35 % ⁵¹	¹ SA ≥ 25 d, ⁵¹ SA 16-75 d	o
	Ibuprofen	> 90 % ^{1,51} , > 95 % ⁴⁸	¹ SA ≥ 25 d, ⁴⁸ SA 10-56 d, ⁵¹ SA 16-75 d	++
	Paracetamol	> 98 % ⁸		++
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin	< 10 % ^{1,48,65}	¹ SA ≥ 25 d, ⁴⁸ SA 10-56 d	-
Ulku-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ¹ , ≥ 98 % ⁷¹	¹ SA ≥ 25 d, ⁷¹ SA 30 d	++
	17α-Ethinylestradiol	60 - 70 % ⁴⁸ , ≥ 75 % ⁷¹ , > 90 % ¹	¹ SA ≥ 25 d, ⁴⁸ SA 10-56 d, ⁷¹ SA 30 d	+ / ++
Röntgen-contrastmittel	Diatrizoat	< 10 % ¹	¹ SA ≥ 25 d	-
	Iomeprol			
	Iopamidol	< 10 % ¹	¹ SA ≥ 25 d	-
	Iopromid	50 - 90 % ¹ , 40 - 80 % ⁵¹	¹ SA ≥ 25 d, ⁵¹ SA 16-75d	+
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

In der Tabelle 29 sind für die als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe die Eliminationsgrade in Membranbelebungsanlagen dargestellt. Ein Vergleich mit den Eliminationsgraden in konventionellen Kläranlagen in der Tabelle 27 verdeutlicht, dass durch die Membranbelebungsanlage keine Erhöhung der Eliminationsgrade für die mäßig bis schlecht eliminierbaren Arzneistoffe Clofibrinsäure, Diclofenac, Carbamazepin und die Röntgenkontrastmittel erzielt werden kann. Lediglich Fenofibrat und Iopromid werden scheinbar durch die Membranbelebungsanlage effektiver entfernt. Auch JOSS ET AL. (2005) konnten für Iopromid im Vergleich zu konventionellen Anlagen eine höhere Elimination im Membranbioreaktor nachweisen.

7.1.2 Physikalisch-chemische Behandlungsverfahren

Die in Kapitel 7.1.1 vorgestellten biologischen Verfahren zur Abwasserbehandlung führen nicht zu einer vollständigen Elimination der umweltrelevanten Arzneistoffe. Zur weiterge-

henden Elimination kommen physikalisch-chemische Verfahren in Frage, die zweckmäßigerweise als Nachbehandlungsschritt nach der biologischen Abwasserbehandlung eingesetzt werden. Diese Verfahren können zwar auch als alleinige Behandlungsschritte verwendet werden, doch sind sie hinsichtlich der Elimination der Arzneistoffe in der Kombination mit biologischen Verfahren effizienter. In Kombination mit der biologischen Abwasserreinigung kommen in Frage:

1. Oxidation (z. B. mit Ozon, Chlordioxid, Chlor und UV)
2. Adsorption (Aktivkohle)
3. Filtration (Nanofiltration, Umkehrosmose)

7.1.2.1 Ozonung

Während Ozon in der Trinkwasseraufbereitung eingesetzt wird, um u. a. Geruchs- und Geschmacksstoffe zu entfernen, wird die Ozonung von biologisch gereinigtem Abwasser zurzeit nur vereinzelt eingesetzt, um eine Desinfektion zu erreichen.

In wässriger Lösung ist Ozon nicht stabil (Halbwertszeit von Sekunden bis Stunden), weil es mit Wasserinhaltsstoffen reagieren kann und unter Bildung von OH-Radikalen zerfällt. OH-Radikale ihrerseits reagieren schnell und unspezifisch mit organischen Stoffen sowie mit Karbonaten. Dadurch können Arzneistoffe während der Ozonung auf zwei Wegen oxidiert werden:

1. direkte Reaktion mit Ozon
2. Reaktion mit OH-Radikalen

Bei der direkten Reaktion reagiert Ozon sehr spezifisch und besonders schnell mit funktionellen Gruppen. Arzneistoffe, die zugängliche Aminogruppen, Doppelbindungen oder Aromaten mit elektrophilen Substituenten enthalten, werden darum besonders effizient oxidiert.

Die Effizienz des Ozons für die Oxidation von Arzneistoffen ist hauptsächlich von folgenden Faktoren abhängig:

- pH-Wert: Beeinflussung der Ozonstabilität und somit der Bildungsrate von OH-Radikalen
- Karbonatkonzentration: Reaktion von Karbonat mit OH-Radikalen und somit Konkurrenzsubstrat zu den Arzneistoffen
- gelöster organischer Kohlenstoff (DOC): Reaktion sowohl mit OH-Radikalen als auch mit Ozon und somit Konkurrenzsubstrat zu den Arzneistoffen
- chemischer Beschaffenheit des Arzneistoffes: Je nach Stoff kann die Reaktionsgeschwindigkeit der direkten Reaktion mit Ozon k_{O_3} von 1 bis $10^6 \text{ Mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ variieren (HUBER ET AL. 2005a).

Für eine Beurteilung der Reaktivität eines Arzneistoffes mit Ozon bedarf es der genauen Kenntnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten. Die Eliminierbarkeit kann für einen Stoff

mit einer bekannten Geschwindigkeitskonstanten abgeschätzt werden. Der Eliminierungsgrad einer Verbindung hängt aber nicht nur von der Ozonreaktionskonstanten und der einzusetzenden Ozonmenge ab, sondern wird auch von der Ozonzehrung anderer Komponenten beeinflusst. Eine Abschätzung der Eliminierbarkeit kann auch auf Basis von Strukturelementen der Arzneistoffe erfolgen.

Der Abbau sowie die Abbauwege von verschiedenen Arzneistoffen durch Ozon wurde bereits vielfach untersucht (ANDREOZZI ET AL. 2002 - Carbamazepin, ANDREOZZI ET AL. 2005 - Amoxicillin, ANDREOZZI ET AL. 2003 - Paracetamol, HUBER ET AL. 2004 - 17 α -Ethinylestradiol, VOGNA ET AL. 2004 - Diclofenac). Darüber hinaus gibt es Ergebnisse aus Untersuchungen, die sowohl unter Laborbedingungen als auch unter möglichst realen Bedingungen mehrere Arzneistoffe in ihrem Abbauverhalten vergleichen (ANDREOZZI ET AL. 2004a - vers. Arzneistoffe, GÖBEL 2004 - Antibiotika, HUBER ET AL. 2003 und 2005a, NÖTHER ET AL. 2005, TERNES ET AL. 2002b und 2003, ZWIENER & FRIMMEL 2000). Einen umfassenden Überblick über den Einsatz von Ozon bei der Nachbehandlung von Abwasser aus kommunalen Kläranlagen (Beschreibung der chemischen Aspekte und Durchführung von Versuchen zur Elimination relevanter Spurenstoffe) geben NÖTHER ET AL. (2005).

Im Folgenden wird der Abbau der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe im Abwasser durch Ozon beschrieben. Dabei wurden Ozondosen von 2 - 21,6 mg/l eingesetzt (Tabelle 30). In der Tabelle 30 sind zusätzlich die in der Literatur verfügbaren Reaktionskonstanten zusammengestellt.

Antibiotika: Die Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim lassen sich sehr gut durch Ozon eliminieren. Die Eliminationsgrade für die Antibiotika liegen zwischen > 76 % und > 92 %, wobei in der Regel 5 mg/l Ozon für eine nahezu vollständige Elimination ausreichen. Erwähnenswert ist, dass die während der konventionellen Abwasserbehandlung nur schlecht entfernbaren Antibiotika Sulfamethoxazol, Erythromycin und Trimethoprim sehr gut eliminiert werden.

Lipidsenker: Für Bezafibrat und Clofibrinsäure liegen niedrige Geschwindigkeitskonstanten von $5,9 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Bezafibrat) bzw. $< 2 \cdot 10^1$ und $3 \cdot 10^1 - 2,5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Clofibrinsäure) vor. Für Bezafibrat wurden Eliminationsgrade von mindestens 50 % ermittelt. Die Eliminationsgrade von Clofibrinsäure liegen bei > 10 % und 50 %.

β -Blocker: Für die β -Blocker Atenolol, Metoprolol und Sotalol sind die Geschwindigkeitskonstanten derzeit nicht bekannt. Während für Sotalol Eliminationsgrade von > 96 % ermittelt wurden, liegen die Eliminationsgrade für Atenolol mit 61 % bzw. > 67 % deutlich niedriger. Die Elimination von Atenolol konnte durch eine Ozonkonzentration von 10 mg/l auf 86 % gesteigert werden (TERNES ET AL. 2003). Der Eliminationsgrad für Metoprolol liegt zwischen diesen Substanzen.

Analgetika: Für Acetylsalicylsäure und Phenazon sind aus der Literatur weder Reaktionskinetiken noch Abbauversuche bekannt. ANDREOZZI ET AL. (2003) untersuchten das Abbauverhalten von Paracetamol sowie die Entstehung von Abbauprodukten bei der Anwendung von Ozon und $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$. Während Diclofenac sehr gut durch Ozon entferntbar ist ($k_{\text{O}_3} 1,8 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), wird Ibuprofen bei Anwendung von 5 mg/l Ozon nur zu 48 % (> 62 % bei 10 mg/l, TERNES ET AL. 2003) entfernt. Dieser relativ hohe Eliminationsgrad

ist bei einer Geschwindigkeitskonstanten von $9,1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (HUBER ET AL. 2005a) überraschend.

Antiepileptika: Carbamazepin wird durch Ozon sehr rasch abgebaut. Die Geschwindigkeitskonstanten werden mit $3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (HUBER ET AL. 2005a) und $7,8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (ANDREOZZI ET AL. 2002) angegeben. Die Eliminationsgrade betragen über 90 % und sind insofern erwähnenswert, da dieser Arzneistoff bei der konventionellen Abwasserbehandlung nicht eliminiert wird.

Östrogene: Die Östrogene 17β -Estradiol und 17α -Ethinylestradiol werden durch Ozon rasch abgebaut. In Untersuchungen im Rahmen des EU-Projektes POSEIDON konnte gezeigt werden, dass neben 17β -Estradiol und 17α -Ethinylestradiol auch Estron durch Ozon wirksam oxidiert/abgebaut werden und die östrogene Wirkung des Abwassers um einen Faktor von mehr als 200 reduziert wird (u. a. HUBER ET AL. 2004). Die in der Literatur angegebenen Eliminationsgrade von 17β -Estradiol und 17α -Ethinylestradiol liegen in der Regel über 90 %.

Röntgenkontrastmittel: Die als umweltrelevant klassifizierten Röntgenkontrastmittel werden in der Regel schlecht und nur bei hohen Ozondosen von 15 mg/l gut eliminiert. TERNES ET AL. (2003) konnten einen Anstieg der Eliminationsgrade bei Ozonkonzentrationen von 5, 10 und 15 mg/l für die Stoffe Iopamidol, Iopromid und Iomeprol beobachten. Die Elimination lag zwischen 84 und 91 % bei einer Ozonkonzentration von 15 mg/l. Eine Ausnahme stellte Diatrizoat dar. Diese Verbindung lässt sich auch bei einer Ozonkonzentration von 15 mg/l nur um 14 % eliminieren.

Zytostatika: Für die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosphamid liegen in der Literatur keine Angaben zum Eliminationsverhalten bei einer Ozonbehandlung vor.

Zusammenfassende Bewertung

Die nachträgliche Behandlung von biologisch gereinigtem Wasser mit Ozon ist geeignet, Arzneistoffe in ihrer Konzentration weiter zu reduzieren bzw. vollständig zu eliminieren, die in konventionellen Kläranlagen nicht oder nur langsam eliminiert werden. Zu diesen Arzneistoffen zählen die Antibiotika Sulfamethoxazol und Erythromycin sowie Atenolol, Diclofenac, Carbamazepin und die Röntgenkontrastmittel mit Ausnahme von Diatrizoat. Bei einem Pilotversuch auf einer kommunalen Kläranlage im Rahmen des EU-Projektes POSEIDON konnten mit Ausnahme der Röntgenkontrastmittel alle untersuchten Arzneistoffe um über 99 % eliminiert werden (Ozonkonzentration 5 - 10 mg/l). Von besonderer Bedeutung ist ferner, dass die östrogene Aktivität des Abwassers im Vergleich zur konventionellen Behandlung nach Ozonbehandlung deutlich reduziert wird. Kritisch zu betrachten ist die mögliche Bildung toxischer Oxidationsprodukte, da bei den eingesetzten Ozonmengen die meisten Arzneistoffe nur teilweise abgebaut werden.

Die Literaturstudie von NÖTHER ET AL. (2005) resümiert, dass die Behandlung von Abwässern durch Ozon einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Wasserqualität der Vorfluter leisten kann. Doch fehlen derzeit grundlagenorientierte Untersuchungen, in denen verlässliche Geschwindigkeitskonstanten ermittelt werden und Aussagen zum Produktspektrum relevanter Verbindungen, aus dem erkennbar wird, ob die biologische Aktivität der betrachteten Verbindungsklasse durch die Oxidationsprozesse eliminiert oder zumindest stark reduziert wird. Zudem fehlt eine Ozonzehrungsstudie, die zeigt, ob sich im Abwasser höhere Ozonkonzentrationen erreichen lassen (NÖTHER ET AL. 2005).

Tabelle 30: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Ozonung und die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten mit Ozon (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	k_{O_3} [M ⁻¹ s ⁻¹]	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin				
	Clarithromycin	-	> 76 % ⁴⁴ , > 90 % ⁶⁷	⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁶⁷ 2 mg/l O ₃	+ / ++
	Erythromycin		> 90 % ⁶⁷ , > 92 % ⁴⁴	⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁶⁷ 2 mg/l O ₃	++
	Sulfamethoxazol	2,5•10 ⁶ ⁻¹	> 90 % ^{1,67,87} , > 91 % ⁸⁹ , > 92 % ⁴⁴	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ^{67,87} 2 mg/l O ₃ ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	++
	Trimethoprim		> 85 % ⁴⁴	⁴⁴ 5 mg/l O ₃	+
Lipidsenker	Bezafibrat	5,9•10 ² ⁻¹	50 - 90 % ¹ , > 50 % ⁸⁹	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	+
	Clofibrinsäure	< 2•10 ¹ ⁻¹ 3•10 ¹ - 2,5•10 ³ ⁻³ (pH-abhängig)	> 10 % ⁸⁹ , 50 % ⁴⁴	⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	o
	Fenofibrinsäure		> 62 % ⁴⁴	⁴⁴ 5 mg/l O ₃	+
β-Blocker	Atenolol		61 % ⁴⁴ , > 67 % ⁸⁹	⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	+
	Metoprolol		78 % ⁴⁴ , > 95 % ⁸⁹	⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	+ / ++
	Sotalol		> 96 % ⁴⁴ , > 96 % ⁸⁹	⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	++
Analgetika	Acetylsalicylsäure				
	Diclofenac	1•10 ⁶ 1,8•10 ⁴ ⁻⁴	> 90 % ^{1,87} , > 93 % ⁸⁹ , > 96 % ⁴⁴	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁷ 2 mg/l O ₃ , ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	++
	Ibuprofen	9,1 ± 1 ⁻¹	48 % ⁴⁴ , 10 - 90 % ¹	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.) ⁴⁴ 5 mg/l O ₃	o / +
	Paracetamol				
	Phenazon				
Antiphlogistika	Indometacin		> 50 % ⁴⁴ , > 90 % ⁸⁷	5 mg/l O ₃ , ⁸⁷ 2 mg/l O ₃	+ / ++
	Propyphenazon				
Antiepileptika	Carbamazepin	3•10 ⁵ ⁻¹ 7,8•10 ⁴ ⁻²	> 90 % ¹ , > 98 % ⁴⁴ , > 97 % ⁸⁹	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁹ 21,6 mg/l O ₃ (5 min.)	++
Ulku-therapeutika	Ranitidin				
Broncho-lytika	Theophyllin				
Östrogene	17β-Estradiol		> 90 % ^{1,52}	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.)	++
	17α-Ethinyl-estradiol	3•10 ⁶ ⁻¹	> 80 % ⁴⁴ > 90 % ^{1,52,87}	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.) ⁴⁴ 5 mg/l O ₃ , ⁸⁷ 2 mg/l O ₃	+ / ++
Röntgen-contrastmittel	Diatrizoat	1,0 ⁻⁵	< 10 % ¹ , 0/1 ₃ /14 % ⁴⁴	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁴⁴ 5/10/15 mg/l O ₃	-
	Iomeprol		34/73/90 % ⁴⁴	⁴⁴ 5/10/15 mg/l O ₃	o / +
	Iopamidol		10 - 50 % ¹ , 33/57/84 % ⁴⁴	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁴⁴ 5/10/15 mg/l O ₃	o / +

Substanzgruppe	Arzneistoff	k_{O_3} [M ⁻¹ s ⁻¹]	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
	Iopromid	< 0,8 ¹ 0,5 ⁵	10 - 50 % ¹ , 60 % ⁸⁷ , 42/80/91 % ⁴⁴	¹ 10-15 mg/l O ₃ (9 min.), ⁴⁴ 5/10/15 mg/l O ₃ , ⁸⁷ 5 mg/l O ₃	o / +
Zytostatika	Cyclophosphamid				
	Ifosfamid				

- 1 Huber M. M., Göbel A., Joss A., Herrmann N., Löffler D., McARDell C. S., Ried A., Siegrist H., Ternes T. A., von Gunten U. (2005a): Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: A pilot study. In: Environmental Science and Technology, 39 : 4290-4299
- 2 Andreozzi R., Marotta R., Pinto G., Polio A. (2002): Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. In: Water Research, 36 : 2869-2877
- 3 Andreozzi R., Caprio V., Radovnikovic A. (2003): Ozonation and H₂O₂/UV treatment of clofibric acid in water: A kinetic study. In: Journal of Hazardous Materials, B103: 233-246
- 4 Vogna D., Marotta R., Napolitano A., Andreozzi R., d'Ischia M. (2004): Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV / H₂O₂ and ozone. In: Water Research, 38 : 414-422
- 5 Baus C., Sacher F., Brauch H.-J. (2004): Oxidation of iodinated X-ray contrast media in water samples - Results of laboratory - scale experiments. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.-19.05.2004. Tagungsband, 63-65

7.1.2.2 AOP-Verfahren (Advanced Oxidation Processes)

In der Literatur wird häufig auf die Möglichkeit einer Verbesserung des Abbaus von Arzneistoffen durch die Kombination von Ozon + UV, H₂O₂ + UV und Ozon + H₂O₂ hingewiesen (ANDREOZZI ET AL. 1999). Diese als AOP-Verfahren bezeichneten Prozesse ermöglichen eine gesteigerte Erzeugung von Hydroxylradikalen, welche ein sehr hohes Oxidationspotenzial besitzen und sehr schnell mit fast allen organischen Verbindungen reagieren. Folglich werden die Abbauleistung und die Kinetik des Oxidationsprozesses gesteigert. In der Praxis können große Konzentrationen an sog. Radikalfängern vorliegen, die die gebildeten Hydroxylradikale abfangen. Infolgedessen stehen die erzeugten Radikale nicht für den Behandlungsprozess selbst zur Verfügung.

Für die Bildung von Hydroxylradikalen gibt es vier Möglichkeiten:

1. Verschiedene Wasserinhaltsstoffe initiieren bzw. fördern die Spaltung des gelösten Ozons
2. UV-Bestrahlung von Ozon; typische Wellenlänge für diesen Prozess ist 254 nm
3. in Anwesenheit von H₂O₂ reagiert Ozon mit der konjugierten Base von H₂O₂
4. UV-Bestrahlung von H₂O₂

TERNES ET AL. (2003) untersuchten die Eliminationsleistung der AOP-Verfahren Ozon + H₂O₂ und Ozon + UV gegenüber den Röntgenkontrastmitteln Diatrizoat, Iomeprol, Iopamidol und Iopromid am geklärten Abwasser einer deutschen Kläranlage (Tabelle 31). Mit Ausnahme von Diatrizoat konnte die Eliminationsleistung durch die Anwendung von Ozon (15 mg/l) + UV gegenüber der alleinigen Anwendung von 15 mg/l Ozon nicht verbessert werden (Abbildung 2). Die Elimination von Diatrizoat wurde jedoch von 14 % auf 36 % gesteigert.

Eine deutliche Verbesserung der Elimination gegenüber der alleinigen Anwendung von Ozon (10 mg/l) wurde durch die Kombination von Ozon (10 mg/l) und H₂O₂ erreicht (Abbildung 2; Iopamidol von 57 auf 80 %, Iopromid von 80 auf 89 %, Diatrizoat von 13 auf 25 %, Iomeprol von 73 auf 85 %).

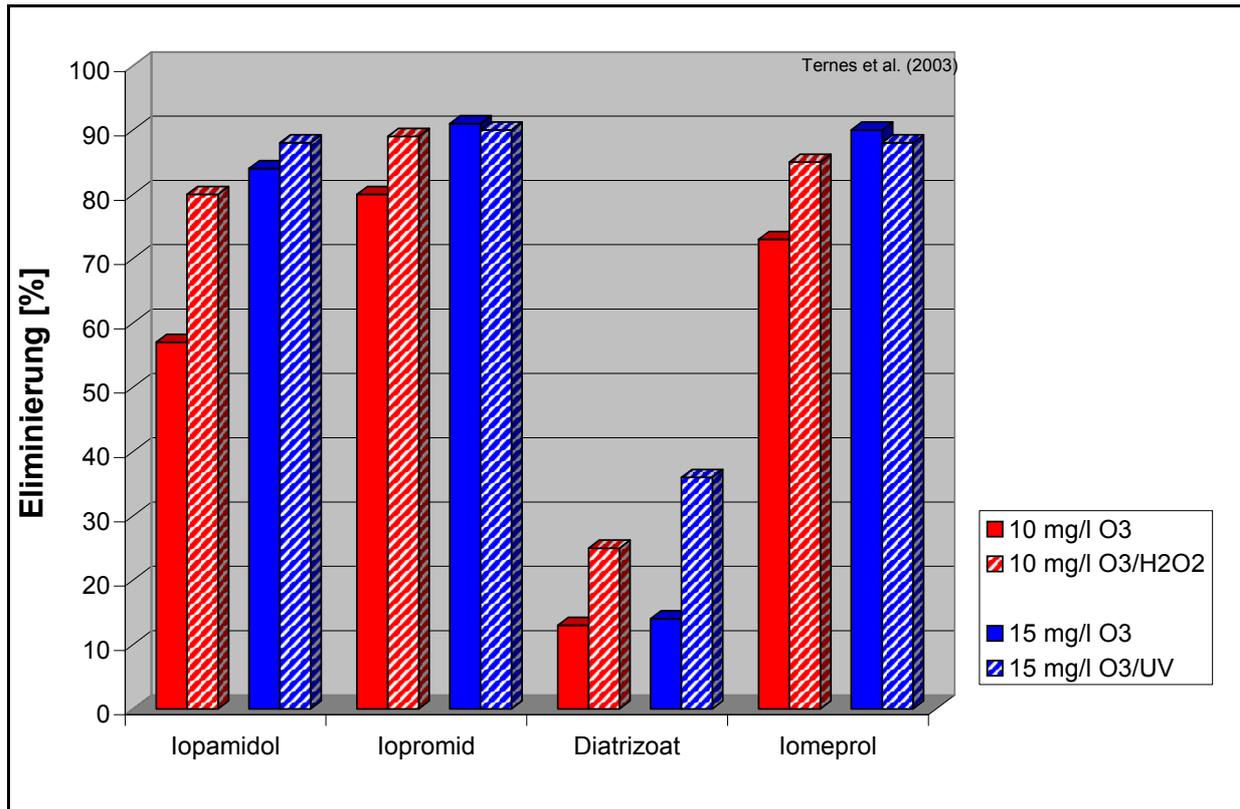


Abbildung 2: Elimination von Röntgenkontrastmittel durch AOP-Verfahren in einem Kläranlagenablauf (Daten aus TERNES ET AL. 2003)

Zusammenfassende Bewertung

Die derzeit in der Literatur vorliegenden Ergebnisse zu den Eliminationsleistungen von AOP-Verfahren in Kläranlagenabläufen lassen den Schluss zu, dass nur die Kombination von Ozon und Wasserstoffperoxid eine verbesserte Entfernung von Röntgenkontrastmitteln gegenüber der alleinigen Anwendung von Ozon bewirkt. Jedoch auch mit diesem Verfahren werden die Verbindungen nicht vollständig eliminiert (80 bis 90 %), Diatrizoat sogar nur bis maximal 36 %. Weitere Untersuchungsergebnisse zur Elimination von Arzneistoffen durch AOP-Verfahren werden in Kapitel 7.2.3.2 beschrieben.

Tabelle 31: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch AOP-Verfahren (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol			
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat			
	Clofibrinsäure			
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac			
	Ibuprofen			
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin			
Ulkustherapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol			
	17α-Ethinylestradiol			
Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat	25 % ⁴⁴	⁴⁴ 10 mg/l O ₃ / H ₂ O ₂	o
		36 % ⁴⁴	⁴⁴ 15 mg/l O ₃ /UV	
	Iomeprol	85 % ⁴⁴	⁴⁴ 10 mg/l O ₃ / H ₂ O ₂	+
		88 % ⁴⁴	⁴⁴ 15 mg/l O ₃ /UV	
Iopamidol	80 % ⁴⁴	⁴⁴ 10 mg/l O ₃ / H ₂ O ₂	+	
	88 % ⁴⁴	⁴⁴ 15 mg/l O ₃ /UV		
Iopromid	89 % ⁴⁴	⁴⁴ 10 mg/l O ₃ / H ₂ O ₂	+	
	90 % ⁴⁴	⁴⁴ 15 mg/l O ₃ /UV		
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.1.2.3 Aktivkohle

Adsorptive Verfahren mit Aktivkohle werden in der kommunalen Abwasserbehandlung selten, in der industriellen Abwasserbehandlung jedoch häufig eingesetzt. Bei der Reinigung kommunaler Abwässer wird Aktivkohle zur Nachbehandlung bereits biologisch oder physikalisch-chemisch vorgereinigter Abwässer verwendet.

Tabelle 32: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Belebtschlammverfahren mit nachgeschalteter Aktivkohlebehandlung (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol			
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat			
	Clofibrinsäure			
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac			
	Ibuprofen			
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin			
Ulku­therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 96 - > 97 % ⁴⁷		++
	17α-Ethinylestradiol	91 - 96 % ⁴⁷		++
Röntgen­kontrastmittel	Diatrizoat	11 / 44 % ^{4,46}	^{4,46} 10 / 20 mg/l PAK	o
	Iomeprol	76 / > 94 % ^{4,46}	^{4,46} 10 / 20 mg/l PAK	+ / ++
	Iopamidol	48 / 91 % ^{4,46}	^{4,46} 10 / 20 mg/l PAK	+ / ++
	Iopromid	77 / > 87 % ^{4,46}	^{4,46} 10 / 20 mg/l PAK	+
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

METZGER ET AL. (2005) und KAPP (2005) berichten über die Entfernung von iodierten Röntgenkontrastmitteln bei der kommunalen Abwasserbehandlung durch den Einsatz von Pulveraktivkohle. Die Versuchsanlage besteht aus einer biologischen Reinigungsstufe (Belebungsbecken und Nachklärbecken) und einer nachgeschalteten Adsorptionsstufe (Kontaktreaktor und Sedimentationsbecken). Die nicht-ionischen Röntgenkontrastmittel konnten mit der angewandten Verfahrensweise bei einer Dosierung von 10 mg/l Pulveraktivkohle zwischen 48 und 77 % aus der Wasserphase eliminiert werden (Tabelle 32). Die Verdopplung der Aktivkohlemenge auf 20 mg/l führte zu einer deutlich erhöhten Elimination von 87 bis 94 %. Das ionische Röntgenkontrastmittel Diatrizoat (Amidotrizoesäure) wurde mit 11 bzw. 44 % (10 bzw. 20 mg/l Aktivkohle) schlecht eliminiert.

SCHULLERER ET AL. (2002) verglichen unterschiedliche Reinigungstechniken (Belebtschlamm, Tropfkörper, Aktivkohle-Flockungsfiltration) in der Abwasserbehandlung hinsichtlich der Entfernung von Östrogenen. Mit der Aktivkohle-Flockungsfiltration, die in den beiden untersuchten Kläranlagen nach der Belebtschlammstufe eingesetzt wird, wurden Eliminationsgrade von > 96 % für das natürliche Östrogen 17β-Estradiol erreicht. Die Eliminationsleistung für 17α-Ethinylestradiol lag bei 91 und 96 % (Tabelle 32).

7.1.2.4 Verrieselung von geklärtem Abwasser

Verhalten von Arzneistoffen in der ungesättigten Zone

Im Rahmen des EU-Forschungsprojektes POSEIDON wurde das Eliminationsverhalten ausgewählter Arzneistoffe während der Bodenpassage nach Verrieselung von gereinigtem Abwasser untersucht (TERNES ET AL. 2004c). Geklärtes kommunales Abwasser wurde auf landwirtschaftlich genutzte Flächen verregnet und Lysimeter in drei verschiedenen Tiefen sowie Grundwassermessstellen innerhalb der Beregnungsfläche beprobt. Bei der Bodenpassage wurden mehr als 80 % der 24 im Kläranlagenablauf gefundenen Arzneistoffe und Körperpflegemittel durch Sorption und/oder Abbau eliminiert. In den Sickerwasserproben der Lysimeter und den Grundwasserproben wurden die Röntgenkontrastmittel Diatrizoat und Iopamidol sowie Carbamazepin und Sulfamethoxazol in Konzentrationen bis in den µg/l-Bereich bestimmt, während die sauren Arzneistoffe, Moschusduftstoffe, Östrogene und Betablocker während der Bodenpassage sorbiert oder abgebaut wurden.

Verhalten von Arzneistoffen in der gesättigten Zone

In einer Fallstudie wurde gereinigtes Abwasser einer Kläranlage mit vollständiger Nährstoffentfernung und nachgeschalteten Reinigungsschritten (Schönungsteich, Schotterfilter, Versickerungsbiotop) über eine Bodenpassage in das Grundwasser versickert und das Grundwasser im Abstrom der Versickerung in unterschiedlichen Entfernungen beprobt (KREUZINGER ET AL. 2004b, TERNES ET AL. 2004c). Die Arzneistoffe Diclofenac und Bezafibrat wurden im Grundwasser bis unterhalb der Nachweisgrenze entfernt. Carbamazepin und Diazepam blieben während der Grundwasserpassage in weitgehend konstanter Konzentration vorhanden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen DREWES ET AL. (2002), die verschiedene technische Abwasseraufbereitungsverfahren (Belebtschlamm, Tropfkörper, Nanofiltration, Umkehrosmose) und Abwasserversickerung hinsichtlich der Eliminationsleistung gegenüber verschiedenen Arzneistoffen untersuchten. Während einer Grundwasserpassage von mehr als sechs Jahren wurden die untersuchten Antiepileptika Carbamazepin und Primidon nicht eliminiert. Die untersuchten Lipidsenker, Analgetika und Antiphlogistika wurden sehr gut eliminiert und die Konzentrationen lagen nach einer Fließzeit von sechs Monaten unterhalb der jeweiligen Nachweisgrenzen.

Zusammenfassende Bewertung

Die Versickerung von biologisch gereinigtem Abwasser über Böden in den Grundwasserleiter gewährleistet keine vollständige Elimination aller Arzneistoffe und führt somit zu einer z. T. sehr langfristigen Belastung des Grundwassers sowie zu einer Belastung der Böden. Insbesondere das Antibiotikum Sulfamethoxazol, der Lipidsenker Clofibrinsäure, das Antiepileptikum Carbamazepin sowie die Röntgenkontrastmittel verhalten sich sehr persistent und werden Jahre nach der Versickerung im Grundwasser nachgewiesen (Tabelle 33).

7.1.3 Zusammenfassung

In der Vergangenheit wurden zahlreiche konventionelle Kläranlagen auf ihre Eliminationsleistung bezüglich Arzneistoffe untersucht. Dabei wurde eine Vielzahl von Arzneistoffen in Kläranlagenabläufen in erhöhten Konzentrationen ermittelt, die zu einer Belastung der die Abwässer aufnehmenden Vorfluter führen. Konventionelle Abwasserbehandlungsverfahren erreichen bei ausreichend hohem Schlammalter eine ausreichende Elimination bezüglich zahlreicher, aber nicht aller Arzneistoffe (Tabelle 34). Als persistent erwiesen sich insbesondere die folgenden Arzneistoffe: Trimethoprim, Clofibrinsäure, Atenolol, Carbamazepin, die Röntgenkontrastmittel Iomeprol, Iopamidol, Iopromid und Diatrizoat sowie die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid. Die Eliminationsleistung von Membranbioreaktoren ist für viele Arzneistoffe mit der in konventionellen Kläranlagen mit Nitrifikation und Denitrifikation (Schlammalter 10 - 15 d) vergleichbar und nur für wenige Verbindungen höher (Tabelle 34).

Die vorgestellten biologischen Verfahren zur Abwasserbehandlung führen nicht zu einer vollständigen Elimination der umweltrelevanten Arzneistoffe. Zur weitergehenden Elimination kommen physikalisch-chemische Verfahren in Frage, die zweckmäßigerweise als Nachbehandlungsschritt nach der biologischen Abwasserbehandlung eingesetzt werden. Die nachträgliche Behandlung von biologisch gereinigtem Wasser mit Ozon ist geeignet, Arzneistoffe in ihrer Konzentration weiter zu reduzieren bzw. vollständig zu eliminieren, die in konventionellen Kläranlagen nicht oder nur langsam eliminiert werden. Zu diesen Arzneistoffen zählen die Antibiotika Sulfamethoxazol und Erythromycin sowie Atenolol, Diclofenac, Carbamazepin und die Röntgenkontrastmittel mit Ausnahme von Diatrizoat. Kritisch zu betrachten ist die mögliche Bildung toxischer Oxidationsprodukte, da bei den eingesetzten Ozonmengen die meisten Arzneistoffe nur teilweise abgebaut werden (Tabelle 34).

Tabelle 33: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Verrieselung (generalisierter Eliminationsgrad: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	< 10 % ¹	¹ Boden, ungesättigte Zone	-
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat	> 90 % ¹	¹ Boden, ungesättigte Zone	++
	Clofibrinsäure	< 10 % ^{1,72}	¹ Boden, ungesättigte Zone ⁷² Grundwasser, ges. Zone	-
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	50 - 90 % ⁷² , > 90 % ¹ gut ⁴⁹	¹ Boden, ungesättigte Zone ⁷² Grundwasser, ges. Zone	+ / ++
	Ibuprofen	50 - 90 % ⁷² , > 90 % ¹ , gut ⁴⁹	¹ Boden, ungesättigte Zone ⁷² Grundwasser, ges. Zone	+ / ++
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
	Propyphenazon	schlecht ⁴⁹		-
Antiepileptika	Carbamazepin	< 10 % ^{1, 65, 72} schlecht ⁴⁹	¹ Boden, ungesättigte Zone ⁷² Grundwasser, ges. Zone	-
Ulkus-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ^{1, 72}	¹ Boden, ungesättigte Zone ⁷² Grundwasser, ges. Zone	++
	17α-Ethinylestradiol	> 90 % ¹	¹ Boden, ungesättigte Zone	++
Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat	< 10 % ¹	¹ Boden, ungesättigte Zone	-
	Iomeprol			
	Iopamidol	< 10 % ¹	¹ Boden, ungesättigte Zone	-
	Iopromid	50 - 90 % ¹	¹ Boden, ungesättigte Zone	+
Zytostatik	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

Die derzeit in der Literatur vorliegenden Ergebnisse zu den Eliminationsleistungen von AOP-Verfahren in Kläranlagenabläufen lassen den Schluss zu, dass gegenüber der alleinigen Anwendung von Ozon kaum erhöhte Eliminationsleistungen zu erwarten sind. Nur die Kombination von Ozon und Wasserstoffperoxid ließ eine verbesserte Entfernung von Röntgenkontrastmitteln gegenüber der alleinigen Anwendung von Ozon erkennen (Tabelle 34).

Eine weitere Alternative zur Elimination von Röntgenkontrastmitteln stellt die Verwendung von Aktivkohle dar. In Kombination mit einer biologischen Reinigungsstufe werden im Vergleich zur Ozonung oder zu AOP-Verfahren zum Teil höhere Eliminationsraten erreicht (Tabelle 34).

Die Versickerung von biologisch gereinigtem Abwasser über Böden in den Grundwasserleiter gewährleistet keine vollständige Elimination aller Arzneistoffe und führt somit zu einer z. T. sehr langfristigen Belastung des Grundwassers sowie zu einer Belastung der Böden. Insbesondere das Antibiotikum Sulfamethoxazol, der Lipidsenker Clofibrinsäure, das Antiepileptikum Carbamazepin sowie die Röntgenkontrastmittel verhalten sich sehr persistent und werden noch Jahre nach der Versickerung im Grundwasser nachgewiesen (Tabelle 34).

Es bleibt festzuhalten, dass nur Kombinationen biologischer und physikalisch-chemischer Verfahren zur weitgehenden Eliminierung der nach einer konventionellen Abwasserreinigung verbleibenden Restemissionen führen. Hierbei dürfen die Kosten jedoch nicht das ökonomisch vertretbare Maß überschreiten. Die Ozonung der Kläranlagenabläufe nach biologischer Behandlung stellt eine praktikable Lösung dar (TERNES ET AL. 2003, TERNES ET AL. 2004c). Die Anwendung von Membranverfahren (Nanofiltration, Umkehrosiose) ist aufgrund hoher Investitions- und Betriebskosten sowie der problematischen Konzentratentsorgung zurzeit finanziell nicht darstellbar.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Eliminationsgrade der umweltrelevanten Arzneistoffe durch verschiedene Abwasserbehandlungsverfahren (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	konventionell	Membranbelebung	Ozonung	O ₃ /H ₂ O ₂	O ₃ /UV	Aktivkohle	Verrieselung
Antibiotika	Ciprofloxacin	+						
	Clarithromycin	+		+ / ++				
	Erythromycin	o		++				
	Sulfamethoxazol	(o) +		++				-
	Trimethoprim	- / o		+				
Lipidsenker	Bezafibrat	(+) ++	(-) / ++	+				++
	Clofibrinsäure	- (o)	-	o				-
	Fenofibrinsäure	o (+)	++	+				
β-Blocker	Atenolol	-		+				
	Metoprolol	+		+ / ++				
	Sotalol			++				
Analgetika	Acetylsalicylsäure	+ / ++	++					
	Diclofenac	o (+)	o	++				+ / ++
	Ibuprofen	++	++	o / +				+ / ++
	Paracetamol	++	++					
	Phenazon	o						
Antiphlogistika	Indometacin	+		+ / ++				
	Propyphenazon							-
Antiepileptika	Carbamazepin	-	-	++			-	
Ulkus-therapeutika	Ranitidin							
Broncholytika	Theophyllin							
Östrogene	17β-Estradiol	++	++	++			++	++
	17α-Ethinylestradiol	+ (++)	+ / ++	+ / ++			++	++
Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat	-	-	-	o	o	o-	
	Iomeprol	-		o / +	+	+	+ / ++	
	Iopamidol	-	-	o / +	+	+	+ / ++	-
	Iopromid	- (+)	+	o / +	+	+	+	+
Zytostatika	Cyclophosphamid	o						
	Ifosfamid	-						

7.2 Trinkwasseraufbereitung

7.2.1 Uferfiltration und Grundwasseranreicherung

Bei der Uferfiltration strömt Flusswasser bei einem durch Absenkung in ufernahen Grundwassergewinnungsanlagen erzeugten Potenzialgefälle in den Untergrund und wird nach einer unterirdischen Fließstrecke durch den Grundwasserleiter als Uferfiltrat-Grundwassergemisch gewonnen. Bei der Grundwasseranreicherung wird Oberflächenwasser ggf. nach einer Voraufbereitung versickert und nach Mischung mit dem Grundwasser zur weiteren Trinkwasseraufbereitung gefördert. Insbesondere in abwasserbeeinflussten Oberflächengewässern konnte eine Vielzahl von Arzneistoffen nachgewiesen werden, deren Konzentrationen häufig einen Wert von 0,1 µg/l überschritten (BLAC 2003, Abbildung 3, Anhang 7). Das Verhalten von organischen Spurenstoffen im Infiltrationssystem Fluss-Grundwasser wird zum einen durch die hydrologischen Randbedingungen und zum anderen durch Adsorptionsvorgänge und biologischen Abbau in der Infiltrationszone und im Grundwasserleiter bestimmt.

Weitere Konzentrationsmindernde Prozesse sind Mischungsvorgänge, Dispersion und Diffusion.

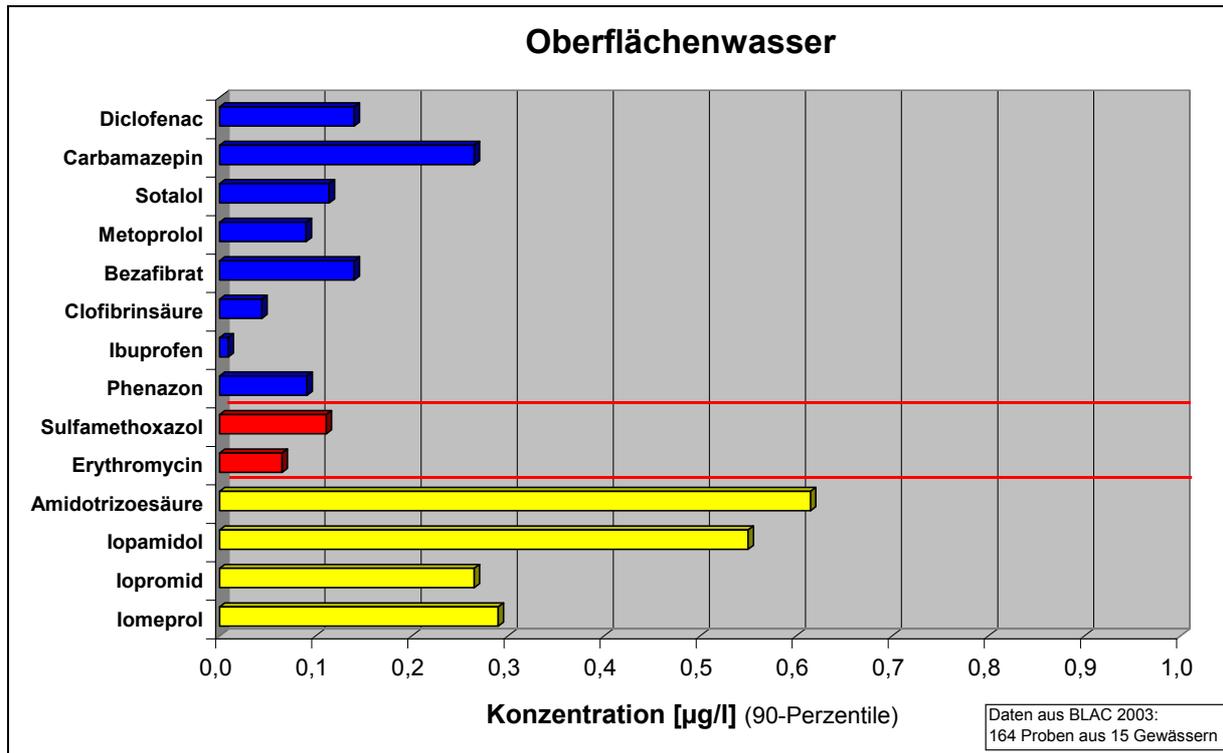


Abbildung 3: 90-Perzentilwerte ausgewählter Arzneistoffe in als repräsentativ eingestuften Oberflächengewässern (Daten aus BLAC 2003)

Beim biologischen Abbau von organischen Verbindungen während der Untergrundpassage sind die Redoxbedingungen von entscheidender Bedeutung (SCHMIDT ET AL. 2003, 2005 und 2006). Das bedeutet, dass die Eliminationsgrade mikrobiologisch abbaubarer organischer Verbindungen in Abhängigkeit von den lokalen geologischen und hydrogeochemischen Bedingungen stark variieren können. Weitere Voraussetzung für einen biologischen Abbau ist eine ausreichend lange Aufenthaltszeit im Untergrund.

Uferfiltration und künstliche Grundwasseranreicherung werden seit langem als natürliches Reinigungsverfahren genutzt, wenngleich die während der Untergrundpassage stattfindenden Abbaumechanismen und chemischen Reaktionen nicht umfassend erforscht sind. Die Wirksamkeit der Uferfiltration bezüglich der Entfernung von pharmazeutischen Wirkstoffen war Gegenstand einiger Untersuchungen in den letzten Jahren. So wurden in einem mehrjährigen Forschungsvorhaben zum Thema Uferfiltration und künstliche Grundwasseranreicherung schwerpunktmäßig das Verhalten und der Abbau pharmazeutischer Substanzen während der Untergrundpassage an zwei Berliner Wassergewinnungsstandorten untersucht (Projekt NASRI - Natural and Artificial Systems for Recharge and Infiltration). Die Ergebnisse und Erfahrungen zur Verbesserung von Uferfiltrationsanlagen sind in zahlreichen Publikationen dokumentiert (u. a. GRÜNHEID ET AL. 2004, HARTIG & JEKEL 2001, HEBERER & REDDERSEN 2001, HEBERER ET AL. 2001c, HEBERER ET AL. 2001d, HEBERER ET AL. 2002b, HEBERER ET AL. 2004, PUTSCHEW ET AL. 2001, REDDERSEN 2004, SCHITTKO ET AL. 2004).

Im Rahmen eines BMBF-Verbundprojektes wurden vom DVGW Technologiezentrum Wasser (TZW) in Karlsruhe in dem Teilprojekt "Ermittlung der potenziellen Reinigungsleistung der Uferfiltration/Untergrundpassage hinsichtlich der Eliminierung organischer Schadstoffe unter standortspezifischen Randbedingungen" Aspekte zum Verhalten von pharmazeutischen Wirkstoffen und iodierten Röntgenkontrastmitteln untersucht und bewertet (SCHMIDT ET AL. 2003, 2005, 2006).

Eliminationsverhalten während der Uferfiltration und Grundwasseranreicherung

Aufgrund der Abhängigkeit der Elimination von Redoxbedingungen erfolgt in der Tabelle 35 eine Einteilung in folgende Redoxmilieus (u. a. SCHMIDT ET AL. 2005):

- aerob
- aerob bis denitrifizierend (suboxisch)
- denitrifizierend (anoxisch)
- anaerob

Hinsichtlich des Eliminationsverhaltens der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe unter aeroben Redoxbedingungen sind die Ergebnisse in der Literatur recht einheitlich. So sind eine Vielzahl der in der Tabelle 35 aufgeführten Arzneistoffe während der Untergrundpassage unter aeroben Milieubedingungen gut bis sehr gut mikrobiologisch abbaubar. Als nicht leicht abbaubar müssen die Wirkstoffe Sulfamethoxazol, Clofibrinsäure, Propyphenazon und Carbamazepin sowie die Röntgenkontrastmittel Diatrizoat und Iopamidol eingestuft werden. Eine gute bis sehr gute biologische Abbaubarkeit wird den Röntgenkontrastmitteln Iomeprol und Iopromid attestiert. Widersprüchliche Ergebnisse liegen für Sulfamethoxazol vor. So beschreiben HARTIG & JEKEL (2001) einen vollständigen Abbau des Wirkstoffes sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen.

Untersuchungen von SCHMIDT ET AL. (2003, 2005 und 2006) an Uferfiltratgewinnungsstandorten mit unterschiedlichen Redoxbedingungen und Aufenthaltszeiten der organischen Verbindungen im Untergrund zeigten, dass die unter aeroben und suboxischen Bedingungen schwer abbaubaren Verbindungen Sulfamethoxazol, Carbamazepin, Diatrizoat und Iopamidol unter anaeroben Bedingungen sehr gut abbaubar sind.

Die dargestellten Untersuchungsergebnisse verdeutlichen, dass die Eliminierbarkeit von Arzneistoffen und Röntgenkontrastmitteln durchaus differenziert nach Substanz sowie nach Redoxbedingungen und Aufenthaltszeit im Untergrund betrachtet werden muss. Unabhängig vom Redoxmilieu und der Aufenthaltszeit sind bei der Uferfiltration gut bis sehr gut eliminierbar: Clarithromycin, Erythromycin, Trimethoprim, Bezafibrat, Fenofibrinsäure, Atenolol, Metoprolol, Sotalol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, 17 β -Estradiol, 17 α -Ethinylestradiol, Iomeprol und Iopromid. Clofibrinsäure, Propyphenazon, Sulfamethoxazol, Carbamazepin, Diatrizoat und Iopamidol werden unter aeroben Bedingungen schlecht abgebaut, wobei die letztgenannten vier Verbindungen unter anoxischen bis anaeroben Bedingungen deutlich besser eliminierbar sind. Für die Arzneistoffe Ciprofloxacin, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenazon, Ranitidin und Theophyllin liegen in der Literatur keine Angaben zum Verhalten bei der Uferfiltration vor.

Zur künstlichen Grundwasseranreicherung liegt nur eine Untersuchung vor (DREWES ET AL. 2003). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 35: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Uferfiltration (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	aerob	Einstufung	subtoxisch	Einstufung	anoxisch	Einstufung	anaerob	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin								
	Clarithromycin	> 70 % ⁸⁵	+			> 70 % ⁸⁵		> 70 % ⁸⁵	+
	Erythromycin	> 80 % ⁸⁵	++	> 70 % ⁸⁵	+	> 70 % ⁸⁵		> 70 % ⁸⁵	+
	Sulfamethoxazol	0 - 25 % ⁸⁵ , 50 - 90 % ¹ , > 90 % ²¹ , schlecht ^{26,33}	-(bis++)	0 - 25 % ⁸⁵	- bis 0	> 70 % ⁸⁵		> 80 % ⁸⁵ , > 90 % ²¹	++
	Trimethoprim	> 80 % ⁸⁵	++			> 80 % ⁸⁵		> 80 % ⁸⁵	++
Lipidsenker	Bezafibrat	0 - 80 % ³⁹ , 50 - 90 % ¹ , > 80 % ⁸⁵ , gut ^{13,15,17,19,22,26}	(+ bis) ++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	0 - 20 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵	(- bis) ++
	Clofibrinsäure	0 - 40 % ³⁹ , schlecht ^{13,15,17,19,22}	-	> 70 % ⁸⁵	+			0 - 20 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵	(- bis) ++
β-Blocker	Fenofibrinsäure	> 70 % ⁸⁵	+						
	Atenolol	> 80 % ⁸⁵	++			> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++
	Metoprolol	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++
	Sotalol	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++
	Acetylsalicylsäure								
Analgetika	Diclofenac	60 - 80 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵ , > 90 % ¹ , gut ^{13,15,17,19,26,28,30,33}	(+ bis) ++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	20 - 60 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵	(o bis) ++
	Ibuprofen	0 - 40 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵ , > 90 % ¹	(+ bis) ++			> 80 % ⁸⁵	++	0 - 20 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵	(- bis) ++
Antiphlogistika	Paracetamol								
	Phenazon								
	Indometacin	> 70 % ⁸⁵ , gut ¹⁵	+			> 70 % ⁸⁵	+		
	Propyphenazon	schlecht ^{13,15,17,19,22}	-						
	Carbamazepin	< 10 % ¹ , 0 - 25 % ⁸⁵ , 0 - 40 % ³⁹ , schlecht ^{13,15,17,19,22,26,28,30,33}	-(bis o)	0 - 25 % ⁸⁵	- bis 0	26 - 50 % ⁸⁵	0	0 - 20 % ³⁹ , > 80 % ⁸⁵	(- bis) ++
Ulkuetherapeutika Broncholytika Östrogene	Ranitidin								
	Theophyllin								
	17β-Estradiol	> 90 % ¹	++						
	17α-Ethinylestradiol	> 90 % ¹	++						
	Diatrizoat	< 10 % ¹ , 0 - 25 % ⁸⁵ , schlecht ³³	-	0 - 25 % ⁸⁵	- bis 0	26 - 50 % ⁸⁵	0	~ 70 % ³² , > 80 % ⁸⁵	+ bis ++
Röntgen- kontrastmittel	Iomeprol	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++
	Iopamidol	< 10 % ¹ , 26 - 50 % ⁸⁵ , schlecht ³³	- bis 0	51 - 70 % ⁸⁵	+	> 70 % ⁸⁵	+	> 80 % ⁸⁵	++
	Iopromid	50 - 90 % ¹ , > 80 % ⁸⁵ , > 90 % ¹²	+ bis ++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵	++	> 80 % ⁸⁵ , > 90 % ³²	++
Zytostatika	Cyclophosphamid								
	Ifofamid								

Tabelle 36: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch künstliche Grundwasseranreicherung (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	aerob	anoxisch	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol			
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat			
	Clofibrinsäure			
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	gut ¹⁴		+
	Ibuprofen	gut ¹⁴		+
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon	schlecht ¹⁴		-
Antiepileptika	Carbamazepin	schlecht ¹⁴	schlecht ¹⁴	-
Ulku­therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol			
	17α-Ethinylestradiol			
Röntgen­kontrastmittel	Diatrizoat			
	Iomeprol	schlecht ¹⁴	teilweise ¹⁴	- bis o
	Iopamidol			
	Iopromid	schlecht ¹⁴	teilweise ¹⁴	- bis o
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.2 Koagulation/Flockung

Diese Verfahren werden typischerweise zur Abtrennung von suspendierten und kolloidalen Feststoffpartikeln sowie zur Entfernung von natürlichem organischen Material aus dem Rohwasser eingesetzt. Technisch werden die Verfahren als Flockung mit Sedimentation und nachgeschalteter Filterstufe bzw. als Flockungs- oder Flockenfiltration realisiert. Die entfernten organischen Wasserinhaltsstoffe fallen zusammen mit dem eingesetzten Flockungsmittel (meist Aluminium- und Eisensalze) und ggf. eingesetzten Flockungshilfsmitteln als schlammhaltige Spülwässer an, die weiter zu behandeln und zu entsorgen sind. Meist wird nur ein geringfügiger Effekt auf die Abtrennung von organischen Spurenstoffen verzeichnet, da die bei der Koagulation entstehenden Eisen(III)- und Aluminium(III)hydroxide sehr polare Oberflächen aufweisen. Diese Oberflächen sind mit Wasser gesättigt und eine Adsorption von meist unpolaren, aber auch polaren organischen Spurenstoffen ist thermodynamisch ungünstig (VON GUNTEN 2005). Ein gewisses Potenzial ist für die Abtrennung von hydrophoben Spurenstoffen vorhanden, die an das natürliche organische Material sorbiert sind.

Sowohl in Laborversuchen mit künstlich hergestellten und natürlichen Wässern (ADAMS ET AL. 2002, TERNES ET AL. 2001b, TERNES ET AL. 2002b, TERNES ET AL. 2004c, SIEGERS & BEERENDONK 2003) als auch in Versuchen an Trinkwassergewinnungsanlagen (TERNES ET AL. 2002b) konnte keine signifikante Reduzierung der Arzneistoffkonzentrationen nachgewiesen werden (Tabelle 37). Eine Koagulation/Flockung/Sedimentation mit Aluminium- und Eisensalzen führte zu keiner Elimination von sieben untersuchten Antibiotika (ADAMS ET AL. 2002). In einer weiteren Untersuchung mit Eisen(III)chlorid als Flockungsmittel konnte keine Konzentrationsverminderung für die Stoffe Diclofenac, Carbamazepin, Bezafibrat und Clofibrinsäure festgestellt werden (TERNES ET AL. 2002b). SIEGERS & BEERENDONK (2003) untersuchten die Eliminierbarkeit von Östrogenen. Die Elimination von 17 β -Estradiol und 17 α -Ethinylestradiol durch Koagulation lag in dieser Untersuchung unter 10 %. Die bisher umfangreichste Untersuchung wurde im Rahmen des EU-Forschungsprojektes POSEIDON durchgeführt (TERNES ET AL. 2004c).

Jedoch kann die Effektivität nachfolgender Aufbereitungsschritte wie Ozonung und Aktivkohleadsorption gesteigert werden, da (ozonzehrender) gelöster organischer Kohlenstoff (DOC) durch diesen Prozess in einem hohen Maß aus dem Wasser entfernt werden kann.

Tabelle 37: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Koagulation/Flockung (WW = Wasserwerk; generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	< 10 % ^{1, 37}	¹ Laborversuch	-
	Trimethoprim	< 10 % ²		-
Lipidsenker	Bezafibrat	< 10 % ^{1, 28, 35, 37}	¹ Laborversuch ²⁸ Jar-Test und WW	-
	Clofibrinsäure	< 10 % ^{1, 28, 35, 37}	¹ Laborversuch ²⁸ Jar-Test und WW	-
	Fenofibrinsäure			
β -Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	< 10 % ^{1, 28, 35}	¹ Laborversuch ²⁸ Jar-Test und WW	-
	Ibuprofen	< 10 % ¹	¹ Laborversuch	-
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin	< 10 % ^{1, 28, 35, 37}	¹ Laborversuch ²⁸ Jar-Test und WW	-
Ulkustherapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	< 10 % ³⁴	³⁴ Jar-Test	-
	17α-Ethinylestradiol	< 10 % ^{34, 37}	³⁴ Jar-Test	-

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Röntgen- kontrastmittel	Diatrizoat	< 10 % ¹	¹ Laborversuch	-
	Iomeprol			
	Iopamidol	< 10 % ¹	¹ Laborversuch	-
	Iopromid	< 10 % ^{1,37}	¹ Laborversuch	-
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.3 Oxidierende Verfahren

Zur Oxidation und/oder Desinfektion werden in der Trinkwasseraufbereitung verschiedene chemische Oxidationsmittel wie Ozon, OH-Radikale, Chlor und Chlordioxid eingesetzt. Aufgrund der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung oder der chemischen Struktur der Arzneistoffe kann abgeschätzt werden, ob und in welchem Ausmaß eine Substanz oxidiert wird (Tabelle 38). Für die meisten Substanzen gilt für die Kinetik der Oxidation die Reihenfolge Ozon >> Chlordioxid > Chlor. Bei der Ozonung kann durch OH-Radikale, welche beim Zerfall von Ozon als sekundäre Oxidantien gebildet werden, eine weitergehende Oxidation erreicht werden.

Die Effizienz von Oxidationsprozessen hängt einerseits von der Kinetik der Reaktion des Oxidationsmittels mit dem Arzneistoff und andererseits von der Wassermatrix ab. Organisches Material kann das eingesetzte Oxidationsmittel rasch zehren und die Effizienz des Prozesses stark vermindern. Zudem beeinflussen der pH-Wert und die Alkalinität die Oxidationswirkung von Ozon.

Da in der Regel bei der oxidativen Trinkwasserbehandlung keine Mineralisierung des Arzneistoffes erreicht werden kann, stellt sich bei Oxidationsverfahren generell die Frage nach der biologischen Wirkung der Abbauprodukte. Dazu gibt es in der Literatur sehr wenige Beispiele; die meisten konzentrieren sich auf Produkte, die bei der Ozonung entstehen.

Tabelle 38: Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktion von Ozon, OH-Radikalen, Chlordioxid und Chlor mit Arzneistoffen (pH 7; ^a HUBER ET AL. 2003, ^b TERNES ET AL. 2004c, ^c VON GUNTEN 2005)

Arzneistoff	$k_{O_3}^a$ [M ⁻¹ s ⁻¹]	k_{OH}^a [10 ⁹ M ⁻¹ s ⁻¹]	$k_{ClO_2}^b$ [M ⁻¹ s ⁻¹]	$k_{Cl_2}^c$ [M ⁻¹ s ⁻¹]
Sulfamethoxazol (Anion)	2,5 ± 10 ⁶	5,5 ± 0,7	7,9 ± 10 ³	1,7 ± 10 ³
Trimethoprim				
Bezafibrat	590 ± 50	7,4 ± 1,2	< 0,01	keine Reaktion
Clofibrinsäure			< 1	
Diclofenac	~ 1 ± 10 ⁶	7,5 ± 1,5	1,05 ± 10 ⁴	schnell
Ibuprofen	9,6 ± 1	7,4 ± 1,2	< 0,01	
Phenazon			> 100	
Propyphenazon			> 100	
Carbamazepin	3 ± 10 ⁵	8,8 ± 1,2	< 0,015	keine Reaktion

Arzneistoff	$k_{O_3}^a$ [M ⁻¹ s ⁻¹]	k_{OH}^a [10 ⁹ M ⁻¹ s ⁻¹]	$k_{ClO_2}^b$ [M ⁻¹ s ⁻¹]	$k_{Cl_2}^c$ [M ⁻¹ s ⁻¹]
17α-Ethinylestradiol (Anion)	7 ± 10^9	$9,8 \pm 1,2$	$4,6 \pm 10^8$	
Iopromid	< 0,8	$3,3 \pm 0,6$	< 0,01	keine Reaktion
Cyclophosphamid			< 1	
Ifosfamid			< 18	

7.2.3.1 Ozon

Ozon wird in der Trinkwasseraufbereitung als Desinfektions- und Oxidationsmittel eingesetzt. Während der Ozonung führen zwei Oxidantien zu einer Umwandlung von Arzneistoffen. Während Ozon sehr selektiv ist und mit Aminen, Phenolen und Doppelbindungen in aliphatischen Verbindungen reagiert, sind die OH-Radikale weniger selektiv. Bisher in der Literatur vorliegende Daten verdeutlichen, dass die Reaktivität von Arzneistoffen gegenüber Ozon in einem weiten Bereich liegt (Tabelle 38). Nur solche Verbindungen werden in einem bedeutenden Ausmaß direkt durch Ozon umgewandelt, deren Geschwindigkeitskonstanten k_{O_3} größer als $50 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ sind (SNYDER ET AL. 2003). Die Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion mit OH-Radikalen liegen zwischen 3 und $10 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Die in Tabelle 39 aufgeführten Eliminationsgrade für einige der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Ozon wurden sowohl an künstlich hergestellten als auch an natürlichen Wässern (z. B. Uferfiltrat, Flusswasser) ermittelt. Sehr schnell und bereits in geringen Ozondosen eliminierbar waren die Antibiotika Sulfamethoxazol und Trimethoprim sowie Diclofenac, Paracetamol, Carbamazepin und die Östrogene 17β-Estradiol und 17α-Ethinylestradiol. Etwas schlechter wird Bezafibrat eliminiert; eine Ozondosis von 2,5 mg/l führte nur zu einer Elimination von ~ 73 % (TERNES ET AL. 2002b). Selbst mit höheren Ozondosen schlecht eliminierbar waren die Arzneistoffe Clofibrinsäure (z. B. ~ 40 % bei 2,5 - 3 mg/l O₃, TERNES ET AL. 2002b) und Ibuprofen sowie die Röntgenkontrastmittel Diatrizoat, Iopamidol und Iopromid. BAUS ET AL. (2004) stellten für die Oxidation von Diatrizoat eine strenge Abhängigkeit vom pH-Wert fest. So wurden bei pH 6 weniger als 10 % und bei pH 8 60 % der Verbindung oxidiert (O₃-Konzentration 1,5 mg/l).

Tabelle 39: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Ozon bei der Trinkwasseraufbereitung (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	> 90 % ^{1,43} , gut ¹¹		++
	Trimethoprim	> 95 % ²	² 0,3 mg/l, 1,3 min.	++
Lipidsenker	Bezafibrat	50 - 90 % ¹ , ~ 73 % ²⁸ , > 95 % ¹¹	¹¹ 2 mg/l O ₃ , 10 min., pH 8, 10° C; natürl. Wasser; ²⁸ 2,5 mg/l O ₃	+ bis ++
	Clofibrinsäure	8 % ^{9,38} , 10 - 50 % ¹ , ~ 40 % ²⁸	⁹ 1 mg/l, 10 min.; ²⁸ 2,5 mg/l O ₃	- bis o
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	> 90 % ^{1,28,43,45} , 96,8 % ^{9,38} , gut ¹¹	²⁸ 0,5 mg/l O ₃ ; ⁹ 1 mg/l, 10 min.	++
	Ibuprofen	10 - 50 % ¹ , 12 % ^{9,38} , 40 - 77 % ¹¹	⁹ 1 mg/l, 10 min.; ¹¹ 2 mg/l O ₃ , 10 min., pH 8, 10° C; natürl. Wasser	o bis +
	Paracetamol	> 90 % ⁴²		++
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin	> 90 % ^{1,28,43} , gut ^{11,27,40}	²⁸ 0,5 mg/l O ₃	++
Ulkuetherapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ^{1,31,34}	³⁴ 1 mg/l O ₃	++
	17α-Ethinylestradiol	> 90 % ^{1,24,31,34} , gut ¹¹	³⁴ 1 mg/l O ₃	++
Röntgen- kontrastmittel	Diatrizoat	< 10 % ^{1,3} , 60 % ³	³ 1,5 mg/l, pH 6 (< 10 %) ³ 1,5 mg/l, pH 8 (60 %)	- bis + (pH- abhängig)
	Iomeprol			
	Iopamidol	10 - 50 % ¹		o
	Iopromid	10 - 50 % ¹ , 24 - 68 % ¹¹ , 40 % ³	³ Flusswasser; ¹¹ 2 mg/l O ₃ , 10 min., pH 8, 10° C; natürl. Wasser	o
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.3.2 AOP-Verfahren

Prozesse der weitergehenden Oxidation (advanced oxidation processes) beruhen auf der Oxidationskraft der OH-Radikale, welche mit den meisten organischen Verbindungen reagieren. OH-Radikale können mit verschiedenen Prozessen hergestellt werden, wie etwa einer Kombination von Ozon und Wasserstoffperoxid, Ozon und UV-Bestrahlung sowie Wasserstoffperoxid und UV-Bestrahlung. Die hohe Reaktivität der OH-Radikale führt dazu, dass diese vor

allem mit dem natürlichen organischen Material reagieren und die Effizienz dieser Verfahren vermindert wird (ACERO & VON GUNTEN 2001).

O₃/H₂O₂

Die Wirksamkeit einer kombinierten Anwendung von Ozon und Wasserstoffperoxid wurde bisher nur an wenigen der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe untersucht (BAUS ET AL. 2004, HUBER ET AL. 2003, ZWIENER & FRIMMEL 2000, 2004, Tabelle 40). Die während einer reinen Anwendung von Ozon nur schlecht bis mäßig oxidierbaren Arzneistoffe Clofibrinsäure und Ibuprofen sowie das Röntgenkontrastmittel Iopromid wurden durch die Kombination O₃/H₂O₂ gut bis sehr gut eliminiert. Für eine Eliminationsrate von mehr als 90 % waren für die Arzneistoffe Clofibrinsäure und Ibuprofen jedoch hohe Ozon- und Wasserstoffperoxiddosen von 3,7 mg/l und 1,4 mg/l erforderlich (ZWIENER & FRIMMEL 2000, 2004).

UV/H₂O₂

Das Oxidationsvermögen der kombinierten Anwendung von UV-Strahlung und Wasserstoffperoxid wurde in der Literatur nur für wenige Arzneistoffe untersucht (ANDREOZZI ET AL. 2003, SIEGERS & BEERENDONK 2003, VOGNA ET AL. 2004). Als sehr gut eliminierbar erwiesen sich Diclofenac, Paracetamol sowie die Östrogene 17β-Estradiol und 17α-Ethinylestradiol (Tabelle 41). Für eine Reihe weiterer in der Tabelle 41 aufgeführten Arzneistoffe gehen TERNES ET AL. (2004c) von einer guten Elimination durch die Kombination UV/H₂O₂ aus.

Tabelle 40: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Ozon und Wasserstoffperoxid (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol			
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat	97 % ¹¹	¹¹ O ₃ : H ₂ O ₂ , 2 : 0,7 mg/l, 10 min., pH 8, 10° C, natürl. Wasser	++
	Clofibrinsäure	21,8 / 92,7 / 97,9 % ^{9,38}	⁹ O ₃ : H ₂ O ₂ , 1/3,7/5 : 0,4/1,4/1,8 mg/l	++
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	99,4 / 99,5 / 99,9 % ^{9,38}	1/3,7/5 : 0,4/1,4/1,8 mg/l	++
	Ibuprofen	29,2 / 94,0 / 99,4% ^{9,38} , 78 - 90 % ¹¹	⁹ O ₃ : H ₂ O ₂ , 1/3,7/5 : 0,4/1,4/1,8 mg/l; ¹¹ O ₃ : H ₂ O ₂ , 2 : 0,7 mg/l, 10 min., pH 8, 10° C; natürl. Wasser	+ bis ++
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin			
Ulku-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol			
	17α–Ethinylestradiol			
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat			
	Iomeprol			
	Iopamidol			
	Iopromid	65 - > 90 % ³	³ O ₃ : H ₂ O ₂ , Molverhältnis 1 : 2	+ bis ++
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

Tabelle 41: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch UV-Strahlung und Wasserstoffperoxid (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	50 - 90 % ¹		+
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat	50 - 90 % ¹		+
	Clofibrinsäure	50 - 90 % ¹		+
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	50 - 90 % ¹ , > 90 % ⁴⁵	⁴⁵ 5 mM H ₂ O ₂ , 90 min.	+ bis ++
	Ibuprofen	50 - 90 % ¹		+
	Paracetamol	> 90 % ⁴²	⁴² 20 mM H ₂ O ₂ , 1 min.	++
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin	50 - 90 % ¹		+
Ulku-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	50 - 90 % ¹ , 80 - 95 % ³⁴	³⁴ UV : H ₂ O ₂ , 7750 J/m ² : 10 mg/l	+ bis ++
	17α-Ethinylestradiol	50 - 90 % ¹ , > 95 % ³⁴	³⁴ UV : H ₂ O ₂ , 7750 J/m ² : 10 mg/l	+ bis ++
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat	10 - 50 % ¹		o
	Iomeprol			
	Iopamidol	50 - 90 % ¹		+
	Iopromid	50 - 90 % ¹		+
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.3.3 Chlordioxid

Chlordioxid ist ein schwächeres Oxidationsmittel als Ozon, aber reaktiver als Chlor. Im Rahmen dieser Literaturstudie wurden zwei Untersuchungen recherchiert, die die Oxidation von Arzneistoffen durch Chlordioxid erforschen (HUBER ET AL. 2005b, TERNES ET AL. 2004c). Sehr umfassend wird das Verhalten einer Vielzahl von Arzneistoffen gegenüber Chlordioxid am Beispiel von See-, Grund- und Trinkwasser in HUBER ET AL. (2005b) dargestellt.

Sehr gut eliminiert wurden die Arzneistoffe Sulfamethoxazol und Diclofenac sowie die Östrogene 17 β -Estradiol und 17 α -Ethinylestradiol (Tabelle 42). Versuche mit natürlichen Wässern zeigten, dass zudem weitere Sulfonamide und Makrolide und die Phenolderivate Phenazon und Propyphenazon schnell mit Chlordioxid reagieren (HUBER ET AL. 2005b). Für die übrigen in der Tabelle 42 aufgeführten Arzneistoffe wurden vernachlässigbare Eliminationsraten ermittelt. Im Vergleich zur Oxidation mit Ozon reagiert Chlordioxid deutlich langsamer.

7.2.3.4 Chlor

Freies Chlor (HOCl⁻ und OCl⁻) wird zur Desinfektion und zur Oxidation reduzierter anorganischer Wasserinhaltsstoffe (z. B. Eisen(II), Mangan(II)) in der Trinkwasseraufbereitung eingesetzt. Bei Anwesenheit von Ammonium werden allerdings Chloramine gebildet, welche weniger reaktiv sind als freies Chlor.

Die Oxidation von Arzneistoffen durch freies Chlor wurde bisher in der Literatur wenig beschrieben (ADAMS ET AL. 2002, SEDLAK & PINKSTON 2001, TERNES ET AL. 2004c). Nach SNYDER ET AL. (2003) sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um die Reaktivität weiterer Verbindungen unterschiedlicher chemischer Struktur mit freiem Chlor während der Desinfektion von Trinkwasser bewerten zu können.

TERNES ET AL. (2004c) untersuchten das Oxidationsverhalten zahlreicher Arzneistoffe in Laborversuchen durch Zugabe von NaOCl zu einem gespikten Trinkwasser (Konzentration des Arzneistoffs bis 1 $\mu\text{g/l}$). Sehr effektiv wurden die Arzneistoffe Phenazon, Propyphenazon und Diclofenac oxidiert. Bei diesen Verbindungen reichte eine Konzentration von 0,5 mg Cl₂/l, um mehr als 90 % der jeweiligen Verbindung zu oxidieren (Tabelle 43). Die Arzneistoffe Bezafibrat, Clofibrinsäure, Ibuprofen und Carbamazepin erwiesen sich als persistent gegenüber einer Oxidation durch Chlor.

ADAMS ET AL. (2002) untersuchten das Oxidationsverhalten von sieben Antibiotika in einem natürlichen Wasser (Fluss Missouri). Bei einer Konzentration von 1 mg Cl₂/l (pH 7,5) wurden in 40 Minuten 90 % des Antibiotikum Trimethoprim oxidiert (Tabelle 43).

Tabelle 42: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Chlordioxid im Grund- und Trinkwasser (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin	> 80 % ⁹²	⁹² 0,1 mg ClO ₂ /l, 180 min., Grundwasser	+
	Erythromycin	> 80 % ⁹²	⁹² 0,1 mg ClO ₂ /l, 180 min., Grundwasser	+
	Sulfamethoxazol	> 90 % ^{1,92}	⁹² 0,5 mg ClO ₂ /l, 60 s, Seewasser; 0,1 mg ClO ₂ /l, 30 min., Grundwasser	++
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat	< 10 % ^{1,92}	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	-
	Clofibrinsäure	< 10 % ¹ , 0 % ⁹²	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	-
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	> 90 % ^{1,92}	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser; 0,5 mg ClO ₂ /l, 60 s, Seewasser	++
	Ibuprofen	< 10 % ^{1,92}	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	-
	Paracetamol			
	Phenazon	> 90 % ⁹²	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	++
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon	> 90 % ⁹²	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	++
Antiepileptika	Carbamazepin	< 10 % ^{1,92}	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	-
Ulku-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ^{1,92}	⁹² 0,1 mg ClO ₂ /l, 5 min., Grundwasser	++
	17α-Ethinylestradiol	> 90 % ^{1,92}	⁹² 0,1 mg ClO ₂ /l, 5 min., Grundwasser	++
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat	< 10 % ¹		-
	Iomeprol			
	Iopamidol	< 10 % ¹		-
	Iopromid	< 10 % ^{1,92}		-
Zytostatika	Cyclophosphamid	< 10 % ¹ , 3 bzw. 12 % ⁹²	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	-
	Ifosfamid	< 10 % ¹ , 2 bzw. 3 % ⁹²	⁹² 0,95 bzw. 11,5 mg ClO ₂ /l, 30 min., Trinkwasser	-

Tabelle 43: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Chlor (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol			
	Trimethoprim	50 / 90 % ²	² 4,3 / 40 min., 1 mg Cl ₂ /l	+
Lipidsenker	Bezafibrat	< 10 % ¹		-
	Clofibrinsäure	< 10 % ¹		-
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	90 % ¹	¹ 0,5 mg Cl ₂ /l	+
	Ibuprofen	< 10 % ¹		-
	Paracetamol			
	Phenazon	> 90 % ¹	¹ 0,5 mg Cl ₂ /l	++
Antiphlogistika	Indometacin	60 % ¹	¹ 0,5 mg Cl ₂ /l	+
	Propyphenazon	> 90 % ¹	¹ 0,5 mg Cl ₂ /l	++
Antiepileptika	Carbamazepin	< 10 % ¹		-
Ulkus-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol			
	17α-Ethinylestradiol			
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat			
	Iomeprol			
	Iopamidol			
	Iopromid			
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.3.5 UV

UV-Strahlung wird in der Trinkwasseraufbereitung und Abwasserbehandlung zur Desinfektion eingesetzt. Die Effizienz der Phototransformation von organischen Molekülen hängt vom Spektrum der verwendeten Lichtquelle und der eingestrahlten Dosis, der Quantenausbeute und dem molaren Extinktionskoeffizienten der organischen Substanz sowie der Beschaffenheit des Wassers ab. Weil einige Arzneistoffe Chromophore besitzen, die UV-Strahlen absorbieren können, werden sie durch UV-Behandlung umgewandelt. Typische UV-Dosen für die Desinfektion von Trinkwasser (40 mJ/cm²) liegen um Größenordnungen niedriger als die für die Elimination von Arzneistoffen erforderlichen Dosen.

Nur wenige Untersuchungen liegen über die Entfernung von Arzneistoffen durch UV-Strahlung vor. Bei UV-Dosen von 3000 mJ/cm² konnten sieben Antibiotika aus künstlich hergestellten und natürlichen Wässern zu 50 bis 80 % eliminiert werden. Trimethoprim wurde bei einer höheren Dosis von 9500 mJ/cm² zu 90 % entfernt (ADAMS ET AL. 2002, Tabel-

le 44). SULING ET AL. (2002) ermittelten ebenfalls eine Eliminationsrate von mehr als 90 % für die Antibiotika Ciprofloxacin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim. TERNES ET AL. (2004c) berichten von einem Eliminationsgrad > 90 % für die Verbindungen Sulfamethoxazol, Diclofenac, 17 β -Estradiol und Iopromid bei einer Dosis von 4.000 mJ/cm². MEUNIER ET AL. (2004) zeigten, dass die Umwandlung von Arzneistoffen im Wasser der Seine (DOC 1,3 μ g/l) bei einer UV-Dosis von 40 mJ/cm² weniger als 15 % (17 α -Ethinylestradiol, Iopromid, Sulfamethoxazol) und 30 % (Diclofenac) beträgt.

Tabelle 44: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch UV-Strahlung (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin	> 90 % ³⁵		++
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	> 90 % ^{1,35}	¹ ~ 4.000 mJ/cm ²	++
	Trimethoprim	50 / 90 % ² , > 90 % ³⁵	² 3.000 / 9.500 mJ/cm ²	+ / ++
Lipidsenker	Bezafibrat			
	Clofibrinsäure			
	Fenofibrinsäure			
β -Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	> 90 % ¹	¹ ~ 4.000 mJ/cm ²	++
	Ibuprofen			
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin			
Ulkus-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ¹	¹ ~ 4.000 mJ/cm ²	++
	17α-Ethinylestradiol	10 - 50 % ¹	¹ ~ 4.000 mJ/cm ²	o
Röntgen-contrastmittel	Diatrizoat			
	Iomeprol			
	Iopamidol			
	Iopromid	> 90 % ¹	¹ ~ 4.000 mJ/cm ²	++
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.4 Membranverfahren

Für die Trinkwasseraufbereitung aus Meer- und Brackwasser zählt die Membranfiltration - speziell die Umkehrosiose - seit längerer Zeit schon zum Stand der Technik. Zur Aufbereitung von Oberflächen- und Grundwasser werden zunehmend auch Membranverfahren großtechnisch eingesetzt mit dem Schwerpunkt der vollständigen Partikelelimination inkl. pathogener Mikroorganismen und Viren. Mit der Nanofiltration (NF) und Umkehrosiose (RO) ist

neben der Entfernung von organischen - auch polaren - Spurenstoffen eine teilweise oder nahezu vollständige Entnahme von anorganischen Stoffen bis hin zur Entsalzung des Rohwassers verbunden (Abbildung 4). Die Mikro- und Ultrafiltration (MF, UF) sind zur Entfernung von organischen Spurenstoffen nicht geeignet, da der "molecular weight cut-off" > 1.000 Dalton liegt und die meisten organischen Spurenstoffe Molmassen unter 1.000 Dalton besitzen. Die Nanofiltration wird zur Abtrennung von Spurenstoffen eingesetzt, wobei neben diesen auch Calcium und Magnesium zurückgehalten werden. Die Umkehrosmose, welche vor allem zur Meerwasserentsalzung eingesetzt wird, führt zu einer fast vollständigen Entmineralisierung des Wassers. Sie sollte deshalb vorzugsweise zur Aufbereitung von stark belasteten Teilströmen verwendet werden.

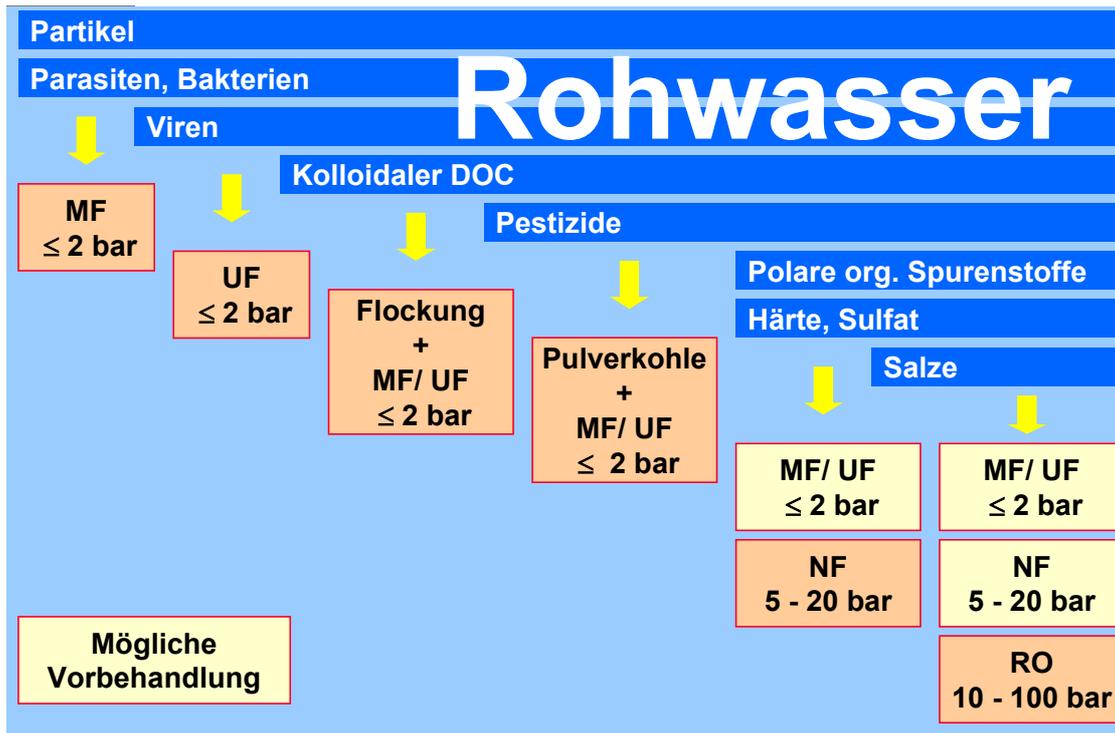


Abbildung 4: Anwendungsmöglichkeiten der Membranfiltrationsverfahren (PANGLISCH ET AL. 2004)

7.2.4.1 Ultrafiltration

Die Ultrafiltration ist zur Elimination von Arzneistoffen nicht geeignet. Für einige Verbindungen konnte jedoch eine signifikante Konzentrationsverminderung nach einer Vor- und Ultrafiltration beobachtet werden (HEBERER & FELDMANN 2004, Tabelle 45). So wurden die Konzentrationen von Diclofenac und Propyphenazon durch die Ultrafiltration fast um die Hälfte reduziert. Die Eliminationsraten für die übrigen Arzneistoffe lagen zwischen 0 und 20 %.

Aufgrund der schlechten Eliminationsleistung der Ultrafiltration wurde im Rahmen des EU-Forschungsvorhabens POSEIDON ein Verfahren angewendet, welches die Ultrafiltration mit Pulveraktivkohle kombiniert, an welche die Arzneistoffe adsorbiert werden (TERNES ET AL. 2004c). Dieses Verfahren beinhaltet die Schritte 1. Adsorption der Arzneistoffe an die

Pulveraktivkohle und 2. Abtrennung der Pulveraktivkohle durch Ultrafiltration. Das Verfahren wurde von Suez-Environnement entwickelt und ist unter dem Namen Cristal® process patentiert. Verschiedene Arzneistoffe konnten durch dieses Verfahren mit einer Pulveraktivkohle-Dosierung zwischen 5 und 7 mg/l zu 86 bis 96 % entfernt werden (VON GUNTEN 2005; Carbamazepin 96 %, Sulfamethoxazol 88 %, Iopromid 86 %). Die in der Tabelle 45 dargestellten Eliminationsraten wurden dem POSEIDON-Abschlussbericht entnommen.

Tabelle 45: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Ultrafiltration (UF = Ultrafiltration; PAK = Pulveraktivkohle; generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]		Einstufung		Bemerkung
		UF	UF+PAK	UF	UF+PAK	
Antibiotika	Ciprofloxacin					
	Clarithromycin					
	Erythromycin					
	Sulfamethoxazol		50 - 90 % ¹		+	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
	Trimethoprim					
Lipidsenker	Bezafibrat	7 % ¹⁰	> 90 % ¹	-	++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
	Clofibrinsäure	20 % ¹⁰	> 90 % ¹	o	++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
	Fenofibrinsäure					
β-Blocker	Atenolol					
	Metoprolol					
	Sotalol					
Analgetika	Acetylsalicylsäure					
	Diclofenac	44 % ¹⁰	> 90 % ¹	o	++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
	Ibuprofen	12 % ¹⁰	> 90 % ¹	-	++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
	Paracetamol					
	Phenazon					
Antiphlogistika	Indometacin	0 % ¹⁰		-		
	Propyphenazon	46 % ¹⁰		o		
Antiepileptika	Carbamazepin	13 % ¹⁰	> 90 % ¹	-	++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
Ulkus-therapeutika	Ranitidin					
Broncholytika	Theophyllin					
Östrogene	17β-Estradiol		> 90 % ¹		++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
	17α-Ethinylestradiol		> 90 % ¹		++	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat					
	Iomeprol					
	Iopamidol					
	Iopromid		50 - 90 % ¹		+	PAK 5-10 mg/l; Filtrationszyklus 40 min.
Zytostatika	Cyclophosphamid					
	Ifosfamid					

7.2.4.2 Nanofiltration

Literaturdaten zur Elimination von Arzneistoffen durch Nanofiltration während der Trinkwasseraufbereitung sind selten (KHAN ET AL. 2004, TERNES ET AL. 2004c). TERNES ET AL. (2004c) testeten drei verschiedene Typen von Nanofiltrations- und Umkehrosmembranen in Pilotversuchen (NF 90, XLE und BW 30 von Filmtec). Die untersuchten Arzneistoffe wurden vollständig entfernt (Tabelle 46). Die Elimination von natürlichen und synthetischen Hormonen durch Nanofiltration wurden u. a. von GALLENKEMPER (2005), NGHIEM ET AL. (2004), WEBER ET AL. (2004), WINTGENS ET AL. (2002) untersucht. Eine Abhängigkeit der Eliminationsleistung vom Membrantyp bei der Entfernung von Steroiden wurde von WEBER ET AL. (2004) festgestellt.

Tabelle 46: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Nanofiltration (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %; Werte in Klammern: vorhergesagt)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	> 90 % ¹		++
	Trimethoprim			
Lipidsenker	Bezafibrat	> 90 % ¹		++
	Clofibrinsäure	> 90 % ¹		++
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	> 90 % ¹		++
	Ibuprofen	> 90 % ¹		++
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin	> 90 % ¹		++
Ulku-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ^{1, 34}		++
	17α-Ethinylestradiol	> 90 % ^{1, 34}		++
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat	(> 90 % ¹)		(++)
	Iomeprol			
	Iopamidol	(> 90 % ¹)		(++)
	Iopromid	> 90 % ¹		++
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.4.3 Umkehrosmose

Auch hinsichtlich der Wirksamkeit der Umkehrosmose zur Entfernung von Arzneistoffen liegen nur wenige Untersuchungen in der Literatur vor (ADAMS ET AL. 2002, HEBERER ET AL. 2001a, 2001b, HEBERER & FELDMANN 2004, KHAN ET AL. 2004). Alle untersuchten Arzneistoffe wurden mit dem Verfahren der Umkehrosmose vollständig eliminiert (Tabelle 47).

Tabelle 47: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Umkehrosmose (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol			
	Trimethoprim	> 90 % ²		++
Lipidsenker	Bezafibrat	> 99,9 % ¹⁰		++
	Clofibrinsäure	> 99 % ^{10, 18, 23}		++
	Fenofibrinsäure			
β-Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			
	Diclofenac	> 99 % ^{10, 18, 23}		++
	Ibuprofen	> 98,9 % ¹⁰		++
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin	> 97,8 % ¹⁰		++
	Propyphenazon	> 99 % ^{10, 18, 23}		++
Antiepileptika	Carbamazepin	> 99 % ^{10, 18, 23}		++
Ulkus-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol			
	17α-Ethinylestradiol			
Röntgen-kontrastmittel	Diatrizoat			
	Iomeprol			
	Iopamidol			
	Iopromid			
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.5 Aktivkohle

Aktivkohle wird in der Trinkwasseraufbereitung insbesondere zur Entfernung von organischen Spurenstoffen eingesetzt. Sie wird sowohl als Pulveraktivkohle als auch als Kornaktivkohle eingesetzt. Die Wirksamkeit bei der Entfernung der organischen Spurenstoffe hängt einerseits von den Substanzeigenschaften (z. B. Ladung, Wasserlöslichkeit, Größe des Moleküls) und andererseits von den Eigenschaften der Aktivkohle ab. Zusätzlichen Einfluss hat die Beschaffenheit des Wassers, insbesondere die Konzentration und die Art der natürlichen organischen Substanz. Gelöste organische Substanz, welche typischerweise in wesentlich höheren Konzentrationen im Wasser vorliegt als die Spurenstoffe, kann die Adsorption der Spurenstoffe beeinträchtigen. Diese beruht auf hydrophoben Wechselwirkungen, so dass unpolare Verbindungen durch Aktivkohle am besten entfernt werden. Diese Verbindungen zeichnen sich in der Regel durch eine geringe Wasserlöslichkeit aus und haben einen hohen K_{OW} -Wert.

Mit Aktivkohle wird eine Vielzahl der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe entfernt (Tabelle 48). So werden die Verbindungen Bezafibrat, Diclofenac und Carbamazepin (SACHER ET AL. 2003, TERNES ET AL. 2002b, TERNES ET AL. 2004c) sowie die Östrogene 17 β -Estradiol und 17 α -Ethinylestradiol (SACHER & BRAUCH 2005, SIEGERS & BEERENDONK 2003) sehr gut an Aktivkohle sorbiert. Eine ebenfalls gute Elimination wurde für Ibuprofen festgestellt, jedoch sind im Vergleich zu Carbamazepin höhere Aktivkohledosierungen erforderlich. Für Clofibrinsäure ist eine effektive Elimination nur mit frischer Aktivkohle möglich (BAUS 2002, TERNES ET AL. 2002b).

Sulfamethoxazol, Trimethoprim und die iodierten Röntgenkontrastmittel werden durch Aktivkohle nur mäßig sorbiert. Sulfamethoxazol ist relativ gut wasserlöslich und hat einen niedrigen K_{OW} -Wert ($\log K_{OW}$ 0,89). Zudem ist Sulfamethoxazol im neutralen pH-Bereich negativ geladen, was die Adsorbierbarkeit weiter verringert. Geringfügig besser als Sulfamethoxazol ist Iopromid sorbierbar (VON GUNTEN 2005).

Zunehmende DOC-Konzentrationen erfordern höhere Pulveraktivkohledosierungen, um die gleiche Eliminationsleistung gegenüber Arzneistoffen zu erreichen (TERNES ET AL. 2004c).

Tabelle 48: Eliminationsgrade der als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe durch Aktivkohle (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
Antibiotika	Ciprofloxacin			
	Clarithromycin			
	Erythromycin			
	Sulfamethoxazol	50 - 90 % ¹ , mäßig ³⁷		+
	Trimethoprim	~ 65 % ²		+
Lipidsenker	Bezafibrat	> 90 % ^{1,28} , gut ²⁶		++
	Clofibrinsäure	> 90 % ¹ , mäßig ^{28,29}	nur mit frischer Aktivkohle gut adsorbierbar	+ bis ++
	Fenofibrinsäure			
β -Blocker	Atenolol			
	Metoprolol			
	Sotalol			
Analgetika	Acetylsalicylsäure			

Substanzgruppe	Arzneistoff	Eliminationsgrade [%]	Bemerkung	Einstufung
	Diclofenac	> 90 % ^{1, 28} , gut ²⁶		++
	Ibuprofen	> 90 % ¹ , gut ³⁷		++
	Paracetamol			
	Phenazon			
Antiphlogistika	Indometacin			
	Propyphenazon			
Antiepileptika	Carbamazepin	> 90 % ^{1, 28} , gut ^{26, 37}		++
Ulkus-therapeutika	Ranitidin			
Broncholytika	Theophyllin			
Östrogene	17β-Estradiol	> 90 % ^{1, 31, 34}		++
	17α-Ethinylestradiol	> 90 % ^{1, 31, 34}		++
Röntgen-contrastmittel	Diatrizoat	10 - 50 % ¹		o
	Iomeprol			
	Iopamidol	50 - 90 % ¹ , mäßig ³⁷		+
	Iopromid	50 - 90 % ¹		+
Zytostatika	Cyclophosphamid			
	Ifosfamid			

7.2.6 Vergleich der Aufbereitungsverfahren

Das Verfahren der Koagulation/Flockung ist nicht geeignet, Arzneistoffe aus dem Rohwasser zu entfernen.

Die Ozonung ist ein effektives Verfahren zur Oxidation von Arzneistoffen. Jedoch werden einige Verbindungen selbst bei hohen Ozondosen schlecht eliminiert (Clofibrinsäure, Ibuprofen, Röntgenkontrastmittel). Wenige Literaturhinweise liegen zur Bildung ggf. toxischer Oxidationsprodukte vor. Die Desinfektion durch Chlordioxid und Chlor führt zur Oxidation nur einiger weniger Arzneistoffe. Einige Antibiotika (Sulfamethoxazol, Trimethoprim), Analgetika (Diclofenac, Phenazon), Antiphlogistika (Propyphenazon) sowie die Östrogene werden sehr gut eliminiert, während die überwiegende Zahl der umweltrelevanten Arzneistoffe nicht oxidiert werden. Auch bei diesen Verfahren sind die entstehenden Umwandlungsprodukte weitgehend unbekannt.

Nanofiltration und Umkehrosmose sind geeignet, Arzneistoffe bei der Trinkwasseraufbereitung vollständig zu entfernen. Zu beachten ist jedoch die Abhängigkeit der Eliminationsleistung vom Typ der Membranen.

Aktivkohlefiltration ist ein Verfahren, das für die Elimination einer Vielzahl von Arzneistoffen geeignet ist. Sulfamethoxazol und die Röntgenkontrastmittel zeigen jedoch nur eine geringe und unzureichende Affinität gegenüber Aktivkohle. Clofibrinsäure ist nur mit frischer Aktivkohle ausreichend eliminierbar.

In Tabelle 49 wird eine zusammenfassende Darstellung der Eliminationsgrade der umweltrelevanten Arzneistoffe durch verschiedene Trinkwasseraufbereitungsverfahren vorgenommen.

Tabelle 49: Zusammenfassende Darstellung der Eliminationsgrade der umweltrelevanten Arzneistoffe durch verschiedene Trinkwasseraufbereitungsverfahren (generalisierter Eliminationsgrad -: < 10 %, o: 10 - 50 %, +: 50 - 90 %, ++: > 90 %)

Arznei- stoff	Ufer- filtration	Koagul- /Flockung	Oxidationsverfahren						Membranverfahren					
			Ozon	O ₃ /H ₂ O ₂	UV/H ₂ O ₂	Chlor- dioxid	Chlor	UV	Ultra- filtration	Ultrafiltr. + A-Kohle	Nano- filtration	Umkehr- osmose	A-Kohle	
Ciprofloxacin									++					
Clarithromycin	+						+							
Erythromycin	++						+							
Sulfamethoxazol	-(bis ++)	-	++		+	++			++		+	++		+
Trimethoprim	++	-	++					+	+ / ++				++	+
Bezafibrat	(+ bis ++)	-	+ bis ++	++	+	-	-			-	++	++	++	++
Clofibrinsäure	-	-	- bis o	++	+	-	-			o	++	++	++	+ bis ++
Fenofibrinsäure	+													
Atenolol	++													
Metoprolol	++													
Sotalol	++													
Acetylsalicylsäure														
Diclofenac	(+ bis ++)	-	++	++	+ bis ++	++	+		++	o	++	++	++	++
Ibuprofen	(+ bis ++)	-	o bis +	+ bis ++	+	-	-			-	++	++	++	++
Paracetamol			++		++									
Phenazon						++	++							
Indometacin	+						+			-			++	
Propyphenazon	-					++	++			o			++	
Carbamazepin	-(bis o)	-	++		+	-	-			-	++	++	++	++
Ranitidin														
Theophyllin														
17β-Estradiol	++	-	++		+ bis ++	++			++		++	++		++
17α-Ethinylestradiol	++	-	++		+ bis ++	++			o		++	++		++
Diatrizoat	-	-	- bis + (pH- abhän- gig)		o	-						(++)		o
Iomeprol	++													
Iopamidol	- bis o	-	o		+	-						(++)		+
Iopromid	+ bis ++	-	o	+ bis ++	+	+			++		+	++		+
Cyclophosphamid														
Ifosfamid														

7.3 In Kapiteln 7.1 und 7.2 verwendete Literatur

- 1 Ternes T.A., Janex-Habibi M.-L., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H. (2004c): Assessment of technologies for the removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities to improve the indirect potable water reuse. In: POSEIDON : Detailed Report related to the overall project duration: 01.01.2001 - 30.06.2004; EVK-CT-2000-00047
- 2 Adams C., Wang Y., Loftin K., Meyer M. (2002): Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. In: *Journal of Environmental Engineering*, 128 (3): 253-260
- 3 Baus C., Sacher F., Brauch H.-J. (2004): Oxidation of iodinated X-ray contrast media in water samples - Results of laboratory - scale experiments. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.-19.05.2004. Tagungsband, 63-65
- 4 Kapp H. (2005): Einsatz der Pulveraktivkohle bei der kommunalen Abwasserbehandlung. In: *Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, 182: 53-72.
- 5 Schrader C., Krampe J., Rott U., Kuch B., Schneider C., Metzger J.W. (2005): Vergleich von verschiedenen biologischen Abwasserreinigungsverfahren bezüglich Eliminierung von organischen Spurenstoffen in kommunalem Abwasser. In: *Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, 182: 73 - 89
- 6 Schneider C., Kuch B., Braun M., Metzger J.W. (2005): Auftreten von Arzneimitteln in Sickerwässern baden-württembergischer Deponien. In: *Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, 182: 90-119
- 7 Ternes T.A. (2000): Arzneimittelrückstände in deutschen Abwässern und Gewässern. In: *Wasser, Abwasser Praxis*, 1 : 12-18
- 8 Schröder H. Fr. (2003): Mikroschadstoffe - Potentiale der Eliminierung bei Anwendung von Membranverfahren. In: *GWA Gewässerschutz, Wasser, Abwasser*, 190: 33/1-33/22
- 9 Zwiener C., Frimmel F. H. (2004): Residues of clofibric acid, ibuprofen and diclofenac in the aquatic environment and their elimination in sewage treatment and drinking water production. In: Kümmer K. (Ed.): *Pharmaceuticals in the environment*, 2. Aufl., Springer-Verlag
- 10 Heberer T., Feldmann D. (2004): Removal of pharmaceutical residues from contaminated raw water sources by membrane filtration. In: Kümmer K. (Ed.): *Pharmaceuticals in the environment*, 2. Aufl., Springer-Verlag
- 11 Huber M. M., Canonica S., Park G.-Y., von Gunten U. (2003): Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (5) : 1016-1024
- 12 Grünheid S., Schittko S., Jekel M. (2004): Behaviour of bulk organics and trace pollutants during bank filtration and groundwater recharge of wastewater-impacted surface waters. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. 17.-19. Mai 2004. Tagungsband, Bad Saarow, 75-79
- 13 Heberer T., Verstraeten I. M., Meyer M. T., Mechlinski A., Reddersen K. (2001c): Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration - preliminary results from investigations in Germany and the United States. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National Groundwater Association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 154-167
- 14 Drewes J., Heberer T., Rauch T., Reddersen K. (2003): Fate of pharmaceuticals during ground water recharge. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 23 (3): 64-72
- 15 Heberer T., Mechlinski A., Fanck B., Knappe A., Massmann G., Pekdeger A., Fritz B. (2004a): Field studies on the fate and transport of pharmaceutical residues in bank filtration. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 70-77
- 16 Zühlke S., Dünnbier U., Heberer T., Fritz B. (2004): Analysis of endocrine disrupting steroids: Investigation of their release into the environment and their behaviour during bank filtration. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 78-85
- 17 Heberer T., Verstraeten I. M., Meyer M. T., Mechlinski A., Reddersen K. (2001d): Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration - preliminary results from investigations in Germany and the United States. In: *Water Resources update*, 120: 4-17

- 18 Heberer T., Feldmann D., Reddersen K., Altmann H.-J., Zimmermann T. (2001b): Removal of pharmaceutical residues and other persistent organics from municipal sewage and surface water applying membrane filtration. In: *Water Resources update*, 120: 18-29
- 19 Heberer T., Reddersen K., Mechliniski A. (2002b): From municipal sewage to drinking water: Fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. In: *Water Science and Technology*, 46 (3) : 81-88
- 20 Ternes T. A. (1998a): Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers. In: *Water Research*, 32 (11) : 3245-3260
- 21 Hartig C., Jekel M. (2001): Occurrence of bacteriostatic sulfonamide drugs in surface waters and their behaviour in bank filtration. In: *Proceedings of the 2nd International Conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National Groundwater Association (Hrsg.), Westerville, Ohio
- 22 Heberer T., Reddersen K. (2001): Occurrence and fate of pharmaceutical residues in the aquatic system of Berlin as an example for urban ecosystems. In: *Proceedings of the 2nd International Conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National Groundwater Association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 12-25
- 23 Heberer T., Feldmann D., Reddersen K., Altmann H.-J., Zimmermann T. (2002a): Production of drinking water from highly contaminated surface waters: Removal of organic, inorganic, and microbial contaminants applying mobile membrane filtration units. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 30 (1): 24-33
- 24 Huber M. M., Ternes T. A., von Gunten U. (2004): Removal of estrogenic activity and formation of oxidation products during ozonation of 17 α -ethinylestradiol. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (19): 5177-5186
- 25 Putschew A., Wischnack S., Jekel M. (2001): Occurrence and behaviour of iodinated X-ray contrast media in surface and groundwater. In: *Proceedings of the 2nd International Conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National Groundwater Association (Hrsg.), Westerville, Ohio
- 26 Sacher F., Gabriel S., Metzinger M., Wenz M., Brauch H.-J. (2003): Arzneimittel - Vorkommen im Grundwasser und Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung. In: *Vortrag Wasser Berlin*, 1-9
- 27 Sacher F., Brauch H.-J. (1999): Bewertung organischer Einzelstoffe im Hinblick auf ihr Verhalten bei der Wasseraufbereitung. In: *Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser*, 8: 111-127
- 28 Ternes T. A., Meisenheimer M., McDowell D., Sacher F., Brauch H.-J., Haist-Gulde B., Preuß G., Wilme U., Zullei-Seibert N. (2002b): Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. In: *Environmental Science and Technology*, 36 (17) : 3855-3863
- 29 Baus C. (2002): Vorkommen von iodierten Röntgenkontrastmitteln und ihr Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung. In: *Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser*, 18: 13-30
- 30 Brauch H.-J., Sacher F., Denecke E., Tacke T. (2000): Wirksamkeit der Uferfiltration für die Entfernung von polaren organischen Spurenstoffen. In: *gwf Wasser Abwasser*, 141 (4): 226-234
- 31 Sacher F., Brauch H.-J. (2005): Anthropogene Spurenstoffe - Bedeutung für die Wasserversorgung. In: *gwa*, 1/2005: 11-16
- 32 Schittko S., Putschew A., Jekel M. (2004): Bankfiltration: A suitable process for the removal of iodinated X-ray contrast media? In: *Water Science and Technology*, 50 (5): 261-268
- 33 Schmidt C. K., Lange F. T., Brauch H.-J. (2005): Verhalten von pharmazeutischen Wirkstoffen und Röntgenkontrastmitteln bei der Uferfiltration unter standortspezifischen Randbedingungen. In: *Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker*. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 118-122
- 34 Siegers W., Beerendonk E. (2003): Removal of EDC's during drinking water treatment - Laboratory-scale study. In: *Kiwa N.V. Report BTO 2002*.149, 1-20
- 35 Suling V., Wohlers J., Reinhard M., Thiemann W. (2002): Photooxidation durch UV-Bestrahlung und Behandlung mit ionisierter Luft von ausgewählten Antibiotika. In: *Vom Wasser*, 98 : 145-158

- 36 Ternes T.A., Meisenheimer M., Welsch H., Wilken R.-D., Rückert H., Berthold G. (2001b): Routes of groundwater contamination with pharmaceuticals and the removal drug residues during water treatment processes. In: Proceedings of the 2nd International Conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National Groundwater Association (Hrsg.), Westerville, Ohio
- 37 von Gunten U. (2005): Verminderung der Konzentration von Spurenstoffen. In: gwa, Wasser, 1: 53-59
- 38 Zwiener C., Frimmel F. H. (2000): Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. In: Water Research, 34 (6) : 1881-1885
- 39 Preuß G., Willme U., Zullei-Seibert N. (2001): Verhalten ausgewählter Arzneimittel bei der künstlichen Grundwasseranreicherung - Eliminierung und Effekte auf die mikrobielle Besiedlung. In: Acta hydrochimica et hydrobiologica, 29 (5) : 269-277
- 40 Andreozzi R., Marotta R., Pinto G., Polio A. (2002): Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. In: Water Research, 36: 2869-2877
- 41 Andreozzi R., Canterino M., Marotta R., Paxeus N. (2005): Antibiotic removal from wastewaters: The ozonation of amoxicillin. In: Journal of Hazardous Materials Elsevier, 122 (3) : 243-250
- 42 Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D. (2003): Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂ / UV system. In: Water Research, 37: 993-1004
- 43 Andreozzi R., Campanella L., Fraysse B., Garric J., Gonnella A., Lo Giudice R., Marotta R., Pinto G., Pollio A. (2004a): Effects of advanced oxidation processes (AOPs) on the toxicity of a mixture of pharmaceuticals. In: Water Science and Technology, 50 (5): 23-28
- 44 Ternes T. A., Stüber J., Herrmann N., McDowell D., Ried A., Kampmann M., Teiser B. (2003): Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? In: Water Research, 37: 1976-1982
- 45 Vogna D., Marotta R., Napolitano A., Andreozzi R., d'Ischia M. (2004): Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV / H₂O₂ and ozone. In: Water Research, 38 : 414-422
- 46 Metzger S., Kapp H., Seitz W., Weber W. H., Hiller G. (2005): Entfernung von iodierten Röntgenkontrastmitteln bei der kommunalen Abwasserbehandlung durch den Einsatz von Pulveraktivkohle. In: gwf Wasser Abwasser, 146 (9) : 638-645
- 47 Schullerer S., Spengler P., Metzger J. W. (2002): Einfluss unterschiedlicher Reinigungstechniken in der Abwasserbehandlung auf die Konzentration von Estrogenen im Abwasser. In: Vom Wasser, 98 : 65-80
- 48 Clara M., Strenn B., Ausserleitner M., Kreuzinger N. (2004a): Comparison of the behaviour of selected micro pollutants in a membrane bioreactor and a conventional wastewater treatment plant. In: Water Science and Technology, 50 (5): 29-36
- 49 Drewes J. E., Heberer T., Reddersen K. (2002): Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse. In: Water Science and Technology, 46 (3): 73-80
- 50 Khan S. J., Wintgens T., Sherman P., Zaricky J., Schäfer A. I. (2004): Removal of hormones and pharmaceuticals in the advanced water recycling demonstration plant in Queensland, Australia. In: Water Science and Technology, 50 (5): 15-22
- 51 Joss A., Keller E., Alder A. C., Göbel A., Mc Ardell C. S., Ternes T. A., Siegrist H. (2005): Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. In: Water Research, 39 : 3139-3152
- 52 Mielcke J., Ried A., Kampmann M. (2004): Ozonung und kombinierte Oxidationsverfahren - Techniken zur Eliminierung von Pharmaka in Abwässern. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C95-C108
- 53 Nghiem L. D., Schäfer A. I., Elimelech M. (2004): Removal of natural hormones by nanofiltration membranes: Measurement, modeling, and mechanisms. In: Environmental Science and Technology, 38 (6) :1888-1896
- 54 Weber S., Gallenkemper M., Melin T., Dott W., Hollender J. (2004): Efficiency of nanofiltration for the elimination of steroids from water. In: Water Science and Technology, 50 (5): 9-14

- 55 Zhu A., Zhu W., Wu Z., Jing Y. (2003): Recovery of clindamycin from fermentation wastewater with nanofiltration membranes. In: *Water Research*, 37: 3718-3732
- 56 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. (Ed.): *Pharmaceuticals and personal care products in the environment*, American Chemical Society, 56-69
- 57 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: *The Science of the Total Environment*, 225: 135-141
- 58 Ternes T.A. (2001): Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. In: *Trends Anal. Chem.*, 20: 419-434
- 59 Ternes T. A., Stumpf M., Schuppert B., Haberer K. (1998): Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. In: *Vom Wasser*, 90: 295-309
- 60 Herry G., Beausse J. (2004): Determination of steroid hormones in influent and effluent of waste water treatment plants. In: *International communication Anjou Recherche - Veolia Water*, January 2004
- 61 Golet E. M., Xifra I., Siegrist H., Alder A. C., Giger W. (2003): Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (15) : 3243-3249
- 62 Bendz D., Paxeus N. A., Ginn T. R., Lage F. J. (2005): Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment. In: *Journal of Hazardous Materials Elsevier*, 133 (3) : 195-204
- 63 Carballa M., Omil F., Lema J. M., Llompart M., Garcia-Jares C., Rodriguez I., Gómez M., Ternes T. A. (2004): Behaviour of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. In: *Water Research*, 38: 2918-2926
- 64 Clara M., Kreuzinger N., Strenn B., Gans O., Kroiss H. (2005): The solids retention time - A suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micro pollutants. In: *Water Research*, 39: 97-106
- 65 Clara M., Strenn B., Kreuzinger N. (2004b): Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. In: *Water Research*, 38 : 947-954
- 66 Friedrich H., Ries T., Hannich C. B. (2005): Kommunale Kläranlagen als Eintragspfad für organische Spurenschadstoffe in die aquatische Umwelt. In: *KA - Abwasser Abfall*, 52 (3) : 279-293
- 67 Göbel A. (2004): Occurrence and fate of sulfonamide and macrolide antimicrobials in wastewater treatment. In: *Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule ETH Zürich*, Bonn 1-163
- 68 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: *Environmental Science and Technology*, 36 (17): 3645-3651
- 69 Hirsch R., Ternes T. A., Haberer K., Kratz K.-L. (1999): Occurrence of antibiotics in aquatic environment. In: *The Science of the Total Environment*, 225 (1,2): 109-118
- 70 Hirsch R., Ternes T. A., Haberer K., Kratz K.-L. (1996): Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt. In: *Vom Wasser*, 87: 263-274
- 71 Joss A., Andersen H., Ternes T., Richle P. R., Siegrist H. (2004a): Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: consequences for plant optimization. In: *Environmental Science and Technology*, 38: 3047-3055
- 72 Kreuzinger N., Clara M., Strenn B., Vogel B. (2004b): Investigation on the behaviour of selected pharmaceuticals in the groundwater after infiltration treated wastewater. In: *Water Science and Technology*, 50 (2): 221-228
- 73 Kreuzinger N., Clara M., Strenn B., Kroiss H. (2004a): Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater. In: *Water Science and Technology*, 50 (5): 149-156

- 74 Lindberg R. H., Wennberg P., Johnsson M. I., Tysklind M., Andersson B. A. V. (2005): Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. In: *Environmental Science and Technology*, 39 (10): 3421-3429
- 75 Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L. (2005): Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. In: *Water Research*, 39: 2219-2228
- 76 Ongerth J. E., Khan S. (2004): Drug residuals: How xenobiotics can affect water supply sources. In: *Journal of American Water Works Association*, 95 (5) : 94-101
- 77 Metzger J. W., Kuch B., Schneider C., Krampe J., Schrader C. (2004): Eliminierungsverfahren von Pharmaka auf Kläranlagen und Effizienz weitergehender Behandlungsstufen. In: *Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung*. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C1-C8
- 78 Paxeus N. (2004): Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, β -blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. In: *Water Science and Technology*, 50 (5): 253-260
- 79 Strenn B., Clara M., Gans O., Kreuzinger N. (2004): Carbamazepine, diclofenac, ibuprofen and bezafibrate - investigations on the behaviour of selected pharmaceuticals during wastewater treatment. In: *Water Science and Technology*, 50 (2): 269-276
- 80 Stumpf M., Ternes T. A., Haberer K., Baumann W. (1996a): Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern. In: *Vom Wasser*, 87: 251-261
- 81 Ternes T.A. (2001a): Pharmaceuticals as new emerging environmental contaminants: A survey. In: *Proceedings of the 2nd International Conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National Groundwater Association (Hrsg.), Westerville, Ohio*
- 82 Ternes T. A., Stumpf M., Müller J., Haberer K., Wilken R.-D., Servos M. (1999a): Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. In: *The Science of the Total Environment*, 225: 81-90
- 83 Ternes T. A., Hirsch R. (2000): Occurrence and behaviour of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. In: *Environmental Science and Technology*, 34 (13): 2741-2748
- 84 Andersen H., Siegrist H., Halling-Sørensen B., Ternes T. A. (2003): Fate of estrogens in a municipal sewage treatment plant. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (18): 4021-4026
- 85 Schmidt C. K., Lange F. T., Brauch H.-J., (2006): Assessing the impact of local boundary conditions on the fate of organic micropollutants during underground passage. In: *Gimbel R., Graham N.J.D., Collins, M.R. (eds.): Recent process in slow sand and alternative biofiltration processes*, 561-569, IWA Publishing
- 86 Clara M., Strenn B., Kreuzinger N. (2002): Zum Verhalten ausgewählter Pharmazeutika in der Abwasserreinigung. In: *Wiener Mittellungen*, 178: 113-138
- 87 Huber M. M., Göbel A., Joss A., Herrmann N., Löffler D., Mc Ardell C. S., Ried A., Siegrist H., Ternes T. A., von Gunten U. (2005a): Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: A pilot study. In: *Environmental Science and Technology*, 39 : 4290-4299
- 88 Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.-P.E., Mc Ardell C.S., Molnar E., Siegrist H., Suter M.J.F. (2003a): Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludge, and surface waters. In: *Chimia*, 57: 485-491
- 89 Nöthe T., Fahlenkamp H., von Sonntag C., Golloch A., Ries T., Hannich C.B. (2005): Einsatz und Wirkungsweise oxidativer Verfahren zur Nachbehandlung von Abwasser aus kommunalen Kläranlagen, Teil 2a - Versuche zur Elimination relevanter Spurenschadstoffe. In: *Abschlussbericht zum Vorhaben IV-9-042 1B1 0010 vom 15.04.05 für das Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW, Universität Dortmund, Deutsche Projekt Union GmbH, Universität Duisburg-Essen (Hrsg.), 1-38*

- 90 Steger-Hartmann T. (1995): Analytik und Ökotoxikologie klinikspezifischer Abwasserinhaltsstoffe mit Schwerpunkt auf die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid, In: Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1-176
- 91 Kümmerer K., Steger-Hartmann T., Meyer M. (1997): Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. In: Water Research, 31 (11) : 2705-2710
- 92 Ternes T. A., Hirsch R. W., Stumpf M., Eggert T., Schuppert B. F., Haberer K. (1999c): Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt. In: Abschlussbericht eines Vorhabens des BMBF und des hessischen Ministeriums für Umwelt (02WU9567/3), 1-234
- 93 Halling-Sørensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.-C., Jørgensen S. E. (1998): Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. In: Chemosphere, 36 (2) : 357-393

7.4 Gefährdungspotenziale durch Eintrag von Arzneimitteln durch Wirtschaftsdünger und Maßnahmen

Der wesentliche Eintrag von Veterinärarzneimitteln in die Umwelt erfolgt über die Ausbringung von Wirtschaftsdüngern (Gülle, Jauche, Festmist) bzw. dem bei der Weidehaltung anfallenden Kot- und Harnabsatz. Die Belastung des jeweiligen Wirtschaftsdüngers mit Rückständen von Veterinärarzneimitteln hängt im Wesentlichen von folgenden Faktoren ab:

- * Art der Verabreichung (oral, Injektion, äußerliche Anwendung) und Menge des verabreichten Veterinärarzneimittels
- * Herkunft des Wirtschaftsdüngers (Schweine, Rinder, Geflügel ...)
- * Art des Wirtschaftsdüngers (Festmist, Jauche, Gülle)
- * Lagerung des Wirtschaftsdüngers (Lagerzeitraum, aerob, anerob, Temperaturentwicklung)

Maßnahmen zur Reduzierung der aus diesen Eintragungspfaden resultierenden Belastungen der Umwelt müssen an diesen Faktoren ansetzen.

Die am meisten erfolgversprechende Maßnahme zur Reduzierung des Eintrags von Veterinärarzneimittel-Rückständen in die Umwelt liegt in der Schaffung optimaler Haltungsbedingungen der Tiere. Dadurch könnte der Arzneimitteleinsatz auf ein Minimum reduziert werden bzw. ganz entfallen. Auch der Verzicht auf prophylaktische Verabreichungen von Arzneimitteln würde den Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt reduzieren. Das kann jedoch nur gesellschaftspolitisch gelöst werden.

Einen erheblichen Einfluss auf die Menge der mit Wirtschaftsdüngern ausgebrachten Veterinärarzneimittel hat die Lagerzeit und Behandlung dieser Wirtschaftsdünger vor der Ausbringung. Aber auch hier gibt es zum einen erhebliche Unterschiede im Verhalten der einzelnen Wirkstoffklassen. Es liegen zwar eine Reihe von Informationen zum Abbau bzw. zu den Halbwertszeiten von Veterinärarzneimittelrückständen in Wirtschaftsdüngern in der Literatur vor (siehe auch Anhang 14). Insbesondere zu den Wirkungen der Wirtschaftsdüngerbehandlung bzw. zum Einfluss der Milieubedingungen auf den Abbau von Arzneimittelrückständen sind die Angaben in der Literatur jedoch spärlich und z. T. widersprüchlich.

So erfolgte ein Abbau des Sulfonamid-Wirkstoffes Sulfadimidin in der Gülle nach Untersuchungen von BERGER ET AL. (1986) von 253 µg/l auf 82 µg/l innerhalb von 51 Tagen, wobei der Abbau in unter Lufteintrag gerührter Gülle schneller erfolgte als in Gülle, die nicht umgewälzt wurde. WINCKLER & GRAFE (2000) berichten, dass die Stabilität des Wirkstoffes Tetracyclin-HCl in Gülle bei Halbwertszeiten von 55 - 105 Tagen durch wiederholtes Belüften durch Rühren oder wechselnde Temperaturen nicht wesentlich beeinflusst wurde. Ein deutlich schnellerer Konzentrationsrückgang von Tetracyclin-Rückständen in Masthähnchenfestmist wird ursächlich allerdings zumindest potenziell mit der Temperaturentwicklung im Miststapel in Zusammenhang gebracht (WINCKLER ET AL. 2004). Erhebliche Wirkungen auf das gesamte Abbaugeschehen kann auch das Verhalten von Metaboliten des jeweiligen Wirkstoffes haben. So wird durch eine Reaktivierung des Sulfadimidin-Metaboliten N4-Acetylsulfadimidin in die pharmakologisch wirksame Ausgangssubstanz die Gesamtabbauzeit dieses Wirkstoffes verlängert (BERGER ET AL. 1986). SATTELBERGER ET AL. (2005) stellten in ihren Untersuchungen sowohl für Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline als auch der Sulfonamide einen mehr oder weniger schnellen Abbau in der Gülle bzw. in Festmistmatten fest bzw. leiten diesen aus den Ergebnissen ab. Sie weisen auf die Bedeutung einer entsprechend langen Lagerung von Wirtschaftsdüngern hin und gehen am Beispiel des Wirkstoffes Sulfadimidin von einer Lagerzeit von 180 Tagen aus, die ausreichend zum Abbau dieses Wirkstoffes ist.

Auf den Einfluss der Temperatur bei den Abbauvorgängen weisen auch die deutlich längeren Halbwertszeiten von Ivermectin in einer Boden-/Fäzes-Mischung im Winter im Vergleich zum Sommer hin (HALLEY ET AL. 1989a; HALLEY ET AL. 1993, zit. in BOXALL ET AL. 2004). Die Wahl des Zeitpunktes der Wirtschaftsdünger-Ausbringung kann somit ebenfalls ein wichtiger Faktor auf die weiteren Abbauraten darin enthaltener Arzneimittelrückstände sein (BOXALL ET AL. 2004).

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Angaben zum Abbau von Veterinärarzneimittelrückständen in Wirtschaftsdüngern, insbesondere in Abhängigkeit von der Behandlung der Wirtschaftsdünger, in der Literatur spärlich sind. Für viele Veterinärarzneimittel liegen überhaupt keine Informationen vor, für andere (z. B. Sulfadimidin, Tetracyclin, Ivermectin) sind diese unzureichend und/oder widersprüchlich. Forschungsbedarf besteht somit für alle der in Tabelle 26 in Kapitel 6.4.2 als umweltrelevant aufgelisteten Veterinärarzneimittel. Insbesondere gilt es - soweit nicht bereits entsprechende Angaben in der Literatur vorliegen (siehe Anhang 14) - die Halbwertszeiten der Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Wirtschaftsdüngerart (Gülle, Jauche, Festmist) und Herkunft (Schweine, Rinder, Geflügel) zu ermitteln bzw. - soweit in der Literatur widersprüchliche Angaben vorliegen - zu überprüfen. Darüber hinaus ist zu klären, welchen Einfluss unterschiedliche Behandlungsarten (insbesondere Belüftung) bzw. Milieubedingungen (v. a. Temperatur) auf die Abbauprozesse und -geschwindigkeiten haben bzw. durch deren Modifikation Einfluss auf den Abbau genommen werden kann.

8 EXPOSITONSABSCHÄTZUNG AM BEISPIEL DER RUHR

8.1 Einzugsgebiet der Ruhr

Die Ruhr entspringt am Ruhrkopf bei Winterberg und mündet nach 221 km Fließstrecke bei Duisburg-Ruhrort in den Rhein. Das Einzugsgebiet umfasst eine Fläche von 4.490 km², in dem 2,3 Mio. Einwohner in 77 Städten und Gemeinden leben (Tabelle 50). Die vorrangige wasserwirtschaftliche Nutzung der Ruhr ist die mengenmäßige Sicherstellung der Rohwasservorstufe der Trinkwasserversorgung. Darüber hinaus wird sie zur Aufnahme von Kläranlagenabläufen und als Freizeit- und Erholungsraum genutzt. Von Bedeutung sind ferner die Wasserkraftnutzung an den Stauanlagen, die Betriebswasserentnahme sowie die Aufnahme und Ableitung von Mischwasserentlastungen.

Tabelle 50: Kenndaten im Flussgebiet der Ruhr (Daten aus MUNLV NRW 2005)

Kenndaten	Einheit	Wert
Einzugsgebietsfläche	[km ²]	4.490
Gewässerlänge in NRW	[km]	221
Anzahl der Einwohner (Einzugsgebiet Ruhr)	[Mio.]	2,3
Wasserabfluss (MQ 1968 - 2002, Pegel Hattingen)	[Mio. m ³ /a]	2.229
Abwassermenge kommunal	[Mio. m ³ /a]	399,8
Abwassermenge industriell (Direkteinleitungen)	[Mio. m ³ /a]	70
entlastetes Mischwasser	[Mio. m ³ /a]	109
entlastetes Regenwasser	[Mio. m ³ /a]	157
Klärschlammmenge (Stand: 2003)	[t TS/a]	63.427
Entsorgung:		
Landwirtschaft		720 (1 %)
Kompostierung		63 (< 1 %)
Deponierung		17.580 (28 %)
Verbrennung		40.920 (65 %)
Zwischenlagerung		3.979 (6 %)
sonstige Entsorgung		165 (< 1 %)

Abwasserbehandlungsanlagen

Die Anzahl der Abwasserbehandlungsanlagen sowie die Ausbau- und Anschlussgröße im Einzugsgebiet der Ruhr sind in der Tabelle 51 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Auswertung 2003/2004 durch das MUNLV NRW wurden 97 Abwasserbehandlungsanlagen betrieben, die in der Summe eine Ausbaugröße von 3.493.304 EW und eine Anschlussgröße von 2.612.390 EW besaßen. Nur fünf Anlagen wiesen eine Bemessungsgröße > 100.000 EW auf, in denen jedoch 40 % der Abwässer behandelt werden. Der Ruhrverband ist mit 79 Anlagen für eine Ausbaugröße von 3.490.905 EW (99,93 %) verantwortlich.

Tabelle 51: Anzahl sowie Ausbau- und Anschlussgröße der Abwasserbehandlungsanlagen im Einzugsgebiet der Ruhr (Auswertung 2003/2004, MUNLV NRW 2005)

Bemessung EW	Anzahl der Anlagen	Ausbaugröße EW	Anschlussgröße EW
< 1.000	24	6.389	7.382
≤ 2.000	6	8.350	7.067
≤ 5.000	11	39.490	28.841
≤ 10.000	7	53.092	45.926
≤ 20.000	12	193.250	164.436
≤ 100.000	32	1.767.733	1.355.505
> 100.000	5	1.425.000	1.003.233
Summe	97 (79 Ruhrverband)	3.493.304 (3.490.905 Ruhrverband)	2.612.390

Von den Anlagen des Ruhrverbandes waren sechs Kläranlagen größer 10.000 EW ausschließlich zur Nitrifikation (ohne Denitrifikation) und elf Kläranlagen größer 10.000 EW ohne Nitrifikation und Denitrifikation ausgebaut (Stand: 30.06.2004).

Über diese Anlagen wurden im Auswertungszeitraum 399,8 Mio. m³/a Abwasser in die Ruhr eingeleitet (Tabelle 50). Der Anteil des gewerblichen Abwassers (Indirekteinleiter) an dem in kommunalen Kläranlagen behandelten Abwasser entspricht im Einzugsgebiet der Ruhr 22 % (586.112 EGW). Insgesamt 221 industrielle Direkteinleiter leiteten im Auswertungszeitraum 70 Mio. m³/a Abwasser in die Ruhr.

Insgesamt wurden im Jahr 2003 aus den kommunalen Abwasserbehandlungsanlagen Klärschlammengen von 63.427 t TS/a entsorgt, wobei die Zwischenlagerung eingerechnet wurde (Tabelle 50). Nur 1 % des angefallenen Klärschlammes wurde 2003 landwirtschaftlich genutzt. Der größte Teil wurde deponiert (28 %) und verbrannt (65 %).

8.2 Expositionsabschätzung

Im Rahmen der Umweltbewertung bei der Zulassung von Arzneimitteln sind nach den Leitfäden der europäischen Arzneimittelagentur EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) Abschätzungen der zu erwartenden Umweltkonzentration bzw. Belastungskonzentration (Predicted Environmental Concentration PEC bzw. Environmental Introduction Concentration EIC) der Einzelwirkstoffe vorzunehmen. Für die Arzneistoffe erfolgt dabei eine Expositionsabschätzung in der Umwelt über Mengenerhebungen, stoffspezifische Eigenschaften und Betrachtungen zum Metabolismus des Wirkstoffes. Eine Abschätzung kann auch über analytisch bestimmte Konzentrationen in der Umwelt erfolgen. Die Bewertung des Risikos in der Umwelt erfolgt nach den Vorgaben der EMEA stufenweise (EMEA 2005). In der ersten Phase wird eine **Expositionsabschätzung** und in der zweiten eine **Wirkungsanalyse** vorgenommen. Zur Bewertung eines möglichen Umweltrisikos sind in der ersten Phase Triggerwerte zur Abschätzung der Umweltkonzentration eines Arzneistoffes in einem Umweltkompartiment für eine vertiefte Risikobewertung ausgewiesen. Der Haupteintragspfad in die Umwelt ist das Oberflächenwasser ausgehend vom gereinigten Abwasser. Für Humanarzneimittel wurde für das Oberflächenwasser ein Triggerwert von 0,01 µg/l für die

PEC festgelegt (EMEA 2005). Bei einer Überschreitung dieses Wertes müssen in einer zweiten Stufe Wirkungsanalysen auf lebende Organismen im aquatischen System durchgeführt werden. Dabei erfolgt nach der Bestimmung der akuten Toxizität an Wasserorganismen die Wirkungsanalyse über die Ermittlung der Konzentration, bei der keine Wirkung in der Umwelt zu erwarten ist (PNEC = predicted no effect concentration). Im Veterinärbereich beträgt die EIC für Wasser 1 µg/l und die PEC für Böden 100 µg/kg.

Expositionsabschätzung anhand der EMEA-Richtlinie (EMEA 2005)

Die Abschätzung der Umweltgefährdung erfolgt in zwei Phasen:

1. In Phase I wird die Umweltexposition des aktiven Arzneistoffes und/oder der Metabolite abgeschätzt.
2. In Phase II erfolgt eine Bewertung des Arzneimittels auf der Grundlage von ökotoxikologischen Wirkungen in aquatischen und terrestrischen Systemen.

Die Phase II ist unterteilt in zwei Stufen:

1. In Stufe A werden sowohl Daten zum Abbau und Verhalten des Arzneimittels in Kläranlagen, Oberflächenwasser und Böden erhoben als auch Daten zur akuten Wirkung der Arzneimittel in Ökotoxizitätstests ermittelt. Wird in der Stufe A kein Risiko festgestellt, erfolgt keine Fortführung der Stufe B.
2. Wird in Stufe A ein Risiko festgestellt, werden in Stufe B Daten zur chronischen Wirkung und zur Bioakkumulation des Arzneimittels in den relevanten Umweltkompartimenten ermittelt.

Die Expositionsabschätzung der Arzneistoffe basiert hauptsächlich auf den Daten zur Freisetzung des Wirkstoffes und/oder der Metabolite in die Umwelt unter Berücksichtigung der physiko-chemischen Eigenschaften des Stoffes. Weitere relevante Informationen sind die Art der Anwendung, die Verbrauchsmenge, die Konzentration des Stoffes im Urin und in den Fäzes, der Abbauprozess unter typischen Umweltbedingungen, die Abwasserbehandlung und die Entsorgungspraktiken.

Die Abschätzung des Umweltrisikos von Humanarzneimitteln sollte auf Daten zur menschlichen Ausscheidungsrate (Biotransformation der Schadstoffe) beruhen. Der Hauptausscheidungsweg sollte im Allgemeinen abgeschätzt werden. In der Regel reicht die Betrachtung der aktiven Formen (Muttersubstanz und aktive Metabolite) aus, besonders wenn die erwartete Konzentration unter "worst case"-Bedingungen im relevanten Umweltkompartiment berechnet wurde.

Phase I: Berechnung der erwarteten Konzentration in der Umwelt

Die Abschätzung der Umweltkonzentration im Oberflächenwasser (PEC_{OFW} Phase I) erfolgt unter folgenden Annahmen:

- es wird der Prozentsatz der Marktdurchdringung (Marktdurchdringungsfaktor: F_{Markt} Phase I) berücksichtigt

- die erwartete Jahresverbrauchsmenge ist gleichmäßig über das Jahr und über die geographische Region verteilt
- das Abwassersystem stellt den Haupteintragspfad der aktiven Substanz und/oder der Metabolite in das Oberflächengewässer dar
- es findet kein biologischer Abbau oder keine Sorption der aktiven Substanz und/oder der Metabolite in Abwasserbehandlungsanlagen statt
- es findet kein Metabolismus im menschlichen Organismus statt

Es wird also zunächst davon ausgegangen, dass die verwendete Arzneistoffmenge zu 100 % unverändert ausgeschieden wird, über das Abwasser in die Kläranlage gelangt und dort keine Elimination stattfindet. Daraus ergibt sich eine sogenannte $PEC_{\text{OFW-Phase I}}$.

Gemäß EMEA (2005) wird die $PEC_{\text{OFW-Phase I}}$ nach folgender Formel berechnet:

$$PEC_{\text{OFW-Phase I}} [\mu\text{g/l}] = \frac{\text{Tagesdosis} \cdot F_{\text{Markt Phase I}} \cdot 1.000}{\text{Abwassermenge} \cdot \text{Verdünnung} \cdot 100}$$

Tagesdosis: [mg•Einwohner⁻¹•d⁻¹]; maximale Tagesdosis der aktiven Substanz pro Einwohner
 $F_{\text{Markt Phase I}}$: [%]; Prozentsatz der Marktdurchdringung (benutzter Wert: 1 %)
 Abwassermenge: [l•Einwohner⁻¹•d⁻¹]; Abwassermenge pro Einwohner und Tag (benutzter Wert: 130 l)
 Verdünnung: Verdünnungsfaktor; Verdünnung des Abwassers durch Oberflächengewässer (benutzter Wert: 10)

Die $PEC_{\text{OFW-Phase I}}$ wurde für die 29 als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe mit den DDD-Werten (defined daily dose) der WHO (2001) berechnet. Die Konzentrationen für die betrachteten Arzneistoffe sind mit Ausnahme von 17 α -Ethinylestradiol größer als 0,01 $\mu\text{g/l}$, so dass für 28 Arzneistoffe eine Wirkungsanalyse erforderlich ist (Tabelle 52).

Phase II: Verhaltens- und Wirkungsanalyse, Stufe A

In der Stufe A der Phase II fließen zunächst Informationen zum abgeschätzten Markterfolg des medizinischen Produktes ein. Der Marktdurchdringungsfaktor $F_{\text{Markt Phase II}}$ berücksichtigt die Verkaufsprognose. Für die Berechnung der $F_{\text{Markt Phase II}}$ -Werte werden die Verbrauchszahlen in Deutschland für das Jahr 2001 verwendet (IMS HEALTH AG 2002):

$$F_{\text{Markt Phase II}} [\%] = \frac{\text{Verbrauch} \cdot 100}{\text{DDD} \cdot \text{Einwohnerzahl} \cdot 365}$$

Verbrauch: [mg•a⁻¹]; Verbrauchsmenge pro Jahr (IMS Health AG 2002)
 DDD: [mg•Einwohner⁻¹•d⁻¹] [%]; defined daily dose (WHO 2001)
 Einwohnerzahl: [Einwohner]

Gemäß EMEA (2005) wird die $PEC_{OFW-Phase II}$ nach folgender Formel berechnet:

$$PEC_{OFW-Phase II} [\mu g/l] = \frac{\text{Tagesdosis} \cdot F_{\text{Markt Phase II}} \cdot 1.000}{\text{Abwassermenge} \cdot \text{Verdünnung} \cdot 100}$$

Tagesdosis: [mg•Einwohner⁻¹•d⁻¹]; maximale Tagesdosis der aktiven Substanz pro Einwohner
 $F_{\text{Markt Phase II}}$: [%]; Prozentsatz der Marktdurchdringung
 Abwassermenge: [l•Einwohner⁻¹•d⁻¹]; Abwassermenge pro Einwohner und Tag (benutzter Wert: 130 l)
 Verdünnung: Verdünnungsfaktor; Verdünnung des Abwassers durch Oberflächengewässer (benutzter Wert: 10)

Die berechneten $PEC_{OFW-Phase II}$ werden nun stark von der Verbrauchsmenge der aktiven Substanz in einer bestimmten Region beeinflusst. Sie sind in der Tabelle 52 aufgeführt. Mit Ausnahme von Clofibrat, 17 α -Ethinylestradiol und der Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid liegen die Werte oberhalb des Triggerwertes von 0,01 $\mu g/l$.

Einen realistischeren PEC-Wert erhält man, wenn man den Metabolismus im Menschen und die Eliminationsprozesse in den Kläranlagen (Abbau und/oder Sorption) berücksichtigt. In der Richtlinie der EMEA (2005) wird folgende Formel angegeben:

$$PEC_{OFW} [\mu g/l] = \frac{\text{Elocal}_{\text{Wasser}} \cdot F_{\text{Kläranlage}}}{\text{Abwassermenge} \cdot \text{Kläranlagenkapazität} \cdot \text{Faktor} \cdot \text{Verdünnung}}$$

Dabei ist

$$\text{Elocal}_{\text{Wasser}} [\text{mg} / \text{d}] = \frac{\text{Tagesdosis} \cdot F_{\text{Ausscheidung}} \cdot F_{\text{Markt Phase II}} \cdot \text{Kläranlagenkapazität}}{100}$$

$F_{\text{Markt Phase II}}$: [-]; Faktor der Marktdurchdringung
 $F_{\text{Ausscheidung}}$: [-]; Faktor der Ausscheidung der Muttersubstanz und der aktiven Metabolite (1 = 100 % Ausscheidung der aktiven Substanzen)
 $F_{\text{Kläranlage}}$: [-]; Faktor für Elimination in Kläranlage (1 = keine Elimination; aktive Substanzen passieren zu 100 % die Kläranlage)
 Tagesdosis: [mg•Einwohner⁻¹•d⁻¹]; maximale Tagesdosis der aktiven Substanz pro Einwohner
 Abwassermenge: [l•Einwohner⁻¹•d⁻¹]; Abwassermenge pro Einwohner und Tag (benutzter Wert: 130 l)
 Kläranlagenkapazität: [Einwohner]
 Faktor: 0,001 (Umrechnung mg in μg)
 Verdünnung: Verdünnungsfaktor; Verdünnung des Abwassers durch Oberflächengewässer (benutzter Wert: 10)

Analog zu dieser Vorgehensweise lässt sich der PEC_{OFW} aus dem $PEC_{OFW-Phase II}$ nach folgender Formel berechnen:

$$PEC_{OFW} [\mu g/l] = PEC_{OFW-Phase II} \cdot \frac{\text{unveränderte Ausscheidung} [\%]}{100} \cdot \frac{100 - \text{Eliminierung in KA} [\%]}{100}$$

Im Folgenden werden die Eingangsdaten für die Berechnung der erwarteten Umweltkonzentrationen im Wasser der Ruhr zusammenfassend aufgelistet:

1. Die Jahresverbrauchsmengen der Arzneistoffe im Einzugsgebiet der Ruhr werden aus den Jahresverbrauchsmengen in der BRD aus dem Jahre 2001 (IMS HEALTH AG 2002) berechnet (Einwohner BRD: 82,012 Mio., Einwohner Einzugsgebiet Ruhr: 2,3 Mio.)
2. Als Abwassermenge wird ein Wert von 130 l pro Einwohner und Tag angenommen (gleichgesetzt mit dem Trinkwasserverbrauch pro Einwohner und Tag)
3. Verdünnungsfaktor von 10 für die Verdünnung des Abwassers durch das Oberflächengewässer
4. Die Exkretionsraten entstammen aus HUSCHEK & KRENGEL (2003), HUSCHEK ET AL. (2004), HANISCH ET AL. (2002b) und WIEGEL ET AL. (2003). Lagen keine Exkretionsraten vor, wurde ausschließlich die Elimination in Kläranlagen berücksichtigt.
5. Die Eliminationsraten in den Kläranlagen wurden der Tabelle 27 dieses Berichtes entnommen. Da die Eliminationsraten für die Arzneistoffe z. T. stark streuen, wurden PEC_{OFW} -Werte sowohl für die niedrigsten als auch für die höchsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten berechnet. Aus den Einzelwerten wurde zusätzlich eine durchschnittliche Eliminationsrate (Median) berechnet und hierfür ebenfalls ein PEC_{OFW} -Wert berechnet. Lagen keine Raten für die Elimination in Kläranlagen vor, wurde ausschließlich der Humanmetabolismus berücksichtigt.

Entsprechend der oben beschriebenen Methodik wurde für die 29 als umweltrelevant klassifizierten Arzneistoffe eine PEC_{OFW} berechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 52 sowie in Abbildung 6 und Abbildung 8 für den PEC-Bereich $\geq 0,1$ und in Abbildung 5 und Abbildung 7 für den PEC-Bereich $< 0,1$ $\mu\text{g/l}$ dargestellt.

Es ist zunächst festzustellen, dass von den betrachteten 29 Arzneistoffen 4 bzw. 3 Wirkstoffe (unter Berücksichtigung der niedrigsten bzw. höchsten Eliminationsraten in Kläranlagen) in der Ruhr in einer Konzentration > 1 $\mu\text{g/l}$ zu erwarten sind (Abbildung 5, Abbildung 7). Hierbei handelt es sich um die sowohl im menschlichen Organismus als auch in Kläranlagen nicht abbaubaren Röntgenkontrastmittel. Für weitere 10 bzw. 6 Arzneistoffe wird eine PEC_{OFW} zwischen 1 und $0,1$ $\mu\text{g/l}$ erwartet. In dieser Gruppe befinden sich die häufig angewendeten Analgetika (Diclofenac, Acetylsalicylsäure), Lipidsenker (Bezafibrat, Fenofibrat/Fenofibrinsäure), β -Blocker (Metoprolol, Atenolol), Antibiotika (Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Ciprofloxacin) und das Antiepileptikum Carbamazepin.

Für weitere 12 bzw. 17 Wirkstoffe (niedrigste bzw. höchste Elimination in Kläranlagen) wird eine PEC_{OFW} im Bereich zwischen 0 und $0,1$ $\mu\text{g/l}$ erwartet. In diese Gruppe fallen u. a. die betrachteten Hormone und Zytostatika sowie die gut abbaubaren Antibiotika (Abbildung 6, Abbildung 8).

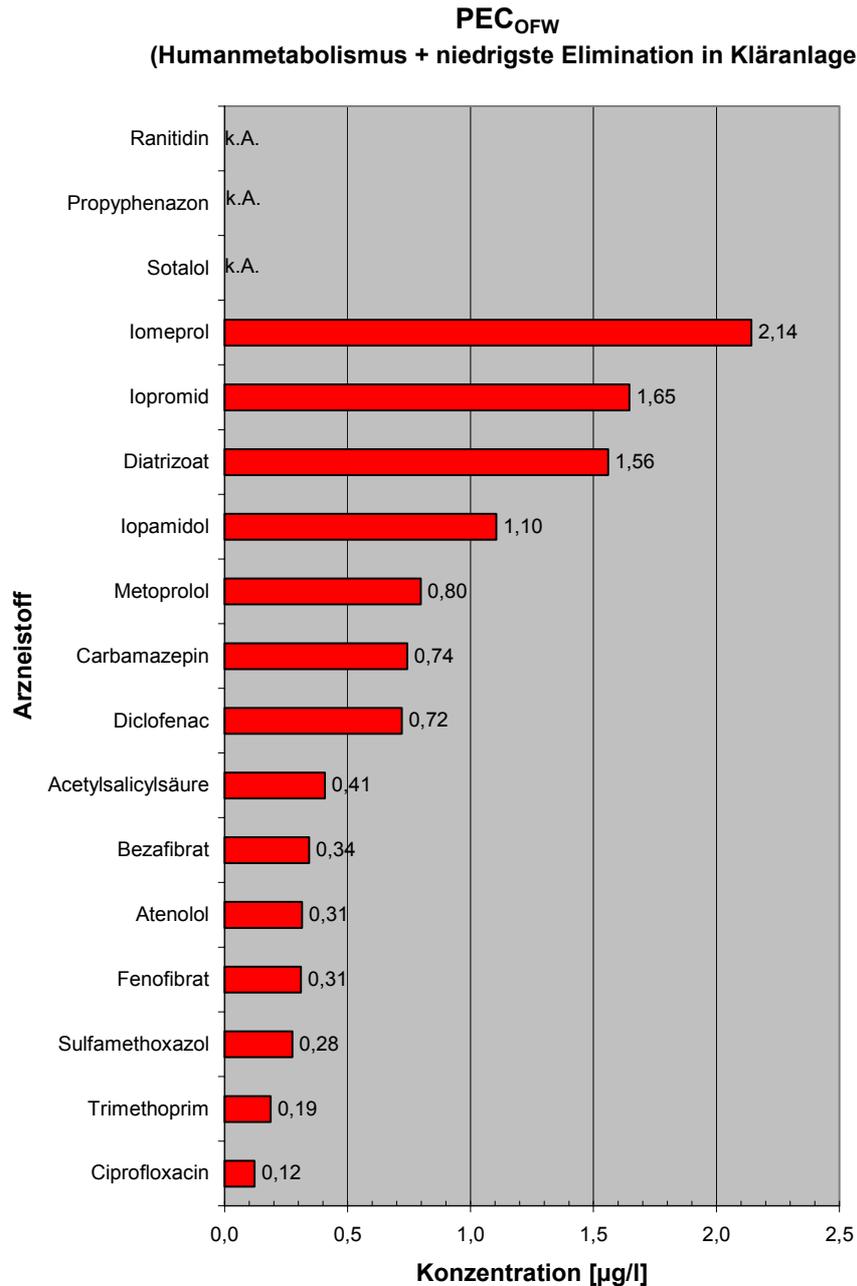


Abbildung 5: PEC_{OFW} $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ in der Ruhr unter Berücksichtigung des Humanmetabolismus und den niedrigsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten in den Kläranlagen (nach Tabelle 27)

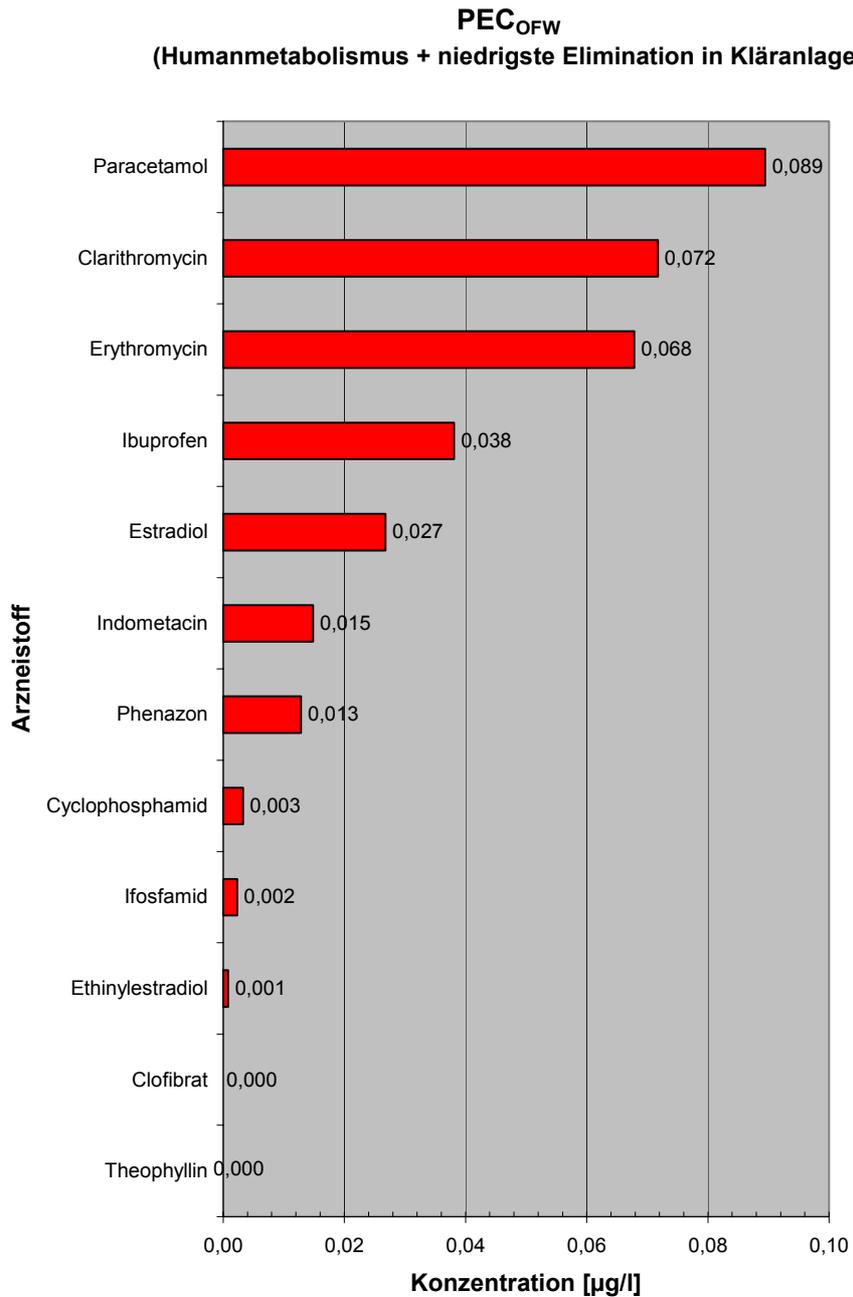


Abbildung 6: PEC_{OFW} < 0,1 $\mu\text{g/l}$ in der Ruhr unter Berücksichtigung des Humanmetabolismus und den niedrigsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten in den Kläranlagen (nach Tabelle 27)

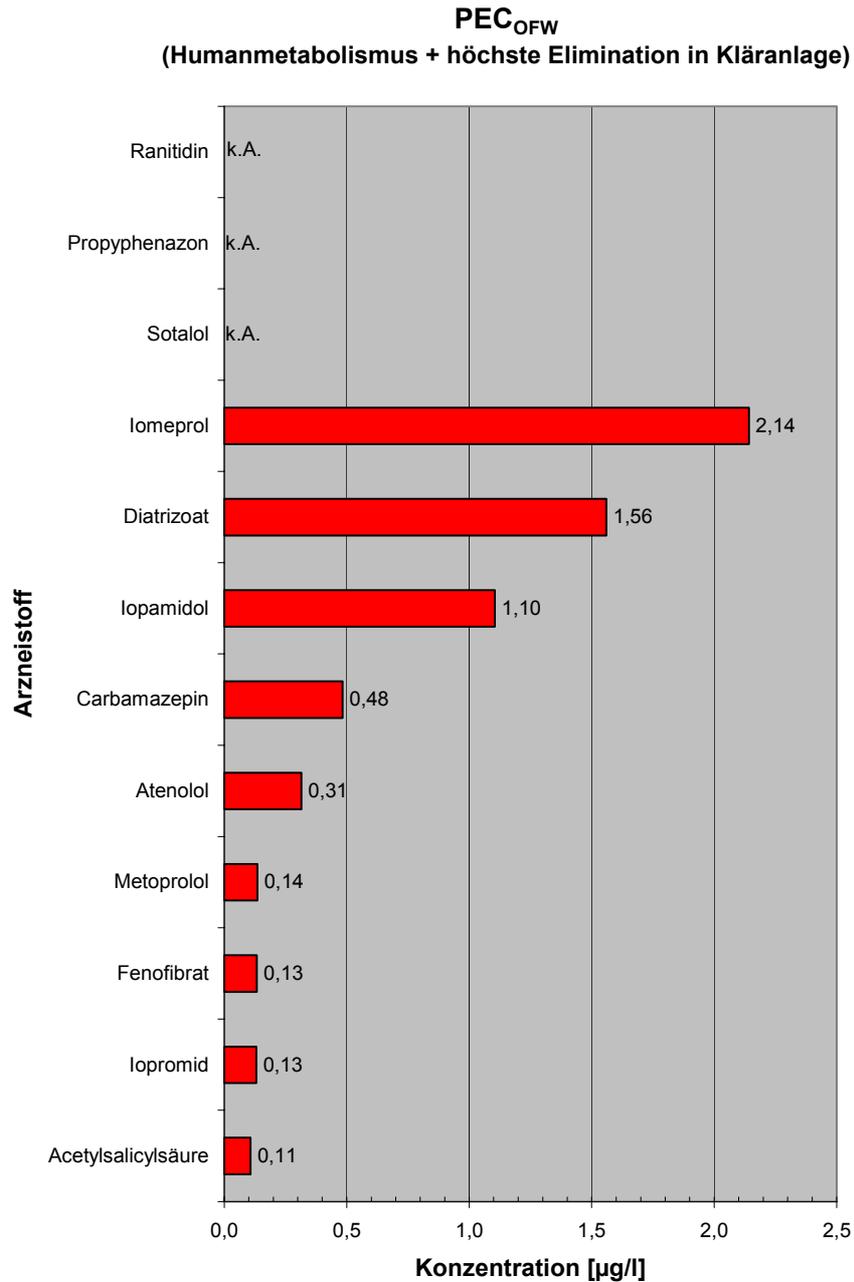


Abbildung 7: PEC_{OFW} ≥ 0,1 µg/l in der Ruhr unter Berücksichtigung des Humanmetabolismus und den höchsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten in den Kläranlagen (nach Tabelle 27)

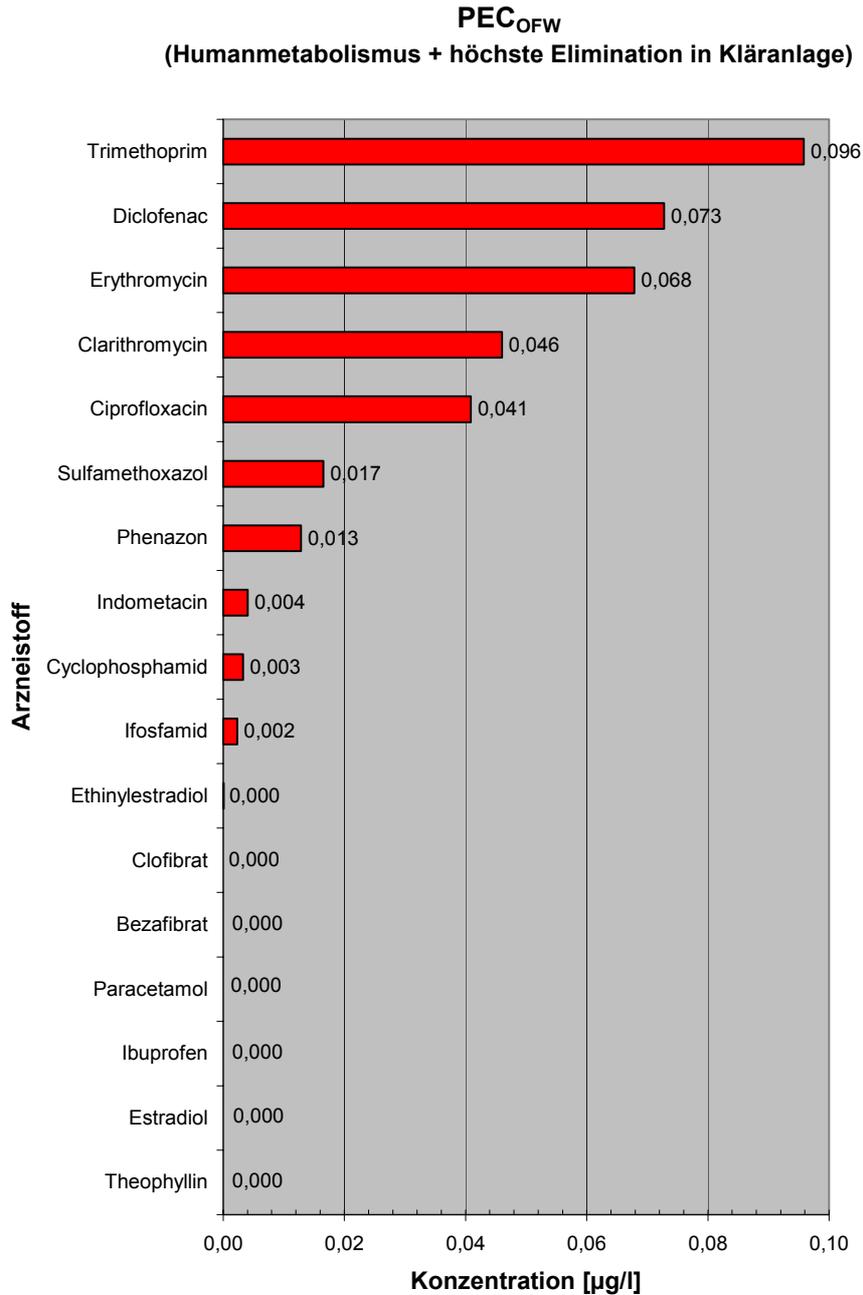


Abbildung 8: PEC_{OFW} < 0,1 $\mu\text{g/l}$ in der Ruhr unter Berücksichtigung des Humanmetabolismus und den höchsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten in den Kläranlagen (nach Tabelle 27)

Betrachtet man die drei bei der Ermittlung der PEC_{OFW} berücksichtigten Einflussfaktoren jährliche Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlagenelimination, so ist ein wesentlicher Einfluss der Verbrauchsmenge auf die PEC nur festzustellen, wenn der Humanmetabolismus und/oder Kläranlagenelimination in geringem Maße zur Verringerung der Wirkstoffmenge beitragen. Dies betrifft insbesondere die Röntgenkontrastmittel und auch den β -Blocker Atenolol. Im Gegensatz dazu erfolgt bei den Wirkstoffen Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen und Theophyllin eine weitgehende Metabolisierung im menschlichen Orga-

nismus und/oder eine umfangreiche Kläranlageneeliminierung, die trotz hoher Verbrauchsmengen zu einer geringen erwarteten Konzentration im Oberflächengewässer führen. Bei Metoprolol, Carbamazepin und Diclofenac sowie einigen Antibiotika (Sulfamethoxazol, Erythromycin, Ciprofloxacin, Trimethoprim, Clarithromycin) gelangen wesentliche Anteile der ursprünglich verabreichten Menge - auch bei Berücksichtigung der höchsten in der Literatur recherchierten Eliminationsraten in Kläranlagen - unverändert in das Oberflächengewässer (Abbildung 9).

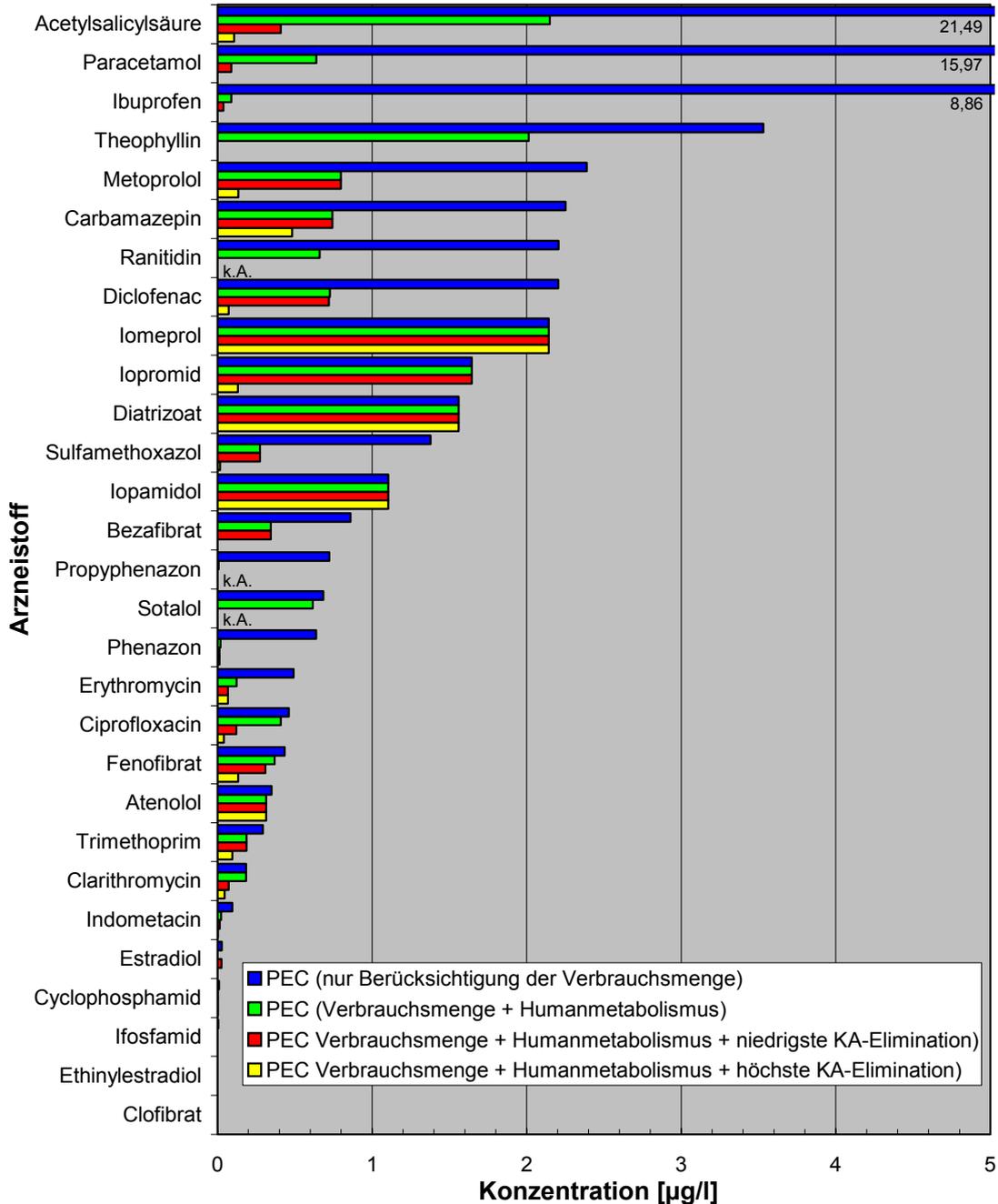


Abbildung 9: PEC_{OFW} für Arzneistoffe in Oberflächengewässern in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren beispielhaft berechnet für die Ruhr

Tabelle 52: Berechnung der erwarteten Umweltkonzentration in der Ruhr in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren

Wirkstoff	Verbrauch Ruhr 2001 [kg]	Tagesdosis (WHO 2001) [mg/EW·d]	F _{Ausscheidung} [-]	F _{Kläranlage (niedrigste Eliminationsrate)} [-]	F _{Kläranlage (mittlere Eliminationsrate)} [-]	F _{Kläranlage (höchste Eliminationsrate)} [-]	PEC _{Ofw} (Phase I) [µg/l]	PEC _{Ofw} (Phase II) [µg/l]	PEC _{Ofw} (Humanmetabolismus) [µg/l]	PEC _{Ofw} (Humanmetabolismus + niedrigste Eli. in KA) [µg/l]	PEC _{Ofw} (Humanmetabolismus + mittlere Eli. in KA) [µg/l]	PEC _{Ofw} (Humanmetabolismus + höchste Eli. in KA) [µg/l]
Ciprofloxacin	504,1	1.000	0,885	0,30	0,19	0,10	7,69	0,46	0,41	0,12	0,08	0,04
Clarithromycin	200,8	500	1,00	0,39	0,37	0,25	3,85	0,18	0,18	0,07	0,07	0,05
Erythromycin	538,4	1.000	0,25	0,55	0,55	0,55	7,69	0,49	0,12	0,07	0,07	0,07
Sulfamethoxazol	1.503,2	2.000	0,20	1,00	0,39	0,06	15,38	1,38	0,28	0,28	0,11	0,02
Trimethoprim	320,5	400	0,64	1,00	0,82	0,51	3,08	0,29	0,19	0,19	0,15	0,10
Bezafibrat	938,8	600	0,40	1,00	0,17	0,00	4,62	0,86	0,34	0,34	0,06	0,00
Clofibrat	0,1	2.000	0,70	1,00	0,80	0,49	15,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fenofibrat	474,3	200	0,85	0,84	0,46	0,36	1,54	0,43	0,37	0,31	0,17	0,13
Atenolol	381,3	75	0,90	1,00	1,00	1,00	0,58	0,35	0,31	0,31	0,31	0,31
Metoprolol	2.607,4	150	0,33	1,00	0,33	0,17	1,15	2,39	0,80	0,80	0,26	0,14
Sotalol	747,4	160	0,90	k.A.	k.A.	k.A.	1,23	0,68	0,62	k.A.	k.A.	k.A.
Acetylsalicylsäure	23.452,6	3.000	0,10	0,19	0,12	0,05	23,08	21,49	2,15	0,41	0,26	0,11
Diclofenac	2.406,3	100	0,33	0,99	0,61	0,10	0,77	2,20	0,73	0,72	0,44	0,07
Ibuprofen	9.672,2	1.200	0,01	0,43	0,06	0,00	9,23	8,86	0,09	0,04	0,01	0,00
Paracetamol	17.433,9	3.000	0,04	0,14	0,00	0,00	23,08	15,97	0,64	0,09	0,00	0,00
Phenazon	696,7	3.000	0,03	0,67	0,67	0,67	23,08	0,64	0,02	0,01	0,01	0,01
Indometacin	104,3	100	0,25	0,62	0,31	0,17	0,77	0,10	0,02	0,01	0,01	0,00
Propyphenazon	789,2	3.000	0,01	k.A.	k.A.	k.A.	23,08	0,72	0,01	k.A.	k.A.	k.A.
Carbamazepin	2.456,9	1.000	0,33	1,00	1,00	0,65	7,69	2,25	0,74	0,74	0,74	0,48
Ranitidin	2.406,5	300	0,30	k.A.	k.A.	k.A.	2,31	2,21	0,66	k.A.	k.A.	k.A.
Theophyllin	3.852,9	400	0,57	0,00	0,00	0,00	3,08	3,53	2,01	0,00	0,00	0,00
Estradiol	30,8	2.000	k.A.	0,95	0,05	0,00	15,38	0,028	k.A.	0,0268	0,0014	0,0000
Ethinylestradiol	1,3	0,025	0,85	0,78	0,23	0,06	0,0002	0,0012	0,0010	0,0008	0,0002	0,0001
Diatrizoat	1.701,9	k.A.	1,00	1,00	1,00	1,00	k.A.	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
Iomeprol	2.338,3	k.A.	1,00	1,00	1,00	1,00	k.A.	2,14	2,14	2,14	2,14	2,14
Iopamidol	1.205,8	k.A.	1,00	1,00	1,00	1,00	k.A.	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Iopromidol	1.796,4	750	1,00	1,00	1,00	0,08	5,77	1,65	1,65	1,65	1,65	1,13
Cyclophosphamid	10,8	k.A.	0,40	0,83	0,83	0,83	k.A.	0,010	0,004	0,003	0,003	0,003
Ifosfamid	4,8	k.A.	0,53	1,00	1,00	1,00	k.A.	0,004	0,002	0,002	0,002	0,002

8.3 Vergleich der PEC- und MEC-Werte der Ruhr

Zum Vergleich der in Kapitel 8.2 berechneten Umweltkonzentrationen im Wasser der Ruhr wurden Analysenergebnisse der Ruhr aus den Jahren 2000 bis 2006 herangezogen, die vom Landesumweltamt zur Verfügung gestellt wurden (MEC = Measured Environmental Concentration). In diesem Zeitraum wurde das Oberflächengewässer an acht verschiedenen Stationen zwischen Kilometer 1,14 und 113,80 auf 20 Arzneistoffe untersucht (Anhang 24). Für 13 dieser untersuchten Arzneistoffe wurden in Kapitel 8.2 die Umweltkonzentrationen für verschiedene Einflussfaktoren berechnet (Tabelle 52): Atenolol, Bezafibrat, Carbamazepin, Clarithromycin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Erythromycin, Ibuprofen, Metoprolol, Phenazon, Sotalol, Sulfamethoxazol und Trimethoprim.

Zur Gegenüberstellung mit den berechneten Umweltkonzentrationen wurden die Analysenergebnisse aus dem Jahr 2003 verwendet, weil zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu den anderen Jahren die höchsten Konzentrationen ermittelt wurden. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 10 dargestellt. Die im Jahre 2003 nachgewiesenen Maximal- und Medianwerte (ME_{\max} , EC_{P50}) werden mit folgenden berechneten Umweltkonzentrationen verglichen:

1. nur Berücksichtigung der Verbrauchsmenge: PEC (VM)
2. Verbrauchsmenge + Humanmetabolismus: PEC (VM+HM)
3. Verbrauchsmenge + Humanmetabolismus + niedrige Kläranlagenelemination: PEC (VM+HM+niedrige KE)
4. Verbrauchsmenge + Humanmetabolismus + mittlere Kläranlagenelemination: PEC (VM+HM+mittlere KE)

Es wird deutlich, dass die PEC-Werte, die nur die Verbrauchsmenge (VM) oder die Verbrauchsmenge und den Humanmetabolismus (VM+HM) berücksichtigen, in der Regel höher sind als die gemessenen Konzentrationen und somit die tatsächliche Umweltexposition überschätzen. Relativ gute Übereinstimmungen sind zwischen den Messwerten und den PEC-Werten zu erkennen, die zusätzlich die Eliminationsraten in den Kläranlagen (VM+HM+KE) einbeziehen. Für einige Arzneistoffe liegen jedoch keine Werte (Sotalol) bzw. nur ein Wert (Phenazon, Erythromycin, Atenolol) für die Eliminierbarkeit in Kläranlagen vor, so dass dies beim Vergleich Mess- und Berechnungswerte zu berücksichtigen ist.

Sehr gut stimmen die berechneten und gemessenen Konzentrationen für die Arzneistoffe Ibuprofen, Metoprolol, Sulfamethoxazol, Bezafibrat, Phenazon und Clarithromycin überein, wobei die MEC_{\max} -Werte z. T. über den berechneten Werten liegen. Für die Arzneistoffe Carbamazepin, Diclofenac, Erythromycin, Atenolol, Trimethoprim und Clarithromycin sind sowohl die MEC_{P50} - als auch die MEC_{\max} -Werte niedriger als die berechneten Oberflächengewässerkonzentrationen. Diese Tatsache könnte darauf hindeuten, dass diese Stoffe in den Kläranlagen besser eliminiert werden als angenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist für Erythromycin und Atenolol jedoch die unzureichende Datenbasis bezüglich der Kläranlagenelemination zu beachten.

Überraschend ist der Nachweis von Clofibrinsäure in Konzentrationen von bis zu 0,048 µg/l, obwohl die Verbrauchsmengen vernachlässigbar sind.

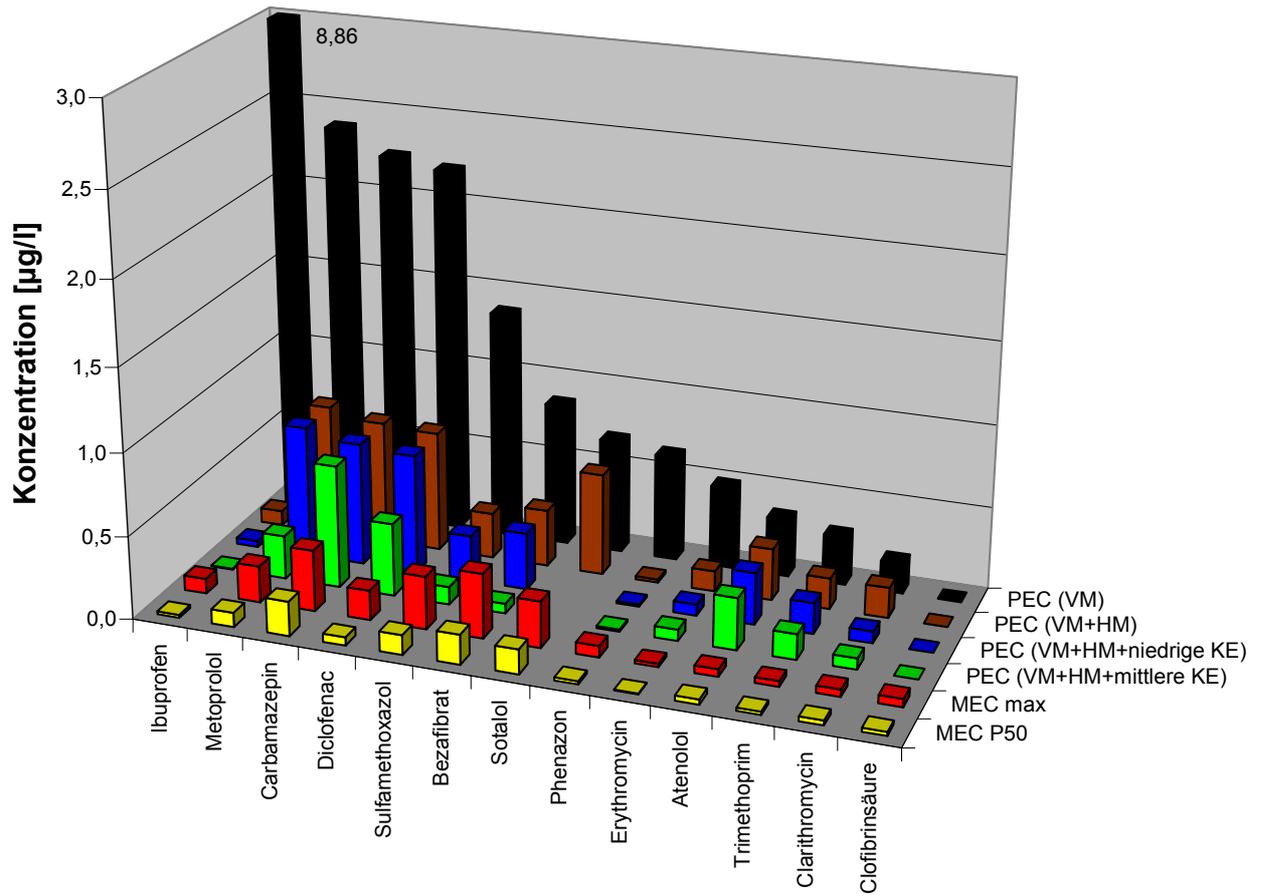


Abbildung 10: Vergleich MEC und PEC für die Ruhr

8.4 Ökotoxikologische Bewertung

Auf Basis der Wirkungsdaten aus Kapitel 6 und den gemessenen Konzentrationen in der Ruhr lassen sich die MEC/PNEC-Verhältnisse berechnen (Tabelle 53). Für die Antibiotika Sulfamethoxazol, Erythromycin und Clarithromycin liegen die MEC/PNEC-Verhältnisse über dem kritischen Wert von 1. Diese Arzneistoffe stellen ein erhöhtes Umweltrisiko dar. Mit Ausnahme von Carbamazepin liegen die Werte für die übrigen Arzneistoffe zum Teil deutlich unter 0,1.

Tabelle 53: MEC/PNEC-Verhältnis für ausgewählte Arzneistoffe in der Ruhr

Wirkstoff	Wirkungsdaten	EC ₅₀ µg/l	LC ₅₀ µg/l	NOEC µg/l	AF	MEC _{max} µg/l	PNEC µg/l	MEC/PNEC
Carbamazepin	A,C,F			25	10	0,37	2,5	0,15
Sulfamethoxazol	B, A,C			10	100	0,32	0,1	3,2
Diclofenac	A,C,F			1.000	10	0,18	100	0,002
Bezafibrat	F		6.000		1.000	0,39	6,0	0,07
Ibuprofen	C,F			3.000	50	0,09	60	0,002
Erythromycin	B,A,C	20			1.000	0,033	0,02	1,65
Trimethoprim	B,A,C,F		3.000		1.000	0,053	3,0	0,02
Atenolol						0,074		k.A.
Clofibrinsäure	A,C,F			246	10	0,048	24,6	0,002
Clarithromycin	B,A,C,F	2			1.000	0,044	0,002	22
Metoprolol	A,C,F	7.300			1.000	0,22	7,3	0,03
Sotalol						0,28		k.A.
Phenazon	F		500.000		1.000	0,069	500	0,0001

B = Bakterien, A = Algen, C = Crustaceen, F = Fische
 AF = Unsicherheitsfaktor (assessment factor)

9 RECHTSGRUNDLAGEN

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Tier- und Humanarzneimitteln wird neben der Prüfung auf Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit für die menschliche Gesundheit auch eine Umweltrisikoprüfung durchgeführt.

9.1 Rahmengesetzgebung der EU

Ein Verfahren zur Umweltprüfung wurde erstmals mit der Richtlinie 81/852/EWG für Veterinärarzneimittel und mit der Richtlinie 93/39/EWG für Humanarzneimittel eingeführt, wobei die Ausführungsvorschriften für Humanarzneimittel zunächst nicht verbindlich waren. Erst 2004 wurde eine Umweltprüfung auch für Humanarzneimittel in der Verordnung 726/2004/EG und der Richtlinie 2004/27/EG verbindlich festgelegt. Trotzdem werden die Umweltauswirkungen von Humanarzneimitteln auch zukünftig kein Grund für eine Zulassungsverweigerung sein, da die identifizierten Risiken nicht Bestandteil der Risiko-Nutzen-Analyse sind, die über die Zulassung entscheidet. Bei Veterinärarzneimitteln wird das Umweltrisiko in die Risiko-Nutzen-Abwägung mit einbezogen. Eine Zulassungsverweigerung aus Umweltgründen ist also möglich (KOLOSSA-GEHRING ET AL. 2004).

9.2 Gesetzgebungsverfahren in Deutschland

Die Vorgaben der EU zur Umweltrisikoprüfung von Arzneimitteln wurden erstmals 1996 mit der 6. Novelle des Arzneimittelgesetzes (im weiteren AMG) in deutsches Recht umgesetzt und in der Neufassung des AMG von 1998 übernommen. Im § 22 "Zulassungsunterlagen" wird sowohl für Human- als auch für Veterinärarzneimittel die Bewertung der Umweltrisiken eines neu zuzulassenden Wirkstoffs verlangt. Wird ein Umweltrisiko identifiziert, so kann die Zulassung des Arzneimittels nach § 28 "Auflagenbefugnis" mit Auflagen zum Schutz der Umwelt versehen werden. Die zuständige Bundesoberbehörde entscheidet dies gemeinsam mit dem Umweltbundesamt. Die erforderlichen Auflagen hatten bisher vorwiegend die Reduzierung der Umweltexposition zum Ziel, z. B. durch Beschränkung des direkten Zugangs von Weidetieren zu Oberflächengewässern und des Umgangs mit Gülle und Festmist während der Lagerung und Ausbringung (KOSCHORRECK ET AL. 2002). Weitere Auflagen können Warnhinweise in der Packungsbeilage oder auch Vorschriften bezüglich der Verpackung sein, z. B. bestimmte Form oder ein bestimmter Verschluss (KOLOSSA-GEHRING ET AL. 2004, BUNDESGESETZBLATT 2005).

9.3 Risikoanalyse für Arzneiwirkstoffe

Die Umweltrisikoprüfung erfolgt auf der Basis von Leitfäden der europäischen Arzneimittelagentur EMEA. Der Leitfaden EMEA/CVMP/055/96-Final zur Umweltbewertung von Veterinärarzneimitteln wurde bereits 1996 vom "Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)" der EMEA verabschiedet (EMEA 1998). Im Rahmen der internationalen Harmoni-

sierung der Zulassung von Veterinärarzneimitteln wurde Ende der neunziger Jahre die "International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Authorization of Veterinary Medicinal Products (VICH)" ins Leben gerufen. An dieser Arbeitsgruppe nehmen Vertreter aus der EU, den USA und Japan teil; Neuseeland und Australien genießen Beobachterstatus. Die VICH erließ im Jahre 2000 bzw. 2003 neue Richtlinien, die an das EMEA-Verfahren angelehnt sind und dieses in Zukunft ersetzen werden (KOSCHORREK ET AL. 2002). Es handelt sich hierbei um die "Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase I (CVMP/VICH/592/98 - Final)" und die "Guideline for Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase II (CVMP/VICH/790/03 - Final)" (EMEA 2000, EMEA 2004).

Bei den Humanarzneimitteln war eine EU-weite Einigung schwieriger. Im Juli 2003 wurde ein erster Entwurf zur Umweltbewertung von Humanarzneimitteln vorgelegt, aus dem im Januar 2005 die "Guideline on the Environmental Risk Assessment of medicinal products for Human use (CHMP/SWP/4447/00 - draft)" hervorging (EMEA 2005). Die Umsetzung der EG-Richtlinie erfolgte mit der Novellierung des Arzneimittelgesetzes zum 30.11.2005 (Bundesgesetzblatt 2005)

Die Vorgehensweise bei der Umweltprüfung von Veterinärarzneimitteln bzw. Humanarzneimitteln ist vergleichbar. In der Phase I wird aus der Verbrauchsmenge und den Abbauraten eines Wirkstoffs seine vermutliche Umweltkonzentration (predicted environmental concentration = PEC) ermittelt. In der Phase II wird dann auf der Basis unterschiedlicher ökotoxikologischer Testverfahren (siehe Kapitel 5.2.1 Ökotoxikologische Kenngrößen) die Konzentration ermittelt, bei der keine schädigenden Effekte auf das Ökosystem zu erwarten sind (predicted no-effect concentration = PNEC). Der Quotient aus PEC und PNEC charakterisiert das Risiko der Substanz für die Umwelt. Ergibt der Vergleich PEC/PNEC Werte < 1 , so ist davon auszugehen, dass von der betreffenden Substanz nach dem gegenwärtigen Stand kein Risiko für die Umwelt ausgeht. Liegt der Wert über 1, ist entweder eine Verfeinerung der beiden Eingangsgrößen PEC und PNEC erforderlich oder es werden Maßnahmen zur Risikovermeidung und Risikominderung erforderlich (KOSCHORREK ET AL. 2002).

10 LITERATURVERZEICHNIS

3M AG (2004):

Fachinformation Theolair® SR

Abbas B., Kratz W. (1999):

Humanarzneimittel in der Umwelt - Erhebung von Humanarzneimittelmengen im Land Brandenburg 1999. In: Studien und Tagungsberichte, Schriftenreihe des Landesumweltamtes Brandenburg, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Band 25, Potsdam, 1-28

Abbas B., Linke I., Kratz W. (2000):

Erhebung von Arzneimittelwirkstoffen im Land Brandenburg. In: Brandenburgisches Symposium zur bodenschutzbezogenen Forschung am 22.06.00 in Potsdam, LUA Brandenburg (Hrsg.), Band 24, Potsdam, 72-79

Abbott GMBH (1999):

Fachinformation Klacid (r) Forte 500 mg Filmtabletten

Acero J., von Gunten U. (2001):

Characterization of oxidation processes: Ozonation and the AOP O₂/ H₂O₂. In: Journal American Water Works Association, 93 (10): 90-100

Adam M., Heberer T. (2004):

Vorkommen und Relevanz von Arzneimittelrückständen in aquatischen Systemen urbaner Räume. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, B15-B24

Adam M., Heberer T. (2005):

Monitoring und Risikobewertung von Arzneimittelrückständen im aquatischen System Berlins. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 389-395

Adams C., Wang Y., Loftin K., Meyer M. (2002):

Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. In: Journal of Environmental Engineering, 128 (3): 253-260

Aga D. S., Goldfish R., Kulshrestha P. (2003):

Application of ELISA in determining the fate of tetracyclines in land-applied livestock wastes. In: The Royal Society of Chemistry, 128 : 658-662

Al-Ahmad A., Daschner F. D., Kümmerer K. (1999):

Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of water water bacteria. In: Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 37 (2): 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. (Ed.): Pharmaceuticals and personal care products in the environment, American Chemical Society, 56-69

Alexander E. (2004):

Methodenentwicklung zur Bestimmung von β -Lactam Antibiotika in Gülle mittels LC-

MS/MS. In: Diplomarbeit an der Universität Duisburg-Essen, Fakultät für Naturwissenschaften - Institut für Chemie, Duisburg, 1-94

Alexy R., Kümmerer K. (2005a):

Antibiotika in der Umwelt. In: KA - Abwasser Abfall, 5: 563-571

Alexy R., Kümmerer K. (2005b):

Stoffgemische in der Umwelt: Synergistische Wirkung des Zytostatikum 5-Fluoruracil mit β -Lactam Antibiotika. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 234-237

Alexy R., Kämpel T., Kümmerer K. (2004a):

Assessment of degradation of 18 antibiotics in the closed bottle test. In: Chemosphere, 57 : 505-512

Alexy R., Lange F. T., Metzinger M., Wenz M., Schöll A., Kümmerer K. (2004b):

Nachweis von Antibiotika-Rückständen im Zulauf, Ablauf, Belebtschlamm, Überschuss-schlamm bzw. Faulschlamm dreier kommunaler Kläranlagen. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.-19.05.2004. Tagungsband, 323-327

Alexy R., Lange F. T., Metzinger M., Wenz M., Sommer A., Kümmerer K. (2003a):

Verbrauch und Umweltkonzentrationen von Antibiotika. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker, Stade 26.-28. Mai 2003, Tagungsband, 143-147

Alexy R., Unger J., Hüttig J., Kümmerer K. (2003b):

Erfassung der Wirkung von Antibiotika auf Bakterien in Kläranlagen in Testsystemen mittels klassischer Methoden sowie Chemotaxonomie und FISH. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker, Stade 26.-28. Mai 2003, Tagungsband, 343-345

Allaire, S.E., Castillo, J.D., Juneau, V. (2006):

Sorption kinetics of chlortetracycline and tylosin on sandy loam and heavy clay soils. J. Environm. Qual. 35, 969-972

Allner B., Schaat A. (2003):

Einfluss der Verfahrenstechnik auf die Eliminierung ausgewählter Estrogene und Xenoestrogene in Kläranlagen - ein BMBF Verbundprojekt. In: gwf Wasser Abwasser, 144 (4) : 292-296

Alum A., Yonn Y., Westerhoff P., Abbszadegan (2004):

Oxidation of bisphenol A, 17 β -estradiol, and 17 α -ethynylestradiol and by product estrogenicity. In: Environmental Toxicology, 19 (3) : 257-264

Andersen H., Siegrist H., Halling-Sørensen B., Ternes T. A. (2003):

Fate of estrogens in a municipal sewage treatment plant. In: Environmental Science and Technology, 37 (18) : 4021-4026

Anderson P. D., d'Aco V. J., Shanahan P., Chapra S. C., Buzby M. E., Cunningham V. L., Duplessie B. M., Hayes E. P., Mastrocco F. J., Parke N. J., Rader J. C., Samuelian J. H., Schwab B. W. (2004):

Screening analysis of human pharmaceutical compounds in U. S. surface waters. In: Environmental Science and Technology, 38 (3) : 838-849

- Andreozzi R., Campanella L., Fraysse B., Garric J., Gonnella A., Lo Giudice R., Marotta R., Pinto G., Pollio A. (2004a):
Effects of advanced oxidation processes (AOPs) on the toxicity of a mixture of pharmaceuticals. In: *Water Science and Technology*, 50 (5) : 23-28
- Andreozzi R., Canterino M., Marotta R., Paxeus N. (2005):
Antibiotic removal from wastewaters: The ozonation of amoxicillin. In: *Journal of Hazardous Materials Elsevier*, 122 (3) : 243-250
- Andreozzi R., Caprio V., Ciniglia C., de Champdoré M., Lo Giudice R., Zuccato E. (2004b):
Antibiotics in the environment: Occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (24) : 6832-6838
- Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D. (2003):
Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂ / UV system. In: *Water Research*, 37 : 993-1004
- Andreozzi R., Caprio V., Radovnikovic A. (2003):
Ozonation and H₂O₂/UV treatment of clofibrac acid in water: A kinetic study. In: *Journal of Hazardous Materials*, B103: 233-246
- Andreozzi R., Marotta R., Pinto G., Polio A. (2002):
Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. In: *Water Research*, 36 : 2869-2877
- Anonym, 2001: Belastung von Boden und Grundwasser durch Tierarzneimittel; in: *Umweltbrief*, Januar 2001, 4 - 5
- Asta-Medica AG (2001):
Fachinformation Holoxan®/ Holoxan®/ Lösung 2g
- ATV-DVWK (2001):
Beeinflussung der Grundwasserqualität durch Wirtschaftsdünger und Sekundärrohstoffe. In: *Arbeitsbericht der ATV-DVWK-Arbeitsgruppe GB-6.2*, 1-173
- Backhaus T., Scholze M., Grimme L.H. (2000):
The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Aquatic Toxicol.* 49; 49 - 61
- Baguer A. J., Jensen J., Krogh P. H. (2000):
Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. In: *Chemosphere*, 40 : 751-757
- Bahr C., Ernst M., Reemtsma T., Heinzmann B., Luck F., Jekel M. (2006a):
Pilot scale ozonation of treated municipal effluent for the removal of pharmaceutical compounds and pathogens - The Berlin study. In: *IOA-EA3G International Conference, April 3rd, 2006 - Wasser Berlin 2006*
- Bahr C., Schumacher J., Ernst M., Luck F., Heinzmann B., Jekel M. (2006b):
UVA as control parameter for the effective ozonation of organic pollutants in secondary effluent. In: *IOA-EA3G International Conference, April 3rd, 2006 - Wasser Berlin 2006*
- Balcioglu I. A., Ötker A. J., Baskar R., Baker N., Ikiz M. (2003):
Application of advanced oxidation processes to different industrial wastewaters. In: *Journal of Environmental Science and Health*, 38 (8) : 1587-1596

Ballard B. D., MacKay A. A. (2005):

Estimating the removal of anthropogenic organic chemicals from raw drinking water by coagulation flocculation. In: *Journal of Environmental Engineering*, 131 (1): 108-118

Barnes K. K., Christenson S. C., Kolpin D. W., Facazio M. J., Furlong E. T., Zaugg S. D., Meyer M. T., Barber L. (2004):

Pharmaceuticals and other organic waste water contaminants within a leachate plume down gradient of a municipal landfill. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 119-126

Bastian A., Bornemann C., Hachenberg M., Oldenburg M., Schmelzer M., Butzen A., Werres F., Balsaa P., Schneider R. J., Kaub J. M., Londong J., Simons J. Clemens J., Rechenburg A., Högbe M. (2005):

Nährstofftrennung und -verwertung in der Abwassertechnik am Beispiel der "Lambertsmühle". Verein zur Förderung der Agrikulturchemie e.V. c/o Institut für Pflanzenernährung der Universität Bonn, Bonn

Batchelder A. R. (1981):

Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in liquid culture. In: *Journal of Environmental Quality*, 10: 515-516

Batchelder A. R. (1982):

Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in soil systems. In: *Journal of Environmental Quality*, 11 (4) : 675-678

Baus C. (2002):

Vorkommen von iodierten Röntgenkontrastmitteln und ihr Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung. In: *Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser*, 18: 13-30

Baus C., Sacher F., Brauch H.-J. (2004):

Oxidation of iodinated X-ray contrast media in water samples - Results of laboratory - scale experiments. In: *Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker*. Bad Saarow, 17.-19.05.2004. Tagungsband, 63-65

Baxter AG (2004):

Fachinformation Endoxan®

Bayrisches Landesumweltamt für Umweltschutz (2005):

Arzneistoffe in der Umwelt. In: *Bayrisches Landesamt für Umweltschutz. Umweltberatung Bayern* (Hrsg.), Juni 2005, 1-12

Beausse J. (2004):

Selected drugs in solid matrices: A review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. In: *Trends in Analytical Chemistry*, 23 (10-11) : 753-759

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: *The Science of the Total Environment*, 225 : 101-108

Bellona C., Drewes J. E., Xu P., Amy G. (2004):

Factors affecting the rejection of organic solutes during NF / RO treatment - A literature review. In: *Water Research*, 38 : 2795-2809

Bendt T., Pehl B., Gehrt A., Rolfs C.-H. (2002):

Antibiotikaresistente Keime in einem Klärwerk - Herkunft und Verbleib. In: *KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall*, 49 (1) : 49-56

- Bendz D., Paxeus N. A., Ginn T. R., Lage F. J. (2005):
Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment. In: Journal of Hazardous Materials Elsevier, 133 (3) : 195-204
- Berger K., Petersen B., Büning-Pfaue H. (1986):
Persistenz von Gülle-Arzneistoffen in der Nahrungskette. In: Archiv für Lebensmittelhygiene, 37 (4) : 99-102
- Bergmann A. (2004):
Arzneimittelrückstände im Wasser. In: Umwelt Magazin, 6: 40-41
- Berlin Chemie AG (1995):
Fachinformation Migrätan S
- Berthold G., Seel P., Rückert H., Toussaint B., Ternes T. A. (1998):
Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer. In: Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.), Schriftenreihe "Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz", 254: 37-52.
- Bilitewski B., Gehring M., Tennhardt L., Vogel D., Weltin D. (2002):
Pro und Kontra stoffliche Klärschlammverwertung mit Blick auf endokrin wirksame Substanzen. In: Endokrin wirksame Substanzen in Abwasser und Klärschlamm - Neueste Ergebnisse aus Wissenschaft und Technik. Tagungsband 23, Pirna: Eigenverlag, 6-20.
- Bilitewski B., Tennhardt L., Gehring M., Weltin D. (2002):
Verbundprojekt: Untersuchungen zum Einfluss der Verfahrenstechnik in Kläranlagen auf die Eliminierung ausgewählter Östrogene und Xenooestrogene aus dem Abwasser - Teilvorhaben II: Versuchsbegleitende Analytik und Abbauversuche mit Klärschlamm. In: Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben im Auftrag des BMBF, Förderkennzeichen 02WA9979/0, Beiträge zu Abfalwirtschaft und Altlasten, Bd. 30, Technische Universität Dresden
- BLAC (1998):
Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. In: Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit (BLAC) (Hrsg.), Hamburg, 1-91
- BLAC (1999):
Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm. In: Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit (BLAC) (Hrsg.), Hamburg, 1-41
- BLAC (2003):
Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse. In: Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit (BLAC) (Hrsg.), Hamburg, 1-173
- Blahá T. (1996):
Gesundheits- und Umweltrisiken nach Anwendung von Antiinfektiva und Antiparasitika in der Nutztierhaltung - Vermeidungsstrategien und Auswege. In: Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 103 (7) : 278-281
- Bloom R. A., Matheson J. C. (1993):
Environmental assessment of avermectins by the US food and drug administration. In: Veterinary Parasitology, 48 : 281-294
- Böhm R. (1996):
Auswirkungen von Rückständen von Antiinfektiva in tierischen Ausscheidungen auf die Güllebehandlung und den Boden. In: Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 103 (7) : 237-284

- Boleas S., Alonso C., Pro J., Babon M. M., Fernández C., Carbonell G., Tarazona J. V. (2005):
Effects of sulfachlorpyridazine in MS 3-arable land: A multispecies soil system for assessing the environmental fate and effects of veterinary medicines. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (24) : 811-819
- Bolz U., Kuch B., Körner W., Metzger J. W. (2002):
Organische Spurenstoffe - Restemissionen aus Kläranlagen. Verhalten von estrogen wirksamen Substanzen und Spurenstoffen während Abwasserreinigungsprozessen. In: *Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt - eine Bedrohung? Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, 168: 37-49
- Boreen A. L., Arnold W. A., McNeill K. (2004):
Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (14) : 3933-3940
- Bossier P., Verstraeten W. (1989):
Association of Cu tolerance with multiple antibiotic resistance of microorganisms isolated from soil. In: *Med. Fac. Landb. Rijksuniv.*, 54 (1)
- Bound J. P., Voulvoulis N. (2004):
Pharmaceuticals in the aquatic environment - A comparison of risk assessment strategies. In: *Chemosphere*, 56 : 1143-1155
- Bound J. P., Voulvoulis N. (2005):
Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. In: *Environmental Health Perspectives*, 113 (12) : 1705-1711
- Boxall A. B. A., Blackwell P. A., Cavallo R., Kay P., Tolls J. (2002):
The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. In: *Toxicology Letters*, 131 : 19-28
- Boxall A. B. A., Fogg L. A., Blackwell P. A., Kay P., Pemberton E. J., Croxford A. (2004):
Veterinary medicines in the environment. In: *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 180 : 1-91
- Boxall A. B. A., Fogg L. A., Kay P., Blackwell P. A., Pemberton E. J., Croxford A. (2000):
Prioritisation of veterinary medicines in the UK environment. In: *Toxicology Letters*, 142 : 207-218
- Boxall A. B. A., Kolpin D. W., Halling-Sørensen B., Tolls J. (2003):
Are veterinary medicines causing environmental risks? In: *Environmental Science and Technology*, 1 : 286-294
- Bozzi A., Lopez A., Mascolo G., Tiravanti G. (2002):
Pharmaceuticals degradation by UV and UV/ H₂O₂ treatments. In: *Water Science and Technology*, 2 (2) : 19-26
- Bradel B. G., Preil W., Jeske H. (2000):
Remission of the free-branching pattern of *Euphorbia pulcherrima* by tetracycline treatment. In: *J. Phytopatholog.*, 148: 587-590
- Brain R. A., Johnson D. J., Richards S. M., Sanderson H., Sibley P. K., Solomon K. R. (2004):
Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (2) : 371-382

- Brain R. A., Wilson C. J., Johnson D. J., Sanderson H., Bestari K., Hanson M. L., Sibly P. K., Solomon K. R. (2005):
Effects of a mixture of tetracyclines to *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum* evaluated in aquatic microcosms. In: *Environmental Pollution*, 138 : 425-442
- Brambilla G., Civitareale C., Migliore L. (1994):
Experimental toxicity and analysis of bacitracin, flumequine and sulphadimethoxine in terrestrial and aquatic organisms as a predictive model for ecosystems damage. In: *Quimica Analitica*, 13 (1) : 114-118
- Brauch H.-J. (2002):
Arzneimittelrückstände, ein Problem für die Trinkwassergewinnung? In: *Kolloquium der Abteilung Wasser und Boden: "Arzneimittel in der aquatischen Umwelt"* 06. November 2002 in Karlsruhe, Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg.), 1-13
- Brauch H.-J., Fleig M., Sacher F., Kühn W., Lindner K. (2001a):
Der Rhein im Jahr 2001. In: *DVGW-Technologiezentrum Wasser (TZW) / Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke* (Hrsg.), Karlsruhe / Köln, 32-38
- Brauch H.-J., Gimbel R. (2000):
Bewertung ausgewählter trinkwasserrelevanter Schadstoffe. In: *Internationale Fachtagung "Gewässerlandschaften" im Rahmen der Wasser Berlin 2000*
- Brauch H.-J., Lucas M., Sacher F. (2001b):
Vorkommen von Xenobiotika in Schwebstoffen und Sedimenten Baden-Württembergs. In: *Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg* (Hrsg.), Band 67, Karlsruhe
- Brauch H.-J., Sacher F., Denecke E., Tacke T. (2000):
Wirksamkeit der Uferfiltration für die Entfernung von polaren organischen Spurenstoffen. In: *gwf Wasser Abwasser*, 141 (4) : 226-234
- Brauner-Noack M. (2004):
Arzneimittelwirkstoffen auf der Spur. *wwt*, 6: 39
- Breidenich N. (2000):
Bestimmung von sauren und neutralen Arzneimittelwirkstoffen in Wasserproben. In: *Vortragsskript Umweltanalytiktag NRW von 19. bis 21.06.2000*
- Brooks B. W., Chambless C. K., Stanley J. K., Ramirez A., Banks K. E., Johnson R. D., Lewis R. J. (2005):
Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (2): 464-469
- Brossa L., Marcé R. M., Borrull F., Pocurull E. (2005):
Occurrence of twenty-six endocrine-disrupting compounds in environmental water samples from Catalonia, Spain. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (2) : 261-267
- Brückner-Nieder U., Frimmel F. H., Hüttig J., Kümmerer K. (2003):
Verhalten von Arzneimitteln in der Wasseraufbereitung: Untersuchungen zur Elimination von Fluorchinolonen und platinhaltigen Zytostatika. In: *Vom Wasser* (100) : 155-168
- Bundesgesetzblatt (2005):
Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. Arzneimittelgesetz - AMG. Veröffentlicht im Bundesgesetzblatt I S. 3394

Bundesgesetzblatt (2005):

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. Arzneimittel-gesetz - AMG. Veröffentlicht im Bundesgesetzblatt I S. 3394

Bundesgesetzblatt (2005):

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. Arzneimittel-gesetz - AMG. Veröffentlicht im Bundesgesetzblatt I S. 3394

Burba P., Geltenpoth H., Nolte J. (2003):

Trennverhalten häufig verordneter Arzneimittel an synthetischen und natürlichen Membranen unter Einfluss huminstoffreicher Gewässerkolloide. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband, 474-478

Burgos J. M., Ellington B. A., Varela M. F. (2005):

Presence of multidrug-resistant enteric bacteria in dairy farm topsoil. In: American Dairy Science Association, 88 : 1391-1398

Burkhardt M., Stamm C., Waul C., Singer H., Müller S. (2005):

Surface runoff and transport of sulfonamide antibiotics and tracers on manured grassland. In: Journal of Environmental Quality, 34 : 1363-1371

Buser H.-R., Poiger T., Müller M. D. (1998):

Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake. In: Environmental Science and Technology, 32 (22) : 3449-3456

Butzen A., Balsaa P., Werres F. (2005):

Abbauverhalten von Arzneimittelwirkstoffen in Urin. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 244-247

Butzen A., Werres F., Balsaa P. (2004):

Nährstofftrennung und -verwertung in der Abwassertechnik am Beispiel der "Lambertsmühle". Teilprojekt : Aufbau und Einsatz einer problemorientierten Analytik mit dem Ziel eines Monitorings ausgewählter Pharmaka in Böden und Urin. In: IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasserforschung (Hrsg.), Mülheim an der Ruhr, 1-37

Calamari D., Zuccato E., Castiglioni S., Fanelli R. (2003):

Therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in Northern Italy - A strategic survey. In: Environmental Science and Technology, 37 (7) : 1241-1248

Caldwell, J. (1989):

The biochemical pharmacology of fenofibrate. In: Cardiology, 76 Suppl. 1: 33-44

Caldwell, J., Strolin-Benedetti, M. Weil, A. (1986):

Comparative metabolism of fenofibrat in rats and human volunteers. Proceedings of BPS, 09. - 11. April 1986, 219P-220P

Canpagnolo E. R., Johnson K. R., Karpati A., Rubin C. S., Kolpin D. W., Meyer M. T., Esteban J. E., Currier R. W., Smith K., Thu K. M., McGeehin M. (2002):

Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. Sci. Total Environ. 229, 89 - 95

Carballa M., Omil F., Lema J. M., Llompert M., Garcia-Jares C., Rodriguez I., Gómez M., Ternes T. A. (2004):

Behaviour of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. In: Water Research, 38 : 2918-2926

- Casey F. X. M., Simunek J., Lee J., Larsen G. L. H. H. (2005): Sorption, mobility, and transformation of estrogenic hormones in natural soil. In: *Journal of Environmental Quality*, 34 : 1372-1379
- Christensen F. M. (1998): Pharmaceuticals in the environment - A human risk? In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 28 : 212-221
- Christian T. (2000): Umweltsicherheit von Arzneimitteln. In: *Jahresbericht 2002, Umweltbundesamt (Hrsg.)*, 32-38
- Christian T. (2002): Pharmazeutika. In: *Literaturrecherche. Untersuchungen zum Verhalten von gefährlichen Stoffen in kommunalen Kläranlagen, Universität Dortmund (Hrsg.)*, 91-96
- Christian T., Schneider R. J., Färber H. A., Skutlarek D., Goldbach H. E. (2003a): Untersuchung zum Vorkommen von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld. In: *Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband*, 455-459
- Christian T., Schneider R. J., Färber H. A., Skutlarek D., Meyer M.T., Goldbach H. E. (2003b): Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 31 (1) : 36-44
- Clara M., Kreuzinger N., Strenn B., Gans O., Kroiss H. (2005): The solids retention time - A suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micro pollutants. In: *Water Research*, 39 : 97-106
- Clara M., Strenn B., Ausserleitner M., Kreuzinger N. (2004a): Comparison of the behaviour of selected micro pollutants in a membrane bioreactor and a conventional wastewater treatment plant. In: *Water Science and Technology*, 50 (5): 29-36
- Clara M., Strenn B., Kreuzinger N. (2002): Zum Verhalten ausgewählter Pharmazeutika in der Abwasserreinigung. In: *Wiener Mitteilungen*, 178 : 113-138
- Clara M., Strenn B., Kreuzinger N. (2004b): Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. In: *Water Research*, 38 : 947-954
- Cleuvers M. (2002): Aquatische Ökotoxikologie ausgewählter Arzneimittel. In: *UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie*, 14 (2) : 85-89
- Cleuvers M. (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. In: *Toxicology Letters*, 142 : 185-194
- Cleuvers, M. (2004): Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicol. environ. saf.*, 59, 3, 309-315
- Colucci M. S., Bork H., Topp E. (2001): Persistence of estrogenic hormones in agricultural soils: I. 17 β -estradiol and estrone. In: *Journal of Environmental Quality*, 30 : 2070-2076

Colucci M. S., Topp E. (2001):

Persistence of estrogenic hormones in agricultural soils: II. 17 α -ethynylestradiol. In: Journal of Environmental Quality, 30 : 2077-2080

Cordy G., Duran N. L., Baurer H., Rice R., Furlug E. T., Zangg S. D., Meger H. T., Barber L. B., Kolpin D. W. (2004):

Do pharmaceuticals, pathogens and other organic waste water compounds persist when waste water is used for recharge? In: Groundwater Monitoring Remediation, 24 (2) : 58-69

Coyne R., Hiney M., O'Connor B., Kerry J., Cazabon D., Smith P. (1994):

Concentration and persistence of oxytetracycline in sediments under a marine salmon farm. In: Aquaculture, 123 : 31-42

Craig A. (2003):

Ivermectin: how it could affect dung beetles.

[http://www.esb.utexas.edu/nrm2001/dogdoo/Ivermectin\(Allison\)/Ivermectin.htm](http://www.esb.utexas.edu/nrm2001/dogdoo/Ivermectin(Allison)/Ivermectin.htm)

Czernik F., Kiffmeyer T., Lüders U. (1995):

Umweltverhalten von Zytostatika - Anreicherung, Abbauverhalten, chromatographische Trennung und Bestimmung. In: Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben im Auftrag des Landesamtes für Wasser und Abfall NRW, Ruhr-Universität Bochum Lehrstuhl für Analytische Chemie, 1-185

DAB (1997):

Auszug aus dem Kommentar zum Deutschen Arzneimittelbuch, 7. Ergänzungslieferung 1997

Danish Environmental Protection Agency (2000):

Environmental fate and occurrence of veterinary medicinal products in Denmark. In: Danish EPA (Hrsg.)

Daschner F. (Hrsg.), Kümmerer K., Scherrer M., Hubner P., Metz L. (2001):

Umweltmanagement für Krankenhäuser, Arztpraxen, Apotheken und andere Einrichtungen des Gesundheitswesens. In: IUK-Schriftenreihe 2/2001, Bristol-Meyers Squibb GmbH, München

Daughton C. G. (2003a):

Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. In: Environmental Health Perspectives, 111 (5): 757-774

Daughton C. G. (2003b):

Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. II. drug disposal waste reduction, and future directions. In: Environmental Health Perspectives, 111 (5): 775-785

Daughton C. G. (2003c):

Environmental stewardship of pharmaceuticals: The green pharmacy. In: NGWA (Hrsg.), 1-11

Daughton C. G. (2003d):

Pollution from the combined activities, actions, and behaviours of the public: Pharmaceuticals and personal care products. In: NorCal SETAC News, 14 (1) : 5-15

Daughton C. G., Ternes T. A. (1999):

Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? In: Environmental Health Perspectives, 107 : 907-938

De Liguoro M., Cibir V., Capolongo F., Halling-Sørensen B., Montesissa C. (2003):
Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf-farming: evaluation of transfer to manure and soil. In: *Chemosphere*, 52: 203-212

Deng A., Himmelsbach M., Zhu Q.-Z., Fray S., Sengl M., Buchberger W., Niessner R., Knopp D. (2003):
Residue analysis of the pharmaceutical diclofenac in different water types using ELISA and GC-MS. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (15) : 3422-3429

Derksen J. G. M., van Eijnatten G. M., Lahr J., van der Linde P., Kroon A. G. M. (2002):
Environmental effects of human pharmaceuticals. The presence and risks. In: Association of River Waterworks -RIWA. Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment RIZA (Hrsg.), 1-213

Diaz-Cruz M. S., López de Alda J., Banceló D. (2003):
Environmental behaviour and analysis of veterinary and human drugs in soil, sediments and sludge. In: *Trends in Analytical Chemistry*, 22 (6) : 340-351

Dieter H. H., Schmidt R. (2004):
Gesundheitliche und hygienische Bewertung pharmazeutischer Reststoffe in Trinkwasser. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, B61-B68

Dietrich D., Schreiber H., Rumpf S. (1998):
Literaturrecherche zu Pharmaka im aquatischen Milieu. Landesamt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg.), 39 S.

Dodd M. C., Huang, C. (2004):
Transformation of the antibacterial agent sulfamethoxazole in reactions with chlorine: kinetics, mechanisms, and pathways. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (21) : 5607-5615

Doll T. E. (2004):
Photochemischer und photokatalytischer Abbau von Carbamazepin, Clofibrinsäure, Iomeprol und Iopromid. In: Schriftenreihe des Lehrstuhls für Wasserchemie und der DVGW-Forschungsstelle am Engler-Bunte-Institut der Universität Karlsruhe (TH), F. H. Frimmel (Hrsg.), Band 42, Karlsruhe

Doll T. E., Frimmel F. H. (2003):
Verhalten von Carbamazepin, Clofibrinsäure, Iomeprol und Iopromid in der Umwelt - Photochemischer Abbau mittels simulierter solarer UV-Strahlung. In: *Vom Wasser*, 100 : 99-110

Doll T. E., Frimmel F. H. (2004):
Kinetic study of photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid, iomeprol and iopromide assisted by different TiO₂ materials - determination of intermediates and reaction pathways. In: *Water Research*, 38 : 955-964

Doll T. E., Frimmel F. H. (2005):
Photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid and iomeprol with P25 and hombikat UV100 in the presence of natural organic matter (NOM) and other organic water constituents. In: *Water Research*, 39 : 403-411

Drewes J. E., Heberer T., Reddersen K. (2001):
Removal of pharmaceuticals during conventional wastewater treatment, advanced membrane treatment and soil-aquifer treatment. In: Proceedings of the 2nd International conference on

pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11
2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio

Drewes J. E., Heberer T., Reddersen K. (2002):
Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse. In: *Water Science and Technology*,
46 (3) : 73-80

Drewes J., Heberer T., Rauch T., Reddersen K. (2003):
Fate of pharmaceuticals during ground water recharge. In: *Groundwater Monitoring Remediation*,
23 (3) : 64-72

Drillia P., Stamatelatos K., Lyberatos G. (2005):
Fate and mobility of pharmaceuticals in solid matrices. In: *Chemosphere*, 60 : 1034-1044

Drossapharm AG (2002):
Fachinformation Aknilox®Gel

Dsikowitzky L., Schwarzbauer J., Kronimus A., Littke R. (2004a):
The anthropogenic contribution to the organic load of the Lippe river (Germany). Part I:
Qualitative characterization of low-molecular weight organic compounds. In: *Chemosphere*,
57 : 1275-1288

Dsikowitzky L., Schwarzbauer J., Littke R. (2004b):
The anthropogenic contribution to the organic load of the Lippe river (Germany). Part II:
Quantification of specific organic contaminations. In: *Chemosphere*, 57 : 1289-1300

Duis K., Knacker T. (2002):
Testmethoden zur Erfassung estrogen wirksamer Substanzen in Kläranlagenabläufen. In: *gwf
Wasser Abwasser*, 143 (9) : 654-658

Düring R.-A., Gull S., Gäth S. (2006):
Pharmazeutische Reststoffe in der Umwelt - Bilanzierung des Einzugsgebiets der KA Gießen
unter besonderer Berücksichtigung des Antiepileptikums Carbamazepin. In: *Wasser und Ab-
fall*, 5: 25-28

DVGW (1998):
Relevanz von Arzneimitteln, hormonell wirksamen Substanzen und Kosmetika in Gewässern.
In: *DVGW Wasser-Information*, 54 (6) : 1-6

DVGW (1999):
Rückstände von Arzneimitteln in Wasserproben - Befunde und deren Bewertung aus Sicht der
Trinkwasserversorgung. In: *DVGW-Schriftenreihe Wasser Nr. 94* : 1-169

Edwards C. A., Atiyeh R. M., Römbke J. (2001):
Environmental impacts of avermectins. In: *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 171: 111-137

Eichler W. (2006):
Literaturstudie zu Eigenschaften und Vorkommen von Antibiotika, Bakterien und antibiotika-
resistenten Bakterien, insbesondere im Abwasser und in Kläranlagen, sowie bekannte und
mögliche Verfahren zu Detektion, Quantifizierung und unschädlicher Entsorgung. Lande-
summweltamt Nordrhein-Westfalen

EMA (1998):
Note for guidance: environmental risk assessment for veterinary medicinal products other
than GMO-containing and immunological products. European Agency for the Evaluation of
Medicinal Products. Bericht Nr. EMA/CVMP/055/96-Final. London, Großbritannien.

EMA (2000):

Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products - phase I. European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Bericht Nr. CVMP/VICH/592/98-Final. London, Großbritannien

EMA (2001):

Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organisms (non-GMO) containing medical products for human use, CPMP/SWP/4447/00 draft corr., London, Großbritannien

EMA (2003):

Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Bericht Nr. CPMP/SWP/4447/00-draft. London, Großbritannien

EMA (2004):

Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products - phase II. European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Bericht Nr. CVMP/VICH/790/03-Final. London, Großbritannien

EMA (2005):

Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Bericht Nr. CHMP/SWP/4447/00-draft. London, Großbritannien

Erb J. L., Garber A. E., Downward IV J. G., Priuska E. M., Wittliff J. L., Magner J. (2001): Data from estrogen receptor-based biosensor correlates with evidence of frog malformation and demonstrates a differential response of hER- α & β to beneficial and harmful estrogenic compounds. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 203-217

Fahlenkamp H., Nöthe T. (2004):

Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Untersuchungen zum Eintrag und zur Elimination von gefährlichen Stoffen in kommunalen Kläranlagen. Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.), Düsseldorf

Faigle, J. W., Feldmann, K. F. (1975):

Pharmacokinetic data of carbamazepin and its major metabolites in man. In: Schneider, H., Janz, D., Gardner-Thorpe, C., Meinardi, H., Shervin, A. L. (Hrsg.): Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs, 159 - 165; Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Färber H. A., Exner M. (2000):

Untersuchung von Krankenhausabwässern der Medizinischen Einrichtungen Bonn (MEB), von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika (Entwurf). In: Hygiene-Institut der Universität Bonn (Hrsg.), Bonn

Färber H. A., Skutlarek D., Exner M. (2001):

Untersuchung von Krankenhausabwässern eines Universitätsklinikums, von kommunalem Abwasser sowie von Oberflächenwasser und Uferfiltraten auf Rückstände ausgewählter Antibiotika. In: Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit Universität Bonn (Hrsg.), 1-131, Abschlussbericht zum Forschungsprojekt im Auftrag des Landesumweltamt NRW, LUA NRW 112-1781/MZ 43/99 und LUA NRW 112-1781/MZ 2/2000

- Färber H., Skutlarek D., Alberti J., Reupert R.-R. (2004):
Belastung kommunaler Abwässer mit Arzneimitteln aus medizinischen Einrichtungen. In: GWA Gewässerschutz, Wasser, Abwasser, 193: 24/1-24/16
- FEDESA (1998):
Verbrauch von Antibiotika. Deutsches Tierärzteblatt 1998, 11, 1093
- Feldmann D., Heberer T., Reddersen K., Zühlke S., Putschew A. (2003):
Modellberechnungen und praktische Untersuchungen zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen aus Krankenhausabwasser. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband, 138-141
- Fent K. (2000):
Hormonaktive Stoffe in Gewässern: Auch eine Gefahr fürs Trinkwasser? In: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene, 91 : 11-25
- Ferrari B., Paxéus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J. (2003):
Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: Study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. In: Ecotoxicology and Environmental Safety, 55 : 359-370
- Figueroa R. A., Leonard A., Mackay A. A. (2004):
Modelling tetracycline antibiotic sorption to clays. In: Environmental Science and Technology, 38 (2) : 476-483
- Figueroa, R.A., MacKay, A.A. (2005):
Sorption of oxytetracycline to iron oxides and iron oxide-rich soils. Environ. Sci. Technol. 39, 6664-6671
- Fincher G. T. (1992):
Injectable ivermectin for cattle: Effects on some dung-inhabiting insects. In: Environmental Entomology, 21 (4) : 871-876
- Flaherty C. M., Dodson S. I. (2005):
Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. Chemosphere 61; 200 - 207
- Flöser V., Popp W. (2000):
ATV-Fachgespräch "Krankenhausabwasser". In: Vortragsmanuskripte der Tagung am 17.-18. September 1998 in München. Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft (Hrsg.), München, 1-169
- Forth W., Henschler D., Rummel W. (1996):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. / . Aufl., Urban & Fischer, München
- Friedrich H., Ries T., Hannich C. B. (2005):
Kommunale Kläranlagen als Eintragspfad für organische Spurenschadstoffe in die aquatische Umwelt. In: KA - Abwasser Abfall, 52 (3) : 279-293
- Fründ H.-C., Schlösser A., Westendarp H. (2000):
Effects of tetracycline on the soil microflora determined with microtiter plates and respiration measurement. In: Mitteilungen der Deutschen bodenkundlichen Gesellschaft, 93 : 244-247
- Gallenkemper M. (2005):
Verhalten endokrin wirksamer Substanzen bei der Nanofiltration von wässrigen Medien. In:

Akademische Edition Umweltforschung. Publikationsreihe des interdisziplinären Umwelt-Forums der RWTH Aachen. Band 33/2005. Shaker Verlag Aachen 2005.

Gangl M., Sattelberger R., Scharf S., Kreuzinger N. (2001):
Hormonell wirksame Substanzen in Klärschlämmen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Monographien M-136, Wien

Gans O., Sattelberger R., Scharf S. (2002):
Ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe in Zu- und Abläufen kommunaler österreichischer Kläranlagen. In: Vom Wasser, 98 : 165-176

Gartiser S., Brinker L. (1995):
Abwasserbelastende Stoffe und Abwassersituation in Kliniken. In: Bundesumweltamt (Hrsg.), Band 74, Berlin, 1-193

Gartiser S., Brinker L., Erbe T., Kümmerer K., Willmund R. (1996):
Belastung von Krankenhausabwasser mit gefährlichen Stoffen im Sinne § 7a WHG. In: Acta hydrochimica et hydrobiologica, 24 (2) : 90-97

Gartiser S., Stiene, G., Hartmann, A., Zipperle, J. (1999):
Umweltverträgliche Desinfektionsmittel in Krankenhausabwässern. Hydrotex GmbH Freiburg im Auftrag des Umweltbundesamtes, Freiburg 1999.

Gavalchin J., Katz S. E. (1994):
The persistence of faecalborne antibiotics in soil. In: Journal of AOAC international, 77 (2) : 481-485

Gebhardt W. (2003):
Essener Tagung diskutiert WRRL-Umsetzung und Membrantechnik. In: Wasser, Luft und Boden, 7-8 : 26-29

Gehring M., Tennhardt L., Vogel D., Weltin D., Bilitewski (2004):
Elimination estrogener Stoffe bei der kommunalen Klärschlammbehandlung. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C17-C52

Gehring M., Tennhardt L., Vogel D., Weltin D., Bilitewski B. (2004):
Nichts wissen macht nichts? In: Beiträge zu Abfallwirtschaft und Altlasten, Band 30, 1-72

Geiger, U. P., Degen, P. H., Sioufi, A. (1975):
Quantitative assay of diclofenac in biological material by gas-liquid chromatography. In: J. Chromatography, 111: 293-298

Gies A., Gottschalk C., Greiner P., Heger W., Kolossa M., Rechenberg B., Roskamp E., Schroeter-Kermani C., Steinhäuser K., Throl C. (2001):
Nachhaltigkeit und Vorsorge bei der Risikobewertung und beim Risikomanagement von Chemikalien. Teil II: Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken - Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien-. In: Umweltbundesamt 30/01, 1-59

Giger W. (2005):
Antibiotikarückstände in Abwasser und Gewässern. In: gwa, 1 : 17-23

Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.-P.E., McArdell C.S., Molnar E., Siegrist H., Suter M.J.F. (2003a):
Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludge, and surface waters. In: Chimia, 57 : 485-491

- Glauner T., Peschke R., Abbt-Braun G., Frimmel F. H. (2005):
Identifizierung von Kanalleckagen durch den Nachweis iodierter Röntgenkontrastmittel im Grundwasser. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 261-264
- Göbel A. (2004):
Occurrence and fate of sulfonamide and macrolide antimicrobials in wastewater treatment. In: Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule ETH Zürich, Bonn 1-163
- Göbel A., McArdell C. S., Suter M. J.-F., Giger W. (2004):
Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. In: *Analytical Chemistry*, 76 : 4756-4764
- Göbel A., Thomsen A., McArdell C. S., Alder A. C., Giger W., Theiss N., Löffler D., Ternes T.A. (2005b):
Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. In: *Journal of Chromatography A* 1085 (2) : 179-189
- Göbel A., Thomsen A., McArdell C. S., Joss A., Giger W. (2005a):
Occurrence and sorption behaviour of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. In: *Environmental Science and Technology*, 39 : 3981-3989
- 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: *Environmental Science and Technology*, 36 (17) : 3645-3651
- 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: *Analytical Chemistry*, 73 (15) : 3632-3638
- Golet E. M., Strehler A., Alder A. C., Giger W. (2002):
Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. In: *Analytical Chemistry*, 74 (21) : 5455-5461
- Golet E. M., Xifra I., Siegrist H., Alder A. C., Giger W. (2003):
Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (15) : 3243-3249
- Golloch A., von Sonntag C., Nöthe T. (2005):
Literaturstudie : Einsatz oxidativer Verfahren (vornehmlich von Ozon) bei der Nachbehandlung von Abwasser aus kommunalen Kläranlagen - Chemische Aspekte. In: Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.), 1-53
- Gomez J., Mendez R., Lem J. M. (1996):
The effect of antibiotics on nitrification processes. In: *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 57/58 : 869-876
- Gover J., Strong L. (1996):
Effects of ingestion of dung containing ivermectin on aspects of behaviour in the fly *Neomyia cornicina*. In: *Physiological Entomology*, 21 : 51-58

Grafe A. (2000):

Untersuchungen zum Einsatz pharmakologisch wirksamer Stoffe in der Veredelungswirtschaft unter besonderer Berücksichtigung der Tetracycline. Cuviller Verlag, Göttingen, 157 S.

Graumann K., Breithofer A., Jungbauer A. (1999):

Monitoring of estrogen mimics by recombinant yeast assay: synergy between natural and synthetic compounds? In: The Science of the Total Environment, 225 : 69-79

Grommelt, H.-J., Schönauer, S. (2001):

Hormonaktive Substanzen im Wasser - Gefahr für Gewässer und Mensch. In: Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland (Hrsg.).

Grote M. (2002):

Vergleichende Untersuchungen zur Anreicherung von Arzneiwirkstoffen und ihrer Hauptmetabolite aus Wässern mit Membranen. In: Abschlussbericht zum Projektauftrag Nr. 31206 des Landesumweltamtes NRW

Grote M. (2004a):

Anwendung von Flüssig- und Festmembransystemen zur Stoffbilanzierung und Behandlung Pharmaka-belasteter Wässer. In: Abschlussbericht des Forschungsvorhabens IV -9-042 519 im Auftrag des Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW

Grote M. (2004b):

Antimikrobielinträge aus der Tierproduktion in terrestrische und aquatische Kompartimente - Versuche und Untersuchungen zur umweltverträglichen und standortgerechten Landwirtschaft. In: Abschlussbericht des Forschungsvorhabens II A 5 - 2038.06.06.01 - BT 2/01 im Auftrag des Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW

Grote M. (2005):

Antimikrobielinträge aus der Tierproduktion in terrestrische und aquatische Kompartimente. Abschlussbericht zum Forschungsauftrag II A 5 - 2038.060601 - B/T 2/01, Fachhochschule Südwestfalen, Abtlg. Soest, FB Agrarwirtschaft, Paderborn

Grote M. (2006):

Vorkommen von Antibiotika in Lebensmitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs. In: Schweinegülle - Quelle für potenziell unerwünschte Stoffe (Boden, Wasser, Pflanze), Tagungsband zum 5. Kulturlandschaftstag am 4.5.2006 in Freising-Weihenstephan; Schriftenreihe der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft, Freising-Weihenstephan

Grote M., Haciosmanoglu B., Nolte D., Geltenpoth H., Kuhlmann B., Zullei-Seibert N. (2005):

Studie zur Anwendbarkeit von Flüssig- und Festmembranen in der Wasseranalytik zur Bestimmung von Pharmaka. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 265-269

Grudzinski, A. (2006):

Umweltrelevanz von Antibiotika in der Landwirtschaft. Bachelor-Arbeit im Studiengang Agrarwissenschaften an der Christian-Albrecht-Universität Kiel

Grünheid S., Schittko S., Jekel M. (2004):

Behaviour of bulk organics and trace pollutants during bank filtration and groundwater recharge of wastewater-impacted surface waters. In: Jahrestagung der wasserchemischen Ge-

sellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. 17.-19. Mai 2004. Tagungsband, Bad Saarow, 75-79

Gunn A., Sadd J. W. (1994):

The effect of ivermectin on the survival, behaviour and cocoon production of the earthworm *Eisenia fetida*. In: *Pedobiologia*, 38 (4) : 327-333

Haberer K., Ternes T. A. (1996):

Bedeutung von wasserwerksgängigen Metaboliten für Trinkwasserversorgung. In: *gwf Wasser Abwasser*, 137 (10) : 573-578

Hagan J. (2001):

Pharmaceuticals in the environment. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 60-67

Hakk H., Millner P., Larsen G. (2001):

Fate of the Endogenous Hormones 17 β -Estradiol and testosterone in composted poultry manure. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio

Halley B. A., Jacob T. A., Lu A. Y. H. (1989a):

The environmental impact of the use of ivermectin: Environmental effects and fate. In: *Chemosphere*, 18 (7-8) : 1543-1563

Halley B. A., Nessel R. J., Lu A. Y. H., Roncalli R. A. (1989b):

The environmental safety of ivermectin: An overview. In: *Chemosphere*, 18 (7-8) : 1565-1572

Halley B. A., VandenHeuvel W. J. A., Wislocki P. G. (1993):

Environmental effects of the usage of avermectin in livestock. *Vet. Parasitol.* 48, 109 - 125

Halling-Sørensen B. (2000):

Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. In: *Chemosphere*, 40 : 731-739

Halling-Sørensen B., Jacobsen A.-M., Jensen J., Sengelöv G., Vaclavik E., Ingerslev F. (2005):

Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: A field-scale study in Southern Denmark. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (4) : 802-810

Halling-Sørensen B., Jensen J., Tjørnelund J., Montforts M. H. M. M. (2001):

Worst-case estimations of predicted environmental soil concentrations (PEC) of selected veterinary antibiotics and residues used in Danish agriculture. In: K. Kümmerer K. (Hrsg.) 2001: *Pharmaceuticals in the Environment*, 1. Ed., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 143-157

Halling-Sørensen B., Lykkeberg A., Ingerslev F., Blackwell P. A., Tjørnelund J. (2003): Characterisation of the abiotic degradation pathways of oxytetracyclines in soil interstitial water using LC-MS-MS. In: *Chemosphere*, 50 : 1331-1342

Halling-Sørensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.-C., Jørgensen S. E. (1998):

Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. In: *Chemosphere*, 36 (2) : 357-393

Halling-Sørensen B., Sengelöv G., Tjørnelund J. (2002):

Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant

bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. In: Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 42 : 263-271

Hamscher G., Pawelzick H. T., Höper H., Nau H. (2004):
Antibiotics in soil: Routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. In: Pharmaceuticals in the Environment, Kümmerer K. (Hrsg.), 2. Auflage

Hamscher G., Pawelzick H., Höper H., Nau H. (2005):
Tierarzneimittel in Böden - eine Grundwassergefährdung?. In: Arzneimittel in der Umwelt . Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt, Umweltbundesamt (Hrsg.), Texte 29/05, 175-184

Hamscher G., Sczesny S., Abu-Qare A., Höper H., Nau H. (2000):
Stoffe mit pharmakologischer Wirkung einschließlich hormonell aktiver Substanzen in der Umwelt: Nachweis von Tetracyclinen in Gülleedüngten Boden. In: Deutsche Tierärztliche Wochenschau, 107 (8) : 293-348

Hamscher G., Sczesny S., Höper H., Nau H. (2002):
Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. In: Analytical Chemistry, 74 (7) : 1509-1518

Hamscher G., Sczesny S., Nau H. (2001):
Tetracycline and chlortetracycline residues in soil fertilized with liquid manure. In: Landbau-forschung Völkensrode. Livestock farming and the environment, Proceedings of workshop 4 on sustainable animal production. Sonderheft 226, ISBN 3-933140-53-6, 27-31.

Hanisch B., Abbas B., Kratz W. (2002a):
Gefährdungspotential für die aquatische Lebensgemeinschaft - Ein Bewertungsansatz -. In: Kolloquium der Abteilung Wasser und Boden: "Arzneimittel in der aquatischen Umwelt" 06. November 2002 in Karlsruhe, Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg.), 1-13

Hanisch B., Abbas B., Kratz W. (2002b):
Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte. Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Band 39, Frankfurt (Oder)

Hanisch B., Abbas B., Kratz W., Schüürmann G. (2004):
Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem. In: UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie, 16 (4) : 223-238

Hansen P. K., Lunestad B. T., Samuelsen O. B. (1993):
Effects of oxytetracycline, oxolinic acid, and flumequine on bacteria in an artificial marine fish farm sediment. In: Canadian Journal of Microbiology, 39 :1307-1312

Hansen P.-D., Dizer H., Hock B., McMaster M., Blaise C. (1998):
Vitellogenin - A biomarker for endocrine disruptors. In: Trends in Analytical Chemistry, 17 (7) : 448-451

Hari A. C., Paruchuri R. A., Sabatini D. A., Kibbey T. C. G. (2005):
Effects of pH and cationic and non-ionic surfactants on the adsorption of pharmaceuticals to a natural aquifer material. In: Environmental Science and Technology, 39 : 2592-2598

Hartig C., Jekel M. (2001):
Occurrence of bacteriostatic sulfonamide drugs in surface waters and their behaviour in bank filtration. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endo-

crine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio

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: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17 (3) : 377-382

Hartmann E., Schneider J., Wenzel A. (2003):
Schadstoffe in Klärschlammgedüngten Ackerböden Baden-Württembergs. In: Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg.), Band 14, Karlsruhe

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

Heberer T., Feldmann D. (2004):
Removal of pharmaceutical residues from contaminated raw water sources by membrane filtration. In: Kümmer K. (Ed.):
Pharmaceuticals in the environment, 2. Aufl., Springer-Verlag

Heberer T., Feldmann D., Reddersen K., Altmann H., Zimmermann T. (2001a):
Removal of pharmaceutical residues and other persistent organics from municipal sewage and surface waters applying membrane filtration. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 240-253

Heberer T., Feldmann D., Reddersen K., Altmann H.-J., Zimmermann T. (2001b):
Removal of pharmaceutical residues and other persistent organics from municipal sewage and surface water applying membrane filtration. In: *Water Resources update*, 120 : 18-29

Heberer T., Feldmann D., Reddersen K., Altmann H.-J., Zimmermann T. (2002a):
Production of drinking water from highly contaminated surface waters: Removal of organic, inorganic, and microbial contaminants applying mobile membrane filtration units. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 30 (1) : 24-33

Heberer T., Mechlinski A., Fanck B. (2003):
NASRI - Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration. In: *Konferenz Wasser Berlin*, Berlin, 41-49

Heberer T., Mechlinski A., Fanck B., Knappe A., Massmann G., Pekdeger A., Fritz B. (2004a):
Field studies on the fate and transport of pharmaceutical residues in bank filtration. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 70-77

Heberer T., Reddersen K. (2001):
Occurrence and fate of pharmaceutical residues in the aquatic system of Berlin as an example for urban ecosystems. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 12-25

Heberer T., Reddersen K., Mechlinski A. (2002b):
From municipal sewage to drinking water: Fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. In: *Water Science and Technology*, 46 (3) : 81-88

Heberer T., Schmidt-Bäumler K., Stan H.-J. (1998):
Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I:

Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and groundwater. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 26 (5) : 72-278

Heberer T., Sedlak D. L., Berkeley (2004b):

Fate of pharmaceuticals in ground water: A critical review. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow. 17.-19. Mai 2004. Tagungsband, 58-62

Heberer T., Stan H.-J. (1996):

Vorkommen von polaren organischen Kontaminanten im Berliner Trinkwasser. In: *Vom Wasser*, 86 : 19-31

Heberer T., Stan H.-J. (1997):

Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water. In: *International Journals of Environmental and Analytical Chemistry*, 67 : 113-124

Heberer T., Stan H.-J. (1998):

Arzneimittelrückstände im aquatischen System. In: *Wasser & Boden* , 50 (4) : 25

Heberer T., Verstraeten I. M., Meyer M. T., Mechlinski A., Reddersen K. (2001c):

Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration - preliminary results from investigations in Germany and the united states. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 154-167

Heberer T., Verstraeten I. M., Meyer M. T., Mechlinski A., Reddersen K. (2001d):

Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration - preliminary results from investigations in Germany and the united states. In: *Water Resources update*, 120 : 4-17

Heemken O. P., Theobald N., Hebbel H., Stachel B. (2000):

Endokrin wirksame Stoffe in der Elbe, in Nebenflüssen und in der Nordsee. In: *Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe* (Hrsg.)

Hegemann W., Busch K. (1998):

Untersuchungen zum Abbau endokrin wirksamer Substanzen in Kläranlagen. In: *Schriftenreihe Wasserforschung. Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen*. Weigert B., Steinberg C., Brüggemann R., *Wasserforschung e. V.* (Hrsg.), Berlin, 6 : 199-208

Heinzmann B. (1998):

Wasseraufbereitung und Abwasserbehandlung durch die Berliner Wasserbetriebe. In: *Schriftenreihe Wasserforschung Nr 6. Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen*. Weigert B., Steinberg C., Brüggemann R., *Wasserforschung e. V.* (Hrsg.), Berlin, 6: 209-222

Helmreich B. (2001):

Endokrin wirksame Stoffe in aquatischen Systemen. In: *Wasser & Boden* , 53 (1+2) : 4-9

Helvepharm AG (1999):

Fachinformation Atenolol HelvePharm

Helvepharm AG (2004):

Fachinformation Ciprofloxacin HelvePharm

Helvepharm AG (2005):

Fachinformation Diclofenac HelvePharm Filmtabletten/Retardtabletten/Suppositorien

- Henschel K.-P., Wenzel A., Diedrich M., Fliedner A. (1997):
Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25 : 220-225
- Hense B. A., Severin G. F., Pfister G., Welzl G., Jaser W., Schramm K.-W. (2005):
Effects of anthropogenic estrogens nonylphenol and 17 α -ethinylestradiol in aquatic model ecosystems. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica.*, 33 (1) : 27-37
- Herry G., Beausse J. (2004):
Determination of steroid hormones in influent and effluent of waste water treatment plants. In: *International communication Anjou Recherche - Veolia Water*, January 2004
- Heumann Pharma GmbH (1999):
Fachinformation Metoprolol? Heumann.
- Hirsch R. (1998):
Antibiotika in der Umwelt. In: *Arzneimittel in Gewässern - Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Fachtagung*, Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie (Hrsg.), 29-35
- Hirsch R., Ternes T. A., Haberer K., Kratz K.-L. (1996):
Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt. In: *Vom Wasser*, 87 : 263-274
- Hirsch R., Ternes T. A., Haberer K., Kratz K.-L. (1999):
Occurrence of antibiotics in aquatic environment. In: *The Science of the Total Environment*, 225 (1,2) : 109-118
- 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: *Journal of Chromatography A*, 815 : 213-223
- Holm J. V., Rügge K., Bjerg P. L., Christensen T. H. (1995):
Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater down gradient of a landfill (grindsted, Denmark). In: *Environmental Science and Technology*, 29 (5) : 1415-1420
- Holter P., Strong L., Wall R., Wardhaugh K., Herd R. (1994):
Viewpoint. Effects of ivermectin on pastureland ecology. In: *The Veterinary Record*, Aug. 1994, 211-213
- Höper H., Hamscher G., Pawelzick H. T., Schäfer W., Nau H. (2003):
Occurrence and fate of tetracyclines and sulfonamides in soils fertilized with animal manure. In: *Proceedings of the workshop: Diffuse input of chemicals into soil and groundwater*, Dresden 26.-28.02. Mitteilung Institut Grundwasserwirtschaft TU Dresden, 3. Auflage, Dresden, 117-124
- Höper H., Kues J., Nau H., Hamscher G. (2002a):
Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden. In: *Bodenschutz*, 4 : 141-148
- Höper H., Kues J., Nau H., Hamscher G., Sczesney S. (2002b):
Nachweis von Tierarzneimitteln in Gülleedüngten Böden. In: *Vortrag auf der VDLUFA Jahrestagung 18.09.-20.09.2001 in Berlin*. Veröffentlichung in VDLUFA Schriftenreihe, 1-6
- HSDB-Hazardous Substances Data Bank (2001):
Produced by: US National Library of Medicine, Provided by: Canadian Centre of Occupational Health and Safety, Issue 2001-3 (August 2001)

- Huang C.-H., Renew J. E., Smeby K. L., Pinkston K., Sedlak D. L. (2001):
Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 46-57
- Huang C.-H., Renew J. E., Smeby K. L., Pinkston K., Sedlak D. L. (2001):
Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis. In: Water Resources update, 120 : 30-40
- Hübener R., Dornberger K., Zielke R., Gräfe U. (1992):
Abbau von Cyclosporin A durch Bodenmikroorganismen. In: UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie, 4 (4) : 227-230
- Huber M. M. (2004):
Elimination of pharmaceuticals during oxidative treatment of drinking water and wastewater: application of ozone and chlorine dioxide. In: Dissertation der ETH Zürich, Diss ETH No. 15768
- Huber M. M., Canonica S., Park G.-Y., von Gunten U. (2003):
Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. In: Environmental Science and Technology, 37 (5) : 1016-1024
- Huber M. M., Göbel A., Joss A., Herrmann N., Löffler D., McArdell C. S., Ried A., Siegrist H., Ternes T. A., von Gunten U. (2005a):
Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: A pilot study. In: Environmental Science and Technology, 39 : 4290-4299
- Huber M. M., Ternes T. A., von Gunten U. (2004):
Removal of estrogenic activity and formation of oxidation products during ozonation of 17 α -Ethinylestradiol. In: Environmental Science and Technology, 38 (19) : 5177-5186
- Huber M.M., Korhonen S., Ternes T.A., von Gunten U. (2005b):
Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide. In: Water Research, 39 : 3607-3617
- Huschek G., Hansen P. D., Maurer H. H., Kregel D., Kayser A. (2004):
Environmental risk assessment of medicinal products for human use according to european commission recommendations. In: Environmental Toxicology, 19: 226-240
- Huschek G., Kregel D. (2003):
Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG. In: Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit; Forschungsbericht 200 67 401, Umweltbundesamt (Hrsg.)
- Huysman F., van Renterghem B., Verstraeten W. (1993):
Antibiotic resistant sulphite-reducing Clostridia in soil and groundwater as indicator of manuring practices. In: Water, Air and Soil Pollution, 69 : 243-255
- IMS Health AG (2002):
Chemical Country Profile Germany 2000 - 2001.
- Ingerslev F., Halling-Sørensen B. (2000):
Biodegradability properties of sulfonamides in activated sludge. Environ. Toxicol. Chem. 19, 2467-2473

- Ingerslev F., Halling-Sørensen B. (2001):
Biodegradability of metronidazole, olaquinox and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil/manure slurries. *Chemosphere* 48, 311-320
- Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Pascarella L., Parrella A. (2005):
Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. In: *The Science of the Total Environment*, 346 : 87-98
- Ivashechkin P. (2005):
Literaturauswertung zum Vorkommen gefährlicher Stoffe im Abwasser und in Gewässern. In: Bericht zum Vorhaben im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW, Az IV 042 059, Institut für Siedlungswasserwirtschaft (Hrsg.), Aachen
- Jacobsen P., Berglund L. (1988):
Persistence of Oxytetracycline in sediments from fish farms. In: *Aquaculture*, 70 : 365-370
- Jagemann P., Bender P. (2005):
Erforderlich sind Augenmaß und Pragmatismus - Fachtagung "Gefährliche Stoffe, neue Parameter" in Oberhausen. In: *KA - Abwasser, Abfall*, 52 (12): 1323-1325
- Jagnow G. (1977):
Mikrobieller Abbau der Futtermittelantibiotika Zink-Bacitracin, Flavophospholipol, Spiramycin und von Tetracyclin in feucht gelagerten und in mit Boden vermischten Hühnerkot. In: *Landwirtschaftliche Forschung, Kongressband*, 1 : 227-234
- Jjemba P. K. (2001):
The toxicity of three pharmaceutical agents to soybean plants. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water*, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 178-183
- Jjemba P. K. (2002):
The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and bio solids on plants grown on arable land: A review. In: *Agriculture Ecosystems & Environment*, 93 : 267-278
- Jones A. D., Bruland G. L., Agrawal S. G., Vasudevan D. (2005):
Factors influencing the sorption of oxytetracycline to soils. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (4) : 761-770
- Jones O. A. H., Voulvoulis N., Lester J. N. (2002):
Aquatic environmental assessment of the top 25 english prescription pharmaceuticals. In: *Water Research*, 36 : 5013-5033
- Joss A. (2001):
Mikroverunreinigungen - Brauchen wir neue Kläranlagen? In: *gwa*, 81 (3) : 151-154
- Joss A., Alder A., Huber M., Göbel A., von Gunten U., Keller, E., McArdell C. S., Ternes T. A., Siegrist H. (2004b):
Abbau von Mikroverunreinigungen in der kommunalen Abwasserreinigung. In: *Mikroverunreinigungen in der Abwasserreinigung, VSA Fortbildungskurs* (Hrsg.), 1-18
- Joss A., Andersen H., Ternes T., Rihle P. R., Siegrist H. (2004a):
Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic condi-

tions: consequences for plant optimization. In: *Environmental Science and Technology*, 38 : 3047-3055

Joss A., Keller E., Alder A. C., Göbel A., McArdell C. S., Ternes T. A., Siegrist H. (2005): Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. In: *Water Research*, 39 : 3139-3152

Joss A., Siegrist H. (2001): Mikroverunreinigungen: Brauchen wir neue Kläranlagen?. In: *Kommunalmagazin*, Band 18 (12) : 11-14

Jülich W. (2000): Untersuchungen zu endokrin wirksamen Stoffen in den Niederlanden. In: 16. Arbeitstagung der IAWR (Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet) Stuttgart, 11. / 12. Mai 2000 - Die Trinkwasserversorgung auf dem Weg ins 3. Jahrtausend, Band 16, Stuttgart, 107-124

Jurkatut B., Kratz W. (2000): Endokrin wirksame Stoffe in der Umwelt. In: *Studien und Tagungsberichte, Schriftenreihe des Landesumweltamtes Brandenburg, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.)*, Band 26, Potsdam, 1-49

Kaiser T., Schwarz W., Frost M., Pestemer W. (1998): Evaluierung des Gefährdungspotentials bisher wenig beachteter Stoffeinträge in Böden. *Texte Umweltbundesamt 98,60, Forschungsbericht 296 72 036*, 225 S., Berlin

Kalsch W. (1999): Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide. In: *The Science of the Total Environment*, 225 : 143-153

Kapp H. (2005): Einsatz der Pulveraktivkohle bei der kommunalen Abwasserbehandlung. In: *Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, 182: 53-72.

Kay P., Blackwell P. A. (2005c): A lysimeter experiment to investigate the leaching of veterinary antibiotics through a clay soil and comparison with field data. In: *Environmental Pollution*, 134 : 333-341

Kay P., Blackwell P. A., Boxall A. B. A. (2004): Fate of veterinary antibiotics in a macro porous tile drained clay soil. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (5) : 1136-1144

Kay P., Blackwell P. A., Boxall A. B. A. (2005a): Column studies to investigate the fate of veterinary antibiotics in clay soils following slurry application to agricultural land. In: *Chemosphere*, 60 : 497-507

Kay P., Blackwell P. A., Boxall A. B. A. (2005b): Transport of veterinary antibiotics in overland flow following the application of slurry to arable land. In: *Chemosphere*, 59 : 951-959

Kern K. (2004): Umweltauswirkungen von Arzneimitteln - Bestandsaufnahme und Reformbedarf. In: *Umweltforschungszentrum Diskussionspapiere, Umweltforschungszentrum (Hrsg.)*. Department Ökonomie, Soziologie und Recht, Leipzig, Band 5, 1-25

Khan S. J., Wintgens T., Sherman P., Zaricky J., Schäfer A. I. (2004): Removal of hormones and pharmaceuticals in the advanced water recycling demonstration plant in Queensland, Australia. In: *Water Science and Technology*, 50 (5) : 15-22

- Kiffmeyer T., Türk J., Becker B., Kabasci S. (2004):
Entwicklung eines Verfahrens zur oxidativen Behandlung von Krankenhausabwasser-Teilströmen - insbesondere zur Eliminierung von Zytostatika im Abwasser. In: Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V. / Fraunhofer Institut für Umwelt- (Hrsg.), Duisburg / Oberhausen, 1-172
- Kim S., Eichhorn P., Jensen J. N., Weber A. S., Aga D. S. (2005):
Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process. In: Environmental Science and Technology, 39 : 5816-5823
- Kim T.-U., Amy G., Drewes J. E. (2005):
Rejection of trace organic compounds by high-pressure membranes. In: Water Science and Technology, 51 (6-7) : 335-344
- Kime D. E. (1999):
A strategy for assessing the effects of xenobiotics on fish reproduction. In: The Science of the Total Environment, 225 : 3-11
- Klein W., Hund-Rinke K. (2004):
Sorption an Klärschlamm - Risiko im Kreislauf?. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, B1-B14
- Klein-Goedicke J. (2005):
Arzneimittleinsatz in der intensiven Tierhaltung. In: Arzneimittel in der Umwelt. Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt, Umweltbundesamt (Hrsg.), Texte 29/05, 65-69
- Kloas W. (2001):
Wirkungen von endokrin wirksamen Stoffen (endocrine disruptors) auf Fische und Amphibien. In: Wasser & Boden, 53 (1+2) : 16-21
- Kloas W., Lutz I., Einspanier R. (1999):
Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals in vitro and in vivo. In: The Science of the Total Environment, 225 : 59-68
- Klopp R. (2003):
Xenobiotika - Vorkommen, Bewertung, Entfernung. In: KA - Abwasser, Abfall, 50 (12) : 1520-1522
- Klopp R. (2005):
Monitoringkonzepte für die Umsetzung der Europäischen Wasserrahmenrichtlinie / Gefährliche Spurenstoffe in der aquatischen Umwelt. In: KA-Abwasser, Abfall, 52 (11) : 1212-1214
- Knacker T., Mückter H. (2005):
Human- und ökotoxikologische Gefährdungspotentiale. In: Fachtagung der Emschergenossenschaft "Gefährliche Stoffe / neue Parameter - Einfluss auf die Wasserwirtschaft der Zukunft" am 16.3.2005 in Oberhausen
- Knepper T. P., Barcelo D., Lindner K., Seel P., Reemtsma T., Ventura F., de Wever H., Van der Voet E., Gehringer P., Schönerkle M. (2004):
Removal of persistent polar pollutants through improved treatment of wastewater effluents (P-three). In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.-19. Mai 2004. Tagungsband, 231-236

Knörr S. B. (2001):

Ökotoxikologische Untersuchungen zur Wirksamkeit endokrin aktiver Substanzen auf Fische. In: Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg, 1-177

Koeckritz T., Belling (2004):

AOX-Elimination in Massenströmen durch Elektronenstrahltechnologie. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C121-C130

Kohnen W., Schön-Hölz K., Schwartz T., Volkmann H., Rissler K., Wurz A., Obst U., Jansen B. (2004):

Vorkommen und Ausbreitung der Antibiotikaresistenz in der aquatischen Umwelt. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, B51-B60

Kohnen W., Schwartz T., Obst U., Jansen B. (2003):

Resistenzsituation in der aquatischen Umwelt. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband, Stade, 252-255

Kolossa-Gehring M., Apel P., Rönnefahrt I. (2004):

Aktuelle Entwicklungen bei der Risikobewertung von Humanarzneimitteln. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, A25-A30

Kolossa-Gehring M., Apel P., Rönnefahrt I. (2004):

Aktuelle Entwicklungen bei der Risikobewertung von Humanarzneimitteln. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, A25-A30

Kolossa-Gehring M., Apel P., Rönnefahrt I. (2004):

Aktuelle Entwicklungen bei der Risikobewertung von Humanarzneimitteln. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, A25-A30

Kolossa-Gehring M., Apel P., Rönnefahrt I. (2004):

Aktuelle Entwicklungen bei der Risikobewertung von Humanarzneimitteln. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, A25-A30

Kolpin D. W., Furlong E. T., Meyer M. T., Thurman E. M., Zaugg S. D., Barber L. B., Buxton H. T. (2002):

Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. In: Environmental Science and Technology, 36 (6) : 1202-1211

Körner W., Hanf V., Schuller W., Kempter C., Metzger J. W., Hagenmaier H. (1999):

Development of sensitive E-screen assays for quantitative analysis of estrogenic activity in municipal sewage plant effluents. In: The Science of the Total Environment, 225 : 33-48

- Koschorreck J., Koch C., Rönnefahrt I. (2002):
Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU - A regulatory perspective. In: Toxicology Letters, 131 : 117-124
- Koschorrek , J., Koch, C. & Rönnefahrt, I. (2002):
Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU - a regulatory perspective. Toxicology Letters 131: 117-124.
- Kratz W., Abbas B., Linke I. (2000a):
Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt. In: Brandenburgisches Symposium zur Bodenschutzbezogenen Forschung am 22.06.2000 in Potsdam, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Band 24, Potsdam, 65-72
- Kratz W., Abbas B., Linke I. (2000b):
Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt. UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie, 12 (6) : 343-349
- Kreuzig R. (2002):
Untersuchungen zum Verhalten von Pharmaka-Rückständen in Böden - Eine Herausforderung an das Design von Labortestsystemen. In: Mitteilungsblatt der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, 8 (3) : 9-12
- Kreuzig R., Höltge S. (2005):
Investigations on the fate of sulfadiazine in manured soil: laboratory experiments and test pilot studies. In: Environmental Toxicology and Chemistry, 24 (4) : 771-776
- Kreuzig R., Höltge S., Brunotte J., Berenzen N., Wogram J., Schulz R. (2005a):
Test-pilot studies on runoff of sulfonamides from manured soils after sprinkler irrigation. In: Environmental Toxicology and Chemistry, 24 (4) : 777-781
- Kreuzig R., Kullmer C., Matthies B., Plaga B., Dieckmann H., Höltge S. (2005b):
Verhalten von in der Umwelt vorkommenden Pharmaka und ihren Metaboliten in Modelltestsystemen "Modellsystem Boden". Umweltbundesamt (Hrsg.), Forschungsbericht 20167401/02, UBA-FB 000805, UBA-Texte 11/05, Berlin
- Kreuzinger N., Clara M., Strenn B., Kroiss H. (2004a):
Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater. In: Water Science and Technology, 50 (5) : 149-156
- Kreuzinger N., Clara M., Strenn B., Vogel B. (2004b):
Investigation on the behaviour of selected pharmaceuticals in the groundwater after infiltration treated wastewater. In: Water Science and Technology, 50 (2) : 221-228
- Krewel Meuselbach GmbH (1997):
Fachinformation Migräne-Kranit® bei Schmerzen
- Kroker R. (1983):
Aspekte zur Ausscheidung antimikrobiell wirksamer Substanzen nach der chemotherapeutischen Behandlung von Nutztieren. In: Wissenschaft und Umwelt, 4 : 305-309
- Kroker, R., Schmädicke, I. (1998):
Stellt die veterinärmedizinische Anwendung von steroidal Sexualhormonen und ihren Abkömmlingen ein Risiko für die Umwelt dar? In: Bundesgesundheitsblatt, 8: 344-345
- Kuch B., Schneider C., Hohlsten C., Gaiser S., Metzger J. W. (2004):
Fate of synthetic organic substances (SOS) in wastewater treatment process. In: Institute of

Sanitary Engineering, Water Quality and Solid Waste Management (ISWA), University of Stuttgart, 1-4

Kues J, Höper H., Pawelzick H. T., Pluquet E., Hamscher G. (2004):

Einträge potenzieller Schadstoffe in den Boden über Wirtschaftsdünger. Wirkung auf Bodenorganismen und Verlagerung. In: Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, Referat IV.6 Bodenschutz und Bundesverband Boden (Hrsg.):

Bodenschutz - europäisch und lokal: Publikation zur gemeinsamen Fachtagung = Soil protection: publication by the joint specialist conference (Umwelt); Berlin, 01.04.2004; Düsseldorf, S. 55-62

Kues J., Höper H., Hamscher G., Sczesny S., Nau H. (2002):

Gehalte von Tierarzneimitteln in Wirtschaftsdüngern, Eintrag in Böden und Abbauverhalten. In: KTBL-Schrift: Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlamm, Gülle und anderen Düngern unter Berücksichtigung des Umwelt- und Verbraucherschutzes, BMU/BMVEL (Hrsg.), Band 404: 317-322

Kuhlmann B., Zullei-Seibert N., Nolte J., Grote M. (2005):

Biologischer Abbau von Arzneimittelwirkstoffen und ihren Metaboliten - Eine Alternative bei der Verringerung von Stoffeinträgen aus Abwassereinleitungen? In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 212-216

Kuhne M., Ihnen D., Moller G., Agthe O. (2000):

Stability of tetracycline in water and liquid manure. Journ. Veterin. Medic. Series A - Physiology, Pathology and Clinical Medicine 47, 379 - 384

Kulshrestha P., Giese R. F., Aga D. (2004):

Investigating the molecular interactions of oxytetracycline in clay and organic matter: insights on factors affecting its mobility in soil. In: Environmental Science and Technology, 38 : 4097-4105

Kumar K., Gupta S. C., Baidoo Y., Chander Y., Rosen C. J. (2005):

Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure. J. Environ. Qual. 34: 2082-2085

Kümmerer K. (2000):

Abbau von Arzneimitteln in Testsystemen und Möglichkeiten zur Emissionsreduktion. In: Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen, Schriftenreihe Wasserforschung (Hrsg.), Band 6 : 165-177

Kümmerer K. (2001):

Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt - Was ist zu tun? In: Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.), Schriftenreihe "Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz", 254: 97-104

Kümmerer K. (2001a):

Pharmaka im Abwasser am Beispiel von Antibiotika, Zytostatika, Diagnostika und Desinfektionsmittel. In: 30. Abwassertechnisches Seminar 13. DECHEMA-Fachgespräch Umweltschutz. DESAR Kleine Kläranlagen und Wasserwiederverwendung. Berichte aus Wassergüte- und Abfallwirtschaft, Technische Universität München, München, 161: 167-187

Kümmerer K. (2001b):

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 : 957-969

Kümmerer K. (2001c):

Arzneimittel, Diagnostika und Desinfektionsmittel in der Umwelt - Beurteilung und Risikomanagement. In: UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie, 13 (5) : 269-276

Kümmerer K. (2003):

Erfassung der Wirkung von Antibiotika auf Bakterien in Kläranlagen in Testsystemen mittels klassischer Methoden sowie Chemotaxonomie und FISH. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.05.-28.05.2003. Tagungsband, Stade, 343-345

Kümmerer K. (2004a):

Resistance in the environment. In: Journal of Antimicrobiological Chemotherapy, 54 : 311-320

Kümmerer K. (2004b):

Introduction: Pharmaceuticals in the environment. In: Pharmaceuticals in the Environment - Sources, fate, effects and risks., K. Kümmerer (Hrsg.), Springer Verlag, 1-8

Kümmerer K. (Hrsg.) (2004c):

Pharmaceuticals in the Environment - Sources, fate, effects and risks. Springer Verlag, Heidelberg

Kümmerer K., Al-Ahmad A. (1997):

Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. In: Acta hydrochimica et hydrobiologica, 25 (4) : 166-172

Kümmerer K., Al-Ahmad A., Bertram B., Weißler M. (2000a):

Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry. In: Chemosphere, 40 : 767-773

Kümmerer K., Al-Ahmad A., Mersch-Sundermann V. (2000b):

Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in simple test. In : Chemosphere, 40 : 701-710

Kümmerer K., Alexy R. (2005):

Näher an der Realität: Wirkung und Elimination von Stoffkombinationen. Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft, 182; 42-52.

Kümmerer K., Alexy R., Hüttig J., Schöll A. (2004a):

Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria. In: Water Research, 28 : 2111-2116

Kümmerer K., Alexy R., Schöll A. (2003):

Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt: Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika, ihr Vorkommen im Abwasser und ihr möglicher Einfluss auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen. Identifizierung von Risikofeldern. UBA-FB 000738, 1-477; Freiburg

Kümmerer K., Alexy R., Schöll A., Lange F. T., Knacker T., Gartiser S., Beimfohr C., Theis W., Weihs C. (2004b):

Antibiotika in der aquatischen Umwelt, Teil2: Wirkung und Risikoabschätzung. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.-19. Mai 2004, 113-116

Kümmerer K., Henninger A. (2003):

Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. In: *Clinical Microbiology & Infection*, 9 : 1203-1214

Kümmerer K., Klopman G., Saiakhov R. (2003):

Quantitative Struktureigenschaftsbeziehungen zur Berechnung der biologischen Abbaubarkeit von Arzneimitteln im Closed Bottle Test (OECD 301D). In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Stade, 26.-28. Mai 2003, 346-348

Kümmerer K., Steger-Hartmann T., Meyer M. (1997):

Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. In: *Water Research*, 31 (11) : 2705-2710

Kunst S. (2002):

Endokrin wirksame Substanzen in Kläranlagen - Vorkommen, Verbleib und Wirkung. In: KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall, 49 (11) : 1572-1577

Kunst S., Klotz G., Ternes T., Wenzel A. (2002):

Endokrin wirksame Substanzen in Kläranlagen - Vorkommen, Verbleib und Wirkung. In: Arbeitsbericht der ATV-DVWK-Arbeitsgruppe IG-5.4, 1-50

Kunst S., Ternes T., Wenzel A. (2002):

Endokrin wirksame Substanzen und Arzneimittelreste in Abwasser, Klärschlamm und Gülle: Metabolismus, Abbauverhalten und Folgen für das Ökosystem. In: KTBL-Schrift: Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlamm, Gülle und anderen Düngern unter Berücksichtigung des Umwelt- und Verbraucherschutzes, BMU/BMVEL (Hrsg.), Band 404: 131-146

Kupper T., Becker K. W., van Slooten K., Tarradellas J. (2002):

Organische Schadstoffe im Klärschlamm: Quellen, Verbleib, Risiken für die Umwelt. In: EPF Lausanne ENAC - GECOS - Ecotoxicologie, 1-9

Kurschat R. (2004):

Organischen Mikroverunreinigungen im Rhein auf der Spur. In: *Wasser, Luft und Boden*, 3-4 : 20-21

Kuschik P., Braun P., Möder M., Wießner A., Müller J., Kästner M., Müller R. A. (2003):

Elimination von Nonylphenolen und Bisphenol A in Teich- und Pflanzenkläranlagen. In: *gwf Wasser Abwasser*, 144 (4) : 297-301

Kyko S., Wintgens T., Melin T. (2004):

Möglichkeiten der Membranbioreaktor-Technologie hinsichtlich der Eliminierung endokrin wirksamer Substanzen aus Abwasser. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C53-C66

Lam A. W., Tantuco K., Mabury (2003):

Phetofate: A new approach in accounting for the contribution of indirect photolysis of pesticides and pharmaceuticals in surface waters. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (5) : 899-907

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (2006):

Vorkommen von Arzneistoffen in Oberflächengewässern des Landes Nordrhein-Westfalen - Sondermessprogramm des Landesumweltamtes NRW von Juli 2005 - Juni 2006

- Länge R., Dietrich D. (2002):
Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances - conceptual considerations. In: Toxicology Letters, 131, 97-104
- Langhammer J.-P., Büning-Pfaue H. (1989):
Bewertung von Arzneistoff-Rückständen aus der Gülle im Boden. Lebensmittelchem. Gerichtl. Chem. 43, 108
- Langhammer J.-P., Führ F., Büning-Pfaue H., 1990:
Verbleib von Sulfonamid-Rückständen aus der Gülle in Boden und Nutzpflanze. Lebensmittelchemie 44, 93
- Lanzky P. F., Halling-Sørensen B. (1997):
The toxic effects of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms. In: Chemosphere 35: 2553-2561
- Larsen G., Casey F., Magelky B., Pfaff C., Hakk H. (2001):
Sorption, mobility and fate of 17 β -Estradiol and testosterone in loam soil and sand. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 138-143
- Larsen T. A., Lienert J., Joss A., Siegrist H. (2004):
How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment. In: Journal of Biotechnology, 113 : 295-304
- Latch D. E., Stender B. L., Packer J. L., Arnold W. A., McNeill K. (2003):
Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Cimetidine and ranitidine. In: Environmental Science and Technology, 37 (15) : 3342-3350
- Lehmann M. (2002):
Arzneimittel in Gewässern Baden-Württembergs. In: Kolloquium der Abteilung Wasser und Boden: " Arzneimittel in der aquatischen Umwelt, 06. November 2002 in Karlsruhe. Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg.), 1-9
- Levitt J. T., Schoenfluss H. L., Adelman I. R. (2001):
Possible effects of endocrine disrupting compounds on walleye, stizostedion vitreum, near the metro sewage treatment plant, Saint Paul, Minnesota. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 191-203
- Liebig M. (2005):
Untersuchungen zu Umweltrisikoaabschätzungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte. In: Dissertation der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, 220 S.
- Liebisch A. (1996):
Parasitenbekämpfung und ihre Auswirkungen auf die Umwelt. In: Deutsche Tierärztliche Wochenschau, 103 (7) : 268-273
- Lienert J., Larsen T. A. (2005):
No Mix-Technologie: Wie gut ist die Akzeptanz? In: EAWAG News, 57: 14-17
- Lilienblum W., Bülow W., Herbst V., Jandel B., Müller K. (1998):
Endokrin wirksame Schadstoffe (EWS) und pharmakologisch wirksame Stoffe in aquatischen Bereichen Niedersachsens. In: Nachhaltiges Niedersachsen 11. Dauerhaft umweltgerechte

Entwicklung, Niedersächsisches Landesamt für Ökologie (Hrsg.), Band 11, 1. Auflage, Hildesheim, 1-40

Lindberg R. H., Wennberg P., Johnsson M. I., Tysklind M., Andersson B. A. V. (2005): Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. In: *Environmental Science and Technology*, 39 (10) : 3421-3429

Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L. (2005): Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. In: *Water Research*, 39 : 2219-2228

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: *Analytical Chemistry*, 73 : 4640-4646

Linke I., Kratz W. (2001): Tierarzneimittel in der Umwelt. In: *Studien und Tagungsberichte, Schriftenreihe des Landesumweltamtes Brandenburg, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Band 29, Potsdam, 1-35*

Löffler D., Römbke J., Meller M., Ternes T. A. (2005): Environmental fate of pharmaceuticals in water / sediment systems. In: *Environmental Science and Technology*, 39 : 5209-5218

Löfken J. O. (2004): Ozon zerstört Antibiotika in Abwässern. In: <http://www.wissenschaft.de/wissen/hintergrund/224575>

Loke M.-L., Ingerslev F., Halling-Sørensen B., Tjørnelund J. (2000): Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. In: *Chemosphere*, 40 : 759-765

Loke M.-L., Jespersen S., Vreeken R., Halling-Sørensen B., Tjørnelund J. (2003): Determination of oxytetracycline and its degradation products by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in manure-containing anaerobic test systems. *J. Chromatogr. B.* 783 (1), 11 - 23

Long C., Crane M. (2003): Environmental risk assessment of veterinary pharmaceuticals in the EU: Reply to Montforts and de Knecht. In: *Toxicology Letters*, 142 : 219-225

LUA Brandenburg (2002): Umweltdaten aus Brandenburg Bericht 2002 des Landesumweltamtes. In: *Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Potsdam, 129-205*

Lüders U. (1992): Umweltverhalten von Zytostatika. In: *Zwischenbericht zum Forschungsvorhaben im Auftrag des Landesamtes für Wasser und Abfall NRW, 1-52*

Lunestad B. T. (1992): Fate and effects of antibacterial agents in aquatic environments. In: C. M. Michel and Dj. J. Alderman (Editors), *Chemotherapy in Agriculture: From Theory to Reality*. Off. Int. Epizoot., Paris, 567 S.

Lunestad B. T., Samuelsen O. B., Fjelde S., Ervik A. (1995): Photostability of eight antibacterial agents in seawater. *Aquaculture* 134, 217-225

Lutz L., Kloas W. (1999):

Amphibians as a model to study endocrine disruptors: I. Environmental pollution and estrogen receptor binding. In: *The Science of the Total Environment*, 225 : 49-57

Lyko S., Wintgens T., Melin T. (2004):

Möglichkeiten der Membranbioreaktor-Technologie hinsichtlich der Eliminierung endokrin wirksamer Substanzen aus Abwasser. In: *Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser-/Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen – Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung*. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C53-C66

MacKay, A.A. und Canterbury, B. (2005):

Oxytetracycline Sorption to Organic Matter by Metal-Bridging. *J. Environ. Qual.* 34, 1964-1971

Marchel T. (2003):

Beitrag zur Risikoabschätzung für Boden und Grundwasser durch Wirtschaftsdünger - Gefährdungsabschätzung am Beispiel ausgewählter Antibiotika in Geflügelkot. In: *Diplomarbeit an der RWTH Aachen, Lehrstuhl für Ingenieurgeologie und Hydrogeologie, Aachen*, 1-83

Marengo J. R., Kok R. A., O'Brien K., Velagaleti R. R., Stamm J. M. (1997):

Aerobic biodegradation of (14C)-sarafloxacin hydrochloride in soil. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16 (3) : 462-471

Martindale, W. (1997):

Ibuprofen - the complete drug reference; K. Parfitt (Hrsg.), 32. Auflage

Masters R. W., Verstraeten B. M., Heberer T. (2004):

Fate and transport of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds during ground water recharge. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 54-57

Matamoros V., Garcia J., Bayona J. M. (2005):

Behaviour of selected pharmaceuticals in subsurface flow constructed wetlands: A pilot-scale study. In: *Environmental Science and Technology*, 39 : 5449-5454

Mathes M. (1997):

Entscheidend ist, was hinten raus kommt - Rückstände von Tierarzneimitteln in Böden. In: *Politische Ökologie, Sonderheft 10* : 91-94

McArdell C. S., Molnar E., Suter M. J.-F., Giger W. (2003):

Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt valley watershed, Switzerland. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (24) : 5479-5486

McManus P.S., Stockwell V.O., Sundin G.W., Jones A.L. (2002):

Antibiotic use in plant agriculture. *Annu. Rev. Phytopathol.* 40, 443 - 465

McQuillan D., Parker J., Chapman T. H., Sherrell K., Mills D. (2001):

Drug residues in ambient water: Initial surveillance in New Mexico, USA. In: *Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis*, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 26-35

Meisenheimer M., Ternes T. A. (2000):

Verfahren zur Bestimmung der Antiepileptika Carbamazepin und Primidon in Wasser mittels GC/MS nach Derivatvisierung. In: *Vom Wasser*, 94 : 203-213

- Mepha Pharma (1997):
Fachinformation Sotalol-Mepha® 80/160/320
- Mepha Pharma (2000):
Fachinformation Erios®
- Mergler M., Naßner M. (2001):
Neue Strategien zur Entfernung endokrin wirksamer Substanzen aus Abwasser. In: KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall, 48 (12) : 1712-1713
- Merkel W. (2005):
Relevanz und Auswirkungen von Spurenstoffen bei der Trinkwasseraufbereitung. In: Fachtagung der Emschergenossenschaft "Gefährliche Stoffe / neue Parameter - Einfluss auf die Wasserwirtschaft der Zukunft" am 16.3.2005 in Oberhausen
- Mersmann P. (2003):
Transport- und Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und -ungesättigten Zone. Dissertation, Technische Universität Berlin, 141 S.
- Mersmann P., Scheytt T., Heberer T. (2002):
Säulenversuche zum Transportverhalten von Arzneimittelwirkstoffen in der Wassergesättigten Zone. In: Acta hydrochimica et hydrobiologica, 30 (5-6) : 275-284
- Metzger J. W. (2005):
Organische Spurenstoffe in der Umwelt - Vorkommen, Vermeidung und Eliminierungsstrategien. In: Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft, Band 182, Stuttgart
- Metzger J. W., Kuch B., Schneider C. (2003):
Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt. In: Abschlussbericht - Förderkennzeichen UVM ONr. 53-00.01, Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg.
- Metzger J. W., Kuch B., Schneider C., Krampe J., Schrader C. (2004):
Eliminierungsverfahren von Pharmaka auf Kläranlagen und Effizienz weitergehender Behandlungsstufen. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C1-C8
- Metzger J. W., Schneider C., Schulerer S., Spengler P., Körner W., Bolz U., Kuch B., Brauch H.-J., Lange F. T., Sacher F. (2002):
Bestimmung endokrin wirksamer Substanzen und Pharmaka in der aquatischen Umwelt. In: Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlämmen, Gülle und anderen Düngern unter Berücksichtigung des Umwelt- und Verbraucherschutzes, Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft (Hrsg.), Band 404, 117-130
- Metzger S., Kapp H., Seitz W., Weber W. H., Hiller G. (2005):
Entfernung von iodierten Röntgenkontrastmitteln bei der kommunalen Abwasserbehandlung durch den Einsatz von Pulveraktivkohle. In: gwf Wasser Abwasser, 146 (9) : 638-645
- Meunier L., Canonica S. von Gunten U. (2004):
Water quality issues related to ozone- and UV-bases treatment systems. In: Final Report SEDIF, Dübendorf
- Miao X. S., Bishay F., Chen M., Metcalfe C. D. (2004):
Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada. In: Environmental Science and Technology, 38 (13) : 3533-3541

Mielcke J., Ried A., Kampmann M. (2004):

Ozonung und kombinierte Oxidationsverfahren - Techniken zur Eliminierung von Pharmaka in Abwässern. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, C95-C108

Migliore L., Brambilla G., Casoria P., Civitareale C., Gaudio L. (1996) Effect of antimicrobial for agriculture as environmental pollutants. *Fresenius Environ. Bull.* 5, 735 - 739

Migliore L., Brambilla G., Cozzolino S., Gaudio L. (1995) Effects on plants of sulfadimethoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum*, and *Zea mays*). *Agric Ecosys Environ* 52: 103 - 110

Migliore L., Civitareale C., Brambilla G., Cozzolino S., Casoria P., Gaudio L. (1997): Effect of sulfadimethoxine on cosmopolitan weeds (*Amaranthus retroflexus* L., *Plantago major* L., and *Rumex acetosella* L.). In: *Agric. Ecosystem Environ.*, 66: 163-168

Migliore L., Cozzolino S., Fiori M. (2000):

Phytotoxicity to and uptake of flumequine used in intensive aquaculture on the aquatic weed, *Lythrum salicaria*. In: *Chemosphere*, 40 : 741-750

Ministerium für Umwelt und Verkehr des Landes Baden-Württemberg (2002):

Klärschlamm Entsorgung, 1-16

Möhle E., Horvath S., Merz W., Metzger J. W. (1999a):

Bestimmung von schwer abbaubaren organischen Verbindungen im Abwasser - Identifizierung von Arzneimittelrückständen. In: *Vom Wasser*, 92 : 207-223

Möhle E., Kempter C., Kern A., Metzger J. W. (1999b):

Untersuchungen zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Electrospray-Massenspektrometrie. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 27 (6) : 430-436

Mons M. N., Hoogenboom A. C., Noij T. H. M. (2003b):

Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands. In: *KIWA N. V. Report BTO 2003.040*

Mons M. N., Versteegh J. F. M., Schrap S. M., Stoks P. G., Noij T. H. M. (2003a):

Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands. In: *KIWA N. V. Broschüre*

Montforts M. H. M. M., de Knecht J. A. (2002):

European medicines and feed additives regulation are not in compliance with environmental legislation and policy. In: *Toxicology Letters*, 131 : 125-136

Montforts M. H. M. M., Kalf D. F., van Vlaardingen L. A., Linders J. B. H. J. (1999):

The exposure assessment for veterinary medicinal products. In: *The Science of the Total Environment*, 225 : 119-133

MUNLV NRW (2004):

Untersuchungen zum Eintrag und zur Elimination von gefährlichen Stoffen in kommunalen Kläranlagen - Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. In: Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.), 1-306

MUNLV NRW (2005):

Encore seminar 2005: Integrated river-basin management seminar. ENCORE Environmental Conference of the European Regions: 27-28th October 2005, Zaragoza, Spain, In: *Landwirt-*

schaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen. Ministerium für Umwelt und Naturschutz (Hrsg.), 1-133

MUNLV NRW (2005):

Entwicklung und Stand der Abwasserbeseitigung in Nordrhein-Westfalen, 11. Auflage

Murashige, T. und Skoog, F. (1962): A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue cultures. *Physiol. Plant.* 15: 473-497

Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K., Schäfer-Korting, M. (2001):

Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Nessel R. J., Wallace D. H., Wehner T. A., Tait W. E., Gomez L. (1989):

Environmental Fate of ivermectin in a cattle feedlot. *Chemosphere* 18, 1531 - 1541

Nghiem L. D., Schäfer A. I., Elimelech M. (2004):

Removal of natural hormones by nanofiltration membranes: Measurement, modeling, and mechanisms. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (6) :1888-1896

Nöthe T., Fahlenkamp H., von Sonntag C., Golloch A., Ries T., Hannich C.B. (2005):

Einsatz und Wirkungsweise oxidativer Verfahren zur Nachbehandlung von Abwasser aus kommunalen Kläranlagen, Teil 2a - Versuche zur Elimination relevanter Spurenschadstoffe. In: Abschlussbericht zum Vorhaben IV-9-042 1B1 0010 vom 15.04.05 für das Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW, Universität Dortmund, Deutsche Projekt Union GmbH, Universität Duisburg-Essen (Hrsg.), 1-38

Nunen B., Carvalho F., Guilhermino L. (2004):

Acute and chronic effects of clofibrate and clofibric acid on the enzymes acetylcholinesterase, lactase dehydrogenase and catalase of the mosquito fish, *Gambusia holbrooki*. In: *Chemosphere*, 57 : 1581-1589

Oberdörfer M., Breidenich N., Stock H.-D. (2000):

Hormonelle und andere Wirkstoffe im kommunalen Abwasser. In: Jahresbericht 2000. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen

Ongerth J. E., Khan S. (2004):

Drug residuals: How xenobiotics can affect water supply sources. In: *Journal of American Water Works Association*, 95 (5) : 94-101

Opiolka S. (2000):

Verhalten von Zytostatika in der Umwelt, insbesondere in Abwässern, Gewässern und Kläranlagen. In: Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben LUA 112-1781 WV 8/98, A.-Nr. 16141, Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V. (Hrsg.), Duisburg, 1-230

Organon AG (2004):

Fachinformation NuvaRing®

Panglisch S., Brügger A., Gimbel R., Lech A. (2004):

Entwicklungen im Bereich der Membranfiltration zur Trinkwasserproduktion. In: *Energie Wasser Pra xis*, 10 : 36-43

Park G. Y., Lee J. H., Kim I. S., Cho J. (2004):

Pharmaceutical rejection by membranes for wastewater reclamation and reuse. In: *Water Science and Technology*, 50 (2) : 239-244

Pawelzick H. (2005):

Tierarzneimittel aus der Intensivtierhaltung als neue Umweltkontaminanten - untersuchungen zu Eintrag und Verhalten verschiedener Antibiotika in der Umwelt mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-Tandemmassenspektrometrie. Dissertation, Universität Hannover, 159 S.

Paxeus N. (2004):

Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, β -blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. In: *Water Science and Technology*, 50 (5) : 253-260

Pfeifer S., Borchert H.-H. (1981, 1983):

Biotransformation von Arzneimitteln. Bd. 4 und 5, 1. Auflage, Verlag Chemie Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel.

Pfeifer T., Tuerk J., Bester K., Spitteller M. (2002):

Determination of selected sulfonamide antibiotics and trimethoprim in manure by electrospray and atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. In: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 16 : 663-669

Pfeiffer C., Emmerling C., Schröder D., Niemeyer J. (1998):

Antibiotika (Ivermectin, Monensin) und endokrine Umweltchemikalien (Nonylphenol, Ethinylöstradiol) im Boden. In: *UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie*, 3 (10) : 147-153

Pineau C., Heinzmann (2005):

Getrennte Erfassung von jodorganischen Röntgenkontrastmitteln in Krankenhäusern. In: *gwf Wasser Abwasser*, 146 (9) : 646-653

Pinkston K. E., Sedlak D. L. (2004):

Transformation of aromatic ether- and amine-containing pharmaceuticals during chlorine disinfection. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (14) : 4019-4025

Plosker G. L., Clissold S. P. (1992):

Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. In: *Drug*, 43: 382-414

Preuß G., Willme U., Zullei-Seibert N. (2001):

Verhalten ausgewählter Arzneimittel bei der künstlichen Grundwasseranreicherung - Eliminierung und Effekte auf die mikrobielle Besiedlung. In: *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 29 (5) : 269-277

Pro J., Ortiz J. A., Boleas S., Fernández C., Carbonell G., Tarazona J. V. (2003):

Effect assessment of antimicrobial pharmaceuticals on the aquatic plant *Lemna minor*. In: *Environmental Contamination and Toxicology*, 70 : 290-295

Putschew A., Jekel M. (2001):

Iodierte Röntgenkontrastmittel im anthropogen beeinflussten Wasserkreislauf. In: *Vom Wasser*, 97 : 103-114

Putschew A., Tellez A. S., Jekel M. (2005):

Deiodierung von Röntgenkontrastmitteln aus Krankenhausabwasser und Urin durch elementares Eisen. In: *Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim*, 70-74

- Putschew A., Wischnack S., Jekel M. (2001):
Occurrence and behaviour of iodinated X-ray contrast media in surface and groundwater. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio
- Quanrud D. M., Conroy O., Turney K. D., Karpiscak M. M., Lansey K. E., Arnold R. G. (2001):
Role of Subsurface wetland treatment in fate of endocrine disrupters in wastewater. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 260-267
- Rabolle M., Splid N. H. (2000):
Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil. In: Chemosphere, 40 : 715-722
- Rassow D., Schaper H. (1996):
Zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in der Region Weser-Ems. In: Deutsche Tierärztliche Wochenschau 103 (7) : 244-249
- Ratiopharm GmbH (2000):
Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm®
- Ratiopharm GmbH (2001) Fachinformation Paracetamol-ratiopharm®
- Reddersen K. (2004):
Das Verhalten von Arzneimittelrückständen im Wasserkreislauf Berlins. Dissertation, 307 S., Technische Universität Berlin
- Reddersen K., Heberer T., Dünnbier U. (2002):
Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. In: Chemosphere, 49 : 539-544
- Reimann W., Mayer J., Peschke W., Götz K-U., Wendl G., Banzhaf K., Gerhardy H. (2003):
Konzept zur Minderung des Einsatzes von Antibiotika und antibiotischen Leistungsförderern in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung. In: Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL) (Hrsg.), Band 7, Freising-Weihenstephan, 1-74
- Reinthaler F. F., Posch J., Feierl G., Wüst G., Haas D., Ruckenbauer G., Mascher F., Marth E. (2003):
Antibiotic resistance of E. coli in sewage and sludge. In: Water Research, 37 :1685-1690
- Reisch M., Knorr A., Großmann D., Köser H. (2003):
Zur Jodrückgewinnung aus Krankenhausabwässern. In: gwf Wasser Abwasser, 144 (5) : 359-364
- Richardson M. L., Bowron J. M. (1985):
The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. Journal of Pharmacy and Pharmacology 37, 1 - 12
- Richter A., Basler A., Gies A., Kolossa M., Roßkamp E. (2001):
Second status seminar endocrine disrupters. In: Abstracts, Umweltbundesamt (Hrsg.), Berlin, 1-143
- Robakowski H. (2000):
Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe in der aquatischen Umwelt. In: Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg (Hrsg.), Band 8, Karlsruhe

Roche Pharma (Schweiz) AG (2002):
Fachinformation Bactrim® Orale Formen

Roche Pharma (Schweiz) AG (2003):
Fachinformation Cedur®retard

Rögler S., Prausa K., Franck B., Mechlini A., Heberer T. (2005):
Untersuchungen zu Vorkommen und Verhalten von Antibiotika. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 415-420

Rohweder U., Friesel P. (2004):
Arzneimittel in der Umwelt - Ergebnisse des BLAC-Untersuchungsprogramms. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, A3-A24

Römbke J., Knacker T., Stahlschmidt-Allner (1996):
Umweltprobleme durch Arzneimittel - Literaturstudie. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Forschungsbericht 106 04 121. Band 60, Berlin, 1-341

Rönnefahrt I., Koschorreck J., Kolossa-Gehring (2002):
- Arzneimittel in der Umwelt - Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte. In: Mitteilungsblatt der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, Band 8

Rooklidge S. J. (2005):
Antibiotic contaminant removal in slow sand filters. In: American Water Works Association (Hrsg.), 1-7

Rosenfeldt E. J., Linden K. G. (2005):
UV and UV/ H₂O₂ degradation and subsequent estrogenic activity of EDCs in water. In: American Water Works Association, Department of Civil and Environmental Engineering Duke University Durham (Hrsg.)

Sacher F. (2002):
Vorkommen von Arzneimittelrückständen in Grund- und Oberflächenwässern in Baden-Württemberg. In: Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt - eine Bedrohung? 2. Hydrochemisches und Hydrobiologisches Kolloquium am 14.03.2002. Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft, Forschungs- und Entwicklungsinstitut für Industrie- und Siedlungswasserwirtschaft sowie Abfallwirtschaft e. V. (Hrsg.), Band 168, Stuttgart, 59-67

Sacher F. (2005):
Anthropogene Spurenstoffe. In: gwa, 1 : 11-16

Sacher F., Brauch H.-J. (1999):
Bewertung organischer Einzelstoffe im Hinblick auf ihr Verhalten bei der Wasseraufbereitung. In: Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser, 8: 111-127

Sacher F., Brauch H.-J. (2000):
Arzneimittel im Rheinstromgebiet. In: Arbeitstagung der IAWR (Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet) Stuttgart, 11. / 12. Mai 2000 - Die Trinkwasserversorgung auf dem Weg ins 3. Jahrtausend, Band 16, Stuttgart, 131-139

Sacher F., Brauch H.-J. (2005):
Anthropogene Spurenstoffe - Bedeutung für die Wasserversorgung. In: gwa, 1/2005: 11-16

Sacher F., Gabriel S., Metzinger M., Stretz A., Wenz M., Lange F. T., Brauch H.-J., Blankenhorn I. (2002):

Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser - Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Württemberg. In: Vom Wasser, 99 : 183-196

Sacher F., Gabriel S., Metzinger M., Wenz M., Brauch H.-J. (2003):
Arzneimittel - Vorkommen im Grundwasser und Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung.
In: Vortrag Wasser Berlin, 1-9

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: Journal of Chromatography A, 938 : 199-210

Sacher F., Lochow E., Bethmann D., Brauch H.-J. (1998):
Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern. In: Vom Wasser, 90 :
233-243

Sakaji R. H., Book S., Hultquist R., Haberman R. (2004):
Xenobiotics: What are they and why are we so concerned about them? In: Journal American
Water Works Association, May 2004: 58-66

Salehi F., Gallenkemper M., Melin T. (2004):
Entfernung von Spurenschadstoffen aus Abwasser mittels Nanofiltration am Beispiel endo-
krin wirksamer Substanzen. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwas-
sertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspo-
tenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen,
C83-C94

Salomon M. (2005):
Arzneimittel in der aquatischen Umwelt. In: UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Öko-
toxikologie, 17 (1) : 50-53

Samuelsen O. B., Lunestad B. T., Ervik A., Fjelde S. (1994):
Stability of antibacterial agents in artificial marine aquaculturesediment studied under labora-
tory conditions. Aquaculture 126, 283-290

Samuelsen O. B., Torsvik V., Ervik A. (1992):
Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance toward oxytet-
racycline in a fish farm sediment after medication. Sci. Total Environ. 114, 25-36

Sanderson H., Ingerslev F., Brain R. A., Halling-Sørensen B., Bestari J. K., Wilson C. J.,
Johnson D. J., Solomon K. R. (2005):
Dissipation of oxytetracycline, chlortetracycline, tetracycline and doxycycline using HPLC-
UV and LC/MS/MS under aquatic semi-field microcosm conditions. In: Chemosphere, 60 :
619-629

Sandoz Pharmaceuticals AG (2005):
Fachinformation Clarithromycin Sandoz 125/250

Sassman, S.A. und Lee, L.S. (2005):
Sorption of three tetracyclines by several soils: Assessing the role of pH and cation exchange.
Environ. Sci. Technol., 39, 7452-7459

Sattelberger R. (1999):
Arzneimittelrückstände in der Umwelt - Bestandsaufnahme und Problemdarstellung. In: Um-
weltbundesamt (Hrsg.), Reports R-162, Wien

Sattelberger R. (2002):
Hormonell wirksame Substanzen in der aquatischen Umwelt - Analytische Ergebnisse und
Überblick. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Monographien M-161, Wien

- Sattelberger R., Gans O., Martinez E. (2005):
Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Wien, Band 272, 1-103
- Sattelberger R., Riss A., Kaitna M. (1996):
Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung. Eine Standortbestimmung für Österreich. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Wien, ISBN 3-85457-343-X, 1-104
- Sattelberger R., Scharf S. (1999):
Hormonell wirksame Substanzen in Fließgewässern - Datenbericht. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Berichte B-150, Wien
- Sattelberger R., Scharf S. (1999):
Hormonell wirksame Substanzen in im Zu- und Ablauf von Kläranlagen - Datenbericht. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Berichte B-151, Wien
- Sattelberger R., Scharf S., Herndhofer S. (1998):
Abwasseruntersuchungen auf östrogen wirksame Substanzen - Pilotstudie HKA Wien. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Berichte BE-141, Wien
- Schäfer (2003):
Auswirkungen von Arzneimitteln und endokrin wirksamen Substanzen auf die aquatische Lebensgemeinschaft. In: Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (IME) (Hrsg.), Schmalenberg
- Scharf S., Gans O., Gangl M. S. (2001):
Vorkommen von Nonylphenolmonoethoxylat, Nonylphenol diethoxylat und 4-Nonylphenol in österreichischen Klärschlämmen. In: Vom Wasser, 97 : 233-242
- Scharf S., Gans O., Sattelberger R. (2002):
Arzneimittelwirkstoffe im Zu- und Ablauf von Kläranlagen. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Wien, Berichte BE-201, 1-35
- Scharf S., Sattelberger R., Pichler W. (1998):
Nonylphenole in der Umwelt - Übersicht und erste Analysenergebnisse. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Wien, Berichte BE-121
- Scheffer F., Schachtschabel P. (1992):
Lehrbuch der Bodenkunde. 13. Auflage, 491. S., Stuttgart.
- Schering AG (2005):
Fachinformation Climara® 50/100
- Scheytt T. (2002):
Arzneimittel im Grundwasser Eintrag, Abbau und Transport. In: Habilitationsschrift Lehrgebiet: Angewandte Geologie Fakultät VI - Bauingenieurwesen und Angewandte Geowissenschaften Technische Universität Berlin, Berlin, 1-148
- Scheytt T., Grams S., Asbrand M. (2000):
Grundwasserströmung und -beschaffenheit unter dem Einfluss 100-jähriger Rieselfeldwirtschaft. In: Wasser & Boden, 52 (9) : 15-22
- Scheytt T., Grams S., Fell H. (1998a):
Vorkommen und Verhalten eines Arzneimittels (Clofibrinsäure) im Grundwasser. In: Grundwasser, 2: 67-77
- Scheytt T., Heberer T., Stan H.-J. (1998b):
Vorkommen und Verhalten von Arzneimittelwirkstoffen im Grundwasser. In: Schriftenreihe

Wasserforschung Nr 6. Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen, B. Weigert, C. Steinberg, R. Brüggemann, Wasserforschung e. V. (Hrsg.), Berlin, 13-21

Scheytt T., Leidig M., Mersmann P., Heberer T. (2001):

Natural attenuation of pharmaceuticals. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 253-259

Scheytt T., Mersmann P., Lindstädte R., Heberer T. (2005):

Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. In: Chemosphere, 60 : 245-253

Schiewer S. (2001):

Einsatz von Membrantechnik zum verbesserten Abbau östrogenen Substanzen in Kläranlagen. In: Membrantechnik in der Wasseraufbereitung und Abwasserbehandlung. 4. Aachener AGEESA Tagung. 11.-12.09.2001, Rautenbach et al. (Hrsg.), Band S, Aachen, B16/1-B16/18

Schiewer S., Gallenkemper M., Wintgens T., Melin T. (2001a):

Einsatz von Membrantechnik zur Elimination endokrin wirksamer Substanzen aus kommunalen Abwasser. In: Membrantechnik in der Wasseraufbereitung und Abwasserbehandlung. 4. Aachener AGEESA Tagung. 11.-12.09.2001, Rautenbach et al. (Hrsg.), Band S, Aachen, A13/1-A13/16

Schiewer S., Meuser K., Wintgens T. (2001b):

Verfahrenstechnische Aspekte des Verhaltens von endokrinen Substanzen in Kläranlagen. In: Wasser & Boden, 53 (1+2) : 10-15

Schittko S., Putschew A., Jekel M. (2004):

Bankfiltration: A suitable process for the removal of iodinated X-ray contrast media? In: Water Science and Technology, 50 (5) : 261-268

Schlüsener M. P., Bester K. (2005):

Determination of steroid hormones, hormone conjugates and macrolide antibiotics in influents and effluents of sewage treatment plants utilising high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry with electrospray and atmospheric pressure chemical ionisation. In: Rapid Communications in Mass Spectrometry, 19 : 3269-3278

Schlüsener M. P., Bester K. (2006):

Persistence of antibiotics such as macrolides, tiamulin and salinomycin in soil. In: Environmental Pollution, 143: 565-571

Schlüsener M. P., Bester K., Spiteller M. (2003):

Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores, and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS. In: Analytical and Bioanalytical Chemistry, 375 : 942-947

Schlüsener M. P., Spiteller M., Bester K. (2003):

Determination of antibiotics from soil by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. In: Journal of Chromatography A, 1003 : 21-28

Schlüter A., Szczepanowski R., Tennstedt T., Pühler A. (2004):

Analyse von Antibiotika-Resistenzplasmiden aus kommunalen Abwasserkläranlagen. In: Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser- / Abwassertechnik 2004. Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern. Vorkommen - Gefährdungspotenzial - Techniken zur Eliminierung. Institut für Umweltverfahrenstechnik (Hrsg.), Bremen, B69-B84

Schmidt C. K., Lange F. T., Brauch H.-J. (2005):

Verhalten von pharmazeutischen Wirkstoffen und Röntgenkontrastmitteln bei der Uferfiltrati-

on unter standortspezifischen Randbedingungen. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 118-122

Schmidt C. K., Lange F. T., Brauch H.-J., (2006):

Assessing the impact of local boundary conditions on the fate of organic micropollutants during underground passage. In: Gimbel R., Graham N.J.D., Collins, M.R. (eds.): Recent process in slow sand and alternative biofiltration processes, 561-569, IWA Publishing

Schmidt C. K., Lange F. T., Brauch H.-J., Kühn W. (2003):

Experiences with riverbank filtration and infiltration in Germany. In Proc. of the International Symposium on Artificial Recharge of Groundwater. Daejeon, Korea, 115-141

Schmidt R. (2003):

Arzneimittel im Wasser. In: Grohmann A., Hässelbarth U., Schwerdtfeger (Hrsg.): Die Trinkwasserversorgung. Einführung und Erläuterung für Wasserversorgungsunternehmen und Überwachungsbehörden, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 441-452

Schmidt R., Brockmeyer R. (2002):

Vorkommen und Verhalten von Expektorantien, Analgetika, Xylometazolin und deren Metaboliten in Gewässern und bei der Uferfiltration. In: Vom Wasser, 98 : 27-54

Schmidt R., Dieter H. (2005):

Arzneimittel im Trinkwasser - Bewertungshinweise für die Überwachung. In: ÖGD-Fortbildung 2005 - Abstracts, 29-33

Schmitt H., Van Beelen P., Tolls J., Van Leeuwen C. (2004):

Pollution-induced community tolerance of soil microbial communities caused by the antibiotic sulfachloropyridazine. In: Environmental Science and Technology, 38 : 1148-1153

Schneider C., Kuch B., Braun M., Metzger J.W. (2005):

Auftreten von Arzneimitteln in Sickerwässern baden-württembergischer Deponien. In: Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft, 182: 90-119

Schneider R. (2005):

Pharmaka im Urin: Abbau und Versickerung vs. Pflanzenaufnahme. In: Bastian et al. (2005): Nährstofftrennung und -verwertung in der Abwassertechnik am Beispiel der "Lambertsmühle". Verein zur Förderung der Agrikulturchemie e.V. c/o Institut für Pflanzenernährung der Universität Bonn, Bonn

Schneidereit M. (2005):

Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln. In: Arzneimittel in der Umwelt. Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt, Umweltbundesamt (Hrsg.), Texte 29/05, 61-63

Schnoor J., Licht L., McCutcheon S., Wolfe N., Carreira L. (1995):

Phytoremediation of organic and nutrient contaminants. Environ. Sci. Technol. 29, 318A - 323A

Schoenfuss H. L., Martinovic D., Sorensen P. W. (2001):

Effects of exposure to low levels of water-borne 17 β -estradiol on nest holding ability and sperm quality in fathead minnows. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 233-239

- Schoenfuss H. L., Martinovic D., Sorensen P. W. (2001):
Effects of Exposure to low levels of water-borne 17 β -estradiol on nest holding ability and sperm quality in fathead minnows. In: *Water Resources Update*, 120 : 49-50
- Schrader C., Krampe J., Rott U., Kuch B., Schneider C., Metzger J.W. (2005):
Vergleich von verschiedenen biologischen Abwasserreinigungsverfahren bezüglich Eliminierung von organischen Spurenstoffen in kommunalem Abwasser. In: *Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft*, 182: 73 - 89
- Schrenk-Bergt C., Steinberg C. (1998):
Endokrine Substanzen in der aquatischen Umwelt. In: Steinberg C., Bernhardt, H., Klappner H. (Hrsg.): *Handbuch Angewandte Limnologie, Teil Aquatische Ökotoxikologie*. Ecomed, Landsberg.
- Schröder H. Fr. (2003):
Mikroschadstoffe - Potentiale der Eliminierung bei Anwendung von Membranverfahren. In: *GWA Gewässerschutz, Wasser, Abwasser*, 190: 33/1-33/22
- Schullerer S., Spengler P., Metzger J. W. (2002):
Einfluss unterschiedlicher Reinigungstechniken in der Abwasserbehandlung auf die Konzentration von Estrogenen im Abwasser. In: *Vom Wasser*, 98 : 65-80
- Schulman L. J., Sargent E. V., Naumann B. D., Faria E. C., Dolan D. G., Wargo J. P. (2002):
A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment. In: *Human and Ecological Risk Assessment*, 8 (4) : 657-680
- Schultis T. (2005):
Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek. Institut für Siedlungswasserbau (Hrsg.), Band 181, Stuttgart
- Schumacher J. (2006):
Ozonung zur weitergehenden Aufbereitung kommunaler Kläranlagenabläufe. In: *Dissertation der Technischen Universität Berlin*, 1-128
- Schumacher J., Stoffregen A., Pi Y., Jekel M. (2004):
Der Einsatz des Rct-Konzeptes zur Beschreibung der Oxidationsleistung von Ozon gegenüber Kläranlagenabläufen. In: *Vom Wasser*, 102 (4) : 3-34
- Schüssler W., Sengl M. (2004):
Arzneimittel in der Umwelt. F+E-Vorhaben 2000 - 2002, Kennnummer 73e 040100 49. Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft (Hrsg.), Materialien Nr. 114
- Schwaiger J., Negele R.-D. (2004):
Ökotoxikologische Auswirkungen von Arzneimitteln. Langzeitwirkungen bei Fischen. In: *Abschlussbericht des Bayerischen Landesamtes für Wasserwirtschaft zum Forschungs- und Entwicklungsvorhaben 2001-2003*.
- Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H., Negele R. D. (2004):
Toxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. In: *Aquatic Toxicology*, 68, 141-150.
- Schwartz T., Kohlen W., Jansen B., Obst U. (2003):
Das Auftreten von Antibiotikaresistenzen im aquatischen Nutzungspfad: Ein zunehmendes Problem bei der Nutzung von Umweltressourcen. In: *Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker*. Stade, 26. - 28. Mai 2003, 148-153
- Schwarz J. (1998):
Tierarznei- und Tierbehandlungsmittel. Quantitative und qualitative Bewertung des Einsatzes

und der Rückstandsproblematik in Deutschland. In: Studie im Auftrag des IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft. Hamburg, 1-28

Schwarzbach R.P., Gschwend P.M., Imboden D.M. (2003):

Environmental Organic Chemistry. 2nd Edition, Wiley-Interscience. ISBN 0-471-35750-2

Sedlak D. L., Pinkston, K. E. (2001):

Factors affecting the concentrations of pharmaceuticals released to the aquatic environment. In: Water Resources Update, 120 : 56-64

Seibicke T., Thiele S. (2001):

Sorption pharmazeutischer Antibiotika an Bodenfraktionen unterschiedlicher organischer und mineralischer Zusammensetzung . In: Mitteilungen der Deutschen Bodenkundlichen Gesellschaft, 96, S. 285 - 286

Seitz W., Albert R., Weber W. H., Maier D. (2005):

Ergebnisse eines Monitoring-Programms zum Vorkommen von iodierten Röntgenkontrastmitteln in der Donau. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 375-378

Sengelöv G., Agersö Y., Halling-Sörensen B., Baloda S. B., Andersen J. S., Jensen L. B. (2003):

Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. In: Environment International, 28 : 587-595

Sherry J., Gamble A., Fielden M., Hodson P., Burnison B., Solomon K. (1999):

An ELISA for brown trout (*Salmo trutta*) vitellogenin and its use in bioassays for environmental estrogens. In: The Science of the Total Environment, 225 : 13-31

Shore L. S., Kapulnik Y., Ben Dor B., Fridman Y., Winninger S., Shemesh M. (1992):

Effects of estrone and 17 β -estradiol on vegetative growth of *Medicago sativa*. In: *Physiol. Plant.*, 84: 217-222

Shore L. S., Shemesh M., Kronfeld-Schor N., Barel-Cohen K., Liaor M. I. (2003):

Measurement of natural and synthetic hormones in a watershed. In: Proceedings Workshop: "Diffuse input of chemicals into soil & groundwater-assessment & management", Technische Universität Dresden (Hrsg.), Dresden, 127-134

Siegers W., Beerendonk E. (2003):

Removal of EDC's during drinking water treatment - Laboratory-scale study. In: Kiwa N.V. Report BTO 2002.149, 1-20

Siegrist H. (2003):

Mikroverunreinigungen - Abwasserentsorgung vor neuen Anforderungen?. In: EAWAG News, Band 57 : 7-10

Skark C., Barion D., Zullei-Seibert N. (2002):

Bewertung der Wirkung von Sekundärrohstoffen auf das Grundwasser. In: KA - Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall, 49 (4) : 514-519

Smalla K., Heuer H., Götz A., Neimeyer D., Krögerrecklenfort E., Tietze E. (2000):

Exogenous Isolation of antibiotic resistance plasmids from piggery manure slurries reveals a high prevalence and diversity of *incQ*-like plasmids. In: *Applied and Environmental Microbiology*, 66 (11) : 4854-5862

- Snyder S. A., Leising J., Weserhoff P., Yoon Y., Mash H., Vanderford B. (2004):
Biological and physical attenuation of endocrine disruptors and pharmaceuticals: implications for water reuse. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 108-118
- Snyder S. A., Westerhoff P., Yoon Y., Sedlak D. L. (2003):
Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: Implications for the water industry. In: *Environmental Engineering Science*, 20 (5) : 449-469
- Söborg T., Ingerslev F., Halling-Sørensen B. (2004):
Chemical stability of chlortetracycline and chlortetracycline degradation products and epimers in soil interstitial water. In: *Chemosphere*, 57 :1515-1524
- Sommer C., Steffansen B., Overgaard Nielsen B., Grönvold J., Vagn Jensen K.-M., Bröchner Jespersen J., Sringborg J., Nansen P. (1992):
Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment: concentrations and impact on dung fauna. In: *Bulletin of Entomological Research*, 82 : 257-264
- Spaepen K. R. I., van Leemput L.-J. J., Wislocki P. G., Verschueren C. (1997):
A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. In: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16 (9) : 1977-1982
- Spengler P., Böhmer J., Schlichting B., Metzger J. W., Rott U. (2003b):
Hormonelle Belastungen von Schönungsteichen. Verfahrensvorstellung und erste Ergebnisse. In: *gwf Wasser Abwasser*, 144 (12) : 834-843
- Spengler P., Metzger J. W. (2002):
Organische Spurenstoffe - Restemissionen aus Kläranlagenabläufen. Hormonell wirksame Substanzen Analytik und Ergebnisse für Abwässer. In: *Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt - eine Bedrohung?. Hydrochemisches und Hydrobiologisches Kolloquium am 14.03.2002. Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft., Forschungs- und Entwicklungsinstitut für Industrie- und Siedlungswasserwirtschaft sowie Abfallwirtschaft e. V. (Hrsg.), Band 168, Stuttgart, 25-33*
- Spengler P., Scholz-Muramatsu H., Gaiser S., Metzger J. W. (2003a):
Verbleib ausgewählter Xenoestrogene in der Kläranlage. In: *gwf Wasser Abwasser*, 144 (4): 284-291
- SRU - Der Rat der Sachverständigen für Umweltfragen (2004):
Umweltgutachten 2004 - Umweltpolitische Handlungsfähigkeit sichern, Mai 2004.
- StadaPharm GmbH (1997):
Fachinformation Clofibrat Stada®500
- StadaPharm GmbH (2000):
Schriftliche mitteilung der Fa. STADA vom 17.01.2000 (zitiert in LUA Brandenburg 2004)
- 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? In: *Vom Wasser*, 83 : 53-68
- Stan H.-J., Linkerhägner M. (1992):
Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie. In: *Vom Wasser*, 79 : 75-88

- Steger-Hartmann T. (1995):
Analytik und Ökotoxikologie klinikspezifischer Abwasserinhaltsstoffe mit Schwerpunkt auf die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid, In: Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1-176
- Steger-Hartmann T., Länge R., Schweinfurth H. (1998):
Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. In: Vom Wasser, 91: 185-194
- Steger-Hartmann T., Länge R., Schweinfurth H. (1999):
Environmental risk assessment for the widely used ionated x-ray constrast agent iopromide (ultravist). In: Ecotoxicol. Environ. Saf., 42 : S. 274
- Steger-Hartmann T., Länge R., Schweinfurth H., Tschampel M., Rehmann I. (2002):
Investigations into the environmental fate and effects of iopromide (ultravist), a widely used iodinated X-ray contrast medium. In: Water Research, 36 : 266-274
- Steinberg C., Bernhardt, H., Klappner H. (1998):
Handbuch Angewandte Limnologie, Teil Aquatische Ökotoxikologie. Ecomed, Landsberg.
- Stock H.-D. (2004):
Stoffstrombilanzen im Wasserkreislauf - von der Kläranlage zum phasing-out. In: Landesumweltamt NRW. Jahresbericht 2004, 29-36
- Stoob K., Schmitt H., Wanner M. (2005):
Antibiotika-Einsatz in der Landwirtschaft - Folgen für die Umwelt. In: EAWAG News (59), 12-15
- Strenn B., Clara M., Gans O., Kreuzinger N. (2004):
Carbamazepine, diclofenac, ibuprofen and bezafibrate - investigations on the behaviour of selected pharmaceuticals during wastewater treatment. In: Water Science and Technology, 50 (2):269-276
- Strock T. J., Sassman S. L. L. S. (2005):
Sorption and related properties of the swine antibiotic carbadox and associated N-oxid reduced metabolites. In: Environmental Science and Technology, 39 (5) : 3134-3142
- Stroh K. (2002):
Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in Lebensmitteln und Umwelt. In: Fachinformation "Umwelt und Gesundheit"
- Stroh K. (2005):
Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung. In: Umweltberatung Bayern im Bayerischen Landesamt für Umweltschutz (Hrsg.), Augsburg, 1-10
- Strompen S., Werres F., Balsaa P., Overath H. (2003):
Analytik polarer Arzneimittlrückstände in Urinproben einschließlich der Entwicklung der hierzu notwendigen adäquaten Verfahren mittels GC-MS/MS. In: Das Projekt Lambertsmühle: Zukunftsfähiges Abwassermanagement im ländlichen Raum? Wupperverband (Hrsg.), Wuppertal, 32-53
- Strong L., Wall R. (1994):
Ecological impacts of the avermectins: recent developments. In: Pesticide Outlook, 5: 13-17
- Stuer-Lauridsen F., Birkved M., Hansen L. P., Holten Lützhöft H.-C., Halling-Sørensen B. (2000):
Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. In: Chemosphere, 40 : 783-793

- Stumpf M., Ternes T. A., Haberer K., Baumann W. (1996a):
Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern. In: Vom Wasser, 87 : 251-261
- Stumpf M., Ternes T. A., Haberer K., Baumann W. (1998):
Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten der aquatischen Umwelt. In: Vom Wasser, 91 : 291-303
- Stumpf M., Ternes T. A., Haberer K., Seel P., Baumann W. (1996b):
Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. In: Vom Wasser, 86: 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: The Science of the Total Environment, 225 : 135-141
- Suling V., Wohlers J., Reinhard M., Thiemann W. (2002):
Photooxidation durch UV-Bestrahlung und Behandlung mit ionisierter Luft von ausgewählten Antibiotika. In: Vom Wasser, 98: 145-158
- Sumpter J. P. (2005):
Endocrine disrupters in the aquatic environment: An overview. In: Acta hydrochimica et hydrobiologica, 33 (1) : 9-16
- Sütterlin H., Trittler R., König A., Bojanowski S., Stadlbauer E. A., Kümmerer K. (2005):
Verbleib persistenter Arznei- und Desinfektionsmittel in Klärschlamm bei der Niedertemperaturkonvertierung. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02.-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 238-242
- Tennhardt L. (2000):
Verhalten von ausgewählten endokrin wirksamen Substanzen bei der aeroben und anaeroben Klärschlammstabilisierung. In: Technische Universität Dresden Institut für Abfallwirtschaft und Altlasten (Hrsg.), Dresden, Diplomarbeit, 1-108
- Tennhardt L., Gehring M., Weltin D. (2002):
Verbundprojekt: Untersuchungen zum Einfluss der Verfahrenstechnik in Kläranlagen auf die Eliminierung ausgewählter Östrogene und Xenoöstrogene aus dem Abwasser. Teilvorhaben II: Versuchsbegleitende Analytik und Abbauversuche mit Klärschlamm. In: Technische Universität Dresden Fakultät für Forst- (Hrsg.), Band 30, Dresden, 1-193
- Ternes T. A. (1998):
Pharmaka und endokrin wirksame Verbindungen in Gewässern. In: www.uni-mainz.de/~eswe/bericht1.htm
- Ternes T. A. (1998a):
Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers. In: Water Research, 32 (11) : 3245-3260
- Ternes T. A. (1998b):
Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen. In: Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.), Schriftenreihe "Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz", 254: 21-27
- Ternes T. A. (1998c):
Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen. In: Schriftenreihe Wasserfor-

schung Bd. 6: Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen, B. Weigert, C. Stenberg, R. Brüggemann (Hrsg.), Band 6, Wasserforschung e. V., Berlin, 23-33

Ternes T. A. (2001b):

Vorkommen von Pharmaka in Gewässern. In: Wasser & Boden, 53 (4): 9-14

Ternes T. A., Andersen H., Gilberg D., Bonerz M. (2002a):

Determination of estrogens in sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS. In: Analytical Chemistry, 74 (14) : 3498-3504

Ternes T. A., Herrmann N., Bonerz M., Knacker T., Siegrist H., Joss A. (2004a):

A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. In: Water Research 38 (19) : 4075-4084

Ternes T. A., Hirsch R. (2000):

Occurrence and behaviour of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. In: Environmental Science and Technology, 34 (13) : 2741-2748

Ternes T. A., Hirsch R. W., Stumpf M., Eggert T., Schuppert B. F., Haberer K. (1999c):

Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt. In: Abschlussbericht eines Vorhabens des BMBF und des hessischen Ministeriums für Umwelt (02WU9567/3), 1-234

Ternes T. A., Joss A., Siegrist H. (2004b):

Pharmaceuticals and personal care products: wastewater practice under close scrutiny. In: Environmental Science and Technology, 15: 393A-399A

Ternes T. A., Kreckel P., Müller J. (1999b):

Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - II. Aerobic batch experiments with activated sludge. In: The Science of the Total Environment, 225 : 91-99

Ternes T. A., Meisenheimer M., McDowell D., Sacher F., Brauch H.-J., Haist-Gulde B., Preuß G., Wilme U., Zullei-Seibert N. (2002b):

Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. In: Environmental Science and Technology, 36 (17) : 3855-3863

Ternes T. A., Römbke J. (2005):

Behaviour of selected human and veterinary pharmaceuticals in aquatic compartments and soil. In: Umweltbundesamt (Hrsg.), Texte 05/05, Förderkennzeichen 299 67 401/01, Berlin

Ternes T. A., Stüber J., Herrmann N., McDowell D., Ried A., Kampmann M., Teiser B. (2003):

Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? In: Water Research, 37: 1976-1982

Ternes T. A., Stumpf M., Müller J., Haberer K., Wilken R.-D., Servos M. (1999a):

Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. In: The Science of the Total Environment, 225 : 81-90

Ternes T. A., Stumpf M., Schuppert B., Haberer K. (1998):

Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. In: Vom Wasser, 90 : 295-309

Ternes T.A. (2000):

Arzneimittelrückstände in deutschen Abwässern und Gewässern. In: Wasser, Abwasser Praxis, 1 : 12-18

Ternes T.A. (2001a):

Pharmaceuticals as new emerging environmental contaminants: A survey. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio

Ternes T.A., Janex-Habibi M.-L., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H. (2001a):

Beurteilung von Technologien zur Abwasserbehandlung und Trinkwasseraufbereitung in Bezug auf die Eliminierung von Pharmaka und kosmetischen Inhaltsstoffen, mit dem Ziel der Verbesserung der indirekten trinkwasserrelevanten Wiederverwendung von Abwasser. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio, 1-5

Ternes T.A., Janex-Habibi M.-L., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H. (2004c):

Assessment of technologies for the removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities to improve the indirect potable water reuse. In: POSEIDON : Detailed Report related to the overall project duration: 01.01.2001 - 30.06.2004; EVK-CT-2000-00047

Ternes T.A., Meisenheimer M., Welsch H., Wilken R.-D., Rückert H., Berthold G. (2001b):

Routes of groundwater contamination with pharmaceuticals and the removal drug residues during water treatment processes. In: Proceedings of the 2nd International conference on pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in water, October 9-11 2001, Minneapolis, National groundwater association (Hrsg.), Westerville, Ohio

Thaler S. (1998):

Endokrin wirkende Substanzen - Auswirkungen auf Gewässer und Boden. In: Korrespondenz Abwasser, 45 (3) : 402-406

Theiß N., Mc Ardell A., Löffler D., Ternes T. A. (2005):

Belastung von Klärschlämmen mit Antibiotika - Entwicklung einer analytischen Methode mit LC Tandem MS Detektion. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Mergentheim 02-04. Mai 2005. Tagungsband, Bad Mergentheim, 88-91

Thiele S. (2000):

Adsorption of the antibiotic pharmaceutical compound sulfapyridine by a long-term differently fertilized loess chernozem. In: Journal of Plant Nutrition and Soil Science, 163 (6): 589-594

Thiele S., Beck I.-C.(2001):

Wirkungen pharmazeutischer Antibiotika auf die Bodenmikroflora -Bestimmung mittels ausgewählter bodenbiologischer Testverfahren. In: Mitteilungen der Deutschen Bodenkundlichen Gesellschaft. 96 2001, S. 383 – 384

Thiele-Bruhn S. (2003a):

Antibiotika. In: Handbuch der Bodenkunde, Band 15, 1-20

Thiele-Bruhn S. (2003b):

Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - A review. In: Journal of Plant Nutrition and Soil Science, 166 : 145-167

- Thiele-Bruhn S., Beck I.-C. (2005):
Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. In: *Chemosphere*, 59 : 457-465
- Thiele-Bruhn S., Seibicke T., Schulten H.-R., Leinweber P. (2004):
Sorption of Sulfonamide pharmaceutical antibiotics on whole soils and particle-size fractions. In: *Journal of Environmental Quality*, 33 : 1331-1342
- Tixier C., Singer H. P., Oellers S., Müller S. R. (2003):
Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (6) : 1061-1068
- Todt P.A., Sorkin E.M. (1988):
Diclofenac sodium - a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. In: *Drug*, 35: 244-285.
- Tolls J. (2001):
Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. In: *Environmental Science and Technology*, 35 (17) : 3397-3405
- Toussaint B. (1998):
Fachtagung "Arzneimittel in Gewässern Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?". In: Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.), Schriftenreihe "Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz", 254, 1. Auflage, Wiesbaden
- Trapp S. (2000):
Modelling uptake into roots and subsequent translocation of neutral and ionisable organic compounds. *Pest. Manag. Sci.* 56, 767 - 778
- Triebkorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H.-R., Schwaiger, J. (2004):
Toxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: Cytological effects in liver, kidney, gills, and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). In: *Aquatic Toxicology*, 68, 151-166.
- Tyler C. R., Jobling S., Sumpter J. P. (1998):
Endocrine disruption in Wildlife: A Critical Review of the Evidence. In: *Critical Reviews in Toxicology*, 28 (4) : 319-361
- Umweltbundesamt (2005):
Arzneimittel in der Umwelt - Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltamt. In: UBA Texte 29/05, 1- 265
- Ungemach F. R. (1999):
Antibiotika und Resistenzproblematik. In: *Deutsches Tierärzteblatt*, 3 : 224-227
- van Beelen P., Doelman P. (1997):
Significance and application of microbial toxicity tests in assessing ecotoxicological risks of contaminants in soil and sediment. In: *Chemosphere*, 34 (3) : 455-499
- van Gool S. (1993):
Possible effects on the environment of antibiotic residues in animal manure. In: *Tijdschr. Diergeneesk.*, 118: 8-10
- Vogel D. (2000):
Verhalten von ausgewählten endokrin wirksamen Substanzen und deren Metaboliten bei der anaeroben Klärschlammstabilisierung. In: Technische Universität Dresden (Hrsg.), Dresden, Diplomarbeit, 1-192

- Vogna D., Marotta R., Napolitano A., Andreozzi R., d'Ischia M. (2004):
Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV / H₂O₂ and ozone. In: Water Research, 38 : 414-422
- Voigt M., Mechlinski A., Heberer T., Fritz B. (2004):
Untersuchung des Verhaltens ausgewählter Arzneimittelrückstände bei der Sandfiltration (Enclosure-Versuche). In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. 17.-19.05.2004. Tagungsband, Bad Saarow, 410-440
- Volkman H., Schwartz T., Kirchen S., Obst U. (2003):
Die Wirkung geringer Antibiotikakonzentrationen in aquatischen Systemen auf die molekularen Resistenzmechanismen bei Bakterien. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. 26.-28.05.2003. Tagungsband, Stade, 248-252
- Volkman H., Schwartz T., Kohnen W., Rissler K., Wurtz A., Jansen B., Obst U. (2004):
Einfluss verschiedener Abwasserpfade auf die Antibiotikaresistenzlage in der aquatischen Umwelt. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. 17.-19.05.2004. Tagungsband, Bad Saarow, 328-332
- von Gunten U. (2005):
Verminderung der Konzentration von Spurenstoffen. In: gwa, Wasser, 1 : 53-59
- Voulvoulis N. (2004):
Environmental risk management for pharmaceutical compounds. In: Organohalogen compounds, 66: 3481-3489
- Warman P. R., Thomas R. L. (1981):
Chlortetracycline in soil amended with poultry manure. In: Canadian Journal of Soil Science, 61 : 161-163
- Webb S., Ternes T. A., Gibert M., Olejniczak K. (2003):
Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. In: Toxicology Letters, 142 :157-167
- Weber S., Gallenkemper M., Melin T., Dott W., Hollender J. (2004):
Efficiency of nanofiltration for the elimination of steroids from water. In: Water Science and Technology, 50 (5) : 9-14
- Weerasinghe C. A., Towner D. (1997):
Aerobic biodegradation of virginiamycin in soil. In: Environmental Toxicology and Chemistry, 16 (9) : 1873-1876
- Weideli H.-J. (2000):
Endokrin-wirksame Stoffe: Aus der Sicht der Industrie. In: 16. Arbeitstagung der IAWR Stuttgart, 11. / 12. Mai 2000 - Die Trinkwasserversorgung auf dem Weg ins 3. Jahrhundert, Band 16 : 125-130
- Weiß K., Schüssler W., Porzelt M. (2006):
Quantifizierung von Sulfadimidin im Sickerwasser nach Beregnung gedüngter Flächen. In: Vom Wasser, 104 (2): 12-16
- Weltin D., Bilitewski B. (1999):
Mobilität endokrin wirksamer Substanzen im Boden nach Klärschlammaufbringung. WAP, 4: 33-36

- Weltin D., Bilitewski B. (2001):
Mobilität endokrin wirksamer Substanzen im Boden nach Klärschlammaufbringung. In: *Wasser & Boden*, 53 (1+2) : 22-26
- Weltin D., Gehring M., Tennhardt L., Vogel D., Busch K., Hegemann W., Bilitewski B. (2003):
Vorkommen und Eliminierung von Bisphenol A in ausgewählten deutschen Kläranlagen. In: *Wasser & Boden*, 55 (1+2) : 29-35
- Wenzel A., Schmitz A., Schäfers C., Böhmer W. (1999):
Nebenwirkungen von Kontrazeptiva - Umweltrelevante Konzentrationen von Ethinylestradiol beeinträchtigen die Befruchtungsfähigkeit von Fischen. In: *Jahresbericht 1999, IUCT - Fraunhofer Institut Umweltchemie und Ökotoxikologie*, 49-52.
- Widmann R., Bester K., Denecke M. (2004):
Abschätzungen der Frachtbeiträge von gefährlichen Stoffen im Trübwasser (Teilstromen) kommunaler Kläranlagen. In: *Siedlungswasserwirtschaft Abfallwirtschaft, Universität Duisburg-Essen (Hrsg.), Essen*, 1-26
- Wiegel S., Harms H., Stachel B. (2000):
Synthetische Moschus-Duftstoffe in der Elbe. In: *Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe (Hrsg.)*
- Wiegel S., Harms H., Stachel B., Brockmeyer R., Schmidt R., Aulinger A., von Tuempling W. (2003):
Arzneistoffe in Elbe und Saale. In: *Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe (Hrsg.)*
- Wilken R.-D., Ternes T. A., Heberer T. (2000):
Pharmaceuticals in sewage, surface and drinking water in Germany. In: *Security of Public Water Supplies*, Deininger et al (eds.), 227-240, Kluwer Academic Publishers
- Wilson B. A., Smith A. H., Denoyelles F. j., Larive C. K. (2003):
Effects of three pharmaceutical and personal care products on natural freshwater algal assemblages. In: *Environmental Science and Technology*, 37 (9) : 1713-1719
- Wilson C. J., Brian R. A., Sanderson H., Johnson D. J., Bestari K. T., Solomon K. R. (2004):
Structural and functional responses of plankton to a mixture of four tetracyclines in aquatic microcosms. In: *Environmental Science and Technology*, 38 (23) : 6430-6439
- Winckler C., Engels H., Hund-Rinke K., Luckow T., Simon M., Steffens G. (2004):
Verhalten von Tetrazyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. In: *Forschungsbericht 297 33 911. Umweltbundesamt (Hrsg.), Berlin, Band 44/00*
- Winckler C., Grafe A. (2000):
Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. In: *Umweltbundesamt (Hrsg.), UBA Texte 44/00, Berlin*
- Winckler C., Grafe A. (2001):
Use of veterinary drugs in intensive animal production - Evidence for persistence of tetracyclines in pig slurry. In: *Journal of Soils and Sediments*, 2 (1) : 66-70
- Winkler M., Lawrence J. R., Neu T. R. (2001):
Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems. In: *Water Research*, 35 (13) : 3197-3205
- Wintgens T., Gallenkemper M., Melin T. (2002):
Endocrine disrupter removal from wastewater using membrane bioreactor and nanofiltration technology. In: *Desalination*, 146 : 387-391

- Wollenberger L., Halling-Sørensen B., Kusk K. O. (2000):
Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. In: *Chemosphere*, 40 : 723-730
- Wolters A., Steffens M. (2005): Photodegradation of antibiotics on soil surfaces: Laboratory studies on sulfadiazine in an ozone-controlled environment. In: *Environmental Science and Technology*, 39 (16): 6071-6078
- Yang S., Carlson K. (2003):
Evolution of antibiotic occurrence in a river through pristine, urban and agricultural landscapes. In: *Water Research*, 37 (19) : 4645-4656
- Yang S., Carlson K. (2004):
Routine monitoring of antibiotics in water and wastewater with a radioimmunoassay technique. In: *Water Research*, 38 : 3155-3166
- Ying G.-G., Kookana R., Waite T. (2004):
Water conservation and reuse research program. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in reclaimed water in Australia. In: *Australian Water Association*, 1-32
- Zhu A., Zhu W., Wu Z., Jing Y. (2003): Recovery of clindamycin from fermentation wastewater with nanofiltration membranes. In: *Water Research*, 37 : 3718-3732
- Ziegler M., Schulze-Karal C., Steiof M., Rüden H. (1997):
Reduzierung der AOX-Fracht von Krankenhäusern durch Minimierung des Eintrags iodorganischer Röntgenkontrastmittel. In: *Korrespondenz Abwasser*, 44 (8) : 1404-1408
- Zühlke S., Dünnbier U., Heberer T., Fritz B. (2004): Analysis of endocrine disrupting steroids: investigation of their release into the environment and their behaviour during bank filtration. In: *Groundwater Monitoring Remediation*, 24 (2) : 78-85
- Zühlke S., Reddersen K., Dünnbier U., Heberer T. (2004):
Identifizierung und Bestimmung von Arzneistoffmetaboliten in durch Produktionsaltlasten kontaminiertem Grundwasser. In: *Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. 17.-19.05.2004. Tagungsband, Bad Saarow*, 91-95
- Zullei-Seibert N., Skark C. (2001a):
Gehalte an Pharmaka, Hormonen und endokrin wirksamen Substanzen in Klärschlamm, Kompost und Wirtschaftsdüngern. In: *KTBL-Schrift: Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlamm, Gülle und anderen Düngern unter Berücksichtigung des Umwelt- und Verbraucherschutzes, BMU/BMVEL (Hrsg.), Band 404*: 104-116
- Zullei-Seibert N., Skark C. (2001b):
Diffuse Einträge organischer Schadstoffe - ein Problem für das Grundwasser?. In: *Proceedings of the workshop: Diffuse input of chemicals into soil and groundwater, Dresden 26.-28.02. Mitteilung Institut Grundwasserwirtschaft TU Dresden, 3. Auflage, Dresden*, 91-105
- Zwiener C., Frimmel F. H. (2000):
Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. In: *Water Research*, 34 (6) : 1881-1885
- Zwiener C., Frimmel F. H. (2004):
Residues of clofibric acid, ibuprofen and diclofenac in the aquatic environment and their elimination in sewage treatment and drinking water production. In: *Kümmer K. (Ed.): Pharmaceuticals in the environment, 2. Aufl., Springer-Verlag*

Abkürzungsverzeichnis

AF	Assessment Factor (Unsicherheitsfaktor)
AMG	Arzneimittelgesetz
AOP	Advanced Oxidation Processes
BG	Bestimmungsgrenze
BSB ₅	biochemischer Sauerstoffbedarf in 5 Tagen
C	Konzentration
Corg	organischer gebundener Kohlenstoff
CSB	chemischer Sauerstoffbedarf
CTC	Chlortetracyclin
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DOC	Dissolved Organic Carbon
DT ₅₀	Halbwertszeit
EC	Effect Concentration (Effektkonzentration)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGW	Einwohnergleichwerte
EIC	Environmental Introduction Concentration
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EW	Einwohnerwerte
F _{Ausscheidung}	Ausscheidungsfaktor der Ausgangssubstanz und der Metabolite
FEDESA	Fédération Européenne de la Santé Animale
FG	Frischgewicht
F _{Kläranlage}	Eliminationsfaktor in der Kläranlage
F _{Markt}	Marktdurchdringungsfaktor
FS	Frischsubstanz
GAC	Granular Activated Carbon
HM	Humanmetabolismus
k.A.	keine Angabe
KA	Kläranlage
k _{biol}	Abbaukonstante
K _D	Sorptionskonstante
KE	Kläranlagenelimination
K _F	Sorptionskonstante (nach Freundlich)
K _H	Henry-Konstante
K _{OC}	Verteilungskoeffizient Partikel-Wasser normiert auf Gehalt an organischem Kohlenstoff
K _{OW}	Verteilungskoeffizient n-Octanol-Wasser
LC	Lethal Concentration (letale Konzentration)
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration
MEC	Measured Environmental Concentration
MF	Mikrofiltration
n	Zahl der Proben
n.n.	nicht nachweisbar
NF	Nanofiltration
NG	Nachweisgrenze
NOEC	No Observed Effect Concentration
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
p	Partialdruck in der Gasphase
PAK	Pulveraktivkohle
PEC	Predicted Environmental Concentration
PEC _{OFW}	Predicted Environmental Concentration im Oberflächenwasser
PNEC	Predicted No Effect Concentration
R	ideale Gaskonstante
RO	Umkehrosmose
SFD	Sulfadiazin

AF	Assessment Factor (Unsicherheitsfaktor)
sL	sandiger Lehm
SRT	Sludge Retention Time
SS	Schwebstoffgehalt im Rohabwasser
T	Temperatur
T _{1/2}	Halbwertszeit (siehe auch DT50)
ThOD	theoretischer Sauerstoffbedarf
TM	Trockenmasse
TS	Trockensubstanz
tU	toniger Schluff
UF	Ultrafiltration
uL	schluffiger Lehm
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Authorization of Veterinary Medicinal Products
VM	Verbrauchsmenge

11 DANKSAGUNG

des Auftragnehmers:

Die hier dargestellte Literaturrecherche wurde gefördert durch das Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen. Für die Bereitstellung der benötigten Mittel und die vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken wir uns an dieser Stelle herzlich.

Insbesondere gilt der Dank Frau ORRín Dr. A. Hembrock-Heger, Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW, die diese Studie mit großem Engagement begleitet und die inhaltliche Diskussion mit vielen wertvollen Hinweisen bereichert hat.

Besonderer Dank gilt auch den vielen, hier namentlich nicht alle zu nennenden Kollegen und Kolleginnen, die bundesweit in den verschiedensten Instituten und Behörden zu Fragen des Eintrags von Arzneimitteln und deren Verhaltens in der Umwelt arbeiten und forschen und uns als kompetente Diskussionspartner in vielen Fachfragen und insbesondere durch die Überlassung von aktuellen Untersuchungsergebnissen und Publikationen unterstützten.

Die Literaturstudie wäre nicht möglich gewesen ohne die engagierte Unterstützung der Kollegen und Kolleginnen im IWW. Insbesondere danken wir hier Frau Dipl.-Ökol. S. Rödiger sowie Frau D. Krysciak (M. Sc), die maßgeblich an der Erfassung, Sichtung und Auswertung der zahlreichen Publikationen und Literaturzitate beteiligt waren.