

Dokumentation zum Kongress

Arzneimittel – Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden

am 17. Mai 2006
in Stuttgart



Baden-Württemberg

UMWELTMINISTERIUM

Kongress

Arzneimittel – Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden

**am Mittwoch, 17. Mai 2006
in Stuttgart**



Impressum:

© Umweltministerium Baden-Württemberg
Kernerplatz 9
70182 Stuttgart
poststelle@um.bwl.de

Druck & Weiterverarbeitung:
e. kurz + co, druck und medientechnik gmbh
Mail: info@e-kurz.de

Inhaltsverzeichnis

Programm	1
Umweltministerin Tanja Gönner	3
Dr. Christa McArdell	9
Prof. Dr. rer. nat. Klaus Kümmerer	20
Prof. Dr. rer. nat. Jörg Metzger	31
Prof. Dr. rer. sci. Daniel Dietrich	40
Dr. Bettina Rechenberg	54
Dr. Barthold Piening	64
Prof. Dr. Ing. Hans Mehlhorn	78
LMR Walter Bühler	88
MR Dipl.-Ing. Hans Neifer	92
Dr.-Ing. Jörg Krampe	95
Mdgt Dipl.-Ing. Peter Fuhrmann	104
Pressestimmen	111

Programm

- 9.30 Uhr **Kongresseröffnung mit Kaffee und Brezeln.
Registrierung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer**
- 10.00 Uhr **Einleitung**
Moderatorin Claudia Kleinert (ARD)
- 10.05 Uhr **Gewässerschutz – politische Strategie**
Tanja Gönner,
Umweltministerin des Landes Baden-Württemberg
- 10.30 Uhr – 11.45 Uhr **Eintragspfade und festgestellte Stoffe in Wasser und Boden**
Dr. Christa McArdell,
Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs, Zürich
- Bedeutung von Kliniken als Quellen
des Eintrags in die Umwelt**
Prof. Dr. rer. nat. Klaus Kümmerer, Universität Freiburg
- Untersuchungsmethoden und Befund –
aktueller Stand und Ergebnisse in Baden-Württemberg**
Prof. Dr. rer. nat. Jörg Metzger, Universität Stuttgart
- Toxikologie und Risikoabschätzung**
Prof. Dr. rer. sci. Daniel Dietrich, Universität Konstanz
- 11.45 Uhr – 12.00 Uhr **Fragen und Antworten**
- 12.00 Uhr – 13.00 Uhr **Mittagspause**
- 13.00 Uhr – 14.00 Uhr **Umweltsicherheit von Pharmaka im Rahmen der
Sicherheitsprüfung beim Menschen und der Umwelt**
Dr. Bettina Rechenberg, Umweltbundesamt Berlin
- Herstellung und Entwicklung von Pharmaka unter
Berücksichtigung der Sicherheit und Umweltstandards**
Dr. Barthold Piening, Altana AG, Singen
- Bewertung aus Sicht der Wasserversorgung**
Prof. Dr. Ing. Hans Mehlhorn (AWBR)

- 14.00 Uhr – 14.10 Uhr **Fragen und Antworten**
- 14.10 Uhr – 14.55 Uhr **Moderne wasserrechtliche Instrumente**
Leitender Ministerialrat Walter Bühler,
Umweltministerium Baden-Württemberg
- Technische Möglichkeiten bei der Abwasserbeseitigung**
Ministerialrat Dipl.-Ing. Hans Neifer,
Umweltministerium Baden-Württemberg,
- Dr.-Ing. Jörg Krampe, Universität Stuttgart
- Konsequenzen für das Land Baden-Württemberg**
Ministerialdirigent Dipl.-Ing. Peter Fuhrmann,
Umweltministerium Baden-Württemberg
- 14.55 Uhr – 15.10 Uhr **Fragen und Antworten**
- 15.10 Uhr **Diskussion**
Mdtg. Dipl.-Ing. Peter Fuhrmann (UM)
Prof. Dr.-Ing. Hans Mehlhorn (AWBR)
Prof. Dr.-Ing. Dott
Prof. Dr. rer. sci. Daniel Dietrich (Uni Konstanz)
Dr. Bettina Rechenberg (UBA Berlin)
Dr. Barthold Piening, Altana AG, Singen
- Moderation Claudia Kleinert (ARD)
- 16.30 Uhr **Ende**

Gewässerschutzpolitik – Strategie des Landes

Tanja Gönner

Umweltministerin des Landes Baden-Württemberg



Meine sehr geehrten Damen und Herren,

ich begrüße Sie sehr herzlich bei unserem Kongress zum Thema „Arzneimittel – Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden“. Ich freue mich, dass Sie heute hier so zahlreich erschienen sind. Dies darf ich als ein Signal dafür werten, dass wir die Themen, mit denen wir uns heute beschäftigen werden, richtig gewählt haben.

Besonders begrüße ich Sie, meine Damen und Herren Referenten.

Ihre Botschaften bilden die Grundlage für einen guten Verlauf der Veranstaltung.

1. Ausgangspunkt für die Aktivitäten des Landes

Die Diskussion über Arzneimittelreste im Abwasser und Trinkwasser hat in Baden-Württemberg im Jahr 1994 im Anschluss an eine parlamentarische Initiative begonnen. Die Fragen waren und sind es noch heute:

- Lassen sich Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt finden?
- Können Arzneimittelrückstände die menschliche Gesundheit beeinträchtigen?
- Können Kläranlagen organische Spurenstoffe eliminieren?

Diese Kernfragen konnten zum damaligen Zeitpunkt wegen der begrenzten Kenntnisse über Wirkungszusammenhänge von Hormonen und Arzneimittelrückständen in der aquatischen Umwelt nur unzureichend beantwortet werden.

Die Antwort zum abwasserrelevanten Teil des damaligen Antrags charakterisiert recht gut die Situation, in der wir uns damals befunden haben. Ich zitiere: „Über den Abbau von Hormonen in Kläranlagen gibt es keine gesicherten Erkenntnisse. Aus der Literatur ist bekannt, dass eine größere Anzahl von Wirkstoffen gängiger Hormonpräparate nur unvollständig im Abwasserbehandlungsprozess abgebaut werden und über den Kläranlagenablauf in die Gewässer gelangen können. Es ist nicht ausgeschlossen, dass schwer abbaubare, an belebte Schlämme adsorbierbare Hormone über den Klärschlamm auf landwirtschaftlich genutzte Flächen ausge-

bracht werden. Um fundiertere Kenntnisse über die Wirkung von Hormonen im Abwasser zu erhalten, beabsichtigt das Umweltministerium eine Studie zu vergeben.“

Dieser Antrag hat maßgebend dazu beigetragen, dass mein Haus seit 1995 mehrere wissenschaftliche Untersuchungsvorhaben initiiert hat, die mit 2 Mio. € gefördert wurden.

Gleich beim ersten Projekt stießen die Wissenschaftler auf ein interessantes Phänomen. Das Projekt hat sich mit Eintrag, Verhalten und Verbleib von Sexualhormonen im Abwasser befasst. Im Ablauf von Kläranlagen haben die Wissenschaftler östrogene Aktivitäten gemessen, die aber mit den gemessenen Konzentrationen im Zulauf nicht erklärt werden konnten. Alle standen vor einem Rätsel. Es mussten also noch andere Substanzen mit östrogenen Wirkung eine Rolle spielen, die man aber im Einzelnen nicht kannte. Eine Situation wie früher bei der Astronomie, als man aufgrund von Messungen der Planetenbewegungen Himmelskörper vorausgesagt hat, die aber erst Jahre später mit der Weiterentwicklung der Technik nachgewiesen werden konnten.

So war es auch bei unserem ersten Untersuchungsprojekt. Erst in einem späteren Projekt konnten die zunächst unbekanntesten Stoffe identifiziert werden, mit der die zusätzlichen östrogenen Aktivitäten erklärt werden konnten. Man spricht bei diesen Substanzen deshalb auch von so genannten „Pseudohormonen“.

Solche Stoffe sind beispielsweise Industriechemikalien, Weichmacher und Flammschutzmittel. In Anbetracht der großen Anzahl von Stoffen und Stoffgruppen, die mit unserer heutigen Veranstaltung in Verbindung gebracht werden können, haben wir uns bei der Planung des Kongresses entschlossen, uns auf den Bereich der Arzneimittel zu konzentrieren.

2. An den Untersuchungen beteiligte Institute

Der Schwerpunkt der Arbeiten lag zunächst bei der Erforschung und Entwicklung von Untersuchungsmethoden im Bereich der Arzneimittel und der sog. Spurenschadstoffe. Daran beteiligt waren die Universitäten Stuttgart, Freiburg, Konstanz und Tübingen, die Universitätsfrauenklinik in Ulm, die Fachhochschule Biberach und das DVGW-Technologiezentrum Wasser in Karlsruhe.

In den letzten drei Jahren wurden verstärkt technische Möglichkeiten zur Elimination der Stoffe bei der Abwasserreinigung untersucht. Die Untersuchungen erstreckten sich auf den gesamten Wasserbereich, nämlich Abwasser, Oberflächengewässer und Grundwasser, aber auch auf den Klärschlamm und den Boden.

Ich bedanke mich an dieser Stelle ausdrücklich bei den genannten Institutionen für die bisher erbrachten Leistungen.

3. Aufgabe der Gewässerschutzpolitik

Meine Damen und Herren,

werden Arzneimittel wie verschrieben eingenommen, gelangen Reste über die natürliche Ausscheidung zunächst ins Abwasser, sodann in die Gewässer. Außerdem liegt der Schluss nahe, dass „übrig gebliebene“ Arzneimittel häufig unsachgemäß über den Wasserweg, sprich über die Toilette, entsorgt werden. So gelangen z. B. Schmerzmittel, Antibiotika, Antiepileptika, Hormone aus der Human- und Tiermedizin, Röntgenkontrastmittel in den Abwasserstrom.

Während die klassischen Abwasserinhaltsstoffe, wie z. B. Stickstoff- und Phosphor toxisch eher unkritisch sind, können Arzneimittelwirkstoffe und hormonwirksame Substanzen bzw. Pseudohormone im Wasser bedenkliche, zum Teil noch unbekannte Auswirkungen auf Lebewesen, vor allem in der aquatischen Umwelt, haben.

Ich möchte dies anhand von vier Beispielen aufzeigen.

Erstes Beispiel:

Bei Untersuchungen an Gewässern, die stark mit Abwassereinleitungen belastet sind, ist bei Fischen oft eine Verweiblichung beobachtet worden.

Zweites Beispiel:

Es wurde von Missbildungen an den Geschlechtsorganen bei Schnecken berichtet. Diese Missbildungen könnten, und darin waren sich die Forscher ziemlich einig, in der Regel durch Umweltchemikalien bzw. Spurenschadstoffe ausgelöst werden, die von den Tieren aufgenommen wurden.

Die bei den Schnecken und auch Fischen gemachten Erfahrungen lassen sich zwar nicht direkt auf den Menschen übertragen, es gibt aber zahlreiche Parallelen im Hormonsystem zwischen Menschen und Tieren. So wirken bei Schnecken ebenfalls die Geschlechtshormone Östradiol und Testosteron.

Drittes Beispiel:

Auch der Rückgang der Spermiedichte bei Männern in Europa wird von einzelnen Forschern in Zusammenhang mit der Entwicklung der Spurenschadstoffe gebracht.

Viertes Beispiel:

Seit einigen Jahren sterben in Indien, Südeuropa und Afrika ungewöhnlich viele Geier. Kürzlich konnten Wissenschaftler, die zunächst einen Virus vermuteten, die wahre Ursache herausfinden. Die Tiere verendeten an Diclofenac, einem Schmerzmittel. Das Schmerzmittel wird von den Geiern beim Fraß von toten Haustieren aufgenommen, die zuvor mit diesem Medikament behandelt worden sind.

Meine Damen und Herren,

die Beispiele ließen sich leider beliebig fortsetzen. Was heißt das nun für die Umweltpolitik? Nun, die Befunde legen nahe, dass Arzneimittel und ihre Abbauprodukte nicht in Gewässern gehören. Die Untersuchungsergebnisse lassen jedoch befürchten, dass wir uns bereits mitten in einer negativen Entwicklung befinden. Es ist deshalb auch Aufgabe der Umweltpolitik, und hier im speziellen der Gewässerschutzpolitik, aktiv zu werden und die Problematik aufzugreifen.

Unsere Gewässerschutzpolitik ist auf lange Sicht angelegt. Es ist unser Ziel, die Entstehung von Umweltschäden zu verhindern. Wir wollen unvermeidbare Umweltbelastungen so weit wie möglich vermindern oder bereits eingetretene Umweltschäden, wo möglich, beseitigen oder ausgleichen. Unsere Strategie ist also der vorbeugende Umweltschutz, eine Ablösung der Reparaturmentalität durch Vorsorge gegen Umweltschäden. Diese Vorgehensweise wird an unseren Anstrengungen beim Ausstieg aus der landwirtschaftlichen Klärschlammverwertung exemplarisch deutlich. Klärschlamm ist eine Schadstoffsenske und wird daher oft auch als unbekannter „Chemikalienszoo“ bezeichnet. Nach unserer fachlichen Überzeugung birgt der Klärschlamm langfristig Risiken für Böden und somit für die Umwelt. Eine Studie unserer Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz belegt, dass sich Schadstoffe aus dem Klärschlamm in den Böden anreichern und auch nach mehreren Jahren noch nachweisen lassen. Genau deshalb empfehlen wir seit einiger Zeit allen Kläranlagenbetreibern in Baden-Württemberg eindringlich, den Klärschlamm thermisch zu entsorgen. Wir haben es geschafft, innerhalb von vier Jahren den Anteil der Verbrennung von 33 % auf jetzt fast 70 % zu steigern.

Meine Damen und Herren,

dies ist eine sehr beachtliche Leistung, für die ich den Kommunen sehr dankbar bin. Die Leistung ist auch deshalb so eindrucksvoll, weil sie ohne ordnungsrechtliche Zwänge allein auf freiwilliger Basis erfolgt ist. Dieses gute Resultat ist ganz nach meiner Einschätzung nicht zuletzt dem konstruktiven umweltpartnerschaftlichen Dialog zwischen dem Land und den Kommunen geschuldet, wie wir ihn seit vielen Jahren bei der Abwasserreinigung und beim Gewässerschutz praktizieren.

4. Vermeidungsmöglichkeiten

Was bedeutet nun der Ansatz des vorsorgenden Umweltschutzes für die heute diskutierte Problematik? Er macht es erforderlich,

- den Eintrag von Arzneimitteln in das Abwasser bei Herstellung, Anwendung und Entsorgung zu vermeiden bzw. zu minimieren.
- Das unvermeidbar belastete Abwasser muss auf den Sammelkläranlagen soweit technisch möglich und ökonomisch vertretbar gereinigt werden.

Die reine Lehre hat jedoch bei näherem Hinschauen ihre Grenzen.

5. Blickwinkel Abwasserreinigung

Die Strategie, Belastungen an der „Quelle“ zu vermeiden, also z. B. das Verbot von bestimmten Inhaltsstoffen bei Arzneimitteln, ist nur begrenzt umsetzbar, da zahlreiche Arzneimittel aus medizinischen Gründen unverzichtbar sind. Das entlässt die Pharmaindustrie nicht aus ihrer Verantwortung, bei der Neu- oder Ersatzentwicklung von Wirkstoffen verstärkt auf deren umweltverträgliche Eigenschaften Wert zu legen. Daneben muss sich jedoch auch das Verhalten der Anwender ändern. Das Umweltministerium weist im Rahmen seiner Öffentlichkeitsarbeit deshalb regelmäßig darauf hin, Arzneimittelreste nicht über die Toilette, sondern über den Hausmüll, der verbrannt wird, zu entsorgen. Ich hoffe sehr, dass wir durch diese Maßnahmen eine Entlastung des Abwassers erreichen können. Gleichwohl wird dadurch das Problem nicht zu lösen sein. In der Praxis bleibt daher als ergänzender Lösungsansatz nur die Strategie übrig, die Stoffe im Zuge der Abwasserreinigung auf den Kläranlagen zu eliminieren. Aufgrund der Ergebnisse der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten der letzten Jahre können wir uns jetzt über technische Lösungen unterhalten. Mit dem heutigen Kongress wollen wir deshalb

erstens: allgemein über das Thema informieren. Wir wollen sensibilisieren und eine Darstellung der möglichen Risiken geben und

zweitens: über den technischen Stand zur Elimination dieser Stoffe bei der Abwasserreinigung, den wir in Baden-Württemberg erreicht haben, berichten.

In Anbetracht der allgemein sehr langen Planungs- und Realisierungszeiträume von Maßnahmen bei der Abwasserreinigung, ist es nach meiner Auffassung wichtig und unverzichtbar, bereits frühzeitig über Verfahrenstechnologien nachzudenken, die bei der Abwasserreinigung schon heute für die Zukunft eingeplant werden können.

6. Schlussbemerkung und Dank

Meine Damen und Herren,

moderne Umweltpolitik hat die Aufgabe vorzusorgen. Zielsetzung des Landes ist es, die Umweltbelastung mit hormonellen und chemischen Substanzen im Sinne einer nachhaltigen Wasserwirtschaft zu reduzieren. Wenn es uns mit unserem Kongress gelingt, erste Schritte in diese Richtung zu gehen, dann wären wir bereits ein gutes Stück auf einem noch weiten Weg vorangekommen.

Ich wünsche der Veranstaltung einen guten Verlauf mit neuen Erkenntnissen und Impulsen für uns alle.

Eintragungspfade und festgestellte Stoffe in Wasser und Boden

Dr. Christa McArdell

*EAWAG: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs,
Zürich*



Ich freue mich sehr, Ihnen mit diesem ersten Vortrag eine generelle Einführung in diese Problematik geben zu können. Auf diesem Gebiet wurde – wie schon erwähnt worden ist – vor ca. 10 Jahren mit der Forschung begonnen und erste Veröffentlichungen sind im Jahr 1998/1999 erschienen. Schon vorher hat es einzelne Untersuchungen zu Arzneimitteln in der Umwelt gegeben, denen wurde aber weiter keine große Beachtung geschenkt. Dieses Bild zeigt die Relevanz des Themas – relevant nicht im Sinne was die Frau Dr. sagt – sondern wegen der Tatsache, dass es in der renommierten Zeitschrift Nature erschienen ist. Zu den Eintragungspfad: Humanpharmaka werden nach der Einnahme zu einem großen Teil wieder unverändert ausgeschieden. Das können bis zu 99 % sein. Nach der Ausscheidung gelangen sie ins Abwasser und zur Kläranlage. Nach der Abwasserreinigung gelangen sie ins Oberflächengewässer und durch die Infiltration können sie ins Grundwasser kommen. Je nachdem, wie dann das Grundwasser oder Oberflächengewässer aufbereitet wird, können sie auch ins Trinkwasser gelangen. Bei größeren Regenereignissen können die Rückstände auch die Kläranlage übergehen und direkt durch Überläufe ins Oberflächengewässer abgeschwemmt werden. Durch Leckagen in der Abwasserkanalisation können sie ins Grundwasser gelangen. Arzneimittel, die am Klärschlamm haften bleiben, gelangen durch die Ausbringung von Schlamm auf den Boden. Die illegale Entsorgung von restlichen Tabletten in die Toilette und damit ins Abwasser stellt wahrscheinlich ebenfalls einen nennenswerten Eintragungspfad dar. Die Entsorgung in den Hausmüll, wenn dieser verbrannt wird, ist weniger problematisch. Gelangt dieser aber in die Deponie, können die Substanzen durch Auswaschungen in den Boden oder ins Grundwasser gelangen. Arzneimittel werden nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch in der Veterinärmedizin eingesetzt. Diese gelangen durch die Ausscheidungen über die Gülle und den Dung auf den Boden und können dann über Abschwemmung ins Oberflächengewässer oder direkt durch Infiltration ins Grundwasser gelangen. Ein beachtlicher Teil wird auch in der Fischzucht gebraucht, wobei die Arzneimittel direkt ins Oberflächengewässer eingetragen werden.

Hier habe ich Ihnen die Arzneimittelgruppen aufgelistet, die im Humanbereich eingesetzt werden. Sie reichen von den entzündungshemmenden und fiebersenkenden Mitteln, Lipidsenkern, durchblutungsfördernden Mitteln, Antibiotika und Röntgenkontrastmittel bis hin zu den Hormonen. Von allen Gruppen, die verwendet werden, findet man Vertreter in der aquatischen Umwelt. Jetzt möchte ich anhand von Beispielen aus den einzelnen Gruppen zeigen, was konkret mit diesen Substanzen in der Umwelt passiert. Hier sehen Sie die Konzentrationsbereiche, in welchen die Antibiotika im Wasser vorkommen am Beispiel von drei wichtigen Vertretern der jeweiligen Antibiotikagruppen. Die höchsten Konzentrationen bis zu 100 Mikrogramm pro Liter findet man im Spitalabwasser, während die Konzentrationen im Rohzulauf der Kläranlage rund 10 mal kleiner sind. Dabei muss man beachten, dass nicht nur die Spitäler zu den Belastungen in den Kläranlagen beitragen, sondern dass der häusliche Gebrauch den viel größten Teil von ca. 80-90 % in den Kläranlagen ausmacht. In der Kläranlage erfahren die Arzneimittel eine gewisse Elimination, die wie hier am Beispiel des Ciprofloxacin einen beträchtlichen Teil ausmachen kann, aber auch nur minim sein kann wie für das Clarithromycin. Die Konzentrationen in den Oberflächengewässern sind rund 10-mal niedriger als diejenigen im Kläranlagenablauf, da eine Verdünnung stattfindet. Gewisse Substanzen wie das Sulfamethoxazol findet man auch im Grundwasser wieder. Hier ist zu erwähnen, dass auch ein Metabolit des Sulfamethoxazols, welcher hauptsächlich aus dem menschlichen Körper ausgeschieden wird, in die Messung und Auswertung mit aufgenommen wurde. Dieser Metabolit wird aber in der Kläranlage wieder zur ursprünglichen aktiven Substanz, zum Sulfamethoxazol, zurück gebildet. Für die korrekte Interpretation der Massenbilanzen ist es deshalb wichtig, diese Metaboliten mit zu erfassen. Zu den sauren und neutralen Pharmazeutika werden Vertreter der Antiepileptika, Blutfettsenker, Schmerzmittel und Psychopharmaka gezählt. Diese Bezeichnung rührt von den Stoffeigenschaften her, was dazu führt, dass die Substanzen gemeinsam in zwei Methoden analytisch erfasst werden können. Dies sind sehr wichtige Substanzen, die in großen Mengen eingesetzt werden, z. B. das Ibuprofen in Mengen von rund 340 Tonnen pro Jahr in Deutschland. Die Ausscheidung der Substanzen im Urin wurde ziemlich genau untersucht und kann aus der Literatur zusammengetragen werden. Aus den Verbrauchsmengen und den Ausscheidungsraten kann nun berechnet werden, welche Konzentrationen im Kläranlagenzulauf für eine bestimmte Kläranlage erwartet werden. Dafür muss man wissen, welche Abwassermengen anfallen und welche Anzahl Einwohner an der Kläranlage angeschlossen sind. Die vorhergesagten Konzentrationen (auf Englisch PEC für predicted environmental concentration) können mit den gemessenen Werten im Kläranlagenzulauf (MEC für measured environmental concentration) verglichen werden. Die Übereinstimmung ist ziemlich gut, das heißt es kann relativ gut abgeschätzt werden, welche Mengen an Arzneimitteln zur Kläranlage gelangen. Welche Konzentrationen dann im Oberflächengewässer auftreten, ist davon abhängig, was in

der Kläranlage passiert und welche Verdünnung das Abwasser erfährt. Hier sind die Konzentrationen in Deutschland im Vergleich zu der Schweiz aufgezeichnet. Das Carbamazepin, ein Antiepileptikum, weist die höchste Konzentration auf, obwohl es im Kläranlagenzulauf nicht in den höchsten Konzentrationen gefunden wurde. Diese Substanz erfährt in der Kläranlage, im Gegensatz zu den anderen Substanzen, sozusagen keine Elimination. Im Vergleich zu Deutschland findet man in der Schweiz immer etwas niedrigere Konzentrationen. Dies ist nicht auf einen kleineren Verbrauch pro Kopf in der Schweiz zurückzuführen, sondern auf eine größere Verdünnung. Zwei wichtige Gruppen der Arzneimittel stellen die Beta-Blocker und die Hormone dar. Beta-Blocker werden bei Herzkrankheiten eingesetzt. Für Atenolol, welches in den höchsten Mengen gebraucht wird, ist die Konzentration im Zulauf um einiges größer als im Ablauf der Kläranlage, das heißt es hat eine signifikante Elimination stattgefunden. Für die anderen Beta-Blocker sind die jeweiligen Konzentrationen ähnlich, d. h. es findet nur eine kleine Elimination statt. Das synthetische Hormon Ethinylestradiol wird als Wirkstoff der in der Pille eingesetzt. Daneben werden auch zwei natürlichen Hormone, das Estron und das Estradiol, im Abwasser gefunden. Die höchsten Konzentrationen im Kläranlagenzulauf findet man vom Estron, also von einem natürlichen und nicht vom synthetischen Hormon. Alle drei Hormone werden in der Kläranlage sehr gut eliminiert, so dass im Ablauf der Kläranlage meistens nur noch das Estron in sehr tiefer Konzentration zu finden ist. In den Oberflächengewässern liegen die Konzentrationen fast immer unter den Detektionslimiten. Die Röntgenkontrastmittel werden in hohen Dosen und Mengen eingesetzt und werden aufgrund ihrer geringen Eliminierbarkeit in der Kläranlage auch in entsprechend hohen Konzentrationen, im Mikrogramm pro Liter Bereich, in den Oberflächengewässern gefunden. Sehr hohe Konzentrationen von bis zu 100 Mikrogramm pro Liter findet man in einzelnen sehr kleinen Bächen wie dem Winkelbach, die einen sehr großen Anteil an Abwasser enthalten. Auch im Grundwasser treten die Verbindungen auf, wobei auch hier Abwassereinflüsse als Ursache der Belastung ausgemacht werden konnten. Was passiert jetzt eigentlich in der Kläranlage? Wir unterscheiden drei Prozesse, die zur Elimination der Stoffe in der Kläranlage beitragen können. Im Belebungsbecken können die Arzneimittel biologisch abgebaut werden. Für einige Substanzen findet man eine sehr gute Abbaubarkeit, wie z. B. für das Hormon Ethinylestradiol oder das Schmerzmittel Ibuprofen. Dann gibt es aber eine große Gruppe, die nur mittelmäßig abgebaut wird und solche, wie das Antiepileptikum Carbamazepin und die Antibiotika Clarithromycin und Trimethoprim, die keine oder nur eine sehr schlechte Abbaubarkeit aufweisen. Die Sorbtion an Klärschlamm ist ein weiterer möglicher Eliminationsprozess. Für die Arzneimittel findet man generell eine geringe Sorbtion, weil die Substanzen meist polar bzw. geladen und damit sehr gut wasserlöslich sind. Einzig die Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und der Tetrazykline weisen eine große Elimination in der Kläranlage aufgrund der Sorbtion auf. Durch die Austragung des

Klärschlamms können diese Substanzen aber auch in die Umwelt gelangen. Der dritte mögliche Prozess ist das Ausgasen mit der Belüftungsluft in der Kläranlage. Dieser ist jedoch für die Arzneimittel vernachlässigbar, da die wasserliebenden Substanzen eine geringe Flüchtigkeit aufweisen.

Nun zu den Resultaten einer Studie, die wir im Fluss Limmat, der dem Zürichsee entspringt, gemacht haben. Wir haben der Limmat oberhalb und unterhalb der Kläranlage Werdhölzli, welche das Abwasser der Stadt Zürich reinigt, sowie den Ablauf der Kläranlage selbst beprobt. Daneben haben wir zwei Pumpstationen im Infiltrationsgebiet der Limmat untersucht. Analysiert wurden die Sulfonamid- und Makrolid-Antibiotika sowie die wichtigsten Röntgenkontrastmittel. In der Grafik sind die Frachten in Gramm pro Tag angegeben, die sich in der Limmat vor dem Kläranlagenzulauf, im Ablauf der Kläranlage und weiter flussabwärts finden. Die Zahlen zeigen, dass sich das Wasser flussabwärts aus den Frachten an Arzneimitteln aus der Kläranlage plus derjenigen aus dem Fluss weiter flussabwärts zusammensetzen. Innerhalb des Flusses auf einer Strecke von 7 Kilometern geschieht keine Elimination. Nur für eine Substanz, das Antibiotikum Azithromycin, finden wir eine Elimination von rund 70%. Zwei der untersuchten Substanzen, das Antibiotikum Sulfatmethoxazo und das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoensäure finden wir auch im Grundwasser. Die Konzentrationen im Grundwasser sind nur wenig tiefer als diejenigen im Fluss. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass diese Substanzen über das Limmatfiltrat in die Grundwasserfassungen gelangten, ohne dass im grundwasserdurchströmten Sediment eine signifikante Elimination stattgefunden hat. Hier unten habe ich Arzneimittel aufgelistet, die im Grundwasser in Deutschland gefunden wurden, welche sich aber auch in anderen Ländern finden. Einzelne dieser sehr persistenten Substanzen findet man bis zu Konzentrationen von rund 1 Mikrogramm pro Liter.

Hier sind die Wirkstoffe aufgelistet, welche in der Tiermedizin eingesetzt werden. Eine wichtige Gruppe stellen die Antiparasitika dar, die einerseits äußerlich und andererseits die innerlich angewendet werden. Fett hervorgehoben sind die Substanzen, die im Oberflächengewässer oder im Boden gefunden werden. Dazu gehören die Wirkstoffe der äußerlich in Bädern angewendeten Antiparasitika, welche nach der Anwendung ins Abwasser oder in die Oberflächengewässer eingetragen werden können. Die Rückstände von Antibiotika werden in großen Mengen auch in der Tiermedizin angewendet. Die Rückstände von Antibiotika in der Gülle stellen wahrscheinlich den größten Eintrag von den Tierarzneimitteln in die Umwelt dar. Antifungizide und Hormone wurden bis heute keine in der Umwelt gefunden, wohl aber Wirkstoffe, die in Aquakulturen eingesetzt werden, wobei deren Eintrag direkt in die Gewässer stattfindet. Hier sind Konzentrationen von Antibiotika dargestellt, wie sie im Maximum in Schweinegülle vorkommen. Man findet sind Tetracycline, Sulfonamide und Enrofloxacin, ein Fluorinquinolon,

in Konzentrationen im Milligramm pro Kilogramm Bereich. Durch die Austragung der Gülle auf die Felder gelangen die Antibiotika in den Boden und werden dort in Konzentrationen im Mikrogramm pro Kilogramm Bereich gefunden. Es handelt sich dabei also um Stoffe, die eine starke Sorption aufweisen. Im Vergleich zu den Humanarzneimitteln wurden die Einträge von Tierarzneimitteln in die Umwelt bislang nur wenig untersucht. Ich möchte an einem Beispiel aufzeigen, wie diese Antibiotika in die Umwelt gelangen. Deren Stofftransport kann man mit dem Eintrag von Agrochemikalien vergleichen. Einerseits sind die Stoffeigenschaften für die Persistenz im Boden und für die Verteilung zwischen Bodenmatrix und Porenwasser von Bedeutung. Einen wichtigen Einfluss hat der Regen: Wann kommt der Regen im Bezug auf die Austragung der Gülle auf das Feld? Wie lange und wie stark regnet es? Die Feldeigenschaften sind ebenfalls sehr wichtig. Wie liegt das Feld zum Gewässer? Was sind die Bodeneigenschaften? Hat es Drainagen? Wie steil ist das Gelände? Im Unterschied zu den Agrochemikalien gelangen die Antibiotika nicht in gelöster Form sondern in die Gülle inkorporiert auf das Feld. Dadurch wird der Boden abgedichtet und der oberflächliche Abfluss in die Oberflächengewässer erhöht. Ein weiterer Unterschied ist, dass die Stoffe mit der Gülle typischerweise aufs Grasland gelangen. In einer Feldstudie wurde eine Schweinegülle, welche das Sulfonamide Sulfamethazin enthielt, auf ein Feld aufgetragen. Die Balken zeigen die Mengen an Wirkstoffen in der applizierten Gülle. Nach der Ausbringung erfolgte rund 50 Tage später eine zweite Applikation. Im Boden wurde zu Beginn ein schneller Rückgang der Konzentration an Sulfamethazin beobachtet, danach verlangsamt sich dieser jedoch. Sogar nach drei Monaten nach der Güllung werden noch ungefähr 15 % der ausgebrachten Menge im Boden nachgewiesen. Die Konzentrationen im Porenwasser sind um einiges kleiner als im Boden und gehen nach der Applikation sehr rasch zurück. Die unterschiedlichen Witterungsbedingungen nah den beiden Applikationen führten zu unterschiedlichen Konzentrationen an Sulfamethazin im Gewässer. Wie in den Abflussdaten ersichtlich, hat es nach der ersten Applikation kaum geregnet. In der Nacht nach der zweiten Applikation gab es jedoch ein großes Gewitter und auch später folgten zum Teil heftige Niederschläge. Demzufolge fanden sich nur geringe Konzentrationen an Sulfamethazin im Gewässer nach der ersten Applikation, jedoch viel höhere Konzentrationen über einen längeren Zeitraum nach der zweiten Applikation. Die kumulierten Frachten zeigen diesen Unterschied deutlich: unter trockenen Bedingungen beträgt der Anteil der ins Oberflächengewässer abgeschwemmten Antibiotika 0,04 % unter den feuchten Bedingungen jedoch 0,6 %.

Dann komme ich zur Zusammenfassung. Ich habe gezeigt, dass sich Vertreter aus allen Humanarzneimittel-Gruppen in der aquatischen Umwelt finden. Die Elimination in der Kläranlage ist unvollständig. Durch die Klärschlammausbringung können sorbierende Substanzen

in den Boden gelangen. Einzelne Arzneimittel findet man bis ins Grundwasser. Veterinärarzneimittel findet man im Boden, aber auch in Oberflächengewässern.

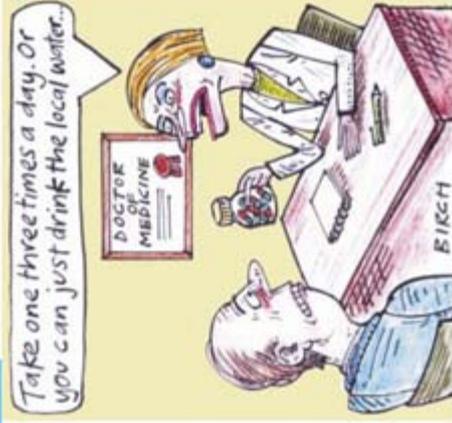
Dann möchte ich mich bei Dani Dietrich bedanken und auch beim Umweltministerium Baden-Württemberg, hier diesen Vortrag halten zu können. Ich möchte mich bedanken bei den Geldgebern und bei den Mitarbeitern die mir bei vielen Projekten geholfen haben. Und Ihnen danke ich für Ihre Aufmerksamkeit.

Eintragspfade von Arzneimitteln und Vorkommen in Wasser und Boden

Christa S. McArdell
mcardell@eawag.ch

- Alfredo C. Alder, Walter Giger, Eva Golet, Anke Göbel, Edi Hohn, Marc Huber, Adriano Joss, Eivira Keller, Eva Molnar, Philipp Rächle, Hansruedi Siegrist, Krispin Stoob, Marc Suter, Urs von Gunten

Eawag, Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs

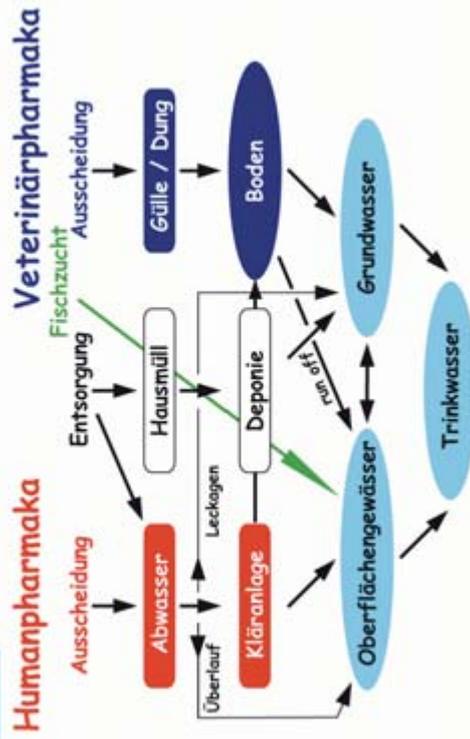


Nature, Vol. 424,
3 July 2003, p. 5

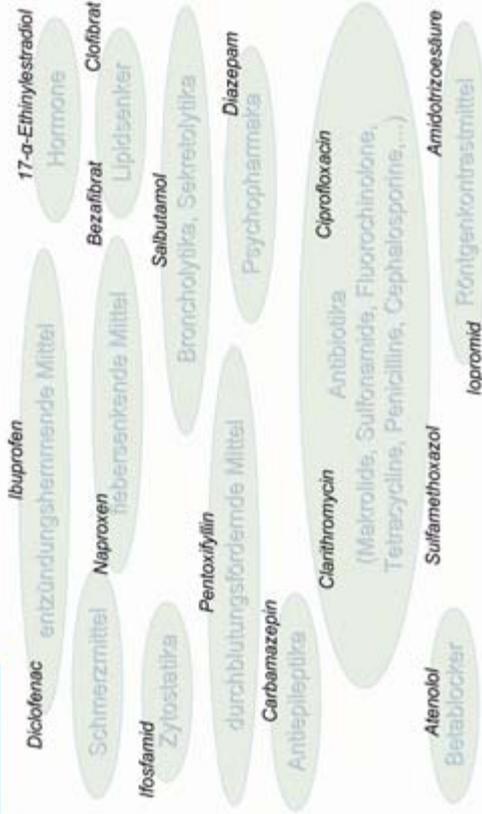
McArdell

Eawag, Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs

Eintragspfade



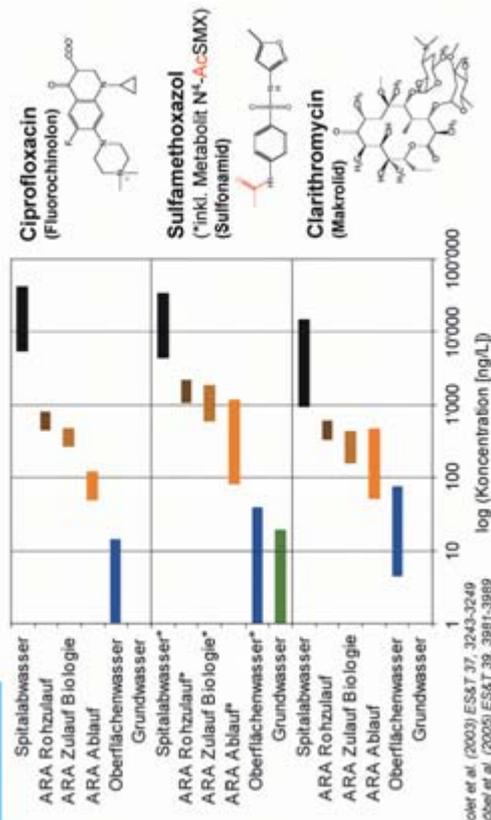
Arzneimittelgruppen im Humanbereich



McArdell

Eawag, Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs

Antibiotika: Vorkommen im Wasser



Gohler et al. (2003) ES&T 37, 3243-3249
Göbel et al. (2005) ES&T 39, 3981-3989

McAnillé

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

Saure und Neutrale Pharmazeutika: Verbrauch und Vorkommen in ARA

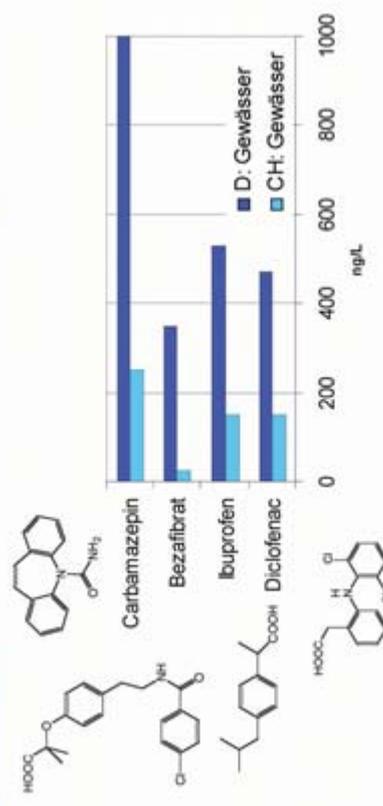
Pharmazeutikum	Verbrauch (2001) ^{a)} kg Jahr ⁻¹	Ausscheidung im Urin unverändert	PEC ARA Zulauf ng L ⁻¹	MEC ARA Zulauf ^{b)} ng L ⁻¹
Carbamazepin (Antiepileptikum)	87'605	30%	3'400	2'200
Bezafibrat (Lipidsenker)	33'475	95%	4'100	3'000-5'600
Ibuprofen (Schmerzmittel)	344'885	10%	6'700	4'300-4'400
Diclofenac (Schmerzmittel)	85'800	20%	2'200	1'800-1'900
Diazepam (Psychopharmaka)	1'107	10%	14	-

a) BLAC (2003) blak-uis.server.de/service/2146/P-2c.pdf
b) Ternes (2000) *Habilitation*

McAnillé

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

Saure und Neutrale Pharmazeutika: Vorkommen in Oberflächengewässer



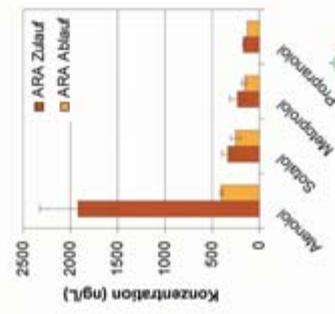
BLAC (2003) blak-uis.server.de/service/2146/P-2c.pdf
Ternes (2000) *Habilitation*
Ollers et al. (2000) *J Chrom A* 911, 225-234
Buser et al. (1998/1999) *ES&T* 32, 3449-3456 / 33, 2529-2535

McAnillé

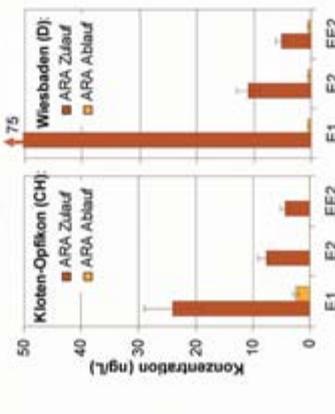
Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

Beta-Blocker und Hormone

Beta-Blocker:
Anwendung bei Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen



Hormone:
"Pille": 17 α -Ethinylestradiol (EE2)
natürliche: Estron (E1), 17 β -Estradiol (E2)



ERA^{Pharm}
www.era-pharm.org

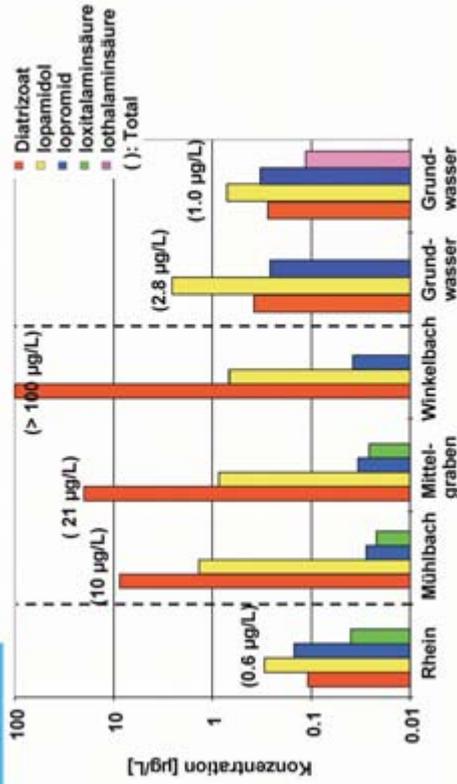
Alder, Riehle (2005), *Eawag*

Joss et al. (2004) *ES&T* 38, 3047-3055

McAnillé

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

Röntgenkontrastmittel in Gewässern



McArdell
 Ternes & Hirsch (2000). *Environ. Sci. Technol.* 34, 2741-2748
 Eawag: Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs 9

Eliminationsprozesse in Kläranlage

- Biologischer Abbau im Belebtschlamm
- gute Abbaubarkeit in konventioneller Kläranlage:
 Bezafibrat (> 95%), Ibuprofen (> 90%), Ethinylestradiol (> 90%)
- mittelmässige Abbaubarkeit:
 Sulfamethoxazol (50-75%), Atenolol (70%), Diclofenac (15-40%), Iopromid (30-90%), Roxithromycin (0-60%), Sotalol (30%)
- keine bzw. schlechte Abbaubarkeit:
 Clarithromycin, Trimethoprim, Carbamazepin, Diazepam
- Sorption an Klärschlamm
 Ciprofloxacin & Norfloxacin (70-80%) → Ausbringung ins Feld
- (Ausgasen mit der Belüftungsluft)

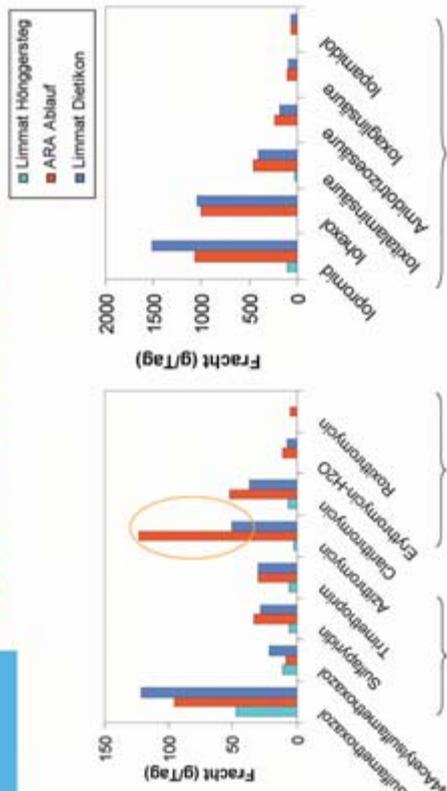
 poseidon.bafg.de
 Joss et al. (2005) *Wat. Res.* 39, 3139-3152, Ternes et al. (2004) *ES&T* 38, 393A-399A
 Goller et al. (2003) *ES&T* 37, 3243-3249, Ternes et al. (2004) *Wat. Res.* 38, 4075-4084
 McArdell
 Eawag: Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs 10

Untersuchungen im Limmattal



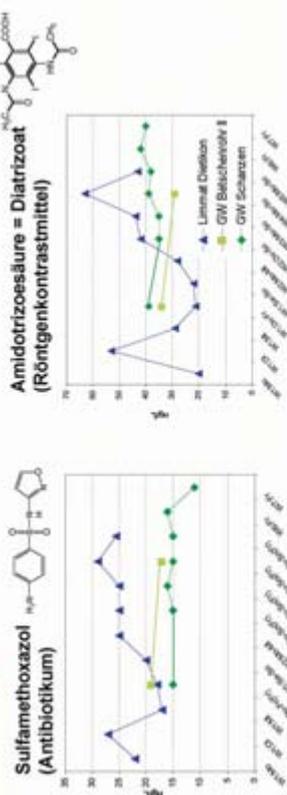
Zusammenarbeit: AWEL Amt für Abfall, Wasser, Energie und Luft Abteilung Gewässerschutz
 KANTONALES LABOR ZÜRICH jöckli
 Eawag: Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs 11

Org. Schadstoffe im Limmattal



Blum et al. (2005) *www.bd.zh.ch_Medienforum "Mikroverunreinigungen"*
 McArdell
 Eawag: Das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs 12

eawag
Org. Schadstoffe im Grundwasser



Bäum et al. (2005) www.bd.zh.ch, Medientforum "Mikroverunreinigungen"

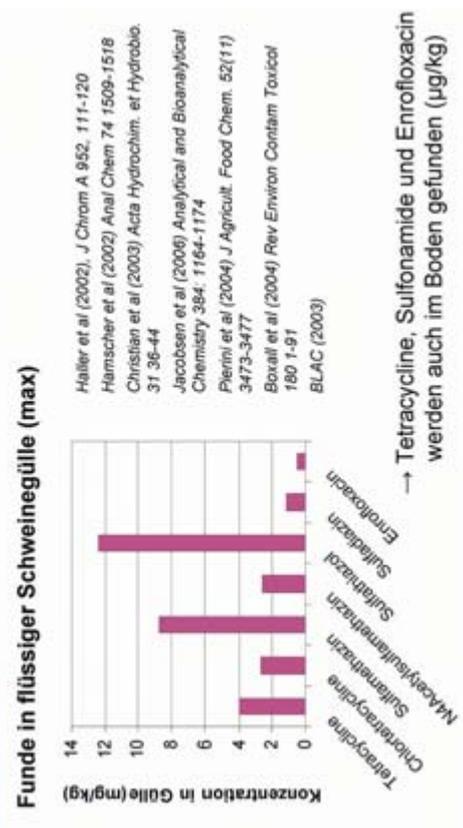
Arzneimittel im Grundwasser in Deutschland (max. gefundene Werte):
 Clofrimsäure (1.9 µg/L), Carbamazepin (1.1 µg/L), Diatrizoat (1.4 µg/L), Iopamidol (0.3 µg/L), Sulfamethoxazol (0.8 µg/L), Diclofenac (0.6 µg/L), Sotalol (0.56 µg/L), Dehydro-Erythromycin (bis 0.05 µg/L), Phenazon (0.025 µg/L)

Sacher et al. (2001) J Chrom A 938 199, BLAC (2003), Heberer et al. (2004) GWMR 24 70, Ternes and Hirsch (2000) ES&T 34 2741

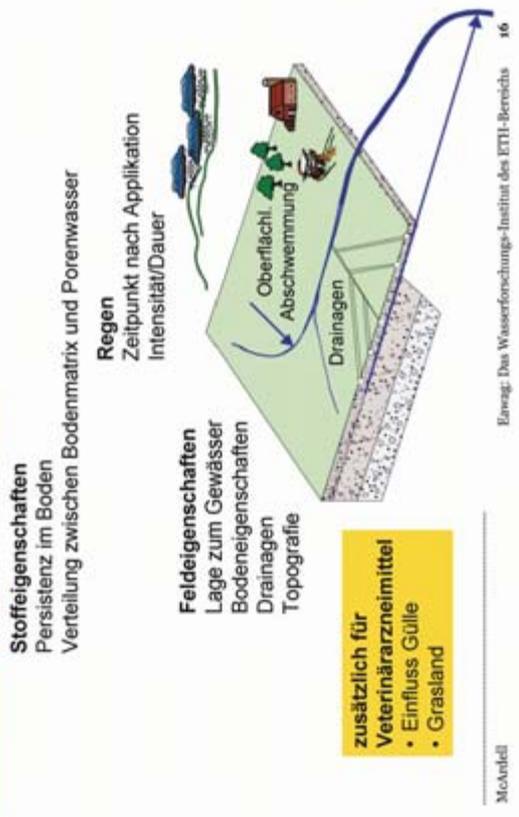
eawag
Wirkstoffe in Tierarzneimitteln

- Ectoparasitika: äusserlich angewendete Antiparasitika: **Diazinon**, Pyrethroid, **Propetamphos**, **Ivermectin**
 - Endoparasitika: innerlich angewendete Antiparasitika: Pyrimidines, Benzimidazoles, Nitroxylyl
 - Antibiotika (therapeutisch/prophylaktisch, Leistungsförderer): Tetracycline (**Tetracyclin**, **Chlortetracyclin**), Sulfonamide (**Sulfadiazin**, **Sulfamethazin**), Beta-Laktame, **Trimethoprim**, **Chinolone (Enrofloxacin)**, Makrolide (**Tylosin**)
 - Antifungizide: Chlorhexidin, Miconazol, Griseofulvin
 - Hormone: Altrenogest, Progesteron
- Aquakulturen: Emamectinbenzoat, Oxolinsäure, Oxytetracyclin, Ivermectin**

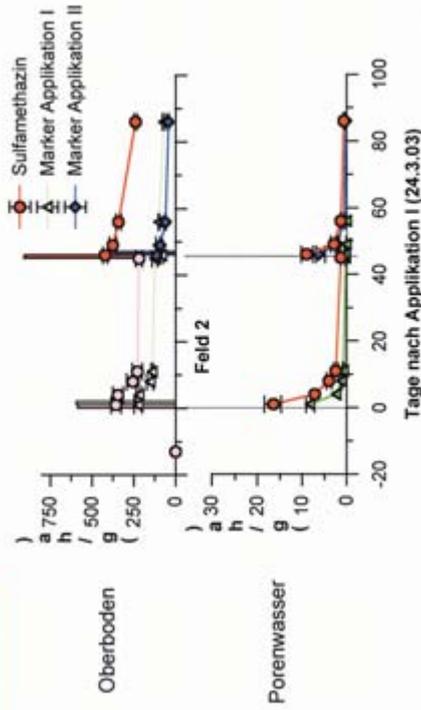
eawag
Rückstände von Antibiotika in Gülle



eawag
Stofftransport in Landwirtschaft: Vergleich zu Agrochemikalien



Feldstudie: Sulfonamide nach Gülleauftrag



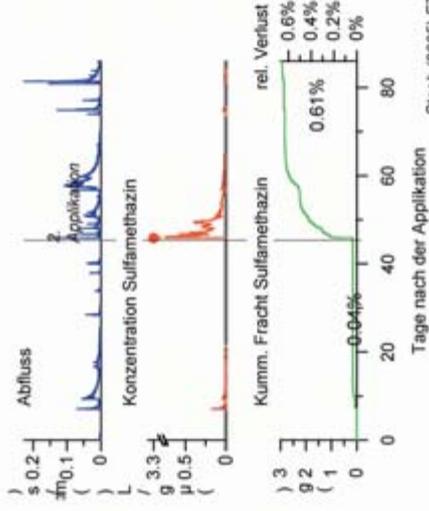
➤ zu Beginn schnelles Verschwinden, Persistenz im Boden

McAnelli

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

17

Feldstudie: Einfluss des Regens



➤ Eintrag ins Oberflächengewässer abhängig von Weiterbedingungen

McAnelli

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

18

Zusammenfassung

- Vertreter aus allen Human-Arzneimittelgruppen werden in der aquatischen Umwelt gefunden
- Elimination in der Kläranlage ist unvollständig
- Durch Klärschlammausbringung können sorbierende Substanzen (Fluorchinolone) in den Boden gelangen
- Einzelne Arzneimittel findet man auch im Grundwasser
- Veterinärarzneimittel findet man im Boden und in Oberflächengewässern

McAnelli

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

19

Dank

- D. Dietrich und Umweltministerium Baden-Württemberg
- EU-Projekt POSEIDON (Contract n° EVK1-CT-2000-00047), poseidon.bafg.de
- Schweiz. Nationalfond: NFP 49 (Antibiotikaresistenz), www.nrp49.ch/pages
- Bayer AG (Deutschland)
- BUWAL und AWEL
- Kantone AG, BE, BL, LU, SG, SH, SZ, TG, TI, ZH
- Bayer AG (Deutschland), Abbott GmbH (Wiesbaden) und Pfizer AG (Zürich) für das Bereitstellen von Referenzmaterial
- Betreiber der Kläranlagen und involvierte Landwirte
- Mitarbeiter der Eawag

McAnelli

Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs

20

Bedeutung von Kliniken als Quellen des Eintrags in die Umwelt

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Kümmerer

Universität Freiburg



Ich werde im zweiten Teil auch – was schon von der Frau Ministerin angesprochen wurde – etwas aus der Sicht der Kliniken und aus längerfristiger Sicht zu Vermeidungsmöglichkeiten sagen. Allerdings nichts zu technischen Optionen, denn da werden wir in anderen Vorträgen noch jede Menge hören. Wenn man über Arzneimittel in der Umwelt spricht – Humanarzneimittel in der Regel – denkt man natürlich sofort an die Kliniken. Und es gab auch in der Vergangenheit immer wieder Diskussionen: Bei den Kliniken muss man doch zuerst ansetzen. Ich will Ihnen im Folgenden ein paar Daten dazu zeigen, ob so etwas Sinn macht und wie man die Kliniken einbeziehen kann und muss. Emissionen aus medizinischen Einrichtungen – denn es geht letztlich nicht nur um Kliniken, denken Sie auch an Altersheime beispielsweise – haben natürlich erstmal häusliches Abwasser. Es wird gegessen und gespült, es wird geduscht. Manchmal gibt es auch noch eine Wäscherei. Insofern unterscheidet sich Klinikabwasser häufig gar nicht so sehr von kommunalem Abwasser – das gilt auch unter hygienischen Aspekten. Wir finden natürlich auch Arzneimittel, Diagnostika, Desinfektionsmittel. Ähnlich wie im häuslichen Abwasser, allerdings natürlich bei Kliniken in höherer Konzentration. Ich bitte zu beachten, dass man zwischen Konzentration, also wie viel Stoff ist beispielsweise in einem Liter Wasser enthalten und der absoluten Menge unterscheiden muss. Wenn ich eine hohe Konzentration habe und eine geringe absolute Menge, dann ist die Gesamtstoffmenge in Kilogramm vielleicht gar nicht so viel, obwohl die Konzentration hoch ist. Bei anderen Quellen wie kommunalem Abwasser insgesamt, sind natürlich ganz andere Abwasserströme, Abwasservolumina im Spiel. Da können niedrigere Konzentrationen insgesamt zu sehr viel höheren Stoffmengen, die in die Umwelt gelangen, führen.

Ein paar Beispiele: Antibiotikaemissionen aus Kliniken ins Abwasser. Hier haben wir Bilanzierungen durchgeführt im Vergleich zu dem, was Sie bekommen, wenn Sie zum Arzt gehen. Sie gehen zu Ihrem Hausarzt, der verschreibt Ihnen was, Sie nehmen es ein und scheiden es zu Hause aus. Und Sie sehen, da gibt es Unterschiede. Einerseits je nach Wirkstoffgruppen. In aller Regel kommt der Großteil aus ärztlichen Praxen. Es gibt nur ein paar wenige Beispiele, hier die Aminoglykoside, die Glykopeptide, wo die Krankenhäuser die alleinigen Emitenten sind.

Das hängt damit zusammen, dass man diese Antibiotika nicht oral – also direkt – einnehmen kann, sondern man muss sie intravenös geben. Da hängen Sie am Tropf, dazu müssen Sie in die Klinik. Und dann hängt es noch mit dem Erregerspektrum zusammen. Wenn jemand mit einer Infektion in die Klinik kommt oder auch nach einer Organtransplantation entsprechend behandelt wird, dann sind zum Teil sehr spezielle Erreger zu bekämpfen. Und auch das führt dazu, dass ganz bestimmte Antibiotika eingesetzt werden, die sonst nicht eingesetzt werden. Aber Sie sehen auch, es waren in Deutschland im Humanbereich 411 Tonnen, die verwendet wurden. Und 400 Tonnen ist schon eine ganze Menge Chemikalien. Das sind 10 schwere große LKWs. Davon gelangen etwa, wenn man die Ausscheidungsraten – Frau McArdell hat es schon angesprochen – berücksichtigt, etwa 3/4 bis 2/3 in die Umwelt, wenn man es über alle Stoffklassen nimmt und das gewichtet, also auch in die aquatische Umwelt eingetragen werden, zunächst mal ins Abwasser. Kliniken, wenn man das aufsummiert, stellen etwa wiederum von dieser Stoffmenge, die eingetragen wird, 1/3 dar. Allerdings sind Kliniken natürlich im Vergleich zu dem, was Haushalte sind, so genannte Punktquellen. Deshalb könnte es reizvoll sein, da eventuell doch anzusetzen. Zytostatikaverbrauch – anderes Beispiel. Da ist es noch extremer, weil der Trend zur Krebsbehandlung – und dafür werden die Zytostatika genommen – bei manchen Stoffen, bei manchen Krebsarten sehr stark dahin geht, eine ambulante Behandlung zu machen. Das heißt, die Patienten kommen einen Tag oder zwei in die Klinik und nehmen die Zytostatika ein. Zytostatika haben eine relativ – in aller Regel – lange Halbwertszeit im Körper. Das heißt, es dauert 3, 4, 5 oder 6 Tage, bis die Hälfte ausgeschieden ist. Das heißt, dann sind die Patienten schon wieder zu Hause. Und speziell bei dieser Wirkstoffgruppe kommt noch hinzu, dass sie auch andere Anwendungsbereiche hat: Derselbe Wirkstoff aber nicht sozusagen das Etikett Zytostatikum drauf, sondern beispielsweise als ein Beispiel Warzenbehandlung. Eine andere Beispielgruppe: platinhaltige Zytostatika, Cisplatin, Carboplatin und weitere. Wenn man das bilanziert, und das ist gar nicht so einfach – wir haben mit vielen Kliniken zusammen gearbeitet, Verbrauchsdaten erhoben, Wirkstoffgehalt ausgerechnet – dann stellen wir, auf Platin bezogen, fest, dass aus Kliniken etwa 21 Kilogramm pro Jahr ins Abwasser gelangen. Andere Platinquellen: eine ganz wichtige ist der Verkehr. Die Abgaskatalysatoren enthalten Platin und da gelangt immer was in die Umwelt, setzt sich als Staub ab und wenn man dann Messungen heranzieht z. B. von Straßenabläufen, dann kann man bilanzieren, dass das im Vergleich zu Kliniken etwa das 10-fache ist. Und, es gibt auch weitere Quellen, in der Industrie beispielsweise Ammoniakoxidation, ein ganz wichtiges Verfahren zur Düngerherstellung. Wir wissen aber wenig, was da passiert. Auch in der Elektronikindustrie ist Platin ein ganz wichtiges Element beispielsweise im Handy. Also auch hier stellen wir fest, die Krankenhäuser sind das geringere Problem, wobei man bei den Kliniken sehr schön ansetzen könnte. Allerdings muss man sich auch überlegen, ob das den

Aufwand rechtfertigt. Und es gibt natürlich für Kliniken Kostenprobleme. Denken Sie aber auch an Raum und Platz, um beispielsweise getrennte Toiletten einzubauen und vor allen Dingen, Sie müssen die Patienten da behalten. Röntgenkontrastmittel sind die Stoffe, die sehr schnell ausgeschieden werden. Sie haben eine Halbwertszeit von 2 Stunden. Das heißt, wenn der Patient 2 Stunden nach der Einnahme aufs WC geht, wird er 50 % der Stoffmenge mit dem Urin ausscheiden. Das heißt, allein um in der Klinik 50 % zu erfassen, müssen Sie die Patienten 2 Stunden dort behalten. Wollen Sie 75 % erfassen, sind es schon 4 Stunden. Und, was machen Sie dann? Sie müssen das natürlich sammeln und aufheben und wir alle wissen, in Urin ist sehr viel Organik, das heißt auch viel Mikrobiologie. Fängt es nicht irgendwann an, mal unangenehm zu riechen? Also da gibt es logistische Herausforderungen. Ein anderes Beispiel ist eine Studie, die wir gerade mit der Badenova AG, einem Trinkwasserversorger, machen. Stoffe, die bisher kaum betrachtet wurden, stehen hier im Mittelpunkt. Und Sie sehen, auch hier kann man relativ schnell darüber weggehen. Das was Sie zu Hause einnehmen, wenn Sie zum Arzt gehen und sagen: Ich brauche dringend was. Das ist das dominierende. Auch ein wichtiger Bereich, wo man sofort an Kliniken denkt, sind Desinfektionsmittel. Hier am Beispiel der quarantären Wohnungsverbindungen, eine ganz wichtige Gruppe. Daten aus Europa: 28.000 Tonnen, auch in Deutschland 12.000 Tonnen, also interessanterweise etwas weniger als die Hälfte als in Großbritannien, obwohl die Einwohnerzahl sich nicht so stark unterscheidet. Wenn wir dann die Krankenhäuser angucken, stellen wir fest, es ist verschwindend gering. Hier wird ein Großteil eingesetzt, beispielsweise in der Lebensmittelindustrie und in der leimverarbeitenden Industrie. Also man muss immer auch das Gesamtbild an Quellen sehen. Röntgenkontrastmittel wurden schon angesprochen, da haben wir auch Bilanzierungen gemacht, zusammen mit einem Hersteller. In Krankenhäusern wird einiges eingesetzt und zu unserer eigenen Überraschung haben wir festgestellt, dass durch die niedergelassenen Ärzte häufig sehr viel mehr oder mindestens genau so viel eingesetzt wird, insbesondere wenn keine große Klinik in der Nähe ist. In einer Stadt mit beispielsweise 30.000 Einwohnern kann es sogar häufig so sein, dass wenn dort eine gut gehende radiologische Praxis existiert, ein einzelner niedergelassener Arzt bis zur Hälfte oder mehr im Jahr im Vergleich zu einer Klinik an Röntgenkontrastmitteln einträgt. Aber das kann lokal, regional unterschiedlich sein. Also auch hier wieder, es gibt leider keine einfache Lösung, sondern man muss dann im konkreten Fall hinschauen. Kernspintomographie ist zunehmend auf dem Vormarsch. Hauptinhaltsstoff der interessant ist, ist das Gadolinium. Auch hier sehen Sie, die Kliniken bundesweit etwa 480 Kilogramm, die niedergelassenen radiologischen Praxen mehr. Ich komme nun zum Risikomanagement. Da gibt es im Prinzip drei Ansatzpunkte, den technischen, den verhaltensbezogenen und den stoffbezogenen. Zum technischen werden wir heute noch sehr viel hören. Beim verhaltensbezogenen, da denke ich, sind die Kliniken gefragt, deshalb werde ich da was

dazu sagen. Aber, das sei hier mitgesagt, jeder von uns ist Teil davon. Wenn Sie zum Arzt gehen und sagen: Herr Doktor, ich habe eine Erkältung, ich brauche dringend ein Antibiotikum und wenn Sie es mir nicht verschreiben, dann gehe ich zum anderen. Dann ist das das falsche Verhalten. Zumal Antibiotika häufig bei Erkältungen und auch bei Bronchitis gar nicht helfen, weil sie viral bedingt sind und nicht bakteriell und Antibiotika nur gegen Bakterien wirken. Also hier braucht es, glaube ich, noch Aufklärung, übrigens auch unter der Ärzteschaft, nicht nur unter der Patientenschaft. Wie sieht es beim Verbrauch aus? Hier Daten aus den USA. Wir sind bei uns in der Klinik auch für die Infektiologie zuständig, wir können diese Daten in etwa bestätigen. In der Klinik, aber insbesondere in der ambulanten Versorgung ist einiges an Einsparpotential drin. Eines der Beispiele habe ich gerade genannt und warum das so ist. Häufig auch seitens der Ärzte wegen Haftung und ähnlicher Dinge: Wir geben mal profilaktisch. Wobei profilaktisch in dem Fall auch bedeuten kann, dass man die Situation schwieriger macht, Stichwort Resistenz. Über die Resistenzfrage kann man übrigens auch die Ärzte sehr gut in die Diskussion reinbringen, weniger bei der Umweltfrage. Das verstehe ich auch, die haben ein anderes Ausbildungsziel. Das muss man einfach anerkennen, das ist auch kein Problem, aber über die Resistenzfrage können wir sie in die Diskussion mit reinholen, und das müssen wir auch. In der Landwirtschaft gilt ebenfalls eine große Vermeidungsmöglichkeit, wobei das ein bisschen weniger wurde, weil seit 2006 in der EU Wachstumsförderer vollständig verboten sind. Aber da wird auch in Folge dieses Verbots zwischenzeitlich vieles als Prophylaxe gegeben. Die Abnahme des Verbrauchs in der Landwirtschaft ist leider nicht so groß, wie man das durch dieses Verbot erwarten könnte. Es gibt auch regionale Unterschiede. Wir haben im Südbadischen eine Kleinstadt bilanziert: bundesweit pro Kopf und Jahr etwa 5 Gramm Antibiotikumverbrauch, in der städtischen Kleinstadt etwa 2,6 Gramm. Gut, wenn man jetzt sagt, die gehen aber auch in die Klinik und verbrauchen da was. Dann sind es immer noch nur 3,8 Gramm. Also wir haben 1/5 allein schon deshalb Reduktionspotential. Ich glaube nicht, dass wir in Südbaden andere Bakterien haben als in Hamburg oder in Berlin, die krank machen. Ausbildung: ein ganz wichtiger Punkt. Wir haben das bei uns in Freiburg deshalb auch in die Ausbildung der Mediziner und Pharmazeuten schon mit eingebunden, und es gilt auch für Patienteninformationen. Sie können nur eine Verhaltensänderung erwarten von Menschen, wenn sie entsprechend informiert sind. Ein ganz wichtiger Punkt, zwar ein weicher Faktor im Gegensatz zu technischen Ansätzen, aber ich denke, dass wir auch solche Ansätze brauchen, weil wir ja gesehen haben, dass keiner der Ansätze eine 100%-ige Lösung des Problems bringt.

Zum stofflichen Ansatz: Können wir Stoffe überhaupt umweltverträglich machen? Wir sind hier beim Umweltministerium, ich erinnere daran, dieser Stoff hat unter anderem dazu geführt, eines der ersten Umweltgesetze, Tetrapropylensulfonat, eines der ersten wichtigen und breit

angewendeten Waschmittelinhaltsstoffe ist schwer biologisch abbaubar. Frau Kleinert, Sie haben es schon angedeutet, die Älteren kennen so was vielleicht noch, Schaum auf dem Fluss, noch mehr Schaum in der Kläranlage. Und, was ist passiert? Die Industrie hat schnell reagiert, es gab 1962 das Waschmittelgesetz und schon vorher wurde dieser Stoff, das LAS, Lineares Alkylbenzolsulfonat eingeführt, die Kette hier verzweigt, hier linear. Auf einmal wird es gut abbaubar. Und obwohl dieser Stoff für die Bakterien giftiger ist, als TPS für Organismen in der Umwelt, haben wir heutzutage ohne Probleme diesen Stoff in jedem Waschmittel. Diese Chemikalie wird weltweit im 500.000 Tonnen Maßstab eingesetzt ohne größere Probleme. Ein sehr schönes historisches Beispiel, das vielleicht ein bisschen unseren Blick drauf lenken kann: Normalerweise denken wir, entweder es nützt, hilft und wirkt, oder es ist nicht stabil. Anscheinend ist die Welt auch da ein bisschen komplizierter. Gilt das auch für Arzneimittel? Hier ein Beispiel, auf das wir mehr oder weniger zufällig gekommen sind und dann mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, dem Herrn Wießler, bearbeitet haben. Ifosfermid, ein klassisches Zytostatikum, auch ein ganz wichtiger Wirkstoff, biologisch nicht abbaubar. Aus ganz anderen Gründen, nämlich wegen verbesserter Resorption im Darm und damit weniger Nebenwirkung haben die Heidelberger das modifiziert und wir haben dann festgestellt, dieser Stoff ist sehr gut abbaubar und zwar nicht nur wegen des Zuckers, der übrigens aus nachwachsenden Rohstoffen kommt, bzw. Abfällen der Zuckerfabrik, nicht nur deshalb, sondern insgesamt. Auch dieser Teil, der der Wirkteil ist. Es ist auch insofern ein sehr schönes Beispiel: Neue Stoffe werden sich nicht durchsetzen, weil sie umweltfreundlicher sind, sondern weil sie bessere Anwendungseigenschaften haben. Und da muss die Umweltverträglichkeit integriert werden. Deshalb habe ich dieses Beispiel genommen und man kann das auch sehr viel systematischer machen. Da haben wir jetzt im Rahmen eines Projekts für die Deutsche Bundesstiftung Umwelt angefangen, dass wir Strukturen systematisch variieren und die nicht alle synthetisieren, sondern erstmal mit Computermethoden beurteilen, welche Teile des Moleküls sind denn wichtig für die Abbaubarkeit und noch entscheidender, welche Teile sind denn wichtig für die Anwendung. Dieses Konzept nennen wir benign by design. Das heißt, dass wir auch das, was die Pharmaindustrie erfreulicherweise schon lang bei der Wirkseite macht, nämlich eine Optimierung von Leitstrukturen, auch hinsichtlich den Umweltaspekten machen. Und dann heißt Funktionalität eines Moleküls eben nicht nur Wirkung als Arzneimittel, sondern auch leichte Abbaubarkeit in der Umwelt.

Ich fasse zusammen: Wir haben festgestellt, dass zwar die Wirkstoffkonzentrationen im Abwasser von Krankenhäusern relativ hoch sind, aber wenn man sich dann die Frachten anguckt, d. h. die absoluten Stoffmengen, wo wird am meisten verbraucht, dann sind es nicht die Krankenhäuser. Und Ansatzpunkt bei den Krankenhäusern: bei Neubauten mit getrennter Abwassersammlung ist es eine Überlegung wert, wenn man sich das leisten kann. Im

Krankenhaus gibt es technische, organisatorische und finanzielle Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen. Ich habe Ihnen gesagt, dass selbst im günstigsten Fall Patienten 4 Stunden bleiben müssen. Dann erwische ich im Beispiel der Antibiotika gerade mal von den 30 % 3/4 also irgendwas so um die 25 % der Gesamtmenge, die in die Kläranlage rein geht. Das scheint mir nicht sehr zielführend unter dem Aspekt Ressourcen, beispielsweise der finanziellen Ressourcen. Insgesamt denke ich, dass ich gezeigt habe, auch hier brauchen wir eine Maßnahmenkombination. Die technische Lösung, die schon sehr weit ist hier in Baden-Württemberg dank frühzeitigem Anfang, wird nicht für alle Stoffe greifen und es werden keine Leckagen und Grundwasserinfiltrationen erfasst werden oder Überlauf bei Starkregenereignissen. Die Schulung von Leuten wird sicher was bringen, aber keiner von uns ist perfekt, also auch da werden wir nicht alles schaffen. Das vorgestellte Konzept benign by design geht sicher für viele Stoffe. Aber ich denke auch, dass es wahrscheinlich nicht für alle geht und vor allen Dingen, es ist ein Konzept im Bereich der nachhaltigen Chemie, der grünen Chemie, bei dem man in Zeitskalen von 20 Jahren denken muss. Aber wie schon heute morgen gesagt, wenn wir jetzt nicht anfangen, werden wir in 20 Jahren auch nicht da sein wo wir hinwollen. Wenn ich erst heute Morgen in Freiburg losgefahren wäre, wäre ich auch nicht rechtzeitig hier gewesen. Ein bisschen vorausschauend müssen wir schon handeln. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Kliniken als Quellen für Einträge von Arzneimitteln in die aquatische Umwelt

Arzneimittel, Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden

Stuttgart, 17. Mai 2006

Prof. Dr. Klaus Kümmerer
 Klaus.Kuemmerer@uniklinik-freiburg.de



UNIVERSITÄT
 FREIBURG KLINIKUM



Emissionen aus medizinischen Einrichtungen

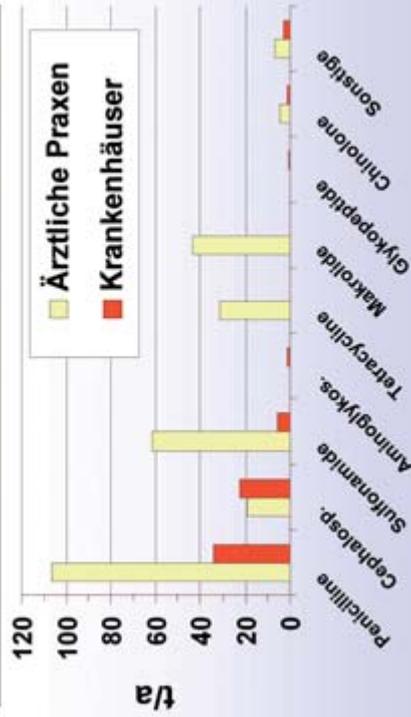
- häusliches Abwasser: Arzneimittel, Diagnostika, Desinfektionsmittel,

- Abfall: Hausmüll(ähnlicher) Abfall, infektiöser Abfall, Arzneimittel, ...

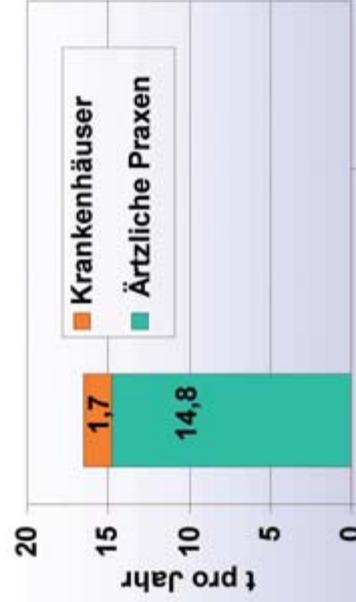
- Luft: Flüchtige Anästhetika, CO₂,

- Lärm

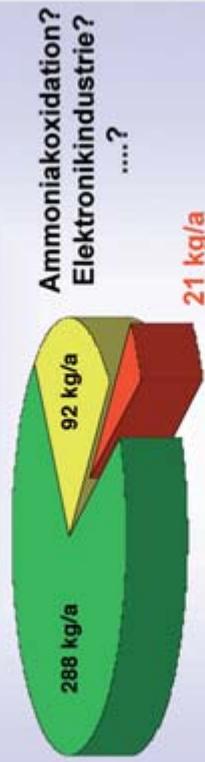
Antibiotika-Emissionen ins Abwasser (D) Verbrauch Humanmedizin 1998: 411 t



Zytostatikaverbrauch (D) Beispiel: 5-Fluorouracil



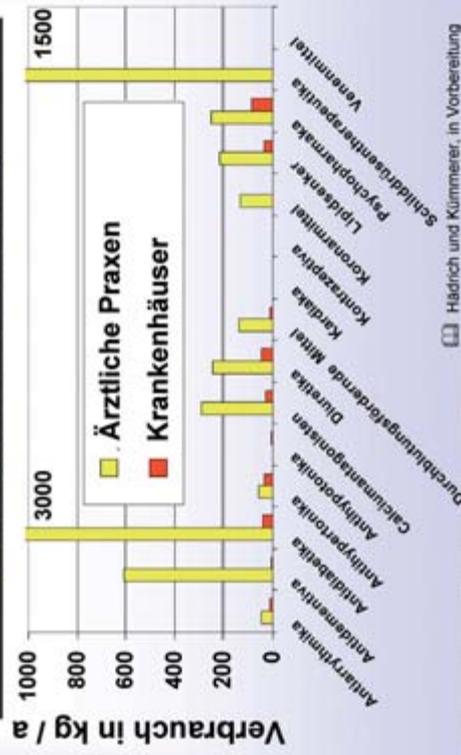
Platineintrag in kommunales Abwasser (D, 1996)



- Krankenhäuser (platinhaltige Zytostatika)
- Verkehr (Abgaskatalysatoren)
- unbekannt

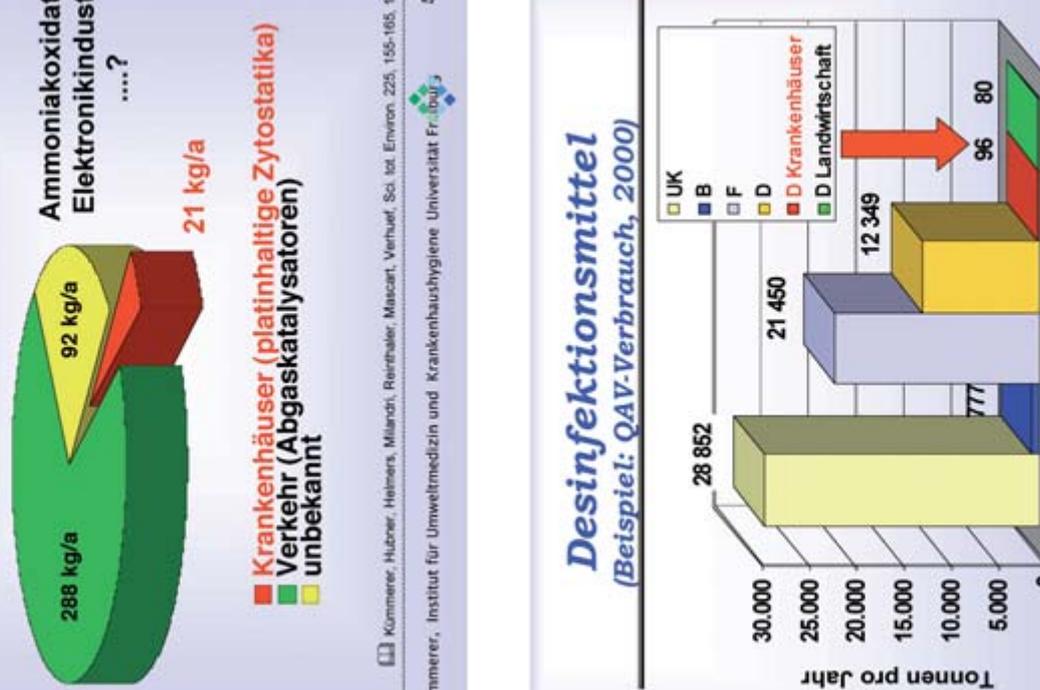
□ Kümmeler, Hubner, Heisenr, Miland, Reinthaler, Mascari, Verhuel, *Sci. Tot. Environ.* 225, 155-165, 1999

Verbrauch Kliniken vs. Praxen (Breisgauer Bucht 2004)



□ Hädrich und Kümmeler, in Vorbereitung

Desinfektionsmittel (Beispiel: QAV-Verbrauch, 2000)



□ Statistisches Bundesamt 1999, eigene Daten

Verbrauch Röntgenkontrastmittel

- Krankenhäuser: bis zu 0,5 kg pro Bett und Jahr
- Niedergelassene Ärzte: 10 - 30 kg pro Jahr
- Ein einzelner niedergelassener Arzt bis zu 50% eines kleineren Krankenhauses

□ Haß und Kümmeler, in Vorbereitung

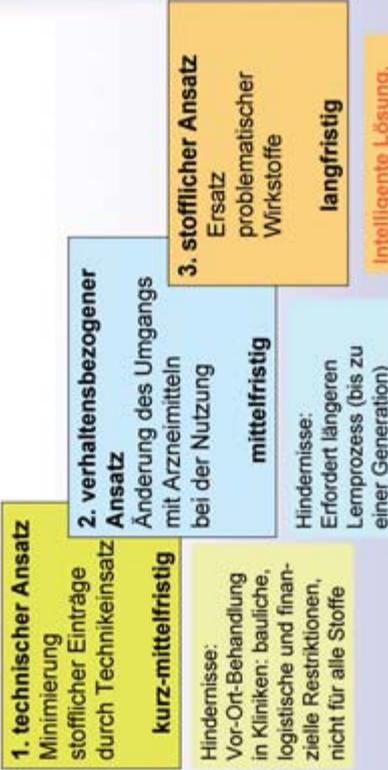
Kontrastmittel in der Kernspintomographie (D, 1998)

DATEN-GRUNDLAGE	KLINIKEN kg/Jahr	PRAXEN kg/Jahr
Uniklinik FR	120-132	?
Berlin	741	594
Bundesweit (Datenbasis: Statist. Bundesamt)	484	676

□ Kümmerer und Helmers, Env. Sci. & Technol. 34, 573-577, 2000

Risikomanagement

Mögliche Ansätze



□ www.start-project.de

Verhaltenbezogener Ansatz Verbrauch (1)

Human (50%)	20% Krankenhaus 80% Ambulante Versorgung	20 - 50% unnötig
Agrikultur (50%)	20% Therapie 80% Prophylaxe, Wachstumsförderung*	40 - 80% sehr fragwürdig

□ Harrison, Lederberg (Hrsg.), National Academic Press, 1998
* seit 2006 in der EU verboten

Verhaltenbezogener Ansatz

Verbrauch (2)

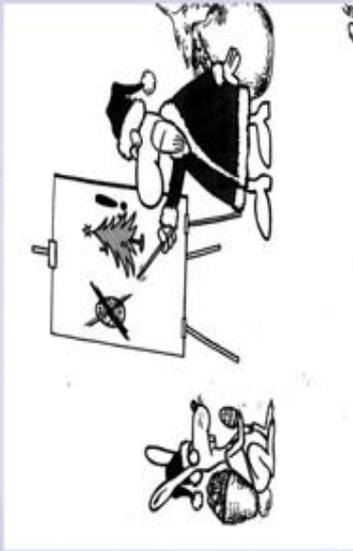
Antibiotikaverbrauch pro Kopf und Jahr

bundesweit pro Kopf und Jahr 1998 4,95 g
südbadische Kleinstadt:
- Klinikanteil eingerechnet: 2,6 g
3,85 g

Reduktionspotential: 20 %

□ Alexy, Sacher, Kümmerer, eingereicht

Verhaltenbezogener Ansatz
Ausbildung



**keiner erreicht seine Ziele ohne
Ausbildung und Mitarbeitertraining**

13

Stofflicher Ansatz

Beispiel: Waschmittelinhaltstoff



14

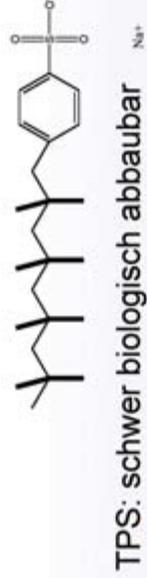
Stofflicher Ansatz
Folgen des schwer abbaubaren TPS



15

Stofflicher Ansatz

Beispiel: Waschmittelinhaltstoff



Waschmittelgesetz 1962

LAS: leicht biologisch abbaubar

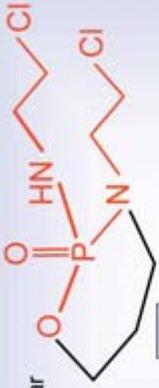


16

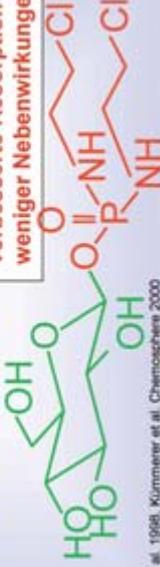
Stofflicher Ansatz

Neue Arzneimittel

Ifosamid
nicht biologisch abbaubar



sehr gut biologisch abbaubar,
verbesserte Resorption im Darm
weniger Nebenwirkungen



β -D-Glc-IPM („Glufosamid“)

Weller et al. 1986; Kümmerer et al. Chemosphere 2000

Kümmerer, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Universität Freiburg

17

Stofflicher Ansatz

Rationales Design

Erwünschte Eigenschaften:
Wirksam, effizient **und** in der Umwelt
leicht abbaubar



Benign by Design!

Kümmerer 2006

Kümmerer, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Universität Freiburg

18

Zusammenfassung

1. Wirkstoffkonzentrationen:
hoch im Abwasser von Krankenhäusern
2. Wirkstoffmengen:
Krankenhäuser sind nicht die Haupteintragsquellen!
3. Abschöpfung im Krankenhaushaus:
technische, organisatorische und finanzielle Voraussetzungen ungünstig; Effizienz?
4. **Emissionsreduktion:**
kombinierte Maßnahmen

Kümmerer, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Universität Freiburg

19

Dank

... **Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit,**

- dem Umweltministerium Baden-Württemberg,
- Daniel Dietrich (Konstanz) und Jörg Metzger (Stuttgart),
- meinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern,
- den Geldgebern:
Deutsche Forschungsgemeinschaft, BMBF, EU,
Deutsche Bundesstiftung Umwelt, European
Science Foundation, Umweltministerium Baden-
Württemberg, Badenova AG, Schering AG,
ASTA Medica, Bayer AG, Bode GmbH,
Schülke & Meyer GmbH, ...

Kümmerer, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Universität Freiburg

20

Untersuchungsmethoden und Befund – aktueller Stand und Ergebnisse in Baden-Württemberg

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Metzger

Universität Stuttgart



Sehr geehrte Frau Ministerin, sehr geehrte Damen und Herren, mein Vortrag ist, wie der Titel schon sagt, in zwei Teile geteilt und ich möchte zunächst über analytische Methoden sprechen und anschließend über einige Befunde in Baden-Württemberg soweit sie nicht durch andere Vorträge abgedeckt sind heute morgen.

Zunächst zu den Untersuchungsmethoden: Insgesamt gibt es etwa 3000 Arzneimittelwirkstoffe, die in Deutschland zugelassen sind. Der Nachweis und die Bestimmung dieser Arzneimittel erfordert eine chemisch instrumentelle Analytik, die in der Lage ist, den Einzelstoff spezifisch und mit hoher Empfindlichkeit zu erfassen. Da Arzneimittel im Allgemeinen eine biologische Wirkung haben, ist es auch möglich, für diese Substanzklasse biologische Testsysteme einzusetzen bspw. die Wirkung von hormonartigen Stoffen über einen Bioessay oder einen Biotest nachzuweisen. Der Biotest reagiert auf alle in einer Umweltprobe vorhandenen Stoffe. Einzelsubstanzen, die eine entsprechende testspezifische Wirkung zeigen. Sind in einer Probe neben Wirkstoffen der Pille z. B. andere hormonartig wirkende Industriechemikalien vorhanden, z. B. der Weichmacher Dipotylphthalat, so werden auch diese summarisch mit erfasst. Dementsprechend gibt es im Labor zwei eingesetzte Methoden. Über die instrumentelle Analytik erhalten Sie Informationen über die Art, der in der Umwelt vorliegenden Stoffe und deren Konzentrationen, wobei – und das muss ich betonen – die Stoffe, die man sucht, im Voraus festgelegt werden müssen. Über den Biotest erhalten Sie Informationen über Wirkungen einer Gesamtprobe mit all ihren Bestandteilen, z. B. hormonartige Wirkungen – Herr Professor Dietrich wird nachher noch zur Toxikologie sprechen – dieser Wirkungen. Eine vorherige Kenntnis über die Einzelstoffe ist bei diesen Bioessays nicht erforderlich. Das ist also ein gewisser Vorteil. Führt man jetzt die Ergebnisse der instrumentellen Analytik und des Biotests zusammen, hat man eine erste Möglichkeit, eine Risikobewertung vorzunehmen. Die Analytik von Arzneimitteln – sei es mit Biotest oder instrumenteller Analytik – muss sehr empfindlich sein. Die Konzentrationen – wir haben das bereits gesehen an den Vorträgen heute Morgen – liegen im Allgemeinen in der Umwelt oder im Wasser im Mikrogramm- und Nanogramm-Bereich. Damit man eine Vorstellung davon bekommt, was das bedeutet, habe ich hier zwei Beispiele. Ein Mikrogramm pro Liter entspricht der Konzentration, die auftritt, wenn man

einen Zuckerwürfel – der hat so im Allgemeinen so etwa 2,5 Gramm – in 2,5 Millionen Liter Wasser – entsprechend Kilogramm natürlich – auflöst und das entspricht dann so etwa dem Fassungsvermögen eines Öltankers. Und ein Nanogramm pro Liter – auch darüber sprechen wir als Umweltbefund – entspricht der Konzentration, die auftritt, wenn derselbe Würfelzucker in 2,5 Milliarden Kilogramm bzw. Liter aufgelöst wird. Und es entspricht dann etwa dem Inhalt eines Sees oder einer Talsperre. Neben den sehr geringen Konzentrationen hat man in der Analytik das Problem des gleichzeitigen Vorhandenseins von vielen und auch in hohen Konzentrationen vorkommenden Störstoffen in der Umweltprobe. Deshalb muss im Allgemeinen zunächst einmal eine Aufkonzentrierung erfolgen, anschließend eine Stofftrennung über chromatographische Verfahren im Allgemeinen wird hier die Gas- oder die Flüssigkeitschromatographie (GC oder LC) eingesetzt und im Anschluss erfolgt dann eine Molekül- oder eine verbindungspezifische, sehr empfindliche Detektion über Massenspektrometrie wird das gemacht (MS), da die Molekülmasse und das Molekülfragment oder die Molekülfragmente relativ spezifisch für die Moleküle sind. Bei den modernen Analysengeräten – das ist auch sehr teuer – sind Trennschritt, Chromatographie und Detektion gekoppelt. Sie sehen hier ein Bild eines modernen Gaschromatographen gekoppelt mit Massenspektrometrie (GCMS-System). Nun zu den Befunden im Land Baden-Württemberg. Das Land, die Ministerin – Frau Ministerin sagte das vorhin – begann bereits sehr früh – und ich muss auch sagen vorausschauend – Projekte zu fördern, die sich mit dem Auftreten und Umweltverhalten sowie der Elimination von Arzneimitteln und anderen Spurenstoffen in der Umwelt beschäftigen. Bereits 1994 hatten wir das erste Projekt. Wir haben hier ein Schild, da steht Umweltforschung ist sehr bedeutend und ich möchte betonen, dass besonders in Zeiten knapper Kassen die Umweltforschung gefördert werden sollte und nicht heruntergefahren werden sollten, da sie einfach – wie dieser Titel hier sagt Umwelt ist unsere Zukunft – das unsere Zukunft bedeutet und wir müssen diese Umwelt auch in Zukunft bewerten können. Ein großes Projekt, das dankenswerter Weise vom Umweltministerium gefördert wurde hieß „Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt“ und das war z. B. eine Kooperation zwischen der Universität Stuttgart, dem DVGW und der – seinerzeit noch – LfU. Bei den Untersuchungen mit instrumenteller Analytik muss eine Stoffauswahl getroffen werden – das ist also sehr wesentlich – und die Anzahl der Stoffe begrenzt werden. Warum? Analytik ist teuer. Um die Kosten und den Zeitaufwand der Analytik im Rahmen zu halten. Von der methodischen Seite her können Sie den Aufwand auch durch die Zusammenfassung von Verbindungen mit ähnlichen Eigenschaften erreichen. Als wesentliches oder wesentlichstes Ergebnis der Untersuchungen konnte die Kläranlage als Hauptemittent von Arzneimitteln in die Oberflächengewässer identifiziert werden. Die Abbildung, die Sie hier sehen, zeigt die am Häufigsten bzw. in den höchsten Konzentrationen auftretenden Pharmaka im Abwasser. Auf der linken Seite hier im Zulauf einer Kläranlage, auf der rechten Seite im

Ablauf. In der Mitte sehen Sie die Konzentrationsachse und – ich weiß nicht ob man es gut lesen kann – es handelt sich um Vertreter von Schmerzmitteln, Ibuprofen, Diclofenac, Lipid-senkern, Bezafibrat, Antiepileptika, Carbamazepin und Premidon und verschiedenen Röntgen-contrastmitteln (AKM abgekürzt), sowie dem Wirkstoff des Insekten Repellenz „Autan“ – überraschenderweise. Was erkennt man jetzt hier? Man erkennt, dass einige Verbindungen nach Durchlaufen der Kläranlage – sprich von links nach rechts – immer noch vorhanden sind. Zum Teil in niedrigeren Konzentrationen, zum Teil in gleich bleibenden Konzentrationen, das sind hier dargestellt die rot geschriebenen Verbindungen. Andere sind im Ablauf nicht mehr vorhanden, das sind die grünen und weitere sind nur im Ablauf detektierbar. Das ist jetzt überraschend. Woher kommt das? Es liegt einfach daran, dass wir insgesamt die Fracht rausfiltern oder abbauen in der Kläranlage und Verbindungen, die eben vorher nicht da waren, jetzt auftreten. Dies zeigt insgesamt, dass wir eine stoffspezifische Eliminierung von Arzneimitteln haben in der Kläranlage. Auf der anderen Seite können Sie jetzt diese rot unterlegten Verbindungen, die schwer abbaubaren Verbindungen, als Leitparameter für weitere Forschungsprojekte heranziehen oder für ein Monitoring, ein klärlisches Möglicherweise. Wir haben darüber hinaus festgestellt, dass bestimmter Pharmaka, die man im gereinigten Abwasser – also im Ablauf einer Kläranlage – findet, in einer relativ konstanten Konzentration zueinander auftreten und das möchte ich als Fingerabdruck einer Kläranlage bezeichnen. Sie sehen hier die relativen Konzentrationen von 11 verschiedenen Pharmaka, normiert auf das, was am höchsten vorkommt – nämlich das Carbamazepin – das ist gleich 100 % und diesen Fingerabdruck kann man jetzt vergleichen zwischen einzelnen Kläranlagen. Interessanter Weise zeigen Kläranlagen, die die gleiche Verfahrenstechnik bei der Abwasserreinigung verwenden, den ähnlichen Fingerabdruck. Ob eine Substanz, also gut, aus dem Abwasser eliminiert wird, oder weniger gut, hängt von zwei Faktoren also ab: Von der Art der Substanz und damit ihren chemischen und biologischen Eigenschaften. Das ist in erster Linie die Wasserlöslichkeit, die Tendenz zur Bindung am Partikel und der Abbaubarkeit selbst, der Persistenz und zweitens von der Art der Abwasserreinigung. Ob ich also Tropfkörper verwende oder ein Belebungsverfahren, damit beeinflusse ich diese Elimination. In verschiedenen Projekten wurde auch die Eliminierungseffizienz von Kläranlagen untersucht, sprich deren Konzentration zwischen Zu- und Ablauf für Spurenstoffe – Professor Kapp wird heute Nachmittag über diese Forschungsprojekte berichten, ich möchte hier nicht vorgreifen, ich möchte nur dies als Beispiel für den Einsatz eines Bioassays in diesen Projekten aufzeigen. Es wurden, wie Sie hier lesen können, Abwasserproben aus dem Zu- und Ablauf einer Kläranlage genommen an sieben aufeinander folgenden Tagen jeweils 24 Stunden Mischproben, man nennt es eine Wochenganglinie, und es wurde jeweils die hormonelle Aktivität dieser Proben gemessen durch einen Bioassay, hier den so genannten E-Screen-Assay. Die roten Balken die Sie auf der linken Seite sehen, die

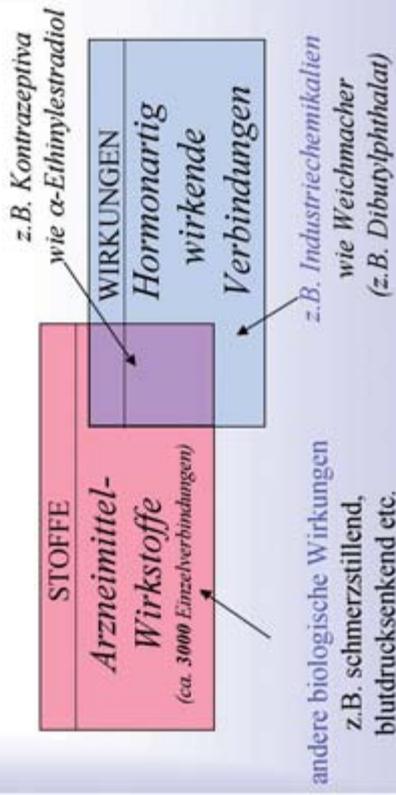
stehen jetzt für die gefundene hormonelle Aktivität in den Zulaufproben und die grünen Balken für die Aktivität im Ablauf. Jeweils jeder Balken bedeutet einen Tag und es sind aufeinander folgende Tage. Was erkennt man hier? Man erkennt zum einen, dass die Werte beträchtlich schwanken können zwischen den Tagen. Das bedeutet besondere Anforderungen an die Probennahme. Wenn Sie nur einmal an den Rhein fahren und eine Probe nehmen dann bekommen Sie eine relativ wenig aussagekräftige Antwort auf Ihre Fragestellung möglicherweise. Weiterhin erkennt man, dass die Konzentration im Ablauf deutlich niedriger ist im Vergleich zum Zulauf, es hat also ein Abbau stattgefunden. Aber letztendlich, das gereinigte Abwasser, eine gewisse Restaktivität noch besitzt. Und Sie müssen hier jetzt eine Risikobewertung machen. Letztendlich bedeutet Restaktivität eine biologische Wirkung und ich möchte nur darauf hinweisen, dass die gefundenen Konzentrationen hier, die liegen etwa im Nanogramm pro Liter Bereich, tatsächlich nachweisbare Effekte, z. B. bei Regenbogenforellen zeigen. Es gibt da Testsysteme, wo Proteine induziert werden in männlichen Tieren, die normalerweise nur in weiblichen Tieren induziert werden. Also, ich kann hier nur sagen, die Konzentrationen können eine biologische Wirkung erzeugen und insofern muss man dieser Sache nachgehen. Die Untersuchung an für Baden-Württemberg repräsentativen Flüssen – Donau, Neckar, Rhein, Körsch, Blau, Elz und andere – lieferten Konzentrationen im unteren Nanogramm pro Liter Bereich. Wir haben das vorher schon gehört, dass diese Konzentrationen auftreten können. Wobei höhere Konzentrationen immer oder stets unterhalb der Einleitestelle von Kläranlagen auftraten und niedrigere oberhalb der Kläranlage und auch an Einmündungen von Flüssen wie Körsch z. B. mit höherem Abwassergehalt auch höhere Konzentrationen auftraten. Auch dies zeigt, dass Arzneimittel in erster Linie durch Abwässer in die Oberflächengewässer gelangen. So ich komme jetzt zur Zusammenfassung. Sie haben gesehen, dass die Bestimmungen von Arzneimitteln besondere Anforderungen an die Analytik stellen, sie fordert eine hochempfindliche Spurenanalytik. Jede Substanz – das muss ich hier noch mal betonen – muss individuell nachgewiesen und quantifiziert werden. Die Kombination mit einem Bioassay erhöht die Aussagekraft. Die Konzentration, die wir im Wasser finden, sei es jetzt Oberflächenwasser, Grund- oder Abwasser, liegen im Mikrogramm pro Liter Bereich. Es zeigen sich oft starke zeitliche Schwankungen zwischen den Konzentrationen. Der Eintrag in die aquatische Umwelt erfolgt vor allem über Abwasser und zwar dann, emittiert durch die Kläranlagen, aber auch durch Kanalleckagen. Es gibt hier Grundwasserbeeinflussung durch Abwässer über Kanalleckagen. Das Umwelt- und Eliminationsverhalten, das ist nachher für diese Nachsorgeproblematik wichtig, ist sehr stark abhängig oder sehr stark substanzspezifisch. Der Abbau ist substanzspezifisch und die Anlagerung an Feststoffe z. B. und schließlich erfordert, wenn man jetzt fragt: Ist es schlimm, dass diese Stoffe in der Umwelt sind? Erfordert es eine Risikobewertung und dafür benötigen wir ökotoxikologische oder toxikologische Daten und das ist im

Prinzip die Überleitung an den nächsten Herrn, der hier spricht, Herrn Professor Dietrich. Der wird sich da etwas drüber näher auslassen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und wünsche Ihnen weiterhin viel Spaß bei der Veranstaltung.

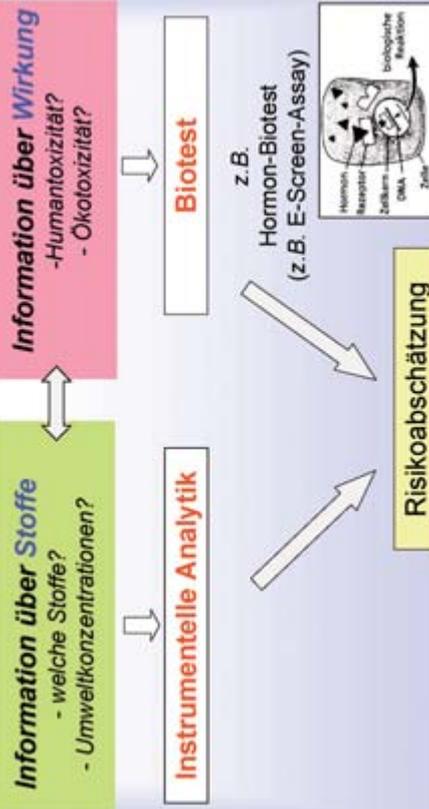
Untersuchungsmethoden und Befund

Aktueller Stand und Ergebnisse in Baden-Württemberg

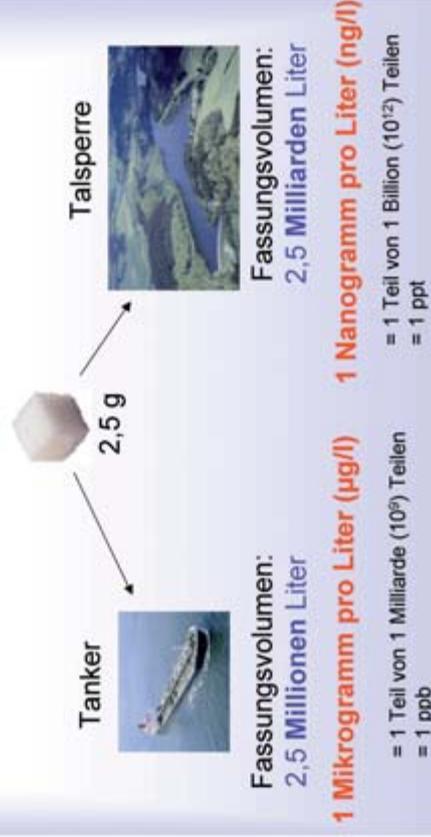
Untersuchungsmethoden



Labormethoden



Umweltkonzentrationen



Instrumentelle Analytik

Problem

äußerst geringe
Umweltkonzentrationen
- viele Störstoffe

Lösung

Aufkonzentrierung

Umweltproben sind
komplexe Stoff-gemische

Stofftrennung

Verfahren je nach Stoffeigenschaften:
- Gaschromatographie (GC)
- Flüssigchromatographie (LC)

Spezifische und
hochempfindliche
Detektion erforderlich

Berücksichtigung molekulspezifischer
Stoffeigenschaften (Masse und
charakteristische Molekülfragmente)
- Massenspektrometrie (MS)

GC-MS-System zur organischen Spurenanalytik



Spurenstoffe in der Umwelt -Befunde in Baden-Württemberg

Datenbasis: zahlreiche vom Land seit 1994
geförderte Forschungsprojekte,

z.B.

Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt
(2000)

(Kooperation: Universität Stuttgart - DVGW-Technologiezentrum Wasser TZW Karlsruhe)

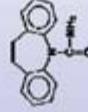
Analytauswahl und Methoden

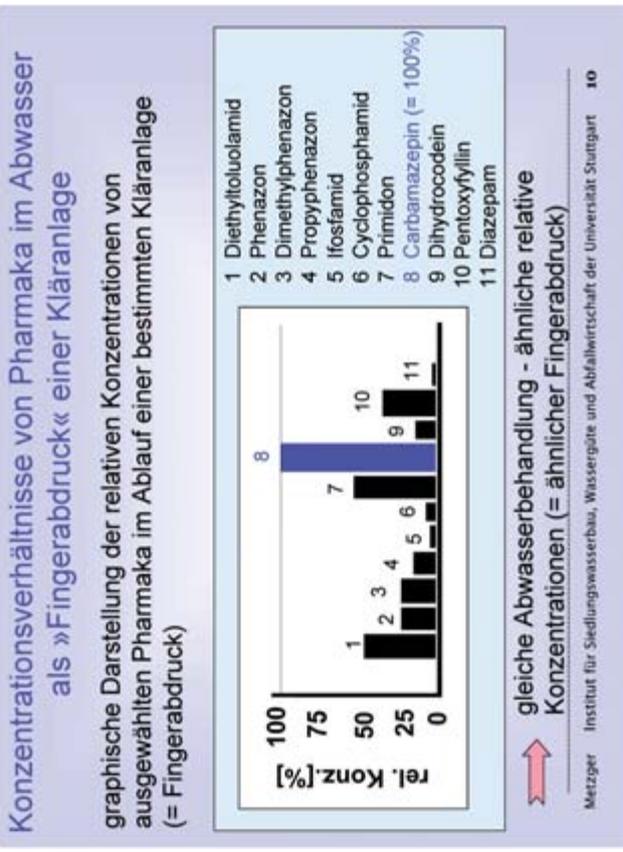
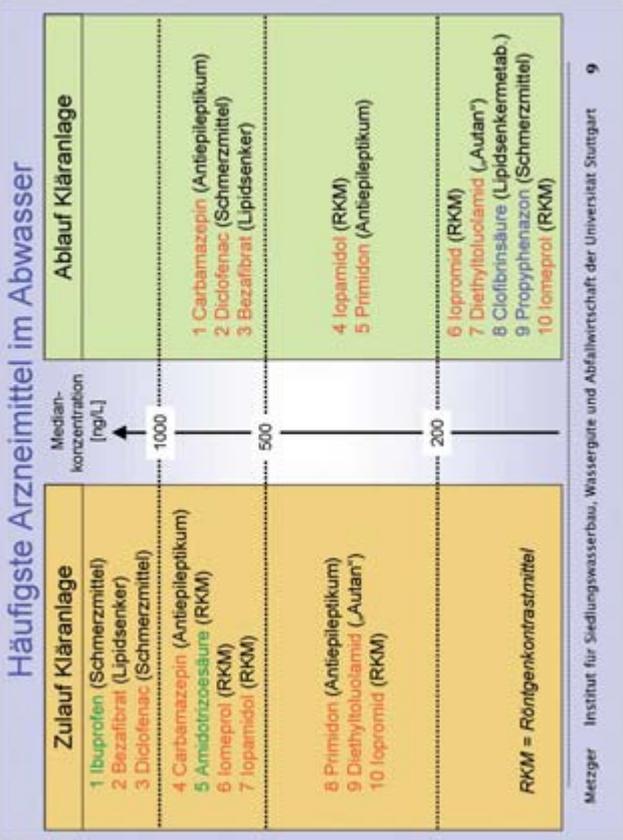
Analytik ist teuer!

→ Aufwand muss begrenzt bleiben

deshalb:

- zahlenmäßige Begrenzung der zu untersuchenden Stoffe (sinnvolle Auswahlkriterien, repräsentative Auswahl)
- methodische Zusammenfassung von Verbindungen mit ähnlichen Eigenschaften

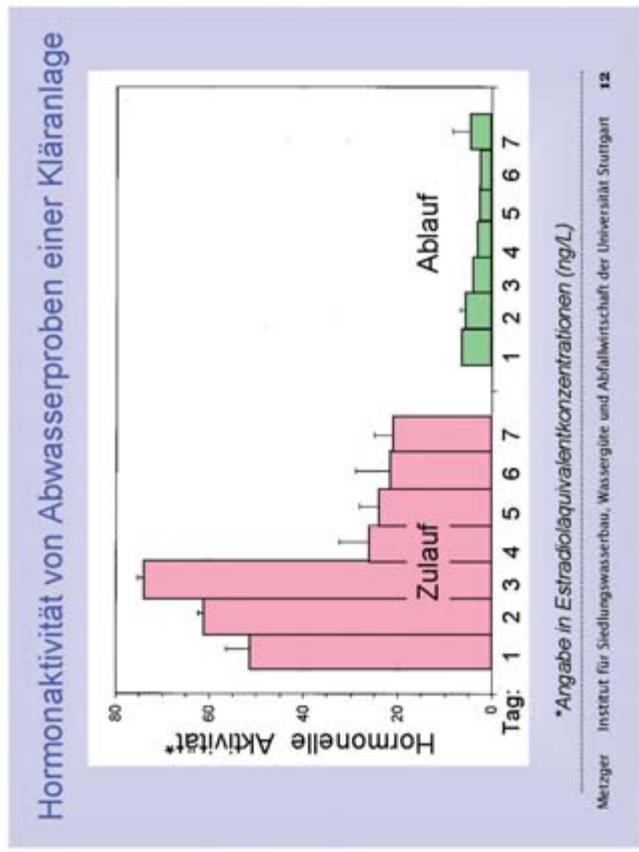




Bestimmung der Hormonaktivität von Abwasserproben einer Kläranlage im Zu- und Ablauf

- es wurden Abwasserproben aus dem Zu- und Ablauf einer Kläranlage an sieben aufeinander folgenden Tagen als 24h-Mischproben genommen
- die hormonelle Aktivität (estrogene Wirkung) wurde mit Biotest (E-Screen-Assay) bestimmt

Metzger Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte und Abfallwirtschaft der Universität Stuttgart 11



Arzneimittelwirkstoffe/Hormone in Fließgewässern*

- Beprobung von Donau, Neckar, Rhein, Körsch, Blau, Elz u.a. (alle 2 Monate)
- **alle Proben** enthielten **eine Vielzahl** der ausgewählten Verbindungen
- Konzentrationen: **10 ng - 1 µg/L**
- Eintrag erfolgt kontinuierlich **über Kläranlagen**

* **die Untersuchungen wurden durchgeführt vom TZW**

Zusammenfassung

- die Bestimmung von Arzneimitteln erfordert eine **hochempfindliche Spurenanalytik**, die Kombination mit **Bioassay** erhöht Aussagekraft
- die Konzentrationen im Wasser liegen im **ng-µg/L** -Bereich (vergleichbar mit Pflanzenbehandlungsmitteln)
- oft starke **zeitliche Schwankungen** der Konzentration
- der Eintrag in die aquatische Umwelt erfolgt v.a. **über Abwasser** (Kläranlagen, Kanal-Leckagen)
- das Umwelt- und **Eliminationsverhalten** ist stark **substanzspezifisch** (Abbau, Anlagerung an Feststoffe)
- Risikobewertung erfordert (öko)toxikologische Daten



Danksagung

- Umweltministerium Baden-Württemberg
- Projektbearbeiter: C. Schneider, P. Spengler, B. Kuch, T. Schultis, S. Schullerer

Toxikologie und Risikoabschätzung

Prof. Dr. rer. sci. Daniel Dietrich

Universität Konstanz



Ich habe jetzt die Aufgabe, in den nächsten 20 Minuten etwas über die Toxikologie und Risikoabschätzung zu erzählen. Zunächst die Frage, was sind denn Toxikologen? Da bekommt man Verschiedenes zu hören. Auf der einen Seite: Das sind diejenigen, die sagen, wie schlimm es um uns steht und die anderen, welche behaupten dass Toxikologen die Wissenschaftler sind, welche entweder der Industrie die Produkte vermiesen oder die Produkte mit einem Persilschein ausrüsten. Und was ist eine Risikoabschätzung? Na ja, das sind die Toxikologen, die nehmen den dicken Daumen, machen mal so und schauen in die Zukunft. Dass es vielleicht nicht ganz so extrem ist, möchte ich Ihnen jetzt in den nächsten Minuten zeigen. Kurzum, oft geht nur darum, wie schlimm, also a priori wird die Annahme gemacht, dass es zu einem Schaden kommen muss. Nur die Schadenshöhe ist noch unbekannt. Da stellt sich natürlich die Frage, ob diese ultrasensible Analytik, die wir jetzt gerade bei den drei Vorrednern vorgestellt bekommen haben, auch bedeutet, dass eine Gefahr da ist. Wenn man die Publikationen in den letzten Jahren in wissenschaftlichen Medien nachliest, dann sieht man, dass doch die Zahl der Publikationen zu diesem Thema zugenommen haben. Interessant ist jedoch, dass wenn man die Einträge in öffentlichen Suchmaschinen wie Google nachschlägt, 531.000 Einträge findet. Jedoch findet man nur 34 echte wissenschaftl. Beiträge in wissenschaftlichen Suchmaschinen. Dies bedeutet, dass das Internet und die Medien optimale Multiplikatoren weniger wissenschaftlicher Befunde sind. Ist es denn sinnvoll, sich Sorgen zu machen, wie dies aus den meisten Google Einträgen kolportiert wird? Gehen wir einmal ein bisschen weiter. Wir haben gehört, dass es ungefähr 3.000 Substanzen gibt, die heutzutage im Handel oder im Verkehr sind. Davon finden wir ungefähr 80 Arzneimittel in der Umwelt, die auch von den Herren Kümmerer und Metzger bereits angesprochen worden sind. Nachgewiesene Arzneimittel in der Umwelt repräsentieren also nur einen Bruchteil derer, die auf dem Markt vorhanden sind. Wenn ich vom Nachweis rede, dann rede ich vom Nachweis nach der Kläranlage, also nicht überall, wie dies gerne behauptet wird. Aber, ein chemischer Nachweis bedeutet, dass etwas vorhanden ist, was prima vista nicht erwartet worden ist und was zugleich mit erhöhter öffentlicher Wahrnehmung und in vielen Fällen auch erhöhter öffentlicher Besorgnis einhergeht. Wenn publizierte Stellungnahmen wie bspw. diese Nature Karikatur, welche Frau McArdeil schon

gezeigt hat, oder auch dieses Zitat vom Juli 2005, welches behauptet, dass die verschiedenen Pharmaka allgemein aktiv in die Umwelt gebracht werden (was ja nicht der Fall ist) und das gesamte Wasser sowie auch die gesamte Nahrung beeinträchtigen können, kann man sich der Sorgenfalten nicht erwehren. Ähnliche Behauptungen kommen aus den Medien in den USA. Nämlich alle Pharmaka, die zu uns genommen würden, kämen ins Wasser, ins Abwasser und später auch ins Trinkwasser. Das mag man a priori nicht als so schlimm empfinden, aber wenn man Schlagzeilen hört oder liest wie „Zeugungskraft durch Trinkwasser gefährdet“, dann fühlt jeder Politiker ein leichtes Ziehen in der Leistengegend. Die Folge ist, dass die Geldhähne sprudeln, was wissenschaftlich gesehen auch zu einem gewissen Aktionismus und Opportunismus führt.

Wenn wir diese Situation tatsächlich seriös anschauen wollen, müssen wir uns Gedanken machen, wie wir eigentlich die ganze Geschichte angehen können! Bei einer Risikoabschätzung haben wir eine so genannte Gefährdungserkennung. Also ich messe etwas. Ich finde eine Substanz. Wenn sie nicht da ist, ist es kein Problem. Diese Situation haben wir bereits durch die Vorträge von Frau McArdell, Herrn Metzger und Herrn Kümmerer eigentlich im Detail erläutert. Was ich versuchen werde (und auch später Herr Piening), ist im Prinzip eine Gefährdungsabschätzung. Wie gehe ich mit diesen Substanzen um? Was bedeuten sie gesundheitstechnisch in der Umwelt bzw. beim Menschen. Erst nach diesem Kenntnisstand können wir zu einer Risikocharakterisierung weiter gehen. Diese Risikocharakterisierung ist ein von Gesetzes wegen mehr oder weniger schematisierter Vorgang, welcher durch den Gesetzgeber aber auch durch die Industrie und durch Interessensverbände massiv beeinflusst wird. Dann stellt sich die Frage nach dem Risikomanagement: das heisst wie gehe ich mit Problemen um? Hierzu werden wir heute Nachmittag einige Vorträge hören, wie zum Beispiel „was können Kläranlagen und die Trinkwasseraufbereitung leisten? Was ist die Zukunft, gibt es technische Möglichkeiten, die Probleme zu lösen?“

Gehen wir noch ein bisschen ins Detail. Ich möchte meinen Vortrag hier unterteilen und zwar in zwei Bereiche, nämlich in die menschliche Risiko- oder Gefährdungsabschätzung – ich gehe nur auf das Trinkwasser ein. Nahrungsmittel klammere ich hier aus – und in den Bereich Umwelt. Was sind die Probleme, die wir tatsächlich in den Oberflächengewässern sehen? Wie sind sie zu beurteilen? Die Böden, die Frau McArdell angesprochen hat, werde ich nicht ansprechen. Bevor wir das aber tun, würde ich Ihnen gerne ein paar Grundprinzipien der Toxikologie nahe bringen. Viele kennen vielleicht den Spruch von „Paracelsus“ – auch Theophrastus Bombastus von Hohenheim genannt – „Allein die Dosis macht, ob ein Stoff ein Gift ist“. Also ein bisschen Alkohol macht gar nichts!?! Ich wage hier zu widersprechen. Denn auch die Dosis, die Zeit (Dauer der Einnahme) und die Häufigkeit (über die Dauer der Einnahme) kann eine gewisse Wirkung erzeugen. Bsp. der Bierbauch. Aber es gibt auch Dosen, welche

keine Wirkung haben. Dieser Zusammenhang soll und muss auch bewusst sein. Nicht jede Dosis macht etwas. Wie geht man also bei der Risikoabschätzung beim Menschen vor – das wird auch Herr Piening noch einmal ansprechen – es gibt hier intensivste Prüfungen „in silico“, d. h. Voraussagen anhand von Computermodellen, mit Daten aus bestehenden Tests verwandter Moleküle, und vieles andere mehr, was bereits eine erste Einschätzung der Problematik aber auch der Vorteile einer Substanzgruppe oder einzelner Moleküle erlaubt. Die Sicherheit, bzw. toxikologischen und pharmakologischen Eigenschaften von Substanzen werden auch in vitro, das heißt mit Zellsystemen – wie es auch Herr Metzger bereits erwähnt hat – und auch in vivo, d. h. anhand von Tierversuchen erfasst. Im Gegensatz hierzu, gibt es so genannte ökotoxikologische Prüfungen zur Abschätzung möglicher toxischer Effekte in der aquatischen Umwelt. Auf diese werde ich ganz kurz eingehen. Auch Frau Rechenberg wird darauf – wahrscheinlich detaillierter – eingehen. Zu diesen ökotoxikologischen Prüfungen zur Abschätzung möglicher toxischer Effekte in der aquatischen Umwelt habe ich drei Worte eingebracht: sinnvoll, effizient, verlässlich. Einige große Fragezeichen sind hier sehr wohl angebracht. Wenn Sie Herrn Metzger gut zugehört haben, haben Sie auch gehört, dass das synthetische Östrogen Ethinylnöstradiol noch im Nanogramm pro Liter Mengen in geklärtem Abwasser vorkommen. Ja, solche Konzentrationen können noch als Östrogene wirksam sein. Wo und bei wem? Nur gerade in den Tieren, welche in den Fließgewässerbereichen direkt nach den Kläranlagenwassereinleitung leben. Das heißt bei den Tieren, welche auch diesen Konzentrationen nahezu permanent ausgesetzt sind. Das heißt, wir reden von einem lokalen Problem, das zu lokalisieren und zu beheben möglich ist, aber nicht über ein generelles Problem. Das ist immer wichtig zu erkennen, damit auch die Lösungsansätze in den korrekten Kontext gesetzt werden können. Vielleicht noch ein paar weitere Grundprinzipien und Definitionen – hier im Speziellen die der therapeutischen Breite. Die therapeutische Breite beschreibt den so genannten Sicherheitsabstand bei Pharmaka, d. h. wie viel Pharmaka kann ich zu mir nehmen, dass es wirkt und was ist zu viel? Wie groß ist die Distanz zwischen der Dosis welche eine erwünschte und welche eine unerwünschte (adverse) Wirkung erzeugt? Diese therapeutische Breite errechnet sich durch die Dosis, welche eine unerwünschte Reaktion bei 5 % der Patienten-Bevölkerung erzeugt, dividiert durch die Dosis welche den erwünschten therapeutischen Effekt bei 95 % der Patientenbevölkerung ermöglicht. Als weitere Möglichkeit der Risikoabschätzung kann der ADI (akzeptable tägliche Aufnahme – acceptable daily intake), herangezogen werden. Dieser ADI berechnet sich aus der Dosis, welche (meistens bei Tierversuchen) bei andauernder Gabe keine Effekte bewirkt, dividiert durch einen Sicherheitsfaktor (meistens 100-100), um noch mal eine gewisse Sicherheit zu bieten, wenn vom Tier auf den Menschen extrapoliert wird. Aus diesem ADI kann ich dann direkt eine Risikoabschätzung von Pharmaka im Trinkwasser ableiten. Ich weiß, dass ein erwachsener Mensch im Schnitt maximal 2 Liter Trinkwasser pro Tag zu sich

nimmt, in welcher Form auch immer. D. h. hier ist das Volumen limitiert. Nun nehme ich den ADI pro kg Körpergewicht, multipliziere diesen mit dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen (70 kg) und dividiere durch die 2 Liter Wasser pro Tag. Dies gibt mir die akzeptable Konzentration Pharmaka pro Liter Wasser, dessen lebenslänglicher Konsum zu keiner erwünschten Wirkung oder unerwünschten Nebenwirkung führen wird.

Anders ist es in der aquatischen Umwelt. Hier reden wir von PEC und PNEC und weiß Gott von was noch alles und das sagt Ihnen eigentlich sehr wenig. Sie haben diese Begriffe bei Frau McArdeil gesehen und gehört. Der PEC bedeutet nichts anderes als die erwartete Umweltkonzentration. Während der PNEC die erwartete Konzentration in der Umwelt darstellt, für welche weder eine erwünschte noch eine unerwünschte Wirkung bei verschiedenen aquatischen Spezies erwartet wird, wenn der Quotient $PEC/PNEC \geq 1$ ist (d.h. die erwartete Umweltkonzentration ist größer als die Konzentration, die noch nicht zu einer Wirkung führt), vermutet man dass für die aquatische Umwelt ein Problem gegeben sein könnte. Wenn der Quotient < 1 ist – wird nicht von einem Problem gesprochen. Diese Kalkulation erscheint relativ einfach und vertrauenswürdig. Ist deshalb alles ok? Nun stellt sich die Frage, welchen Effekt wir dann messen? Was messen wir? Nach was schauen, bzw. suchen wir? Dies ist tatsächlich eine höchst schwierige Frage.

Gehen wir noch mal zur Situation beim Menschen. Sie sehen hier die heute angesprochene Selbstdispensation von Pharmaka. Wirklich wichtig bei der ganzen Geschichte ist, dass der Sicherheitsabstand zwischen wirksamer therapeutischer Dosis und toxischer Dosis – also der Dosis mit unerwünschten Nebenwirkungen – bei praktisch allen Arzneimitteln zwischen 10-20, maximal 100 ist. Wie gehe ich jetzt mit diesen Informationen um? Ich kann versuchen herauszufinden, wie viel Trinkwasser ich aufnehmen müsste – d. h. täglich zu mir aufnehmen – damit ich tatsächlich eine erwünschte Wirkung oder einen unerwünschten Effekt erreiche. Das kann ich so machen, indem ich z. B. Diclofenac (auch landläufig als Voltaren® bekannt) nehme. Die niedrigste Dosis, die beim Menschen Nebenwirkungen verursacht, sind ca. 15 mg pro kg Körpergewicht bzw. 1050 mg pro Tag. Ich unterstreiche Milligramm. Solche Konzentrationen finden wir im Trinkwasser nicht – da wird Herr Mehlhorn noch darauf zurückkommen und zeigen, dass die tatsächlichen Konzentrationen um das Millionenfache niedriger sind – d. h. bei maximal 6 Nanogramm pro Liter liegen. Wenn ich also bei einer Konzentration von 6 Nanogramm Diclofenac im Trinkwasser zu einer unerwünschten Nebenwirkung (bei 1050 mg pro Erwachsenen und Tag) kommen möchte, müsste ich 175 Millionen Liter Trinkwasser pro Tag trinken. Zum Erreichen einer therapeutisch wirksamen Tagesdosis (2-3 mg/Kg KG bzw. 150 mg pro Erwachsener und Tag) müsste ich bereits 25 Millionen Liter Trinkwasser pro Tag trinken. Sie wissen, dass solche Volumen selbst von erfahrenen Trinkern nicht einfach zu konsumieren sind. Fazit: Bei Pharmaka im Wasser müssen Schwaben, Holländer und Schotten bei Kopf-

schmerzen trotzdem zum Apotheker oder Arzt gehen oder mit anderen Worten: Trinkwasser ist einfach kein Heilmittel – Punkt.

Wie sieht es aber in der aquatischen Umwelt aus? Auch da kann man das Schema der Gefährdungsabschätzung und Risikocharakterisierung anwenden. Jedoch müssen wir folgendes festhalten. Wir brauchen nicht neue Erfassungssysteme in der Ökotoxikologie. Wir erfinden das Rad der Toxikologie nicht neu. Die Toxikologie ist eine alte und doch recht erprobte Wissenschaft. Aber gerade im Zusammenhang mit den möglichen Auswirkungen von Fremdstoffen in der Umwelt (hier die aquatische Umwelt), muss man sich auch überlegen, welche Fragen man stellt, um auch die entsprechenden Antworten zu erhalten. Hierzu weise ich auf den Vortrag von Frau Rechenberg hin, ebenso auf die neue EMEA-Richtlinie, die im Mai diesen Jahres, soviel ich weiß, finalisiert werden sollte. In dieser Richtlinie sind relativ einfache Testsysteme angesprochen, die möglicherweise zu einfach sind. Es gibt aber auch andere Ansätze, wie zum Beispiel der theoretische Ansatz von Herrn Hugget, der im Prinzip gesagt hat: Jetzt machen wir Folgendes: Ich kenne den Plasmaspiegel im Mann bzw. im Menschen. Und ich kann den Plasmaspiegel im Fisch abschätzen aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Pharmakons und dessen bekannte Konzentration im Wasser. Wenn nun die Plasmaspiegel im Menschen und im Fisch ungefähr gleich sind, d. h. der Quotient Plasmaspiegel Mensch zu Fisch ≥ 1 ist, kann man annehmen dass die Pharmakonzentration im Wasser für den Fisch unproblematisch ist. Ist der Quotient < 1 , befindet sich genügend Pharmaka im Wasser, um eine Wirkung zu erzeugen. Grundlage einer solchen Kalkulation ist jedoch die Annahme, dass die auf die Pharmaka ansprechenden Rezeptoren/Enzyme, deren Expression als auch deren physiologischen Funktion im Menschen und Fisch identisch sind. Das sind ein bisschen „heiße“ Annahmen. Das heißt, einerseits hängt diese Kalkulation davon ab, dass die Annahme: gleiche Reaktion – gleiche Rezeptoren – identische Funktion wirklich stimmt und andererseits, dass auch die entsprechenden Daten für eine solche Kalkulation vorhanden sind. Fazit: Dies ist kaum die Realität: Wir haben tatsächlich versucht, eine solche Kalkulation durchzuexerzieren und erhielten, je nachdem welche Angaben wir benutzten – Plasmaspiegelquotienten zwischen 0,02 – was natürlich darauf hinweisen würde, dass ein enormes Problem besteht – und 15.000, was auf eine völlig unproblematische Substanz hinweisen würde. Das ist nicht unbedingt gerade ein überzeugendes und beruhigendes Beispiel für einen durchdachten Ansatz. Was wir vor allem wissen müssen ist, dass wir als Menschen nicht alleine stehen oder aus dem Munde Erich Kästner's „Einst sie haben auf den Bäumen gehockt, behaart mit böser Visage. Dann hat man sie aus dem Urwald gelockt ...“. Von enormer Bedeutung ist, dass wir als Menschen phylogenetisch bzw. entwicklungsbiologisch gesehen viele Systeme (Enzyme, Hormone, Rezeptoren etc.) haben, die im Tierreich fast überall in ähnlicher oder gar identischer Struktur und Funktion vorhanden sind. Also müssen wir annehmen, dass die

Reaktionen auf Pharmaka, die bei uns stattfinden auch bei Tieren stattfinden könnten. Aber die Frage ist: Haben die von den Pharmaka angesprochenen Enzyme/Rezeptoren etc. auch dieselbe physiologische Funktion? Und sind die durch die Pharmaka ausgelösten Effekte in Mensch und Tier (hier bspw. die Forelle) identisch? Hierzu möchte ich Antidepressiva mit den Markennamen Fluoxetin, Prozac[®], Fluvoxamin und ähnliche als Beispiel nennen. Der Einsatz dieser Antidepressiva: Behandlung von Depressionen, Zwangsneurosen, Essstörungen, prämenstruelle Stimmungsschwankungen usw. Verbrauch rund 27 Millionen Verschreibungen für Prozac[®] in den USA – was man vielleicht mit der politischen Situation erklären kann. Man muss daran denken, dass auch in Europa die Verschreibung von Fluoxetin massiv zunimmt. Das ist das Problem: Nehmen Sie mal die übliche Verschreibungssituation – 20 mg pro Tag – und später eine Dosiserhöhung auf rund 80 mg pro Tag um einen gewissen therapeutischen Level zu erreichen und zu erhalten, damit die Leute wirklich happy sind. Prozac[®] verhindert die Wiederaufnahme vom Serotonin. Serotonin ist das Hormon – Glückshormon oft in der Öffentlichkeit bezeichnet – welches die Stimmung, Appetit, Sexualverhalten beeinflusst. Was auch noch wichtig ist und das haben bereits Frau McArdeil und auch Herr Kümmerer angesprochen, die Ausscheidung erfolgt zu weniger als 10 % als N-Glukuronid, welches noch wirksamer als die Muttersubstanz Fluoxetin ist. Was können wir daraus schließen? Wir haben eine hohe Einnahme der Substanz beim Menschen, die Ausscheidung erfolgt nur zu einem geringen Anteil als Muttersubstanz oder als noch aktiveren Metaboliten und die Substanzen sind in Kläranlagenabläufen zu finden. Ergo, die Fische sind freudig überrascht und potenter, wenn sie Prozac[®] kriegen, oder etwa nicht? Tatsächlich aber stellt sich zu allererst die Frage welche Konzentrationen wir denn in der Umwelt finden? 0,5 bis 0,01 Mikrogramm pro Liter im Oberflächenwasser in den USA. In Kanada – dieselbe Größenordnung. Also rund 100 Nanogramm. Nun stellt sich die nächste Frage zur Funktion von Serotonin in Fischen? Serotonin, dessen Rezeptoren und dessen spezifischen Transporter findet man im Gehirn, Kiemen, Retina, chromaffinen Zellen der Kopfnieren und in Lymphozyten von Fischen. Die von Serotonin gesteuerten und dadurch abhängigen Funktionen sind: Kiemendurchblutung, Augenbewegung, Stressantwort und Verhalten, Immunantwort, und Reproduktionsprozesse. Im Vergleich zu den bekannten Wirkmechanismen im Menschen also viele Endpunkte, die eigentlich vorher gar nicht bekannt waren und daher in den ökotoxikologischen Testsystemen nicht erfasst worden wären. Tatsächlich, wenn ich nur mal die EMEA-Richtlinie zur Hand nehme und in der Phase 1 dieser Richtlinie teste, dann mache ich ohne Ausnahme Akuttests. Aufgrund dieser Tests finden wir auch Toxizität in den verschiedenen Testsystemen, jedoch nur im hohen Mikrogrammbereich. Das sind also Konzentrationen, welche wir nie in den Kläranlagen erreichen werden. Das heißt weder vor der Kläranlage und auch nicht nach der Kläranlage. Wenn man mit Fischen zeitlich verlängerte Toxizitätstests (bis zu 4 Wochen) und 0,5, 1, oder 5 Mikrogramm pro Liter macht,

– also bereits in dem Bereich, welcher vielleicht als umweltrelevant gelten könnte –, findet man keine toxische Effekte, mit Ausnahme einer leichten Erhöhung der embryonalen Missbildungsrate. Letzterer Befund könnte möglicherweise ein Indiz dafür sein, dass wenn Langzeittests gemacht werden, tatsächlich Veränderungen gefunden werden. Wenn man jedoch vom Fisch weg zu den Muscheln geht, dann findet man bereits bei 3,5 Mikrogramm pro Liter oder 0,035 Mikrogramm pro Liter ein induziertes Abbleichen. Nicht saisonal bedingt, sondern Serotonin bedingt. Bei Meeresschnecken dieselbe Geschichte: Larvenumwandlung nicht zeitgemäß, das heißt nicht an die natürliche Saison gebunden. Bei Krebsen findet man Dominanzstörung, das heißt, im Verhalten bei der Paarung ist das männliche Dominanzverhalten reduziert und man findet eine induzierte Eierstockentwicklung. Also wieder Effekte, die man aufgrund der Daten im Menschen nicht kennt und deshalb können die Voraussagen für Organismen der aquatischen Umwelt nicht direkt auf die Umwelt übertragen werden. Das Fazit dieses Beispiels: wir brauchen nicht neue Testsysteme, wir müssen nur das Wissen bezüglich der physiologischen Wirkung und Funktion der durch Pharmaka angesprochenen Rezeptoren, Enzyme, Proteine etc. im Menschen auf aquatische Organismen übertragen, um aufgrund der Daten deren Funktion besser zu verstehen.

Als mögliche Schlussfolgerungen dieses Vortrages können folgende Punkte festgehalten werden:

- Pharmaka sind in der Umwelt nicht erwünscht.
- Wir können das Vorkommen von Pharmaka in der Umwelt reduzieren wenn schon nicht komplett verhindern.
- Über das Trinkwasser habe ich Ihnen zeigen können, dass derzeit keine Gefahr besteht. Weder nach kurzzeitiger noch bei lebenslanger Einnahme. Sie können also so viel Wasser trinken wie Sie möchten.
- Im Allgemeinen sind zurzeit – und ich unterstreiche massiv „zurzeit“ – keine akuten und auch keine chronischen Effekte bei aquatischen Organismen zu erwarten. Dies bezogen auf praktisch alle Substanzen, die wir heute kennen. Es gibt aber Ausnahmen, wie Diclofenac, Antidepressiva usw., von deren Wirkung wir Hinweise haben, dass hier vielleicht doch Probleme vorhanden sein könnten.
- Die punktuelle Belastung der Oberflächengewässer nach Kläranlagen stellt das eigentliche Problem dar. Das heißt, wenn ich in die Zukunft blicke und die meteorologischen Daten und Klimaprognosen hinzunehme, muss angenommen werden, dass wir immer weniger Oberflächenwasser und auch weniger Wasserreserven auch in unseren Breitengraden haben werden. Dies bedeutet, dass der Verdünnungseffekt nach den Kläranlagen massiv reduziert sein wird. Oder umgekehrt, dass die Konzentration, die wir nach den Kläranlagen messen können, steigen werden. Diese Situation dürfte im Laufe der Zukunft zu Problemen führen.

Hiermit schließe ich meinen Vortrag ab und danke meinen Mitarbeitern Nicola Kreke, Evelyn O'Brien und Heiko Krieger, Bettina Hitzfeld vom Bundesamt für Umweltschutz in der Schweiz, Helmuth Sterz von der Fa. Pfizer, Steve Binks von der Fa. GlaxoSmithKline und natürlich dem Umweltministerium Baden-Württemberg. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Toxikologie und Risikoabschätzung

Ultrasensible Analytik

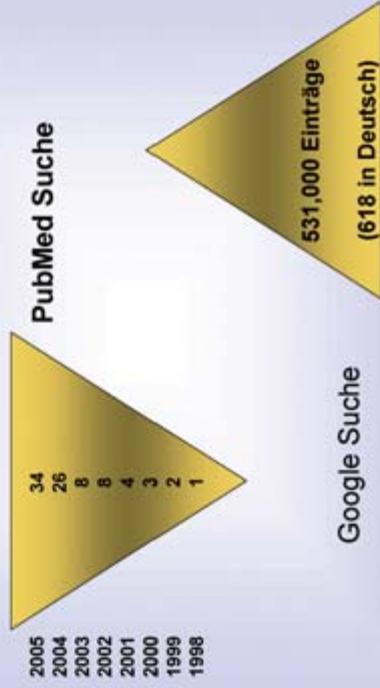
Vorkommen = Gefahr?

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

1

Publikationen zum Thema "Arzneimittel in der aquatischen Umwelt"



Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

2

Detektion von Arzneimitteln in der aquatischen Umwelt

*The Washington Post, Friday, July 1, 2005
More flushed pharmaceuticals turning up in our waterways
By Juliet Eilperin*

- > Mehr als 80 AM regelmässig nachgewiesen (McArdell, Kümmerer, Metzger)
- > Nachgew. AM nur ein Bruchteil der AM auf dem Markt
- > Chem. Nachweis = Erhöhte öffentliche Wahrnehmung = Erhöhte Besorgnis
- > Verbesserte Nachweis (McArdell, Kümmerer, Metzger)
- > Erhöhte Forschungsaktivität = Sinnvoll? Notwendig?

*The Sunday Herald (Scotland), June 6th, 2005
Dumped drugs threat to water supply and food chain
By Fiona McAlindom*

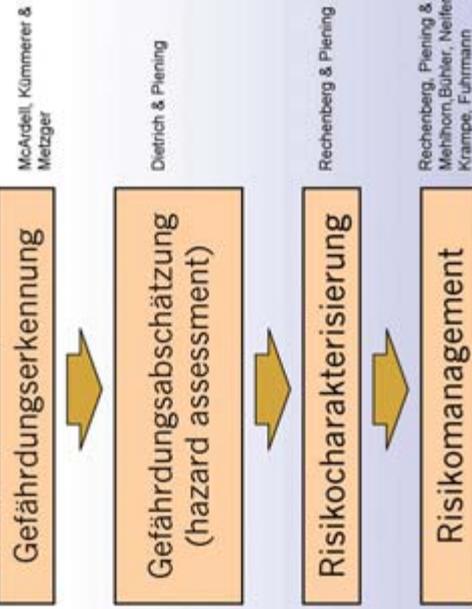
*Der Spiegel, 2001
Die Pille im Brunnen!
DPA, 2005
Zeugungskraft durch Trinkwasser gefährdet?*

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

3

Risikoabschätzung



Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

Gefährdungsabschätzung - I



Mensch

- Trinkwasser
- (Nahrungsmittel)

Umwelt

- Oberflächengewässer (Fische und andere Tierarten)
- (Böden)

Gefährdungsabschätzung - II

Paracelsus: „**Allein die Dosis machts ob ein Stoff ein Gift ist**“

Dosis x Zeit = Wirkung

(es gibt aber auch Dosen welche KEINE Wirkung haben werden)

- **Mensch:** intensivste Prüfungen *in silico*, *in vitro* und *in vivo*
- **Aquatische Umwelt:** ökotoxikologische Prüfungen (sinnvoll, effizient, verlässlich?)

Gefährdungsabschätzung - III

Mensch:

- Therap. Breite bzw. **Sicherheitsabstand (TI)** = ADR_{95} / ThD_{95}
- Akzpt. Tägl. Dosis (ADI) $(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}) = \frac{\text{Dosis} \cdot \text{die keine Wirkung zeigt}}{\text{Sicherheitsfaktoren}}$
- Unschädliche Konz. Trinkwasser $(PNEC_{DW})(\text{ng}/\text{L}) = \frac{\text{ADI} \times \text{KG}}{\text{Liter Wasser pro Tag}}$

Aquat. Umwelt: $PEC/PNEC = \geq 1$, **Problem!**

< 1 , akzeptabel



wichtig, welcher „Effekt“ gemessen wird

Situation im Menschen

Der **Sicherheitsabstand** zwischen

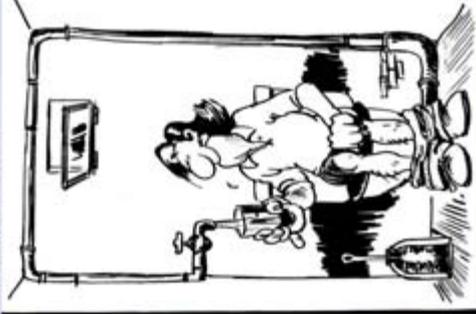
wirksamer

(therapeutischer) Dosis

und

toxischer Dosis

eines Arzneimittels ist je nach Indikationsgebiet oft nicht viel grösser als **10 bis 20**.



ABER!

Parameter	Aspirin	Paracetamol	Ibuprofen	Diclofenac
Übliche Verordnung (mg/kg/ 50 kg Mensch)	< 60 (2-10)	≤ 50 (20-30)	< 70 (10-25)	≤ 4 (2-3)
Niedrigste Dosis, die beim Menschen Nebenwirkungen verursacht (mg/kg)	≥ 200 (Erwachsenen) > 10? (Kind)	> 100	≥ 100	≥ 15
Messwerte im Trinkwasser (µg/L)	? 0.007	?	0.003 0.0	0.006 0.0
Sicherheitsfaktor (tiefste unerwünschte Dosis : T-Wasserkonz.)	1-30 x 10 ⁶	»1 x 10 ⁶	> 30 x 10 ⁶	2.5 x 10 ⁶

FAZIT: Trotz Pharmaka im Wasser müssen die Schwaben, Holländer und Schotten bei Kopfschmerzen zum Apotheker oder Arzt gehen

Aquat. Umwelt

Gefährdungsabschätzung -
Risikocharakterisierung

„Vorsicht vor Unternehmen, welche neue Kleider benötigen“

(Henry David Thoreau, 1817-1862)
ABER!

Einfache Fragen bzw. Experimente können auch nur einfache Antworten liefern!

(Diskussion der EMEA Richtlinie Piening / Rechenberg)

Plasma Spiegel Ansatz von Huggett et al, 2003

- Annahme: therap. Plasma Spiegel Mensch = Plasma Spiegel Fisch (FSSPC) = gleiche Reaktionen da gleiche Rezeptoren mit identischer Funktion
- ER (Effekt Ratio) = HTPC / ... →
 - ER ≤ 1: potenzial für P... vermittelte Reaktionen im Fisch
 - ER > 1: geringe ... möglichkeit für Rezeptor vermittelte Reaktionen im Fisch
- Problem: Annahme massivst abhängig von bestehender Information und Zutreffen der Annahmen, insbesondere gleiche Reaktion - gleiche Rezeptoren mit identischer Funktion

Kann die Realität und nicht beachtet!

Hohe Konservierung von best. Systemen (Enzyme, Rezeptoren, Botenstoffe) über viele Entwicklungsstufen (Tierarten inkl. des Menschen) = gleiche Funktion = identische Effekte?

ANTI-DEPRESSIVA (SSRIs)

- **Substanzen:** Fluoxetin (Prozac®, Fluclin®), Fluvoxamin (Luvox®, Floxyfral®), Sertralin (Zoloft®, Gladem®), Citalopram (Celexa®, Seropram®)
- **Einsatz:** Behandlung von Depressionen, Zwangsneurosen, Essstörungen, prämenstruellen dysphorischen Störungen
- **Verbrauch**
 - 2002: **26,7 Mio Verschreibungen** für Fluoxetin in den USA
 - => Verbrauchsmengen in den USA und Europa steigend
- **Antidepressivum Prozac®:** Anfangsdosis 20mg pro Tag, Dosiserhöhung während mehrerer Wochen Behandlung auf bis zu 80mg pro Tag

Dietrich

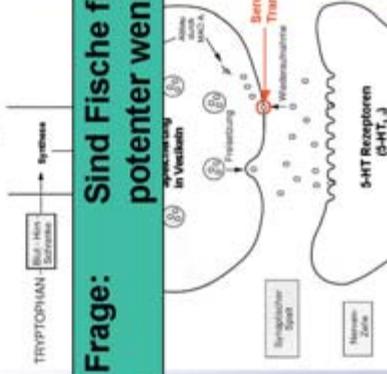
Umwelttoxikologie Universität Konstanz

13

Pharmakologische Wirkung von Fluoxetin (Prozac®)

- Aktiver Metabolit nach Demethylierung: Norfluoxetin
- SSRIs: blockieren Serotonin-Transporter und erhöhen damit die Neurotransmission

Schema des Serotonin-Stoffwechsels an einer zentralen Synapse



- Beeinflussung von Stimmung, Appetit, Sexualverhalten
- Ausscheidung: < 10% als Fluoxetin oder Fluoxetin-N-Glucuronid

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

14

Fluoxetin in der aquatischen Umwelt

- **Nachgewiesene Konzentrationen**
- **USA:**
 - 0,540 µg/l in Kläranlagenabflüssen [Weston et al. 2001]
 - 0,012 µg/l in Oberflächenwasser [Kolpin 2002]
- **Kanada:**
 - 0,099 µg/l in Kläranlagenabflüssen [Metcalfe et al. 2003]
 - 0,046 µg/l in Oberflächenwasser [Metcalfe et al. 2003]

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

15

Lokalisation und Funktion von Serotonin in Fischen

- **Nachweis in verschiedenen Fischarten**
- Serotonin: Gehirn, Kiemen, Retina, chromaffine Zellen der Kopfniere
- Serotonin-Rezeptoren: Gehirn, Kiemen, Retina, Lymphozyten
- Serotonin-Transporter: Gehirn, Retina, Lymphozyten
- **Serotonin abhängige Effekte**
 - Vasokonstriktion in Kiemen (**Kiemendurchblutung**)
 - Regulation der Retinomotorik (**Augenbewegung**)
 - Interaktion mit corticotropem System => Einfluss auf **Stressantwort und Verhalten**
 - Modulatorische Rolle bei der **Immunantwort**
 - Stimulation der Gonadotropin-Freisetzung aus der Hypophyse => Einfluss auf **Reproduktionsprozesse**

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

16

Umwelttoxikologie von Fluoxetin - I

- **Akute Exposition (Kurzzeit – Toxizitätstest)**
- **Alge, 120h:** EC₅₀ 39 µg/l (Zelldichte)
EC₅₀ 24 µg/l (Trübung)
- **Flohkrebse,** 48h: LC₅₀ 234 µg/l
48h: LC₅₀ 820 µg/l
- **Fisch, 48h:** LC₅₀ 705 µg/l
- **Chronische Exposition (Langzeit – Toxizitätstest)**
- **Fisch, 4 Wochen,** Fluoxetin-Konzentrationen 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 µg/l:
 - Kein Effekt auf Fekundität, Fertilität, Laichrate und Schlupfrate
 - **Leichte Erhöhung der embryonalen Missbildungsrate,** bei Weibchen: Erhöhung der Östradiolkonzentration im Plasma mit 0.1 bzw. 0.5 µg/l Fluoxetin (Weston et al., 2002)

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

17

Umwelttoxikologie von Fluoxetin - II

- **Induziert Abtöten bei Zebrafischarten 3.5 µg/L (Weibchen) und 0.035µg/L (Männchen) (Fong et al. 1998)**
- **Induziert die Larvenumwandlung bei Meeresschnecken (Ilyanassa) bei 3.5 µg/L (Couper et al, 1996)**
- **Reduziert Dominanzstellung (Huper et al., 1997), induziert Eistockentwicklung und Wachstum (Kulkarni et al., 1992) bei Krebsen**

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

18

SCHLUSSFOLGERUNGEN- I

Pharmaka in der Umwelt sind

- **Nicht erwünscht** // somit von der Umwelt wo möglich fernzuhalten
- Über das **Trinkwasser** derzeit **KEINE** Gefahr für den Menschen (weder bei kurzzeitiger noch bei lebenslanger Einnahme)

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

19

SCHLUSSFOLGERUNGEN-II

Pharmaka in der Umwelt sind

- **Zur Zeit** im allgemeinen akut und evtl. auch chronisch rel. unproblematisch für aquat. Organismen
- **Zur Zeit nur** in Einzelfällen (Antidepressiva, Diclofenac) sind Probleme bei aquat. Organismen (Fischen, Krebsen, Muscheln etc.) akut als auch bei chronischer Exposition möglich bzw. zu erwarten.

Dietrich

Umwelttoxikologie Universität Konstanz

20

SCHLUSSFOLGERUNGEN-III

Pharmaka in der Umwelt werden in der nahen Zukunft (10-50 Jahre) bei

- zunehmender Wassernutzung (Bevölkerungsdichte und individueller Anspruch)
- sich verändernderndem (heisser und trockener) Klima

ein wesentliches Problem für das aquatische Ökosystem darstellen.

VERDANKUNGEN

- Evelyn O'Brien, Nicola Kreke, Heiko Krieger
- Bettina Hitzfeld (BAfU, Schweiz)
- Helmut Sterz (Pfizer)
- Steve Binks (GSK)
- Umweltministerium Baden-Württemberg

Umweltsicherheit von Pharmaka im Rahmen der Sicherheitsprüfung beim Menschen und der Umwelt

Dr. Bettina Rechenberg

Umweltbundesamt Berlin



Ich habe mir erlaubt, den etwas komplizierten Titel des Vortrages zu vereinfachen. Der Vortrag nennt sich jetzt Umweltsicherheitsprüfung von Pharmaka bei der Zulassung, weil das auch das Thema ist, mit dem wir uns im Referat im Umweltbundesamt beschäftigen. Ich möchte meinen Vortrag zweiteilen. Und zwar möchte ich unterscheiden zwischen Tier- und Humanarzneimitteln, weil es da doch kleine Unterschiede gibt.

Umweltprüfung von Tierarzneimitteln:

Tierarzneimittel werden national durch das BVL, das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, zugelassen bzw. auf europäischer Ebene durch die EMEA. Es gibt verschiedene Zulassungsverfahren, einmal national, dann gibt es die Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, dezentralisierte und zentralisierte Verfahren und in allen diesen verschiedenen Verfahrensformen ist seit längerem schon eine Umweltprüfung vorgesehen als Bestandteil der Zulassung für Tierarzneimittel. Diese Umweltprüfung wird seit 1998 im Umweltbundesamt durchgeführt. Die Größenordnung von der wir hier sprechen sind ungefähr 2700 Präparate mit 600 Wirkstoffen, die derzeit auf dem Markt sind. Wir haben seit 2004 eine neue EU-Gesetzgebung, die auch Einfluss auf die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln hat. Ich habe zwei Zitate aus dieser EU-Richtlinie hier vorne an die Wand geschrieben. Einmal die Definition des Risikos, das mit der Verwendung eines Arzneimittels einher geht. Da wird a) davon gesprochen, dass es ein Risiko gibt im Zusammenhang mit der Qualitätssicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels welches sich auf die Gesundheit von Tier oder Mensch bezieht. Und es wird b) ein Risiko angesprochen, welches unerwünschte Auswirkungen auf die Umwelt beinhaltet. Weiter an etwas späterer Stelle führt die Richtlinie dann aus, dass eine Risiko-Nutzen-Abwägung innerhalb der Zulassung von Tierarzneimitteln erfolgen soll, indem man den therapeutischen Nutzen abwägt im Verhältnis zu dem Risiko, das von diesem Arzneimittel ausgeht und zwar sowohl im Verhältnis zu dem unter a) als auch zu dem unter b) genannten Risiko. D. h. wenn ein Risiko für die Umwelt besteht, können im Rahmen der Zulassung Risikominderungsmaßnahmen erteilt werden, es heißt aber auch, wenn Risikominderungsmaßnahmen nicht möglich bzw. nicht praktikabel sind und eine Umweltgefährdung gegeben ist,

können wir aus Umweltgesichtspunkten die Zulassung eines Tierarzneimittels auch verweigern. Wie erfolgt die Umweltbewertung bei Tierarzneimitteln? Ich sagte ja, seit 1998 wird das bei uns im UBA durchgeführt. Seit Oktober 2005 haben wir aber auch einen europäischen Leitfaden, der uns vorgibt, anhand welcher Schritte und anhand welcher Tests wir diese Prüfung vornehmen können. Der Leitfaden ist im Oktober 2005 in Kraft getreten und bezog sich ursprünglich nur auf die Neuzulassung von Arzneimitteln. Neu ist jetzt die Interpretation der EU-Kommission, dass er nicht nur bei Neuzulassung von Tierarzneimitteln, sondern auch bei Verlängerungsverfahren und bei so genannten bibliographischen Zulassungen anzuwenden sei. Dies gilt auch für Generika und für die genannten Typ 2 Variationen, das sind z. B. Änderungen, wenn das Anwendungsgebiet eines Tierarzneimittels auf weitere Tierarten ausgeweitet wird. Bei all diesen Verfahren wird jetzt also eine Umweltbewertung durchgeführt. Das Problem bei den Tierarzneimitteln ist, dass wir wenig Innovationen auf dem Markt haben. Der Markt ist sehr wenig dynamisch. Wir haben also sehr viele ältere Tierarzneimittel auf dem Markt, die nicht über Neuzulassungsverfahren oder Verlängerungsverfahren etc. erfasst werden und damit keiner Umweltprüfung unterliegen. Ich habe hier einmal ein Beispiel eines Wurmmittels, wo man sieht, dass im Prinzip in den 80er-Jahren das erste Mittel auf dem Markt war und dann noch eine Reihe von Kopien zwischen 1995 und 1999 auf den Markt gekommen sind, jedoch ab 2000 keine neueren Präparate mehr angemeldet wurden. D. h. wir haben bei Tierarzneimitteln eine ganze Reihe von Präparaten auf dem Markt, die nicht umweltgeprüft sind. Ein zweites Problem sind die bibliographischen Zulassungen – bei denen bislang mit Blick auf die ursprüngliche Zulassung keine Aktualisierung der Umweltbewertung erforderlich war. Das galt auch für den Fall, dass mit der ursprünglichen Zulassung keine experimentellen Daten zur Ökotoxizität eingereicht wurden. Hier als Beispiel Ivamektin, einmal für Rinder, einmal für Schweine 1983 zugelassen bzw. 1990 zugelassen. Und dann eine ganze Reihe von Kopien, die neu zugelassen wurden zwischen 2001 und 2004. Seit Ende 2005 haben wir die Situation, dass sozusagen altes Unrecht aufgehoben werden soll, dass also zumindest die Präparate, die aufgrund bibliographischer Zulassung neu beantragt werden, auch einer Umweltprüfung unterliegen.

Umweltprüfung von Humanarzneimitteln:

Bei Humanarzneimitteln stellt sich die Situation im Rahmen der Zulassung etwas anders dar. Hier haben wir national als Zulassungsbehörde das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, europäisch ist es auch die EMA. Wir sind auch im Rahmen verschiedener nationaler und europäischer Verfahren an der Umweltprüfung beteiligt und zwar seit 2002. Also wesentlich später als bei den Tierarzneimitteln, was auch daran liegt – Herr Dietrich deutete es ja schon an – dass sich die Erarbeitung, Entwicklung, Verabschiedung eines Leitfadens für die Umweltprüfung von Humanarzneimitteln sehr langwierig gestaltet hat. Er sagte ja vor-

her, im Mai 2006 sei die Verabschiedung geplant. Ich habe da nicht ganz freudig genickt, weil sie jetzt auf Juni verschoben ist. Aber ich denke, mit der Verschiebung von Mai auf Juni können wir leben, wenn man weiß, dass die Verhandlungen inzwischen ja 12-13 Jahre gedauert haben. Ich denke, der eine Monat ist noch akzeptabel. Wir sind ganz optimistisch und die Zeichen stehen auf grün, dass dieser Leitfaden wirklich im Juni 2006 verabschiedet wird. Im Gegensatz zu den Tierarzneimitteln haben wir es bei den Humanarzneimitteln mit einem sehr dynamischen Markt zu tun. Es sind 9.700 Präparate mit 3.000 Wirkstoffen auf dem Markt. Und das BfArM als nationale Zulassungsbehörde bekommt im Jahr ca. 2.500 Anträge auf Neuzulassung. Hier haben wir also eine ganz andere Innovation als bei Tierarzneimitteln, einen viel höheren Durchsatz im Markt. Auch für Humanarzneimittel hat sich im Zuge der EU-Gesetzgebung die gesetzliche Grundlage für die Umweltbewertung verändert. Ähnlich wie bei den Tierarzneimitteln wird auch hier sowohl ein Risiko für die Gesundheit der Patienten – oder die öffentliche Gesundheit wie es hier heißt – definiert und ein Risiko, das sich auf die unerwünschten Auswirkungen auf die Umwelt bezieht. Wenn es dann aber bei der Zulassung zu der Abwägung kommt, ob der therapeutische Nutzen, das Risiko bei der Anwendung übersteigt, wird in der EG-Richtlinie explizit gesagt, dass bei dieser Abwägung nur das Risiko der gesundheitlichen Nebenwirkungen mit herangezogen werden soll. Das heißt, die Umweltprüfung spielt dann bei der letztendlichen Entscheidung, ob ein Humanarzneimittel zugelassen wird oder nicht, keine Rolle. Es sind Ausführungen gemacht, wie Umweltauswirkungen geprüft werden sollen. In den Erwägungsgründen wird das erwähnt, da steht z. B. die Umweltauswirkungen sollten geprüft und im Einzelfall sollten Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorgesehen werden. Es wird aber auch noch mal explizit gesagt, dass diese Auswirkungen kein Kriterium für die Versagung für das Inverkehrbringen sein sollten. Im Artikel 8 wird auch noch mal gesagt, dass mögliche Umweltrisiken zu prüfen sind und im Einzelfall Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen ist. Das heißt also, im Rahmen der Zulassung von Humanarzneimitteln wird eine Umweltprüfung gemacht, letztendlich hat sie aber sehr wenig Relevanz bei der Zulassung des Humanarzneimittels. Die Umweltbewertung für Humanarzneimittel erfolgt, wenn dann auch der Leitfaden verabschiedet ist, für alle neuen Produkte. Sie wird nicht durchgeführt für Verlängerungen und für Generika. Sicherlich zu Recht ausgenommen sind auch einzelne Wirkstofftypen wie Vitamine, Peptide, Elektrolyte.

Und auf eins möchte ich hier noch hinweisen, das gilt sowohl für Human- als auch für Tierarzneimittel, insbesondere aber für Humanarzneimittel und schließt sich so auch an die Diskussion von heute Vormittag an. Die Umweltbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung der Arzneimittel, nicht auf die Lagerung oder Entsorgung. Das wird bei der Umweltbewertung nicht mit geprüft.

Heute Vormittag haben wir ja viel über Arzneimittel in Gewässern, in Oberflächengewässern, im Abwasser gehört. Ich möchte deswegen auch noch den Bogen zur EG-Wasserrahmenrichtlinie schlagen. Sie ist ja jetzt für die Beurteilung der ökologischen und der chemischen Gewässergüte auch in Deutschland der gesetzliche Rahmen. Im Umweltbundesamt beschäftigen wir uns zwar einerseits mit dem Vollzug, mit der Zulassung von Arzneimitteln, andererseits aber führen wir in anderen Fachbereichen auch eine Umweltbeobachtung und eine Bewertung des Umweltzustandes durch; unter anderem auch für die Bereiche Boden und Wasser. Die Meisten werden mit der Wasserrahmenrichtlinie vertraut sein. Ich möchte nur einige Schlagworte nennen, um das Thema Arzneimittel in die Wasserrahmenrichtlinie einzuordnen. Und zwar werden chemische Belange an zwei Stellen in der Wasserrahmenrichtlinie bewertet. Qualitätsstandards spielen sowohl in der Bewertung des ökologischen Zustandes in der Wasserrahmenrichtlinie eine Rolle als auch in der Bewertung des chemischen Zustands. Für den so genannten chemischen Zustand werden die Konzentrationen von europaweit ausgewählten – so genannten prioritären Stoffen – bewertet, im Vergleich zu europaweit einheitlich festgelegten Qualitätsnormen. Daneben kann aber jedes Flussgebiet, jeder Mitgliedsstaat zusätzlich so genannte flussgebietsspezifische Schadstoffe definieren und für diese Schadstoffe auch Qualitätsstandards definieren und entsprechend dann mit den vorkommenden Konzentrationen in den Gewässern vergleichen. Die Wasserrahmenrichtlinie hat dabei keine eigene Stoffbewertungsmethodik entwickelt, sondern stützt sich in der Ableitung der Qualitätsstandards auf die in der Chemikalienzulassung üblichen Prüftests. Die Flussgebiete können die Stoffe auswählen, auch selbst die Qualitätsstandards festlegen, aber die Methodik, wie diese Standards festgelegt werden, ist in der Wasserrahmenrichtlinie vorgegeben. Wie stellt sich jetzt die Situation bei Arzneimitteln dar? Ich sagte es, bisher wurden im Wesentlichen Arzneimittel nur bei der Neuzulassung bewertet, d. h. auch nur im Rahmen der Neuzulassung wurden ökotoxikologische Daten erhoben und im Rahmen des Zulassungsantrages übermittelt. Aber, das haben auch die Vorträge heute Vormittag ja gezeigt, was wir in den Gewässern finden, sind vor allen Dingen Arzneimittel, die schon lange auf dem Markt sind und für die nur in entsprechend begrenztem Maße ökotoxikologische Daten vorliegen. Die Länderarbeitsgemeinschaft Wasser und das UBA haben versucht, für einige sehr oft gemessene, heute auch schon des öfteren genannte Arzneimittel, Qualitätsstandards abzuleiten. Es sind insgesamt 5 Stoffe ausgewählt worden. Für Benzafibrat und Jopamidol war keine Ableitung aufgrund fehlender Daten oder nicht ausreichender Daten möglich. Für Carbamazepin, Diclofenac und Clofibrinsäure wurden Qualitätsstandards vorgeschlagen. Wir haben im Umweltbundesamt mit den vorliegenden Messdaten, die uns von den Bundesländern übermittelt wurden, eine Auswertung gemacht und festgestellt, dass vor allen Dingen Diclofenac sehr häufig an den Messstellen dieses Qualitätsziel übersteigt, Carbamazepin auch immerhin noch an mehr als 10 % der Messstellen und die

Clofibrinsäure keine Überschreitungen aufweist. Es sind 3 von mehreren genannten interessanten Stoffen. Es liegen zu wenig ökotoxikologische Daten zu den Arzneimitteln vor, die wir derzeit in der Umwelt finden. D. h. wir haben hier einfach eine gewisse Unsicherheit bei der Bewertung der Gewässerrelevanz. Wir wissen, die Konzentrationen sind ähnlich wie bei Pestiziden. Ob die Gewässerrelevanz aber auch ähnlich wie bei Pestiziden ist, darüber herrscht noch große Unsicherheit. Vom UBA schlagen wir vor, das aus dem Schutzgut Trinkwasserversorgung abgeleitete Qualitätsziel in Höhe von 0,1 Mikrogramm pro Liter erstmal ersatzweise heranzuziehen für eine Bewertung der Gewässerrelevanz von Arzneimitteln, für die Stoffe, für die keine ökotoxikologischen Daten vorliegen. Wir schlagen vor, dieses Qualitätsziel erst einmal hilfsweise zur Bewertung der ökologischen Qualität zu nutzen bis hinreichend Daten vorliegen. Zusätzlich schlagen wir vor, dass analog zum Vorgehen bei andern anthropogen eingetragenen Einzelstoffen ein oberer Abschneidewert von 10 Mikrogramm pro Liter angesetzt wird. D.h. Konzentrationen von gewässerfremden Stoffen über 10 Mikrogramm pro Liter sind auch ohne ökotoxikologische Bedenken aus Gewässerschutzsicht und aus Vorsorgegründen unerwünscht.

Ich habe versucht, mit meinem Vortrag ein bisschen den Bogen vom Vollzug zur Umweltbewertung zu schlagen. Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit.

Umweltsicherheitsprüfung von Pharmaka bei der Zulassung

Tierarzneimittel



Umweltprüfung - Tierarzneimittel



- BVL und EMEA sind Zulassungsbehörde
- Verfahren: national, MRP (gegenseitiges Anerkennungsverfahren), dezentralisiert, zentralisiert
- Umweltprüfung seit 1998 im UBA
- vorwiegend neue Präparate für lebensmittelliefernde Tiere
- **2700** Präparate mit **600** Wirkstoffen

Neue EU Gesetzgebung – Tierarzneimittel (2004/28/EC)

Art 12 (2) 19 Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko

- jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Gesundheit von Mensch oder Tier,
- jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt



Risiko/Nutzen-Abwägung beinhaltet ERA:

Art 12 (2) 20:

eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des TAM [erfolgt] im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der vorstehenden Def.

Neue EU Gesetzgebung – Tierarzneimittel (2004/28/EC)



Risikominderungsmaßnahmen:

Art. 12 (3) (j) Tests zur Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels. Diese Auswirkungen sind zu prüfen; im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung.

keine Zulassung:

Umweltgefährdung ist gegeben und Risikominderungsmaßnahmen sind nicht möglich

B. Rechenberg

Umweltbundesamt Berlin

5

Umweltbewertung Tierarzneimittel

etabliert bis Okt 2005: Umweltprüfung bei Neuzulassungen seit 1998

keine Generika, keine bibliografischen Zulassungen, keine Verlängerungsverfahren

Auslegung der EU-Kommission vom 26.11.05:

Neu: Verlängerungsverfahren, bibliografische Zulassungen, Generika, Type II Variationen

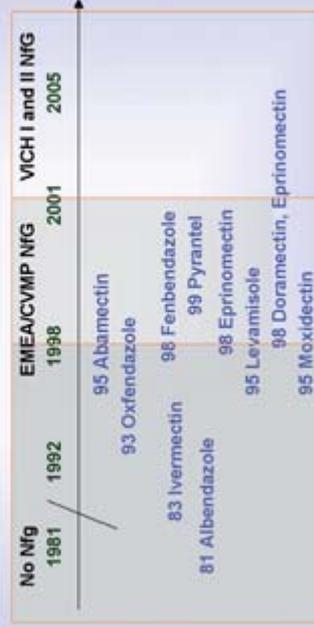
B. Rechenberg

Umweltbundesamt Berlin

6

Problem 1 – wenig Innovation

Date of 1st authorisation of actives for treatment of worm diseases (ATC Code QP52C) in Germany, DIMDI 2005

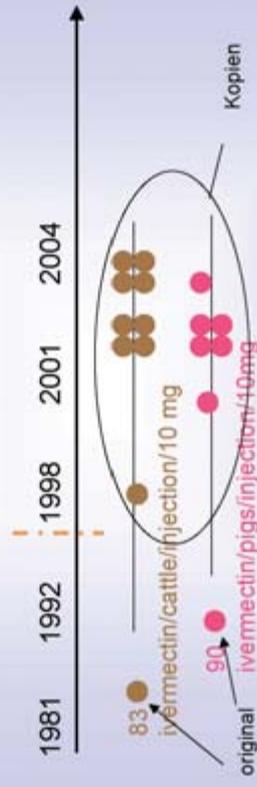


B. Rechenberg

Umweltbundesamt Berlin

7

Problem 2 – bibliografische Zulassungen



B. Rechenberg

Umweltbundesamt Berlin

Umweltbundesamt Berlin

Umweltbewertung Tierarzneimittel

etabliert bis Okt 2005: Umweltprüfung bei Neuzulassungen seit 1998

keine Generika, keine bibliografischen Zulassungen, keine Verlängerungsverfahren

Auslegung der EU-Kommission vom 26.11.05:

neu: Verlängerungsverfahren, bibliografische Zulassungen, Generika, Type II Variationen

Humanarzneimittel



Umweltprüfung - Humanarzneimittel

- BfArM und EMEA sind Zulassungsbehörden

- national, MRP, dezentral, zentral

- Aufgabe seit 2002 im UBA

- Verabschiedg. Leitfaden Mai 2006

- Markt ist sehr dynamisch

- 9700 Präparate mit 3000 Wirkstoffen



Neue EU Gesetzgebung – Humanarzneimittel (2004/27/EC)

1 (2) 28. Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko:

- jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit;
- jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

1 (2) 28a. Nutzen-Risiko-Verhältnis:

Eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der Definition in Nummer 28 erster Gedankenstrich.



Neue EU Gesetzgebung – Humanarzneimittel (2004/27/EC)



Erwägungsgründe (18)

Die Umweltauswirkungen sollten geprüft und im Einzelfall sollten Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorgesehen werden. Dennoch sollten diese Auswirkungen kein Kriterium für die Versagung ... für das Inverkehrbringen sein.

Art. 8 (3) ca:

Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels. Diese Auswirkungen sind zu prüfen; im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen;

Umweltbewertung Humanarzneimittel

- alle neuen Produkte
- keine Verlängerungen
- keine Generika
- ausgenommen sind Impfstoffe
- ausgenommen sind auch einzelne Wirkstofftypen, beispielsweise Elektrolyte, Peptide, Vitamine, ...
- die Umweltbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung, nicht auf die Lagerung und Entsorgung

EG-Wasserrahmenrichtlinie und Arzneimittel



Bewertungsphilosophie (1)

- Qualitätsstandards (QS) spielen in der WRRL sowohl bei der Bewertung des ökologischen als auch des chemischen Zustandes der Gewässer eine Rolle
- Bewertung von europaweit relevanten, ausgewählten Stoffen (prioritäre Stoffe) für Beurteilung des chemischen Zustandes
- Bewertung flussgebietspezifischer Schadstoffe für die Beurteilung des ökologischen Zustandes bei Eintrag in signifikanten Mengen
- WRRL entwickelt keine eigene Stoffbewertungsmethodik, sondern stützt sich für die Ableitung von QS auf die Bewertung in der Chemikalienzulassung

Bewertungsphilosophie (2)

prioritäre Stoffe:

Einhaltung europaweit festgelegter QS

flussgebietsspezifischer Schadstoffe:

Einhaltung flussgebietsspezifisch

festgelegter QS,

Methode in Anhang V, Absatz 1.2.6 WRRL

festgelegt - folgt dem Chemikalienrecht



Arzneimittel

bei Arzneimitteln wurden ökotoxikologische Daten bisher nur bei Neuzulassung bewertet

→ aber: gefunden werden in Gewässern vor allem Altarzneimittel, für die wenig/keine ökotoxikologischen Daten vorliegen

bisher nur QS-Vorschläge (LAWA/UBA) für

Carbamazepin 0,5 µg/l (Überschreitung an >10% der Mst.)

Diclofenac 0,1 µg/l (> 25% der Mst.)

Clofibrinsäure 5 µg/l (keine Überschreitung)

→ Unsicherheit bei der Bewertung der Gewässerrelevanz

Vorschlag UBA

für Arzneimittel Festlegung eines vorläufigen **Qualitätszieles** für Gewässer in Höhe von **0,1 µg/l** bis zum Vorliegen hinreichender Daten (Schutzgut TW-Versorgung)

zusätzlich „Abschneidewert“ von **10 µg/l** (analog zum Vorgehen bei anderen anthropogen eingetragenen Einzelstoffen), d.h. auch ohne ökotoxikologische Auswirkungen sind **Konzentrationen** im Gewässer **über 10 µg/l unerwünscht**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Herstellung und Entwicklung von Pharmaka unter Berücksichtigung der Sicherheit und Umweltstandards

Dr. Barthold Piening

Altana AG, Singen



Sehr geehrte Damen und Herren, ich bedanke mich noch mal ganz herzlich für die Einladung zu diesem Kongress und ich möchte Ihnen versuchen mit meinem Beitrag ein paar Perspektiven aus der Pharmaindustrie näher zu bringen und zu erläutern. Wobei ich vielleicht vorsichtshalber gleich vorwegschicken sollte, es gibt sicherlich mehrere Meinungen aus der Pharmaindustrie zu diesem Thema und ich kann Ihnen die Perspektive hier darlegen von einem Betrieb, der eine eigene Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln enthält und nicht nur ausschließlich mit Marketing und Vertrieb beschäftigt ist. Ich habe mein Referat dreigliedert in drei verschiedene Phasen. Einerseits möchte ich etwas sagen über die Situation in der Arzneimittelforschung, zum Zweiten die Arzneimittelproduktion und welche Sicherheitsvorkehrungen wir dort treffen um eben die Verunreinigungen vor allen Dingen auch der Gewässer zu vermeiden und abschließend vielleicht ein persönliche Anmerkungen als Ausblick, was sich in den nächsten Jahren gegebenenfalls verändern kann. Die Situation in der heutigen modernen Pharmaforschung ist folgende: Wir versuchen Arzneimittel zu entwickeln, die in erster Linie sicher und nebenwirkungsarm sind. Darüber hinaus steht sicherlich der Nachweis einer verbesserten Wirksamkeit, oftmals auch einer schnelleren Wirksamkeit im Vordergrund. Die Medikamente sollen zielgerichtet einsetzbar sein und bezahlbar. Ich sage das in der Reihenfolge, weil wirklich in den letzten Jahren sich hier in den ersten Parametern eine gewisse Veränderung in der Reihenfolge der Wichtigkeit ergeben hat. Die echten Durchbrüche in der Arzneimittelforschung mit völlig neuen Wirkprinzipien sind wesentlich seltener geworden und auch wesentlich schwieriger zu erreichen. Im Moment sieht man – mal so pauschal betrachtet – doch einen hohen Trend immer mehr in Richtung Verbesserung der Sicherheit, Verbesserung der Anwendbarkeit der Arzneimittel bei schon bestehenden oder bekannten Therapieprinzipien. Arzneimittel sind – und das möchte ich vielleicht positiv hier noch mal erwähnen – sicherlich ein sehr wesentlicher Bestandteil fast jeder medizinischen Behandlung, die glaube ich keiner von uns vermissen möchte. Wir haben in den letzten Jahren viele Durchbrüche, viele Erfolge erzielt – ich will da nicht durch alles durchgehen, das würde den Rahmen sprengen, nur ein Beispiel – bei der Behandlung von Ulkus (Magengeschwür) sind wir heutz-

tage in der Lage eine Abheilungsrate von 90% zu erreichen mit einer ganz einfachen Tabletten-therapie über wenige Tage, wenige Wochen. Das war in früheren Jahren oftmals mit einer sehr unangenehmen Operation verbunden mit allen Folgewirkungen und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Das ist schon ein enormer Vorteil der medikamentösen Therapie, die wir dort als ein Beispiel haben. Damit einher geht ein Trend, den wir allgemein in der Bevölkerungspyramide sehen, dass die Lebenserwartung, nicht zuletzt auch durch bessere Therapien, sich drastisch erhöht hat und sich in den letzten Jahren eben fast verdoppelt hat auf nahezu 80 Jahre. Nichts desto trotz ist die nächste Aussage, obwohl wir viele positive Erlebnisse hatten, sind wir noch lange nicht mit der Arbeit am Ende. Es gibt unheimlich viel zu tun und wir sehen, dass wir nur einen Bruchteil aller bekannten Krankheiten wirklich einigermaßen akzeptabel therapieren können. Auch hier nur ein Beispiel mal herausgegriffen und ich denke rein statistisch gesehen dürften einige im Saal sein, die auch unter Asthma leiden. Jedermann wird sagen: Asthma ist behandelbar, es gibt eine Therapie. Sicherlich gibt es einen Therapieplan, aber wenn man den Kranken nach einer jahrelang medikamentösen Behandlung letztenendes fragt, sind die wenigsten mit dem Zustand zufrieden, sodass wir dort sicherlich weitere Forschungserfolge brauchen um die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit von kranken Menschen noch weiter zu verbessern. Was braucht man jetzt um zu einem neuen Arzneimittel zu kommen? Ganz flach gesagt, man braucht unheimlich viel Zeit und man braucht unheimlich viel Geld. Dieser Trend hat sich in den letzten Jahren drastisch verschärft. Sie sehen hier ungefähr die Zeitachse, eine Entwicklungsdauer von über 15 Jahren. Ein Projekt vom Beginn bis zur Marktzulassung von 15 Jahren ist keine Seltenheit mehr sondern durchaus normal und damit einhergehend zu den explodierenden Forschungskosten. Wir nähern uns jetzt langsam der Milliarde für ein Arzneimittelprojekt um eine neue Substanz auf den Markt zu bringen. Das sind schon enorme Größenordnungen und die Folge davon ist, dass einfach ein immer weiter gehender Konzentrationsprozess in der Pharmaindustrie an der Tagesordnung ist – Wie Sie alle wissen – der auch sicherlich noch weiter gehen wird. Und es gibt nur noch ganz wenige Firmen, die sich diese Forschung leisten können und solche Projekte durchziehen können. Was ich persönlich eigentlich bedauere, weil sicherlich die Kreativität deutlich leidet. Vor allem Forschungskreativität in einem großen Unternehmen – behaupte ich mal – ist anders als in einem kleineren Forschungszentrum. Die Zahl der wirklichen sogenannten New-Chemical-Entities, die pro Jahr zur Zulassung kommen, bewegt sich in der Anzahl zwischen 15 und 30. Daran sieht man, dass einfach die Effizienz der Pharmaforschung unheimlich schlecht geworden ist und enorme Aufwendungen zu treffen sind um hier weiter zu kommen. Die einzelnen Phasen, die wir durchleben in der Arzneimittelentwicklung – nur ganz kurz gesagt – wir beginnen eben mit einem sehr großen Pool an neuen Molekülen, neuen Molekülstrukturen. Normalerweise sprechen wir über einen Bedarf von ungefähr 15.000 neuen Molekülstrukturen bis

wir letztendlich ein Medikament zur Zulassung bringen können. Dazwischen bewegen sich die Phasen der klinischen und präklinischen Forschung. Nach der rein chemischen Darstellung beginnt eine sehr intensive Testung *in vitro* – also außerhalb des lebenden Organismus – die sogenannte Preklinik. Und hier laufen ganz entscheidende toxikologische Abprüfungen der Substanz auf grundsätzliche Verträglichkeit. Auch alle pharmakokinetischen und physikochemischen Parameter werden hier erhoben, geprüft und getestet, die letztendlich auch für die Ökotoxikologie nachher eine wichtige Grundlage legen. Sobald die grundsätzliche Verträglichkeit einigermaßen und die Wirksamkeit einigermaßen abgreifbar ist, geht es dann in eine relativ kurze Phase. Das erste Mal am gesunden Probanden, das ist die sogenannte Phase 1 wo noch mal die Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels geprüft wird. Die Phase 2 beinhaltet dann die Prüfung noch einmal des Wirkprinzips, das erste Mal am kranken Menschen. Und auch die Auswahl der richtigen Dosierung. Die Dosierung ist sicherlich dann auch, um das ganze hochzurechnen welche Umweltbelastung nachher rauskommt, ist auch eine ganz wichtige Phase für die Ökotoxikologie. Die Phase 3 ist die gewichtigste und größte Phase der Arzneimittelentwicklung. Hier laufen die großen klinischen Studien, die nachher für die Registrierung relevant sind, ab. Nur zur Veranschaulichung, die Studienzahlen mit denen wir mittlerweile arbeiten bewegen sich zwischen 1.500 und 5.000 Patienten – das ist drastisch angestiegen in den letzten Jahren – und wir brauchen ungefähr 15.000 Patienten, um zur Zulassung einreichen zu können. Das ist sicherlich substanzunterschiedlich aber als grober Daumenwert ist das sicherlich richtig. Zusammenfassend vielleicht gesagt: Am Ende der Entwicklung ist die Aussage, haben wir – glaube ich – sehr, sehr viele Daten zusammengetragen, was Verträglichkeit, was Sicherheit, was die Toxikologie angeht. Metabolismus, Analysenmethoden. Wir haben glaube ich einen sehr guten Datensatz da um die Wirksamkeit und die Wirkung am Menschen auch in geringeren Dosen zu beurteilen und ich glaube die Aussage kam auch, dass wir hier ausreichend Daten vorliegen haben, um die therapeutische Breite zu beurteilen und damit auch akute Gefährdungspotentiale beispielsweise aus dem Trinkwasser am Menschen. Was sicherlich ein Problem ist, ist die speziespezifische Wirkung an Organismen außerhalb des Menschen. Das ist routinemäßig in der Entwicklung nicht mit enthalten und sobald es Hinweise gibt, ist es sicherlich wichtig, dort weitere Studien zu starten. Wie ist jetzt die Umweltrisikobewertung in die Entwicklung eingebunden? Frau Rechenberg hatte schon angekündigt oder gesagt, dass eben seit einigen Jahren dieses schon praktiziert wird. Also auch in unserem Falle haben wir bereits zwei Substanzen eingereicht mit diesem Environment-Risk-Assessment nach der vorliegenden EMEA-Guideline als Entwurf. Das ganze beginnt eigentlich nach Festlegung der groben Dosierung. Anhand der Dosierung können dann unter der Annahme gewisser Absatzmengen im Markt eine Umweltkonzentration hochgerechnet werden, das ist die Predicted environmental concentration hier, die PEC, die, wenn sie unterhalb von 10 Nanogramm pro Liter

liegt soweit dann OK ist. Wenn der Wert oberhalb liegt, dann geht es in die sogenannte Phase 2. In verschiedenen Stufen wo dann substanzspezifische Charakteristika mitbeurteilt werden, wie im Verhalten zur Bioakkumulation, Sorptionsverhalten, Abbaubarkeit in der Kläranlage und dergleichen. Wir kommen dann nachher eben zur PNEC-Ratio, die auch Herr Dietrich schon angesprochen hatte. Gegebenenfalls gibt es dann eben weitere Zusatzuntersuchungen und entsprechenden Informationsbedarf in den Zulassungsunterlagen. Vielleicht zusammenfassend zum Thema Forschung nur als Gesamtverständnis: Wir sehen im Moment eine sehr reduzierte Effizienz unserer Forschungserfolge, mal so quer über die gesamte Pharmaindustrie gesehen, und ich denke, wir müssen vieles dafür tun um weitere Forschung zu ermöglichen und zu ermutigen weil wir einfach diese Erfolge brauchen um die nicht abgedeckten Krankheiten besser therapierbar zu machen. Dann müssen wir auch ermöglichen, dass wir mit kleineren Fortschritten leben können und leben möchten und nicht auf bahnbrechende Erfolge warten, die eben einfach schwieriger zu erreichen sind. Ich denke, was auch noch erwähnenswert ist, dass wir sicherlich eine Vielfalt des Marktes haben, die den Markt sehr komplex macht. Aber auf der anderen Seite brauchen wir auch diese Komplexität, einfach aus ökonomischer Sicht, um Leistungsanreize für weitere Forschung und Finanzierung von Forschung zu schaffen. Wenn wir die Vielfalt des Marktes aufgeben, dann fallen diese Leistungsanreize weg und ich glaube, das wäre nicht das was wir wollen. Zur Arzneimittelproduktion möchte ich Ihnen kurz darlegen nach welchen Grundprinzipien die pharmazeutische Produktion abläuft. Es sind drei große Themenbereiche an denen wir uns orientieren. Das eine sind die sogenannten GMP-Regel, die Good-Manufacturing-Practices, dann versuchen wir uns nach Möglichkeit immer unter dem neuesten Stand der Technik zu bewegen und dann natürlich unterhalb der relevanten Gesetze – Umwelt- und Sicherheitsgesetze. zu den GMP-Regeln ist zu sagen, diese Good-Manufacturing-Practices beschreiben allgemein die Kriterien, die bei der Arzneimittelproduktion zu beachten sind. Hier ist eigentlich erwähnenswert, dass diese Regeln und Regularien von Aufsichtsbehörden – also von den Gesundheitsämtern – regelmäßig inspiziert werden. Nicht nur von unseren eigenen, auch von den ausländischen Behörden bspw. der USA oder anderen Ländern. Und, was immer mehr eine Rolle spielt, wir werden immer mehr fremdüberwacht von eben Lizenzpartnern und es gibt eigentlich in unserem Falle keine größere Pharmafirma der Welt, die nicht bei uns zu Qualitätsaudits kommt und mit der wir nicht zusammenarbeiten. Also da wird ziemlich viel Aufwand reingesteckt und es ist eine sehr heterogene externe Beaufsichtigung. Der Stand der Technik, das machen wir sicherlich in Europa auf einem sehr hohen Niveau, sicherlich im eigenen Interesse, um einfach die Sicherheit der Prozesse und die Effizienz der Prozesse zu gewährleisten und letzten Endes kommen wir damit sicherlich zu einer sehr hohen Produktqualität im Interesse des Patienten. Bezüglich möglicher Wassergefährdung unterliegen wir den gängigen Sicherheitsvorschriften. Hier möchte ich eigentlich

nur zwei Bereiche herausgreifen. Vor allen Dingen die Wassergefährdung aus der Produktion, sicherlich durch die Bereiche Synthese – also die chemische Produktion der Wirkstoffe – bedingt ist und dadurch hauptsächlich Gefährdungspotential herauskommt und auch aus den Lagereinheiten die wir haben. Hier hat es ja auch unangenehme Zwischenfälle in der Vergangenheit gegeben. Ich glaube da ist sehr viel nachgearbeitet worden und ein Lagerbereich oder auch ein chemischer Produktionsbereich für einen Arzneimittelwirkstoff ist in keinsten Weise mehr mit dem Zustand von vor 15 Jahren zu vergleichen. Die Ausstattungen sind mittlerweile wie bei der Produktion der Darreichungsform auf einem ähnlich hohen hygienischen und Sicherheitsstandard. Die Umweltschutzrichtlinien oder der Umweltschutzgedanke ist eigentlich vollständig in einem Managementsystem der Produktionsbetriebe in Europa integriert. Auch hier ist anzumerken, dass wir mehr oder weniger freiwillig immer mehr – also natürlich auch im gewissen Eigeninteresse um sicherlich auch kosteneffizient zu sein – den externen Zertifizierungen unterliegen, also auch hier Fremdprüfungen wie TÜV und sonstige Institutionen durchführen. Wie ist das ganze aufgebaut oder verankert in einer betrieblichen Organisation? Um das ganze etwas anschaulicher zu machen, wir haben eine Art Umweltmanagementhandbuch, eine Umwelterklärung, in der ganz zu Anfang sicherlich erst mal das Bekenntnis der Geschäftsleitung zur Durchführung des Umweltschutzes vorhanden ist und dann eine Information an alle Mitarbeiter runtergebrochen ist, dass jeder weiß wofür er eigentlich verantwortlich ist im Sinne des Umweltschutzes. Wir haben einen Umweltausschuss, sozusagen ein Team, eingesetzt, um Maßnahmen, die jedes Jahr geplant werden, durchzuführen und zu überwachen. Auch interne Audits durchzuführen und es werden dann in gewissen Projekten diese Maßnahmen abgearbeitet. Und das wird jährlich verfolgt, sodass ein kontinuierlicher Fortschritt dort messbar und sichtbar wird. Wir fokussieren uns nicht nur auf die internen Auswirkungen umweltgefährdender Stoffe sondern auch auf die äußeren oder indirekten Umweltaspekte. Bei den direkten Umweltaspekten beschäftigen wir uns logischerweise in erster Linie mit den Gefahrstoffen und wassergefährdenden Stoffen, wir versuchen Energie und Wasserverbräuche zu optimieren. Wir müssen sicherlich den Anfall von Abwasser und Abfall steuern. Und bei den indirekten Umweltaspekten geht es in erster Linie darum, die Abläufe bei Vorlieferanten oder auch Partnerfirmen mit zu überwachen und ein gewisses Qualitätssystem zu bringen. Konkrete Anwendungen aus dem Umweltschutzprogramm sind bspw. kontinuierliche Reduktion der Immission in Wasser und Luft. Wir haben darüber hinaus die Pflichten im Sinne des Umweltschutzes verankert in unseren internen Organisationssystemen, was kontinuierlich optimiert wird und in den letzten Jahren auch immer weiter verbessert wurde ist die Optimierung des Wasserverbrauches, also Reduktion der Wasserverbräuche schlechthin, was natürlich zu einer etwas höheren Abwasserkonzentration führt, was aber dann wiederum zwingt, dort noch besser zu werden und die Abwasserfrachten zu

verringern. Was hier natürlich sinnvoll ist, ist auch aus den normalen Syntheseprozessen die Gefahrstoffe zu eliminieren, also dort eine Prozessverbesserung zu erarbeiten und letzten Endes auch hier Abwasserbelastungen zu optimieren. Noch einmal gesagt, was sicherlich wichtig ist und auch für uns eine hohe Bedeutung hat, ist die Reduzierung der Ressourcenbedarfe, nur mal Beispiele: Lösemittel wie Aceton oder Isopropanol mittlerweile sehr gängig recycled und rückgewonnen und nicht eben in Abwasser oder andere Medien entsorgt. Wir versuchen auch kontinuierlich die Abwasserbelastung beispielsweise durch mikrobiologische Verfahren zu optimieren. Konkrete Beispiele aus der Immissionsvermeidung und die Immissionsvermeidung zieht sich eigentlich als roter Faden durch alle Maßnahmen durch, wir versuchen unsere Effizienz der Prozesse möglichst auf einem optimalen Level zu halten und damit auch Abfallanfall auszuschalten. Mittlerweile sind wir in der Pharmaproduktion bei Effizienzen von ungefähr 98 %. Das ist schon auf einem relativ hohen Sektor, da fällt nicht mehr sehr viel an. Wir arbeiten in verschiedenen Betriebsteilen mit unterschiedlichen Anlagen zur Abwasseraufbereitung, wo eigentlich alle gängigen technischen Hilfsmittel eingesetzt werden. Die Grenzwerte werden regelmäßig überwacht, auch schon wieder im Eigeninteresse um hier eventuelle Kosten zu vermeiden. Geschlossene Systeme werden sehr häufig eingesetzt, genauso wie die Recyclinganwendung – was ich schon sagte – von Lösemitteln. Zur Immissionsvermeidung nur noch eine letzte Anmerkung. Was auch hier immer mehr greift, ist eine Steuerung über Managementkennzahlen. Wir arbeiten hier mit Kennzahlenmessungen – also bspw. Verbräuche, pro produzierte Einheit Arzneimittel zu der Stuckkostenbetrachtung oder bspw. der Abfall pro Kilogramm Arzneimittel. Das wird kontinuierlich gemessen und publiziert, jedem Mitarbeiter transparent gemacht, sodass dieses eigentlich auch einen sehr positiven Effekt hat, dort immer effizienter zu werden und Abfälle zu minimieren. Last but not least werden die Prozesse ständiger Überprüfung unterzogen und hier auch sinnvolle Umstellungen in den chemischen Verfahren vorgenommen soweit es möglich ist. Ich wollte hier eigentlich nur ausdrücken, dass es durchaus sinnvoll ist, an diesen Sachen zu arbeiten und es kommt zu wehementen Einsparungspotentialen, also nur aus einem Betrieb in unserem Beispiel. Durch eine Optimierung der Synthese sind durchaus Substanz- oder Einsatzmengenreduktion um 50 Tonnen, was letzten Endes immer einer entsprechend schlechten Ausbeute im Abfall oder irgendwo dann zu einer Umweltbelastung geführt hat, vermeidbar. Also 50 Jahrestonnen ist schon eine Größenordnung, über die man sprechen sollte. Genauso Lösemittelreduktionen, die oftmals in vergangenen Jahren doch zu einer Abwasserbelastung geführt haben von 100 Tonnen pro Jahr, ist schon eine entsprechende Größenordnung. Ich hoffe, ich konnte Ihnen damit zeigen, dass wir in der Produktion ein relativ transparentes System anwenden, mit einer regelmäßigen Fremdüberwachung. Wir tun relativ viel um Störfälle, also ungeplante Ereignisse, auszuschalten und das ist in den letzten Jahren auch sehr erfolgreich gelungen. Wir arbeiten

kontinuierlich an regelmäßigen Immissionsvermeidungen um kontinuierlich dort besser zu werden. Abschließend vielleicht noch ein persönlicher Ausblick, was sich vielleicht in den nächsten Jahren verändern kann. Auch wenn ich sagte, dass die Arzneimittelforschung irgendwo im Moment in einer Durstphase oder Durststrecke steht, denke ich doch es gibt viele Ansätze, die in den nächsten Jahren sehr erfolg versprechend sind, wo sich neue Prinzipien, neue Behandlungsmethoden ergeben und die sollte man auch bei diesem Thema nicht vernachlässigen. Das geht im Wesentlichen um die Biotechnologie, um die Biologics. Diese Entwicklung war am Horizont schon vor etlichen Jahren, wurde eine Zeit lang sehr optimistisch gesehen, dann gab es wieder ein Tal wobei viele Projekte abgebrochen werden mussten und auch die Produktionsmethoden nicht entsprechend nachkamen. Aber ich glaube, man sieht eigentlich jetzt wenn man die Zahlen sieht von neuen Arzneimittelprojekten, ich denke auch in der Zulassung ist es ersichtlich und auch bei den Produktionsmengen sind die Biologics – also die biologischen Arzneimittel – mit Steigerungsraten von ca. 20 % genannt und vorhanden, wohingegen die klassischen chemischen Moleküle, die uns hier im Moment Probleme bei diesem Thema machen, eigentlich stagnieren. Sowohl in der Zulassung als auch in der Produktionsmenge. Erwähnenswert hier ist eben durch die Aufklärung, dass das Erbgut, das letztenendes mögliche Gentherapien sehr individualisierte Therapien wie bspw. in der Onkologie, Impfstoffe. Was wirklich schon im Markt ist und eine große Menge auch ausmacht sind die monoklonalen Antikörper, die schon sehr vielfältig unter anderem bei Rheuma eingesetzt werden. Das sind Trends, die sicherlich zu einer Veränderung im Pharmaspektrum führen werden. Auch an Technologien wird weiter gearbeitet. Retatformen führen letzten Endes zu einer Reduktion der Verbräuche und damit auch zu einer Reduktion der Abwasserbelastung. Ein ganz wichtiger Trend ist hier, neben den anderen, aber der wichtigste Trend ist eigentlich die Entwicklung zu immer hochwirksameren Arzneimitteln. Dieses macht sich letzten Endes zu einer Reduktion durch eine Reduktion der Dosis um bis zu 3 Zehnerpotenzen bemerkbar. Und ich glaube, das wird sicherlich auch eine große Rolle in den nächsten Jahren spielen. Wir werden kleinvolumigere Arzneimittel sehen, aber mit einer höheren Wirksamkeit. Abschließend vielleicht noch ein paar persönliche Bemerkungen, ich denke, aber das klang auch aus den ganzen Vorträgen an, dass systematische Risikoanalysen sicherlich sinnvoll sind. An denen wird auch gearbeitet. Wir sollten in der Akutwirkung immer den Sicherheitsabstand mit berücksichtigen und auch konkrete Messwerte mit berücksichtigen und über die Spezifikationsfestlegung – ich halte das eigentlich für sehr sinnvoll, davon hat auch Frau Rechenberg schon gesprochen – dass hier für die Abwasserbelastung letzten Endes relevante Spezifikationen festgelegt werden sollen. Ich denke dafür wäre es sinnvoll einen offenen Diskussionsprozess zu führen. Abschließend möchte ich nur noch mal anmerken, dass sicherlich eine sehr offenen Kommunikation sinnvoll wäre, eine Öffentlichkeitsarbeit unter Einbeziehung aller Interessengruppen und in dem Thema

Arzneimittel ist es eine relativ komplexe Zielgruppe für diese Diskussion. Ich denke, man sollte auf jeden Fall auch die Verordner, die Ärzte, die Krankenhäuser mit einbinden, die letztendlich darüber entscheiden wie sieht die Risiko-Nutzen Abwägung jedes einzelnen Arzneimittels aus und ich würde mir wünschen, dass bei allen Maßnahmen die Entscheidungsfreiheit des Bürgers nicht beeinträchtigt wird. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.



Entwicklung und Herstellung von Pharmaka unter Berücksichtigung der Sicherheit und Umweltstandards

Piening

Altana Pharma AG Singen

1

Inhalt:

- **Arzneimittelentwicklung**
 - Übersicht der Entwicklungsphasen
 - Umwelt - Risikobewertung
- **Arzneimittelherstellung**
 - Vorschriften, Umweltmanagementsystem
 - Emissionsschutz, Emissionsvermeidung
- **Ausblick**
 - Neue Technologien
 - Neue Therapiekonzepte

Piening

Altana Pharma AG Singen

2

Arzneimittelentwicklung

Allgemeine Ziele der heutigen Arzneimittelforschung

- sichere
- nebenwirkungsarme
- (schnell) wirksame
- zielgerichtete
- bezahlbare

Medikamente zu entwickeln



Piening

Altana Pharma AG Singen

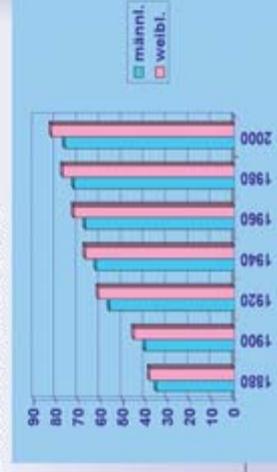
3

Arzneimittelentwicklung

Neue Arzneimittel waren und sind Meilensteine des therapeutischen Fortschritts:

- Magengeschwüre – Heilungsrate 90 %
- Herzinfarkt – reduzierte Mortalität 50 %
- Herzschwäche – reduzierte Mortalität 50 %
- Krebsbehandlung
- AIDS
- Alzheimer Therapie

Lebenserwartung:



Piening

Arzneimittelentwicklung

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen ca. 300.000 letal
Herzinfarkt (allein) ca. 80.000 letal
- Krebs ca. 210.000 letal
- Asthma/COPD ca. 6mio Erkrankte; ca. 6.000 letal

- Jeder 5. Mensch hat wöchentlich Sodbrennen
- Jeder 10. Mensch bekommt eine schwere Depression
- 5 - 7 Mio. Menschen haben chronische Schmerzen
- 3 - 4 Mio. Patienten pro Jahr haben Magengeschwüre

Von ca. 30.000 Krankheiten sind nur ca. 1/3 gut therapierbar!

Plening

Altana Pharma AG Singen

5

Arzneimittelentwicklung

Jahre	1-2	3-4	6-10	1-2
Moleküle	10 - 15.000	20	4-5	2-3
Phasen	Synthese	Präklinik	Phase 1	Phase 2
			Phase 3	Zulassung

- Entwicklungsdauer ca. 11 - 18 Jahre
- Entwicklungskosten ca. 900 mio €
- Klinische Entwicklungsprojekte weltweit ~ 4000, davon ~ 800 in der Krebsforschung

Neue AM können nur noch von wenig Firmen erforscht werden!

Plening

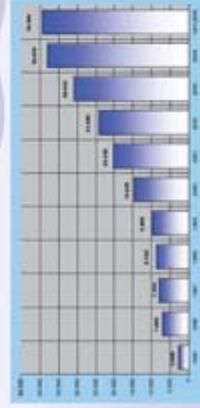
Altana Pharma AG Singen

6

Arzneimittelentwicklung

Jahre	1-2	3-4	6-10	1-2
Moleküle	10 - 15.000	20	4-5	2-3
Phasen	Synthese	Präklinik	Phase 1	Phase 2
			Phase 3	Zulassung

Toxikologie Sicherheit Wirksamkeit Wirkprinzip



Patientenzahl in Klin. Studien

Sicherheit und Wirksamkeit steht im Zentrum der AM-Forschung!

Plening

Altana Pharma AG Singen

7

Erkenntnisse aus der Entwicklung

- Verträglichkeit
- Dosierungsbereiche, Wirksamkeitsgrenzen
- Genotoxizität, Mutagenität und Cancerogenität
- Langzeittoxstudien
- Metabolismus
- Verteilungsverhalten
- Ökotoxikologische Eigenschaften
- Transportbedingungen
- Analytische Nachweismethoden
- Abbau- und Zersetzungsprodukte

Eine umfangliche Produktbeschreibung ist vorhanden !

Plening

Altana Pharma AG Singen

8

Umwelt - Risikobewertung

- Environmental Risk Assessment CHMP draft 2005
 - Phase 1
 - Predicted Environmental Concentration PEC < 0,01 µg/L, Metabolism, Excretion
 - Phase 2 (Tier A/B)
 - Assessment of the environmental fate
 - Environmental effects
 - Aquatic tox tests w. Daphna, Algae, Zebra-Fish
 - PEC/PNEC ratio (Predicted no effect concentration PNEC)
- Environmental assessment – US Products

Das ERA ergänzt die Daten zur Humanwirkung !

Pfening

Altana Pharma AG Singen

9

Arzneimittelprojekte

- Reduzierte Erfolgswahrscheinlichkeit der Entwicklungsprojekte bei steigendem Aufwand
- Im Focus der Projekte steht der pharmakologische Effekt am Menschen
- Auch stufenweise Innovationen sind wichtig ! (z.B. verbessertes Sicherheitsprofil, besseres Therapieschema)
- Aufrechterhaltung der Vielfalt neuer Arzneimittel ermöglicht das Funktionieren des Marktes zum Wohle des Patienten

Der Therapiefortschritt und Patientennutzen stehen im Zentrum des Zulassungsprozesses

Pfening

Altana Pharma AG Singen

10

Arzneimittelherstellung

- Anwendung der allgemeinen GMP Regeln
 - Hygiene
 - Reinheit (Nebenprodukte)
 - Reproduzierbarkeit
 - Zulassungsdokumentation
- Stand der Technik
 - Ausbeuteoptimierung
 - Automatisierung, Prozesssteuerung
 - Analyseverfahren, Bakterienhemmung
 - Optimale Verpackungstechnologie

Ziel ist hohe Produktqualität im Interesse des Patienten !

Pfening

Altana Pharma AG Singen

11

Arzneimittelherstellung

Einhaltung der Sicherheitsvorschriften und Notfallvorkehrungen

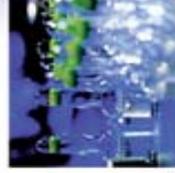
- Chemikaliengesetz
 - Gefahrstoff-VO
 - Explosionsschutz
- Gentechnikgesetz
- Gefahrförderungsgesetze
- Arbeitsschutzgesetzgebung
- Betriebliche Gefahrenabwehr

Für Synthese und Lagerung gelten hohe Anforderungen!

Pfening

Altana Pharma AG Singen

12



Arzneimittelherstellung

Einhaltung der Umweltschutzvorschriften

- Wasserhaushaltsgesetz, VAWS
- Bundesimmissionsschutzgesetz
 - TA Luft, TA Lärm,
 - Störfallverordnung
- Abfallrecht, Entsorgungshandbuch
- Umweltmanagementhandbuch (EG-UmwPrüfV)
- Umweltbetriebsprüfungen und Zertifizierungen (EMAS, ISO 14001)

Das Umweltmanagement umfasst Produktion und Lieferanten!

Plening

Altana Pharma AG Singen

13

Umwelterklärung

- Vorwort (Umweltschutz als Teil der Unternehmenspolitik)
- Umweltsätze (Mitarbeiterinformation, Überwachung Umweltauswirkungen, Ressourcenschonung, Vorbeugung)
- Umweltausschuss (Maßnahmenüberwachung, Auditfunktion)
- Umweltprogramm (Ziele, Maßnahmenplan)
- Umweltprojekte
- Responsible care
- Stoff und Energiebilanz

Der betriebliche Umweltschutz ist schematisch strukturiert !

Plening

Altana Pharma AG Singen

14

Umweltauswirkungen

- **Direkte Umweltraspekte**
 - Gefahrstoffen, H₂O gefährdenden und brennbaren Stoffen
 - Verbrauch an Energie und Wasser
 - Anfall von belastetem Abwasser
 - Anfall von Abfall zur Verwertung und Entsorgung
- **Indirekte Umweltraspekte**
 - Beschaffung von Materialien und Dienstleistungen
 - Sicherer Umgang mit Materialien und Produkten
 - Verpackung der Produkte
 - Verwendung der Produkte

Umweltschutz wird übergreifend holistisch betrachtet !

Plening

Altana Pharma AG Singen

15

Umweltprogramm - Anwendungen

- Reduktion Emissionen (Wasser, Luft)
 - Abgasreinigungsanlage
 - Überwachung von CSB, CO, SO₂, CO₂, NOX
- Verankerung Sicherheit und Umweltschutz durch Pflichtendelegation
- Reduktion des Wasserverbrauches (ca. 3% p.a.)
- Abfallminimierung durch u.a. Überwachung Abfallmenge / Stück, Verwertungsquote
- Gefahrstoffsubstitution, z.B. Lösemittel (Chloroform-) Vermeidung
- Rechtskonformität
 - Instandhaltungsmanagement (Betr.sicherheitsVO)
 - Schulungsüberwachung und -dokumentation

Umweltprogramm - Anwendungen

- Optimierung der Abfalllogistik
 - Interner Recyclinghof
 - Destillationsrückstände
- Reduzierung des Ressourcenbedarfes
 - Recycling von Aceton und Isopropanol
 - Reduzierung der Abwasserbelastung (aerobe Vergärung)
 - Produktbezogene Ökobilanzen
 - Energieverbrauch
- Erhöhung der betrieblichen Sicherheit (z.B. Isolator)
- Notfallmanagement

Plening

Altana Pharma AG Singen

17

Emissionsvermeidung

- Ausbeute Optimierung, bisherige Pharaeffizienz ca. 98%
- Filteranlagen zur Abluftbehandlung
- Abwasseraufbereitung (Neutralisation, Lösemittelabscheidung, Absetzbecken, Biologie, Kohlung, Einengung)
- Abwassergrenzwerte (AOX, Schwermetalle, CSB)
- Geschlossene Systeme
- Recycling z.B. von Lösemitteln
- Filtrationsmethoden (Membran, Osmose, Nanofiltration)
- Ozonisierung, Peroxydbehandlung, UV Bestrahlung
- Abfalldokumentation

Plening

Altana Pharma AG Singen

18

Emissionsvermeidung

- Abwasserminimierung, Rückstandsminimierung, Abwasserkanalüberwachung, Abwasseranalytik,
- Fachbetrieb nach WHG, TÜV Überwachung
- Verpflichtung zur kontinuierlichen und nachhaltigen Verbesserung des betrieblichen Umweltschutzes
- Wasserverbrauch pro 100 kg Arzneimittel – 50% seit 1997
- Pharmaproduktionsabfall pro 100 kg Arzneimittel – 20 % seit 1998

Verpflichtung zur kontinuierlichen Verbesserung des betrieblichen Umweltschutzes !

Plening

Altana Pharma AG Singen

19



Optimierungsbeispiele

- Cis / Trans Isomeren Trennung durch Kristallisation anstelle von Chromatographie – Eliminierung von Lösemitteln
- Mutterlaugenaufarbeitung - Ausbeuteerhöhung um ca. 50%
- Stereoselektive Synthese - Ausbeuteerhöhung um ca. 10%, Lösemittelreduktion um ca. 60 %
- Ersatz organischer Lösemittel durch wässrige Kristallisation
- Substanzreduktion um ~ 20 – 50 to
- Lösemittelreduktion um ~ 100 to p.a.

Kontinuierliche Optimierung führt zu merkbarer Emissionsreduktion

Plening

Altana Pharma AG Singen

20

Ausblick

Neue Therapiekonzepte

- Somatische Gentherapie (DNA Reparatur)
- Individualisierte Therapie durch Pharmakogenetik
- Impfstoffe (Infektionen, Allergien, Tumorstoffe, etc)
- Geninhibition (Antisense-Therapie)
- Monoklonale Antikörper (Krebs, Immunologie, etc)
- Kausale Therapie
- Chronotherapie, Therapieschemata
- Dosisminimierung - Nebenwirkungsminimierung

Kausale Therapie (mit biologics) verringert den AM-Verbrauch

Plening

Altana Pharma AG Singen

21



Ausblick

Neue Technologien

- Retardformen, Wirkstofftagesdosis -50 – 70%
- Therapeutische Systeme – Pflaster, Inhalation,
- Hochwirksame Arzneistoffe, mg zu µg
 - Bsp: PDE 4 Hemmer mit 250 µg Dosis anstelle Theophyllin 250 mg Dosis
- Drug targeting
- Biotechnologische Arzneistoffe mit leicht zu metabolisierenden Wirkstoffen (hydrophil, chemisch instabil, pH/ Temperatur sensibel)

Trend zur Dosisreduktion – geringere Umweltbelastung

Plening

Altana Pharma AG Singen

22

Ausblick

- Potenzielle Risiken lokalisieren durch systematische Risikoanalyse (Volumenbetrachtung)
- Wo beeinträchtigt der „normale“ Betrieb / Arzneimittelverbrauch die Umwelt / wird der Sicherheitsabstand kritisch ?
- Festlegung von relevanten / messbaren Grenzwerten
- Optionen zur Abwasserbehandlung entwickeln unter gesamtwirtschaftlicher Betrachtung
- Einbeziehung aller Interessengruppen einschließlich der Patienten, Kliniken, Ärzten,
- Mündigkeit des Bürgers / des Verordners berücksichtigen

Plening

Altana Pharma AG Singen

23

Bewertung auch Sicht der Wasserversorgung

Prof. Dr. Ing. Hans Mehlhorn

(AWBR)

Meine sehr geehrten Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

wenn ich nun eine Bewertung aus Sicht der Wasserversorgung vornehme, ist dies naturgemäß interessensbezogen. Die nachfolgend vertretene Interessenslage bezieht sich auf die Wasserkunden. Diese sind in gleichem Maße potenzielle oder reale Patienten, für welche letztlich Arzneimittel hergestellt werden und die diese Produkte verwenden und als Gewässerbelastung ausscheiden. Hieraus ergibt sich ein Konflikt, denn sowohl Wasserversorgungswirtschaft als auch Pharmaindustrie arbeiten eigentlich für das gleiche Klientel. Daher ist die Forderung: „Im Wasser findet man Arzneimittel, folglich sollte man Arzneimittel verbieten“ weder realistisch noch wünschenswert. Wir brauchen Arzneimittel, also kann es nur darum gehen, unnötige Gewässerbelastungen in der Produktion, Verwendung und Entsorgung von Arzneimitteln zu vermeiden.

Aus Sicht der Wasserversorgung ist es zudem eine gewisse Beruhigung, dass Arzneimittel in der Regel in ihrer Wirkung auf den Menschen vergleichsweise gut untersucht sind. Hier unterscheiden sich Arzneimittel von vielen anderen chemischen Substanzen, deren humantoxikologische Bewertung sehr häufig auf einer wesentlich schlechteren Datengrundlage steht. Und die Untersuchungen für eine Bewertung der Arzneimittel werden in der Regel für wesentlich größere Dosismengen vorgenommen, als sie über den Trinkwasserpfad möglich sind. Zumindest für die gängigen Arzneimittel ist die direkte Aufnahme im Rahmen der Medikamentierung um Größenordnungen größer als über das Trinkwasser.

Dass wir uns als Trinkwasserversorger dennoch über Gewässerbelastungen durch Arzneimittel Sorgen machen, liegt daran, dass an das Trinkwasser als das wichtigste Lebensmittel besonders hohe Anforderungen gestellt werden. Die Trinkwasserverordnung hat beispielsweise mit dem Minimierungsgebot den Grundsatz aufgestellt, dass Konzentrationen von chemischen Stoffen, die das Trinkwasser verunreinigen oder seine Beschaffenheit nachteilig beeinflussen können, so niedrig zu halten sind, wie dies nach den allgemein anerkannten Regeln der Technik mit vertretbarem Aufwand möglich ist. Auch die Wasserversorgungsbranche selbst hat in der DIN 2000



gefordert, dass Trinkwasser von natürlicher Reinheit, klar und wohlschmeckend sein muss. Dies ist für uns wichtig, denn die Bürgerinnen und Bürger wollen kein Trinkwasser haben, bei dem sie lange überlegen müssen, ob sie es trinken können oder nicht. Neben möglichen humantoxikologischen Auswirkungen stellen für uns Verunreinigungen der Gewässer oder gar des Trinkwassers durch Arzneimittel daher ein Imageproblem dar. Meldungen über Rückstände von Arzneimitteln im Abwasser, in den Gewässern und im Trinkwasser verunsichern die Bevölkerung.

Wir müssen uns also über Minimierungsstrategien unterhalten.

Maßnahmen zur Minimierung der Belastung unserer Gewässer sind auch deshalb recht schwierig, weil die Eintragspfade von Arzneimittel in die Gewässer, über die während dieses Kongresses an anderer Stelle sehr ausführlich berichtet worden ist, sehr komplex sind. Dementsprechend müssen Maßnahmen auch tatsächlich relativ komplex angreifen.

Bei den Betrachtungen zu möglichen Maßnahmen müssen wir auch alle Arten von Gewässern berücksichtigen. Zwar kommt ein großer Teil des für die Trinkwasserversorgung gewonnenen Trinkwassers aus Grundwasservorkommen, doch ein Drittel des Trinkwasseraufkommens steuern auch die Oberflächengewässer bei.

Leider finden wir ja auch im Grundwasser in letzter Zeit an vielen Stellen Spuren von Arzneimitteln. Ich habe hier einmal eine Untersuchung des Landes Baden-Württemberg herausgegriffen – 105 Grundwasserproben wurden untersucht. Bei immerhin 66, das ist die gute Nachricht, hat man überhaupt nichts gefunden. Doch immerhin in 39 Grundwasserproben wurde zumindest ein Arzneimittelwirkstoff gefunden, in zwei Proben sogar mehr als fünf. Das ist nicht viel, mag man sagen, doch wissen wir, ob wir im Grundwasser nicht erst am Beginn einer Entwicklung stehen? Wir haben ja an anderen Schadstoffproblematiken lernen müssen, dass im Grundwasser entsprechende Belastungen erst mit einer gewissen Zeitverzögerung auftreten, dann aber nicht schnell saniert werden können. Die Untersuchungen zeigen, dass gerade abwasserbeeinflusste Grundwasservorkommen durchaus auch betroffen sein können. Auch die im Grundwasser gefundenen maximalen Konzentrationen sind schon respektabel. Besonders fällt das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure auf.

Was kann nun die Trinkwasseraufbereitung leisten, um derartige Belastungen aus dem Wasser zu entfernen? Und da haben wir doch inzwischen einiges an Erfahrungen gewonnen. Gerade über Laborexperimente haben wir sehr viele Forschungen beispielsweise im DVGW-Technologiezentrum Wasser in Karlsruhe, aber auch in den einzelnen Wasserwerken durchgeführt.

Wir machen diese Untersuchungen teilweise an so genannten Testfiltern, um zu sehen, ob diese Stoffe im Untergrund biologisch abgebaut oder metabolisiert werden. Wir wollen dies wissen, um beurteilen zu können, inwieweit beispielsweise ein Grundwasserleiter, ein Langsandsandfilter oder eine Uferfiltration in der Lage ist, die Stoffe aus dem Wasser zu beseitigen. Die Untersuchungen zeigen, dass es unter den Arzneimitteln durchaus Stoffe gibt, die doch relativ gut biologisch abbaubar sind. Aber es gibt eben auch andere Arzneimittelwirkstoffe, die sich jeglichem biologischen Abbau im Untergrund entziehen. So zeigen sowohl Messungen an den Testfiltern als auch Naturmessungen bei der Uferfiltration, dass beispielsweise das soeben schon einmal genannte Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure bei der Uferfiltration keinerlei Abbau erfährt.

Auch die verschiedenen oxidativen oder adsorptiven Verfahren der Wasseraufbereitung sind nicht vollständig in der Lage, Arzneimittel vollständig und sicher aus dem Wasser zu entfernen. Am Beispiel des Wirkstoffs Iohexol wird deutlich, dass beispielsweise die reine Ozonierung des Wassers keine wirksame Reduzierung der Konzentrationen im aufbereiteten Wasser mit sich bringt, sondern lediglich eine Reduzierung um den Faktor 0,5. Man könnte den Oxidationsprozess dadurch optimieren, dass man Ozon mit Wasserstoffperoxyd kombiniert („erweiterte Oxidation“, „Advanced Oxidation Process“). Aber diese Kombination hat die „Nebenwirkungen“, dass dann die Desinfektion nicht mehr funktioniert.

Eine weitere Aufbereitungsmöglichkeit steht mit der Aktivkohle zur Verfügung. Doch auch hier kann man zeigen, dass die Wirksamkeit der Aktivkohle auf verschiedene Arzneimittel sehr unterschiedlich ist. Versuche beispielsweise an fünf verschiedenen Arzneimitteln (Clofibrinsäure, Diclofenac, Bezafibrat, Carbamazepin und Amidotrizoesäure) zeigen, dass die Wirksamkeit der Aktivkohle und die möglichen Standzeiten der Aktivkohle stoffspezifisch sehr unterschiedlich sind. Am schlechtesten schneidet wiederum das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure ab.

Und schließlich spielt bei der Eliminierung von Arzneimitteln aus dem Wasser die gesamte Wassermatrix eine große Rolle. Dies zeigt beispielsweise der Vergleich zweier Wasserwerke, die von der Aufbereitung her völlig gleich aufgebaut sind, aber doch sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern. So hat bezüglich des Wirkstoffs Carbamazepin die Bodenpassage in dem einen Wasserwerk praktisch keinen Effekt gebracht, im anderen Wasserwerk dagegen immerhin eine Reduzierung auf etwa die halbe Konzentration.

Wenn man diese Untersuchungen für jeden relevanten Einzelstoff durchführt, kann man letztlich doch eine Verfahrenskombination finden, die eine gute Entfernung von Arzneimittel-

wirkstoffen im Rahmen der Trinkwasseraufbereitung gewährleistet. Auf diese Weise ist es beispielsweise den Wasserwerken entlang des Rheins durchaus gelungen, ein Trinkwasser zu produzieren, in dem sich Arzneimittel nicht oder nur in extrem geringen Konzentrationen nachweisen lassen.

Lassen Sie mich das Ganze zusammenfassend und wie folgt bewerten:

- Arzneimittel werden heute in allen abwasserbeeinflussten Oberflächengewässern, aber auch in einigen Grundwässern gefunden. Die derzeit angewandten Methoden der Abwasserreinigung sind offensichtlich nicht in der Lage, die Arzneimittelwirkstoffe aus dem Abwasser zu entfernen.
- Eine mögliche Umweltgefährdung durch Arzneimittel ist derzeit noch nicht abschätzbar.
- Eine gesundheitliche Gefährdung des Menschen durch Arzneimittel über den Trinkwasserpfad ist nach dem heutigen Stand von Wissenschaft und Technik nicht zu erkennen.
- Durch entsprechende Verfahrenskombinationen ist es im Rahmen der Trinkwasseraufbereitung möglich, Arzneimittel aus dem Trinkwasser weitestgehend zu entfernen.
- Jedoch ist in der Bevölkerung eine erhebliche Verunsicherung festzustellen, welche das Vertrauen des Verbrauchers in eine einwandfreie Trinkwasserqualität negativ beeinflusst.
- Aus Gründen der Vorsorge, des Minimierungsgebots und des Trinkwasserimages müssen daher geeignete Maßnahmen der Minimierung und der Vermeidung des Eintrags von Pharmaka in die Gewässer vorangetrieben werden.

Aus Sicht der Wasserversorgung kommen beispielsweise folgende Maßnahmen in Betracht:

- Dezentrale Abwasserreinigungen (z. B. direkte Vor-Ort-Behandlung bei Krankenhäusern, Röntgenarztpraxen, Sanatorien, Herstellerfirmen)
- Verbesserung der Abwasserreinigung (z. B. Pulverkohledosierung)
- Sanierung undichter Abwasserkanäle
- Optimierung der Entsorgung nicht gebrauchter Arzneimittel (z. B. Öffentlichkeitsarbeit)
- soweit möglich Entwicklung umweltverträglicherer Arzneimittel (z. B. bessere biologische Abbaubarkeit).

Vielen Dank!

Bewertung aus Sicht der Wasserversorgung

Prof. Dr.-Ing. H. Mehlhorn
Präsident
Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke
Bodensee-Rhein (AWBR)

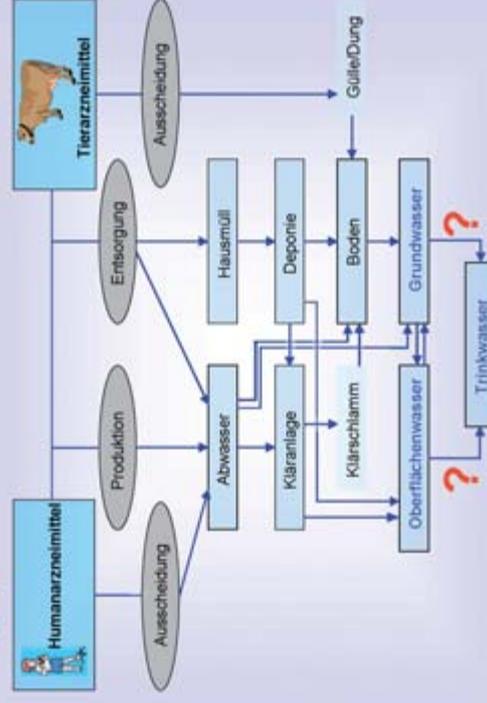
Anforderungen an Trinkwasser

- Trinkwasser ist Lebensmittel Nr. 1
- sehr hohe Qualitätsanforderungen (TrinkwV 2001)
- natürliche Reinheit, klar und wohlschmeckend (DIN 2000)

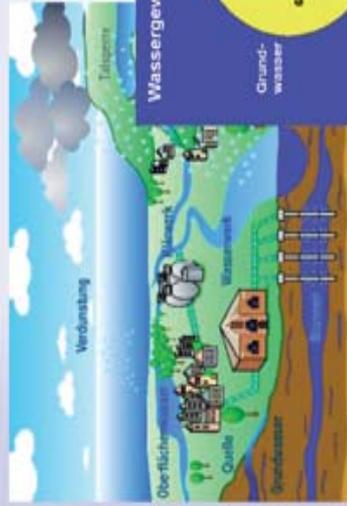
Arzneimittel

- Arzneimittel sind unverzichtbar
- Arzneimittel sind i.d.R. in ihrer Wirkung auf den Menschen bestens untersucht
- Direkte Aufnahme von Arzneimittel um Größenordnungen größer als über das Trinkwasser
- Entsorgung nicht geregelt
- Meldungen in den Medien über Rückstände in Abwässern, Gewässern und im Trinkwasser
- Bevölkerung ist verunsichert

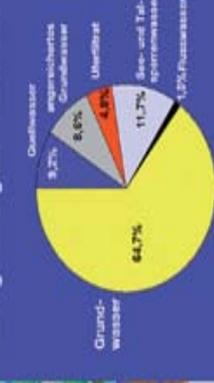
Eintragspfade Arzneimittel in die Gewässer



Aquatische Systeme und Trinkwassergewinnung in Deutschland



Wassergewinnung nach Wasserarten

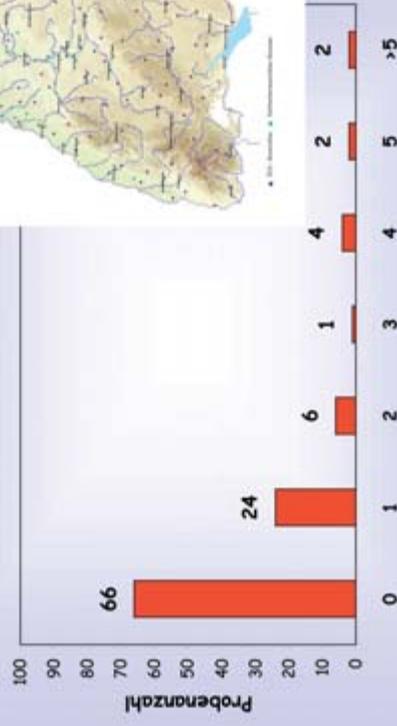


Mehlhorn

AWBR

5

Arzneimittelrückstände in Grundwässern



Zahl der nachgewiesenen Arzneimittelwirkstoffe

Mehlhorn

AWBR

6

Arzneimittelrückstände in Grundwässern

Zahl der Befunde (105 Proben) max. Konzentration in ng/L

Arzneimittel	Zahl der Befunde (105 Proben)	max. Konzentration in ng/L
Sotalolol	3	560
Phenazon	5	25
Diclofenac	4	590
Iopamidol	5	300
Amidotrizoesäure	21	1100
Carbamazepin	13	900
Dehydrato-Erythromycin	10	49
Sulfamethoxazol	11	410

Mehlhorn

AWBR

7

Verhalten von Arzneimittelwirkstoffen bei der Trinkwasseraufbereitung

Laborexperimente

- schnelle und zuverlässige Vorhersage des Verhaltens eines organischen Einzelstoffs bei der Aufbereitung
- geringer experimenteller Aufwand
- praxisnahe Konzentrationen

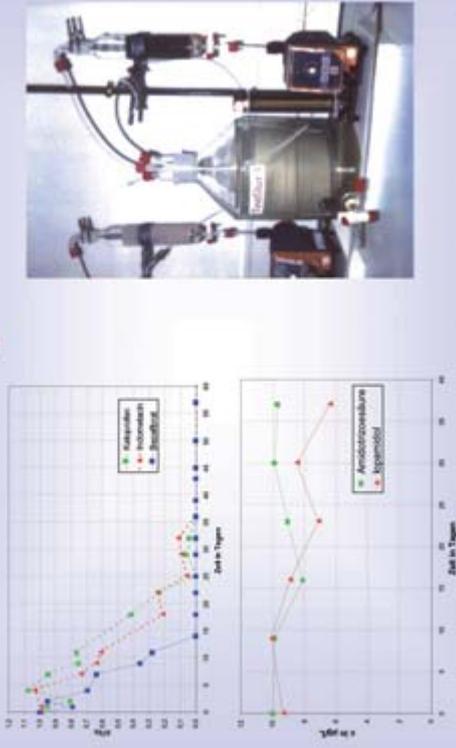
Messungen in Wasserwerken

Mehlhorn

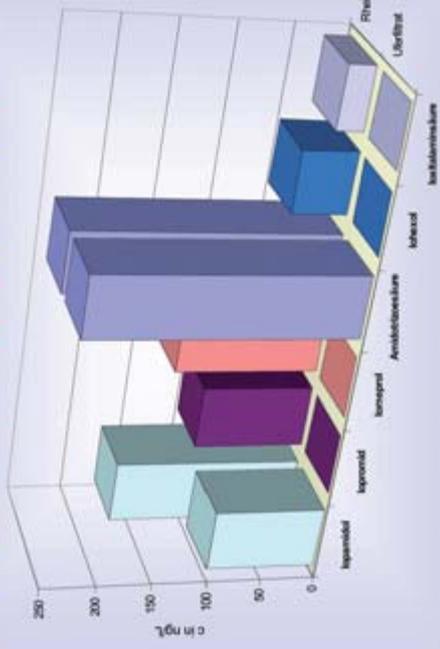
AWBR

8

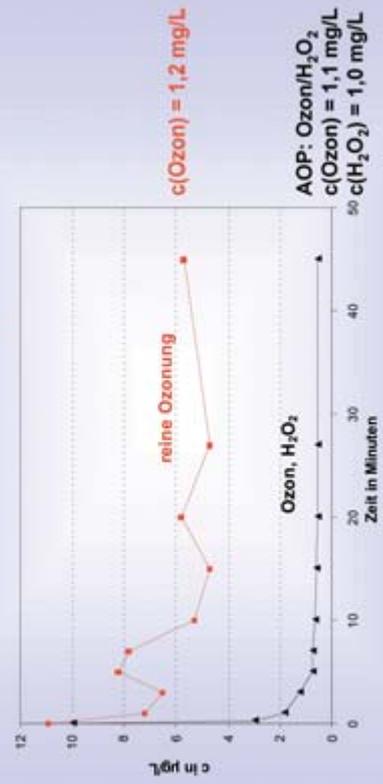
Ergebnisse Testfilter Simulation Uferfiltration/Langsamsandfiltration



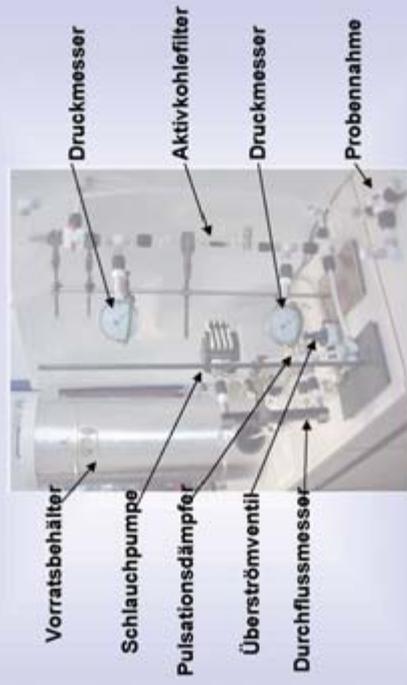
Ergebnisse der Messungen in Wasserwerken - Beispiel Uferfiltration



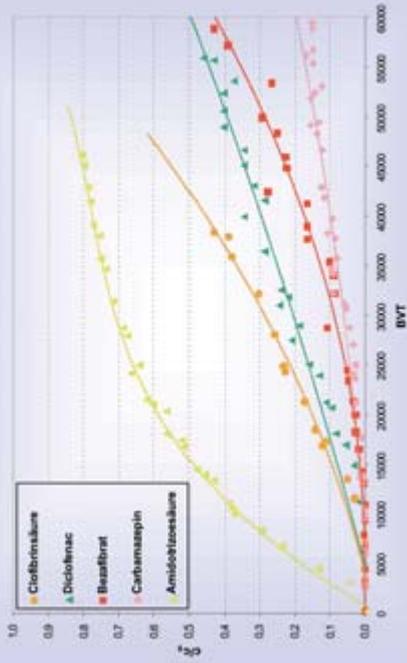
Verhalten von Arzneimittelwirkstoffen bei der Oxidation – Beispiel Iohexol



Aktivkohle-Kleinfiltertest



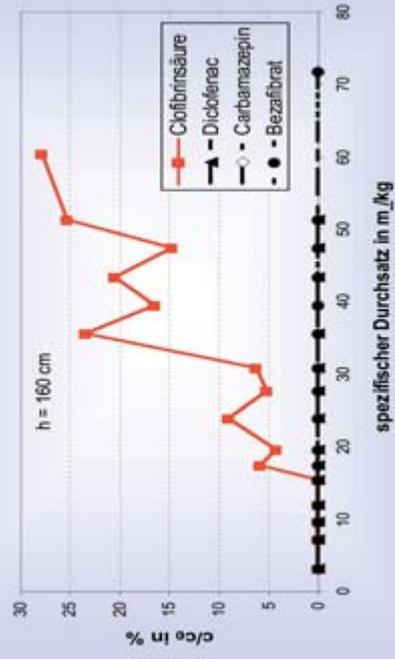
Ergebnisse Testfilter Simulation Aktivkohlefiltration



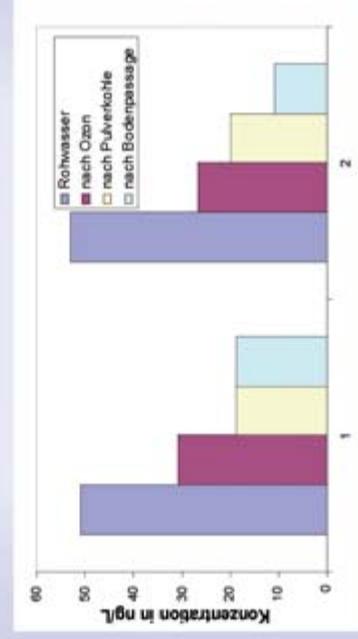
Aktivkohlefiltration Pilotanlagen

Glasfilter
 $\varnothing = 150 \text{ mm}$
 $h = 160 \text{ cm}$
 $v = 10 \text{ m/h}$
 reaktivierte oder frische Kohle
 Matrix: Rohwasser
 Einzelstoffkonzentration: ca. $1 \mu\text{g/L}$

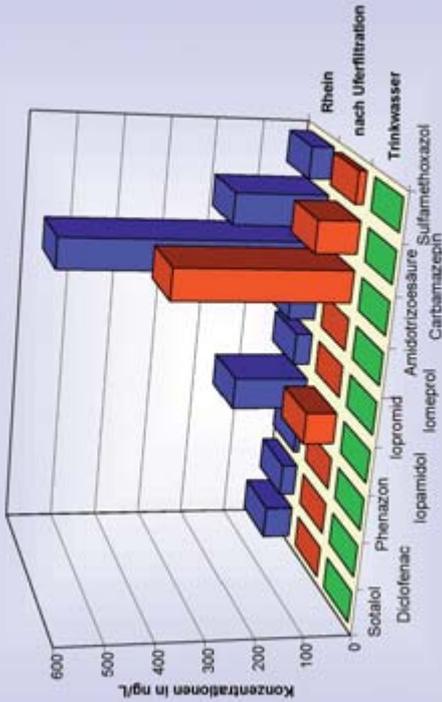
Ergebnisse Pilotanlage Aktivkohlefiltration (regenerierte A-Kohle)



Messungen in Wasserwerken Beispiel Carbamazepin



Arzneimittelrückstände im Trinkwasser



Bewertung (1)

Arzneimittelrückstände gelangen je nach Art ihrer Anwendung in unterschiedlichen Konzentrationen in das Abwasser bzw. in die Kläranlagen. Durch eine konventionelle Behandlung können sie nicht vollständig eliminiert werden.

In Abwasser beeinflussten Oberflächengewässern werden Arzneimittelrückstände regelmäßig nachgewiesen.

In Grundwässern lassen sich ebenfalls Arzneimittelrückstände nachweisen; zumeist sind Abwasser-einflüsse für die Kontamination verantwortlich.

Bewertung (2)

DVGW-Wasser-Information Nr. 54

„Relevanz von Arzneimitteln und endokrin wirksamen Substanzen“

...die mögliche Umweltgefährdung durch Arzneimittel in Gewässern kann für die nachgewiesenen Konzentrationen (...) aufgrund der unzureichenden ökotoxikologischen Datenlage nicht abgeschätzt werden.

Bewertung (3)

I.d.R. führt die Trinkwasseraufbereitung zu einer vollständigen Entfernung oder zu einer deutlichen Verringerung der Gehalte an Arzneimittelrückständen

DVGW-Wasser-Information Nr. 54

„Relevanz von Arzneimitteln und endokrin wirksamen Substanzen“

...eine gesundheitliche Gefährdung des Menschen durch Arzneimittel, inklusive der Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe, sowie durch hormonell wirksame Stoffe (...) über den Trinkwasserpfad ist nach dem Stand von Wissenschaft und Technik nicht erkennbar.

→ **Wahrnehmung und Akzeptanz des Verbrauchers ?**

Forderungen aus Sicht der Wasserversorgung



**Generelle Minimierung und
Vermeidung der Einträge
von Pharmakarückständen
in die Gewässer**

Mögliche Lösungsansätze Technische Maßnahmen

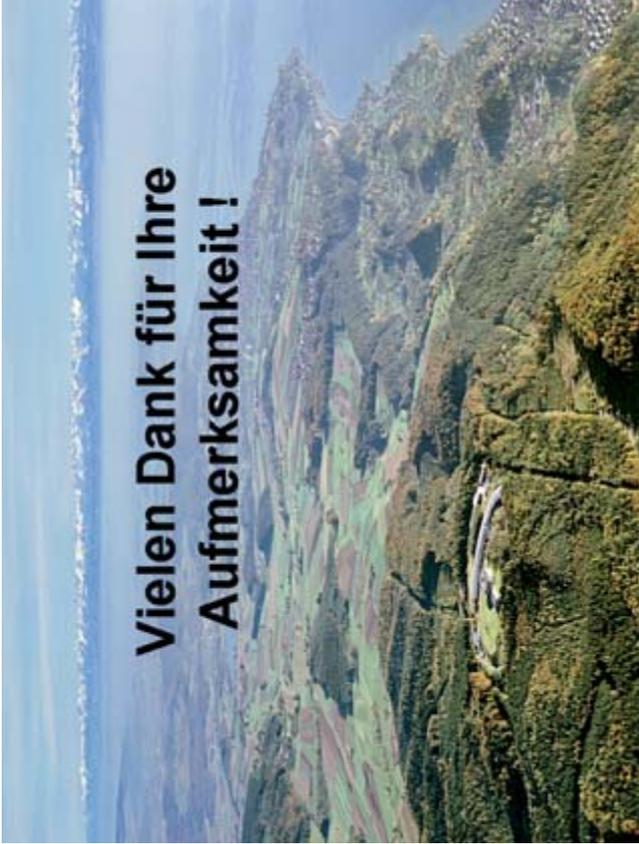
- Dezentrale Ansätze (direkt vor Ort-Behandlung bei Krankenhäusern, Kliniken, Sanatorien und Industriebetrieben)
→ z. B. getrennte Erfassung von Gelb- und Grauwasser
- Verbesserung der Abwasserreinigung
→ z. B. Membranverfahren, Pulver-Aktivkohle
- Sanierung undichter Abwasserkanäle und -leitungen
- Entwicklung umweltverträglicherer Arzneimittel
→ z. B. bessere mikrobielle Abbaubarkeit

Abschließende Bemerkungen

Süßwasser ist die einzige natürliche Ressource, die alle Aspekte der menschlichen Zivilisation berührt – von dem unverzichtbaren Element für das Leben, über die Vielzahl der landwirtschaftlichen und industriellen Nutzungen bis hin zu den in der Gesellschaft verankerten kulturellen und religiösen Werten



**Vorsorgender Gewässerschutz und nachhaltiger
Umgang mit nicht erneuerbaren Ressourcen
=
Bausteine des erfolgreich praktizierten Multi-
Barriersystems**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Moderne wasserrechtliche Instrumente um Arzneimittel in Gewässern zu vermeiden, zu vermindern oder um belastete Gewässer zu sanieren

LMR Walter Bühler

Umweltministerium Baden-Württemberg



Ordnungsrecht, Vereinbarungen oder Selbstverpflichtungen müssen der Vermeidung, Verminderung oder Beseitigung von Gefahren oder Belastungen dienen.

1. Vermeidung

ist möglich im Produktionsprozess, insbesondere im Hinblick auf Abwasser, bei der Auswahl der Wirkstoffe, bei der Anwendung der Arzneimittel und bei ihrer Entsorgung. Auf Umweltverträglichkeit und Abbaubarkeit von Arzneimitteln ist im Zulassungsverfahren zu achten (Verzicht auf bestimmte Stoffe). Der Vermeidung dienen ferner Rücknahmepflichten, passgenaue Verordnung, praktikable Verpackungsgrößen.

2. Verminderung

setzt an bei den verschiedenen Pfaden zum Eintrag von Arzneimitteln aus privaten und öffentlichen Entwässerungssystemen und Kanälen sowie Kläranlagen, bei der Ausbringung von Klärschlamm, und der Entsorgung von Sickerwasser aus Deponien.

2.1 Kanäle

sind nach den Vorschriften der Eigenkontrollverordnung (EKVO) zu überprüfen.

2.2 Bei Kläranlagen ist zu betrachten:

Die Einleitung von geklärtem Abwasser in die Gewässer	Die Verwertung oder Beseitigung von Klärschlamm.
---	--

Die Anforderungen für Einleitungen aus Kläranlagen richten sich emissionsbezogen nach § 7a WHG i. V. m. der AbwV (mit 57 Anhängen, insbesondere Anhang 1). Darüber hinaus Verschärfungsmöglichkeiten nach § 7a Abs. 1 S. 2 und § 6 Abs. 1 WHG, „wenn durch die beabsichtigte Benutzung eine Beeinträchtigung des Wohls der Allgemeinheit, insbesondere eine Gefährdung der öffentlichen Wasserversorgung, zu erwarten ist.“

Neuer Maßstab dafür – immissionsbezogen – aus den Vorschriften zur Umsetzung der Wasserrahmenrichtlinie: §§ 25a, 33a WHG, den entsprechenden Bestimmungen in den Landeswassergesetzen und den Rechtsverordnungen zur Umsetzung der Anhänge II und V der Wasserrahmenrichtlinie. Wenn die danach vorgegebenen Kriterien für die Einstufung des guten ökologischen Zustandes und des ökologischen Potentials wegen der Wirkung von Stoffen aus Arzneimitteln auf Phytoplankton, Makrophyten, Phytobenthos, Fischfauna usw. nicht eingehalten werden können, können die Voraussetzungen für zusätzliche Anforderungen nach §§ 5 und 6 WHG, insbesondere i. V. m. Maßnahmenprogrammen nach § 36 WHG gegeben sein.

2.3 Zur Verminderung schädlicher Auswirkungen von über Klärschlamm (aber auch Gülle) ausgebrachten Arzneimitteln sind Maßnahmen im Rahmen der Maßnahmenprogramme nach § 36 WHG in Betracht zu ziehen (Verwendungsverbote oder -beschränkungen, Aufbringungsverbote oder -beschränkungen).

2.4 Sickerwasser aus Deponien ist in Kläranlagen zu behandeln. Die Ausführungen zu 2.1 gelten entsprechend.

3. Sanierung

Welche Maßnahmen der Sanierung belasteter Gewässer dienen, ist künftig bei der Aufstellung der Bewirtschaftungspläne und Maßnahmenprogramme (kosteneffizienteste Maßnahmen) zu klären. Die Durchsetzung erfolgt wie bisher z. B. durch Nachrüstungsauflagen (Sanierungsbescheide) oder durch Bewirtschaftungsverbote oder -beschränkungen. Ermächtigungsgrundlage für Anordnungen sind auch die Vorschriften über die allgemeine Gewässeraufsicht.

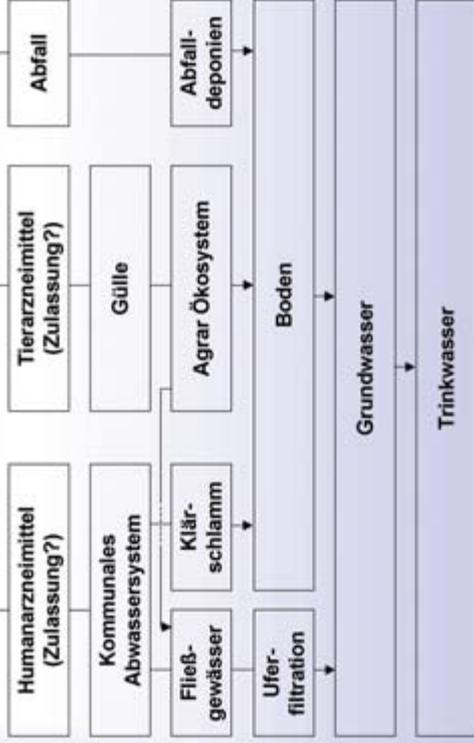
Moderne wasserrechtliche Instrumente

um Arzneimittel in Gewässern zu vermeiden, zu vermindern oder um belastete Gewässer zu sanieren

Vermeidung

- Produktionsprozess:
 - ✓ Abwasser
 - ✓ Auswahl der Wirkstoffe
- Anwendung der Arzneimittel
- Entsorgung
- Umweltverträglichkeit und Abbaubarkeit
 - ✓ Zulassungsverfahren (Verzicht auf bestimmte Stoffe)
- Rücknahmepflichten
- Passgenaue Verordnungen
- Praktikable Verpackung

Wie gelangen Arzneimittel in Gewässer?



Verminderung

Private und öffentliche Entwässerungssysteme

- Kanäle
 - ✓ Überprüfung nach Eigenkontrollverordnung (EKVO)
- Kläranlagen
 - ✓ Einleitung von geklärtem Abwasser nach § 7a WHG i. V. m. AbwV
 - ✓ Verschärfung nach § 7a Abs. 1 S 2 und § 6 Abs. 1 WHG möglich
 - ✓ WRRL: §§ 25a, 33a WHG (Umsetzung Anhänge II und V)
 - ✓ Zusätzliche Anforderungen nach §§ 5 und 6 WHG (i. V. m. Maßnahmenprogrammen nach § 36 WHG)

➤ Klärschlamm

- ✓ Verwertung oder Beseitigung von Klärschlamm
- ✓ Behandlung von Sickerwasser aus Deponien

Bähler

Umweltministerium

4

Sanierung

Bewirtschaftungspläne und Maßnahmenprogramme:

- Durchsetzung
 - ✓ Nachrüstungsprogramme (Sanierungsbescheide)
 - ✓ Bewirtschaftungsverbote, - beschränkungen
- Ermächtigungsgrundlage für Anordnungen
 - ✓ Vorschriften über die allgemeine Gewässeraufsicht

Bähler

Umweltministerium

5

Technische Möglichkeiten bei der Abwasserbeseitigung

MR Dipl.-Ing. Hans Neifer

Umweltministerium Baden-Württemberg



Seit ca. 10 Jahren beschäftigt sich das Umweltministerium verstärkt mit der Frage neuartiger Schadstoffe und Spurenverunreinigungen, u. a. durch Arzneimittel.

Dabei standen zwei Themenfelder im Vordergrund, zum einen die ökotoxikologische Bewertung, also die Frage, haben wir ein Problem und parallel dazu die Frage, welche technischen Eliminierungsmöglichkeiten vorhanden sind. Dieser Frage wurde – ohne abschließende Kenntnis der ökotoxikologischen Bewertungen –, früh großes Gewicht beigemessen. Ziel war es, für den Fall, dass wir ein Problem haben, entsprechende Lösungsmöglichkeiten zur Verfügung stellen zu können. Dazu wurden die Wirkung vorhandener Anlagen und weiterführende Technologien untersucht.

Nach allem, was wir aktuell wissen, ist die Vermeidung oder wesentliche Verminderung des Eintrags von Arzneimitteln ins Abwasser nur eingeschränkt möglich. Deshalb kann, über eine end-of-pipe-Strategie – also auf der Kläranlage – eine Minderung der Belastung der Umwelt angegangen werden.

Aus diesen Überlegungen heraus hat das Umweltministerium eine Vielzahl von Projekten in Auftrag gegeben. Ein wichtiger Ausgangspunkt war dabei, die Analytik für derartige Stoffe; daneben wurde das Vorkommen dieser Stoffe in der aquatischen Umwelt untersucht sowie die Wirkung von Technologien betrachtet.

Ein Projekt dazu wird anschließend durch Herrn Dr. Krampe vom Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte und Abfallwirtschaft der Universität Stuttgart vorgestellt.

Ein weiteres Projekt im Zusammenhang mit der Entnahme der organischen Restverschmutzung aus kommunalen Kläranlagen wurde durch die Hochschule Biberach in Zusammenarbeit mit dem Zweckverband Klärwerk Steinhäule Ulm durchgeführt. Bei diesem Projekt stand die Anwendung von Aktivkohle im Vordergrund.

Parallel zur Anlage des Zweckverbandes wurde eine Pilotanlage von der Hochschule Biberach betrieben. Dem Ablauf der biologischen Stufe wird Pulveraktivkohle und Fällmittel zugeführt, das ganze in einem Reaktor durchmischt und die A-Kohle unter Zudosierung von Flockungshilfsmitteln über eine Absetzanlage wieder zurückgeführt und der Ablauf über eine Filtrationsstufe abgeleitet.

Ergebnisse:

Die nachfolgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die zusätzliche Entnahme gegenüber alleiniger biologischer Behandlung.

Der Einsatz von Aktivkohle bewirkt nebenbei eine deutliche Erhöhung der Entnahme von organischer Restbelastung gemessen als CSB bzw. DOC in Abhängigkeit von der A-Kohle-Dosierung.

Untersucht wurde auch die Entnahme von Röntgenkontrastmitteln. Bei diesen Stoffen wurden in Abhängigkeit von deren Eigenschaften und der A-Kohle-Dosierung sehr unterschiedliche Entnahmeraten gefunden.

Ebenso wurde die Entnahmewirkung der Aktivkohle bei unterschiedlichen Arzneimittelwirkstoffen untersucht. Die Grafik fasst Einzelstoffe zu Stoffgruppen zusammen. Es ist zu erkennen, dass die überwiegende Anzahl der Stoffe Entnahmeraten von 80 und mehr Prozent aufweisen.

Untersucht wurde auch die Beeinflussung im Bereich hormonell wirksamer Stoffe. Der Rückgang der östrogenen Gesamtaktivität gegenüber alleiniger biologischer Reinigung betrug ca. 80 % (EEQ-Test) bei einer Aktivkohledosierung von 10 mg/l.

Anhand der vorliegenden Zahlen wurde eine grobe Kostenschätzung für eine großtechnische Realisierung dieser Zusatzbehandlung durchgeführt:

Danach würde der Bau einer Adsorptionsstufe mit Sandfiltration einschließlich Betriebskosten einen Aufwand von ca. 10 ct pro m³ behandeltem Abwasser erfordern; wenn bereits eine Sandfiltration auf der Kläranlage vorhanden ist, reduziert sich der Zusatzaufwand auf geschätzte 6 ct/m³.

Fazit:

- Technologien zur weitergehenden Reduzierung des Eintrags von Arzneimitteln in die Gewässer stehen bereit.
- Die nachgeschaltete Aktivkohlebehandlung erfasst eine große Bandbreite an Stoffen.
- Keine Technologie ist aber für alle Stoffe, die relevant sind, geeignet.
- Es ist also im Einzelfall anhand der jeweiligen Problemlage zu entscheiden, welche Technologie ggfs. zum Einsatz kommt.

Technische Möglichkeiten bei der Abwasserbeseitigung

Dr.-Ing. Jörg Krampe

Universität Stuttgart



Am Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft der Universität Stuttgart wurde ein Forschungsvorhaben bearbeitet, bei dem die Effektivität verschiedener Abwasserreinigungstechniken bezüglich der Entfernung von Arzneimittelrückständen und Industriechemikalien untersucht wurde.

Die Untersuchungen wurden im ersten Abschnitt bei vier verschiedenen biologischen Reinigungsverfahren durchgeführt. Der folgende Abschnitt widmete sich der Fragestellung, inwieweit weitergehende Technologien die Emissionen noch zusätzlich reduzieren können.

Um eine repräsentative Auswahl der zu untersuchenden Verfahren treffen zu können, haben wir uns zunächst damit beschäftigt, welche Reinigungsverfahren in Baden-Württemberg derzeit eingesetzt werden. Insgesamt sind derzeit ungefähr 1.060 kommunale Kläranlagen in Betrieb. Wir sprechen dabei von 365 Belebungsanlagen mit getrennter Schlammstabilisierung. Weitere ca. 500 Anlagen mit simultaner Stabilisierung, 35 Tropfkörper, 37 Scheibentauchkörper und etwa 60 andere. Im Rahmen der Untersuchungen wurden die ersten vier Verfahren betrachtet, damit wurde für Baden-Württemberg der Großteil der Anlagen abgedeckt.

Die Untersuchungen fanden auf dem Lehr- und Forschungsklärwerk der Universität Stuttgart statt. Die Analytik der Arzneimittelrückstände und Industriechemikalien erfolgte bei allen Untersuchungen durch den Lehrstuhl für Hydrochemie und Hydrobiologie von Prof. Metzger am Institut für Siedlungswasserbau.

Das Lehr- und Forschungsklärwerk hat eine Ausbaugröße von 10.000 EW, womit ein entsprechend großer Maßstab für die Untersuchung vorhanden war. Die Wasser- und Schlammkreisläufe der vier verschiedenen Verfahrenstechniken wurden komplett getrennt. Die folgenden vier Anlagen wurden untersucht:

- Belebungsanlage mit getrennter Schlammstabilisierung (8.000 EW)
- Belebungsanlage mit simultaner aerober Schlammstabilisierung (1.000 EW)
- Scheibentauchkörperanlage (1.000 EW)
- Tropfkörperanlage (halbtechnisch, 80 EW)

Die Untersuchungen wurden damit im Vergleich zu anderen Forschungsvorhaben, bei denen häufig im Labormaßstab gearbeitet werden muss, in einer sehr repräsentativen Größenordnung durchgeführt. Hervorzuheben ist, dass wir mit realem kommunalem Abwasser gearbeitet haben, es wurden also keine Arzneimittelwirkstoffe im Zulauf der Anlagen aufgestockt. Es ist generell wichtig, die Entfernungen der Anlagen bei realen Konzentrationen zu ermitteln.

Im Rahmen dieses Vortrages ist es nicht möglich, alle Stoffe und alle Verfahrenstechniken miteinander zu vergleichen. Daher wird jetzt beispielhaft der Stoff Ibuprofen herausgegriffen. In dem Diagramm sind die Konzentrationen für Ibuprofen in Nanogramm pro Liter dargestellt. Zunächst im Zu- und Ablauf der Vorklärung. Der Ablauf der Vorklärung war zugleich der Zulauf zu der Belebungsanlage mit vorgeschalteter Denitrifikation (BB 1), der Scheibentauchkörperanlage (STK) und dem Tropfkörper (TK). Die Stabilisierungsanlage (BB 2) wurde verfahrensbedingt mit einem Teilstrom beschickt, der bereits vor der Vorklärung entnommen wurde.

Alle dargestellten Konzentrationen sind Medianwerte (n=15). Im Zulauf der Vorklärung wurde eine Konzentration von ungefähr zwei Mikrogramm pro Liter für Ibuprofen bestimmt. Dieser Wert liegt eher im unteren Bereich von dem, was man aufgrund der reinen Verbrauchsmengen des Wirkstoffs Ibuprofen erwartet hätte. Verdünnende Effekte entstehen an dieser Stelle unter anderem durch Fremdwasser, welches beim Lehr- und Forschungsklärwerk etwa einen Anteil zwischen 15 und 20 % hat.

Grob ließ sich für Ibuprofen eine Entfernung von 95 % in den Belebungsanlagen feststellen und ca. 75 bis 90 % bei den beiden Festbettanlagen. Es gab auch Stoffbeispiele für die die Festbettanlagen ein besseres Resultat lieferten als die Belebtschlammanlagen. Für einige Stoffe zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den biologischen Verfahren. Die vollständige Auswertung für alle Verfahren und Substanzen kann dem Abschlussbericht entnommen werden, der von der Instituts-Homepage herunter geladen werden kann (http://www.iswa.uni-stuttgart.de/awt/forschung/forschung_spurenstoffe.html)

Hier sind die Erkenntnisse des ersten Untersuchungsabschnitts noch einmal zusammengefasst. Arzneimittelrückstände sind meist hydrophil veranlagt. Es wurde je nach betrachtetem Stoff eine Gesamtelimination zwischen 15 und 98 % festgestellt. Den Anteil des biologischen Abbaus an der Gesamtelimination lag im Bereich 75 bis 85 %. Sorptionseffekte machten etwa 15 bis 25 % aus. Der Vollständigkeit halber sind auch noch die Ergebnisse der meist lipophil veranlagten Industriechemikalien aufgeführt. Es wurden Gesamtelimination zwischen 25 und 95 % festgestellt, wobei der Anteil des biologischen Abbaus geringer war. Sorptionseffekte sind deutlich höher, sprich der Klärschlamm ist mit diesen Chemikalien deutlich stärker belastet.

Bei etlichen Stoffen wurden im Ablauf der Anlagen zur biologischen Abwasserreinigung die PNEC-Werte erreicht oder überschritten. Das hat uns gemeinsam mit dem Umweltministerium dazu veranlasst, dieses Thema weiter zu verfolgen und weitergehende Technologien zu untersuchen.

Wir haben nicht versucht, bezüglich weitergehender Technologien etwas Neues zu entwickeln sondern unsere Versuche auf etablierte Verfahren gestützt.

Die UV-Bestrahlung wurde nicht untersucht, weil diese Gegenstand der Versuche im Rahmen des EU-Projekts POSEIDON war. Neben der Ozonung haben wir uns mit der Membrantechnik beschäftigt und zwar mit der Ultra- und Mikrofiltration. Sowohl im Membranbelegungsverfahren, als auch in Form einer nachgeschalteten Ultrafiltration hinter der Nachklärung. Die nachgeschaltete Nanofiltration haben wir nicht betrachtet, da diese in die Versuche des Aachener Graduiertenkollegs AGEESA integriert war. Weiter untersucht wurde die Einmischung von Pulveraktivkohle. An dieser Stelle gibt es eine Unterteilung. Unser Institut in Stuttgart hat die Dosierung direkt in den belebten Schlamm untersucht mit der Zielsetzung, eine schnell verfügbare Technologie für kleinere Kläranlagen zu haben. Die Dosierung in den Ablauf der Nachklärung wurde von der Hochschule Biberach von Prof. Kapp untersucht.

Zunächst Daten zu den Ozonungsversuchen am Beispiel einiger Arzneimittelwirkstoffe. Die Ozondosis lag im Bereich von 2 bis 7 g/m₃ und damit in der gleichen Größenordnung, die man auch für eine Desinfektion einsetzen würde.

Damit wurden gute Eliminationsraten erreicht. Beispielsweise auch für das biologisch sehr schwer abbaubare Carbamazepin. Hierbei ist zu bedenken, dass wir aufgrund des analytischen Umfangs nicht die Metabolite erfassen konnten.

Im Folgenden einige Ergebnisse der Versuche zur Ultrafiltration. Auch hier wieder der Bezug auf die wässrige Phase. Es zeigte sich, dass die reine Ultrafiltration keinen wesentlichen Effekt hat, und nur minimale Reduktionen erreicht. Beim Membranbelegungsverfahren ließen sich zum Großteil bessere Werte erreichen, was im Wesentlichen auf das hohe Schlammalter zurückzuführen ist.

Durch die Dosierung von Pulveraktivkohle konnten sehr gute Ergebnisse erreicht werden. Es wurden Pulveraktivkohledosen von 70 bis 240 mg pro Liter eingesetzt. Diese hohe Menge hängt damit zusammen, dass die Pulveraktivkohle direkt in den Schlamm dosiert wurde. Wir haben sehr gute Eliminationsraten für alle neutralen Verbindungen erreicht und denken es ist eine Technologie, die kurzfristig einsetzbar ist. Herr Neifer wird nun weitere Ergebnisse zu Versuchen mit Pulveraktivkohle vorstellen.

Technische Möglichkeiten bei der Abwasserbeseitigung

In Zusammenarbeit mit

Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft; Universität Stuttgart

Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm

Neifer

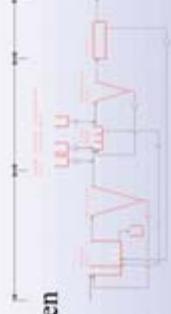
Umweltministerium

1

Neuartige Schadstoffe / Spurenverunreinigungen

- * Ökotoxikologische Bewertung
- * Technische Eliminierungsmöglichkeiten

- Vorhandene Anlagen
- Weiterführende Technologien



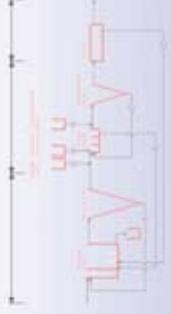
Neifer

Umweltministerium

2

Aktueller Stand

Vermeidung und Verminderung:
nur eingeschränkt möglich
=> end-of-pipe-Strategie



Neifer

Umweltministerium

3

Übersicht Projekte BW

Projekt	Inhalt
Sexualhormone im Abwasser	Literatur und Entwicklung
Schwer abbaubare Substanzen mit östrogenartiger Wirkung im Abwasser	Untersuchungsmethoden
Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt	Analytik in verschiedenen Umweltmedien
Optimierung der Abwasserreinigung zur Elimination von org. Spurenschadstoffen (4 Teilprojekte)	Technologieentwicklung
Belastung von baden-württembergischen Klärschlämmen mit Arzneimittelwirkstoffen, Xenoestrogenen	Analytik
Entnahme der org. Restverschmutzung mittels Aktivkohle auf der Kläranlage Ulm	Modelluntersuchungen an Pilotanlage

Neifer

Umweltministerium

4

Technische Möglichkeiten bei der Abwasserbeseitigung

Dr.-Ing. Jörg Krampe
Dipl.-Ing. Corinna Schrader

Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft
Universität Stuttgart

Krampe

iswa – Universität Stuttgart

5

Kommunale Abwasserreinigung in Baden-Württemberg

→ Insgesamt 1.060 kommunale Kläranlagen (Stand 2005)

- 365 Belebungsanlagen mit getrennter Schlammstabilisierung
- 509 Belebungsanlagen mit simultaner aerober Schlammstabilisierung
- 35 Tropfkörper
- 37 Scheibentauchkörper
- 53 Mehrstufig / Kombinationen
- 61 Andere

Krampe

iswa – Universität Stuttgart

6

Größe der untersuchten Anlagen auf dem Lehr- und Forschungskläranwerk der Universität Stuttgart (LFKW)

→ Ausbaugröße gesamtes LFKW: 10.000 EW

- Belebungsanlagen mit getrennter Schlammstabilisierung: ca. 8.000 EW
- Belebungsanlagen mit simultaner aerober Schlammstabilisierung: ca. 1.000 EW
- Tropfkörper: ca. 80 EW
- Scheibentauchkörper: ca. 1.000 EW

→ Beschickung mit kommunalem Abwasser ohne Aufstockung der untersuchten Substanzen

Krampe

iswa – Universität Stuttgart

7

Elimination bei der biologischen Abwasserreinigung, Stoffbeispiel Ibuprofen

Konzentration
Zul. Vorklärlung:

1,96 µg/l

Elimination:

Belebungsanlagen:

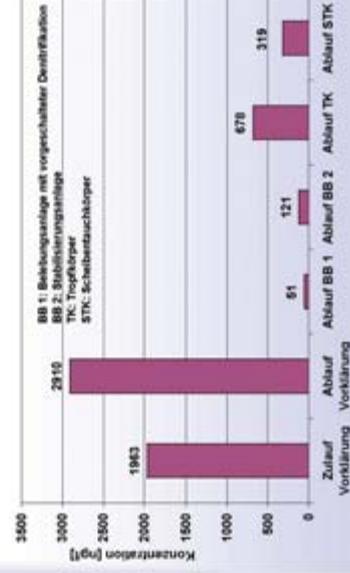
~ 95 %

Festbettanlagen:

~ 75 – 90 %

Bezug:

wässrige Phase
Zulauf/Ablauf



Krampe

iswa – Universität Stuttgart

8

Verbleib der Substanzen bei der Abwasserreinigung

→ Arzneimittelrückstände (eher hydrophil veranlagt):

- Gesamtelimination: ~ 15 - 98 %
- Anteil biologischer Abbau: ~ 75 - 85 %
- Anteil Sorptionseffekte: ~ 15 - 25 %

→ Industriechemikalien (eher lipophil veranlagt):

- Gesamtelimination: ~ 25 - 95 %
- Anteil biologischer Abbau: ~ 40 - 50%
- Anteil Sorptionseffekte: ~ 50 - 60 %

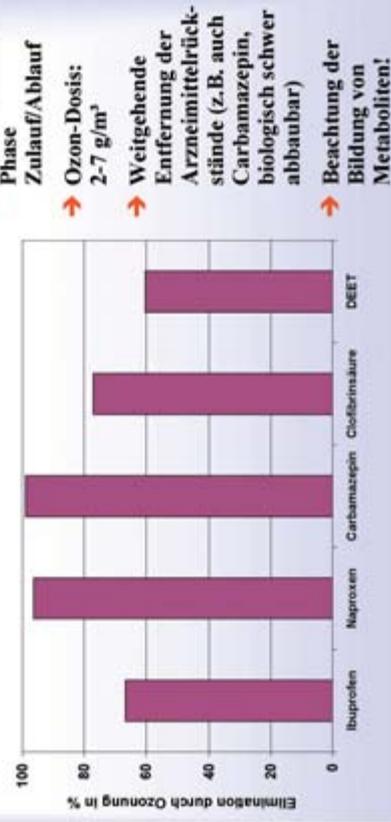
Ergebnisse

- Elimination von Arzneimittelrückständen und anderen organischen Spurenstoffen abhängig von der Verfahrenstechnik und den Substanz-eigenschaften
- In Abhängigkeit der Lipophilie hohe Belastung der Klärschlämme
- Ablaufkonzentrationen für etliche organische Spurenstoffe nahe PNEC-Werte
- Einsatz weitergehender Technologien, um schädliche Auswirkungen auf aquatische Organismen zu vermeiden

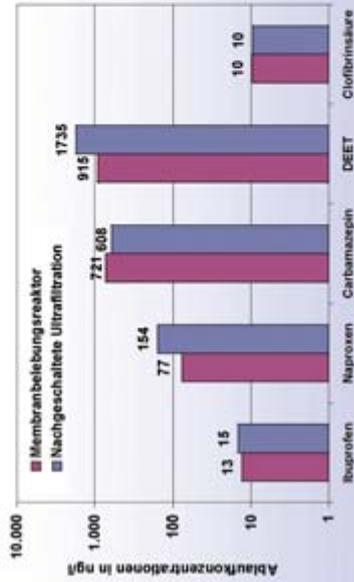
Weiterführende Technologien zur Eliminierung organischer Spurenstoffe

- UV-Bestrahlung
- Ozonung
- Membrantechnik
 - Membranbelebungsverfahren UF/MF
 - Nachgeschaltete UF/MF
 - Nachgeschaltete Nanofiltration
- Pulveraktivkohle
 - Dosierung direkt in den belebten Schlamm
 - Nachgeschaltete Dosierung und Abtrennung

Ozonung im Ablauf Nachklärbecken

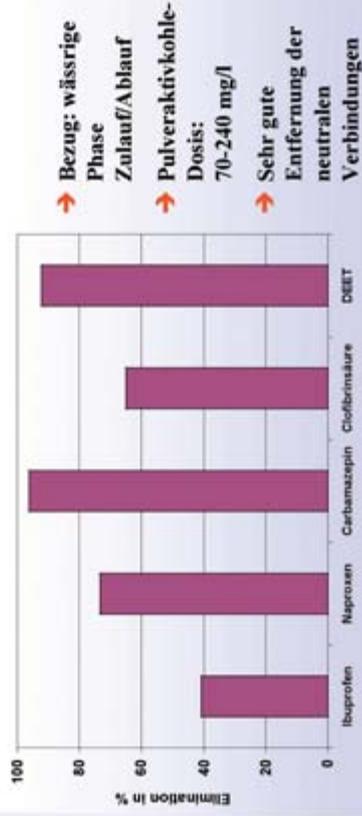


Ultrafiltration



- **Bezug: wässrige Phase Ablauf**
- **Einflussfaktor beim Membranbelebungsverfahren ist das Schlammalter**
- **Nachgeschaltete Ultrafiltration bringt nur geringe zusätzliche Entfernung**

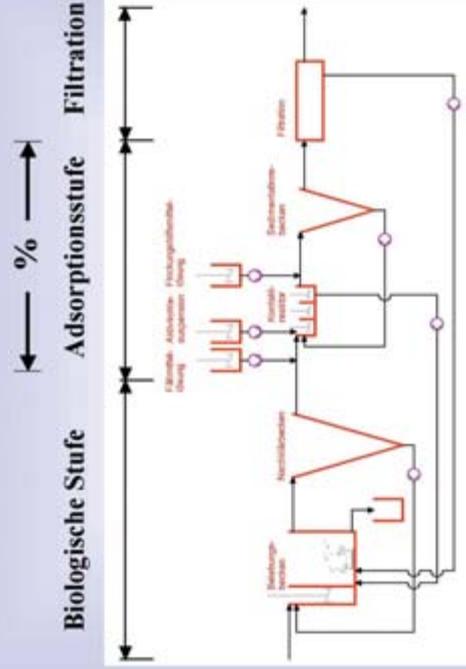
Dosierung von Pulveraktivkohle in belebten Schlamm



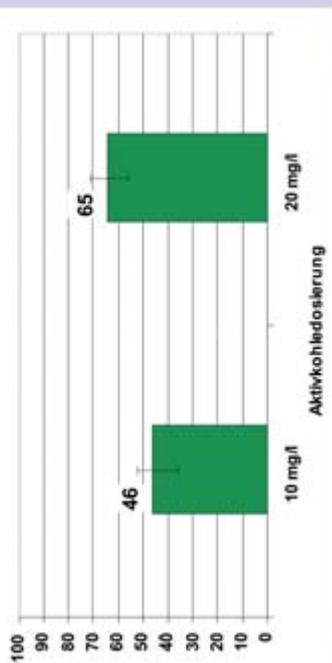
- **Bezug: wässrige Phase Zulauf/Ablauf**
- **Pulveraktivkohle-Dosis: 70-240 mg/l**
- **Sehr gute Entfernung der neutralen Verbindungen**

Entnahme der organischen Restverschmutzung zur Verbesserung der Gewässergüte mittels Aktivkohle

Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm

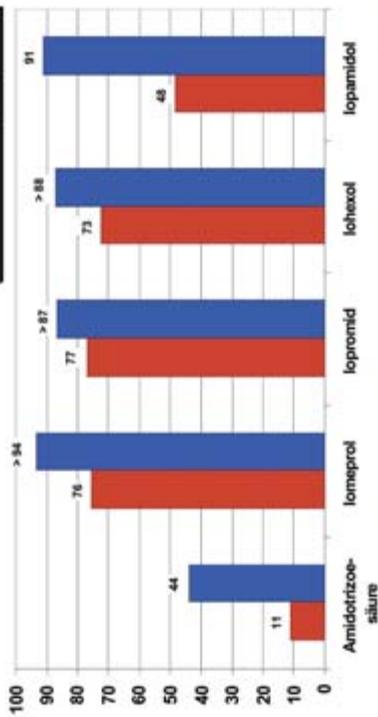


Prozentuale Entnahme von gelöstem CSB bzw. DOC bezüglich biologisch gereinigtem Abwasser [%]



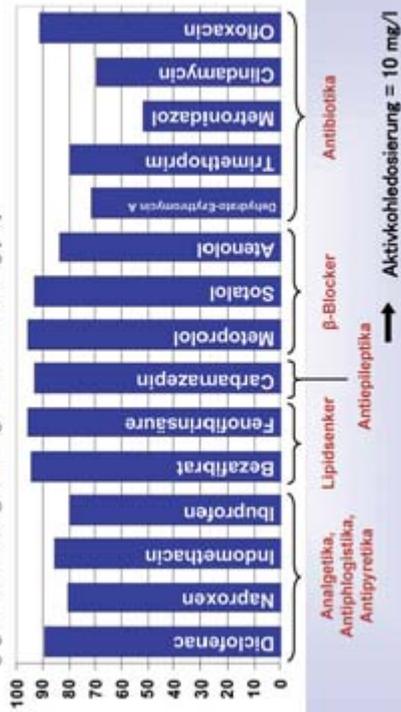
Quelle: Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm
Umweltministerium

Prozentuale Entnahme von Röntgenkontrastmitteln gegenüber alleiniger biologischer Behandlung [%]



Quelle: Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm
Umweltministerium

Prozentuale Entnahme unterschiedlicher Arzneimittelwirkstoffe gegenüber alleiniger biologischer Behandlung [%]



Quelle: Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm
Umweltministerium

Rückgang der estrogenen Gesamtaktivität gegenüber alleiniger biologischer Reinigung:
ca. 80 %
Aktivkohledosierung = 10 mg/l

Quelle: Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm
Umweltministerium

Kostenschätzung

Adsorptionsstufe + Sandfiltration + Betriebskosten:

→ ca. 0,10 €/m³ behandeltem Abwasser

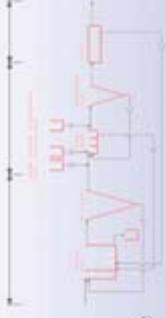
bei bereits vorhandener Sandfiltration:

→ ca. 0,06 €/m³ behandeltem Abwasser

Quelle: Hochschule Biberach • ZV Klärwerk Steinhäule, Ulm

Fazit

- * Technik zur Reduzierung steht bereit
- * Aktivkohlebehandlung erfasst große Bandbreite an Stoffen
- * Keine Technologien für alle Stoffe geeignet
- * Einzelfallentscheidung:
Problem => Technologie



Konsequenzen für das Land Baden-Württemberg

Mdgt Dipl.-Ing. Peter Fuhrmann

Umweltministerium



Einleitung

Untersuchungen auf Arzneimittel und Spurenschadstoffe in Baden-Württemberg und in anderen Bundesländern haben flächendeckende Belastungen im Abwasser, im Klärschlamm sowie in Oberflächengewässern ergeben; punktuelle Belastungen wurden im Grundwasser und Boden festgestellt.

Über die Abwasserentsorgung können die Einträge von Arzneimitteln und Spurenschadstoffen auf unterschiedliche Weise erfolgen:

- Undichte Kanäle
- Mischwasserentlastungen im Kanalnetz
- Abwassereinleitungen aus kommunalen Kläranlagen
- Klärschlammausbringung
- Versickerungsanlagen
- Kleinkläranlagen

Untersuchungen bei Mischwasserentlastungen haben gezeigt, dass dieser Eintragspfad bei einer Frachtbetrachtung gegenüber Kläranlagen eher nachrangig zu betrachten ist. Diese Aussage trifft auch auf Versickerungsanlagen und Kleinkläranlagen zu.

Die wesentlichen und kritischen Eintragswege sind zunächst Abwassereinleitungen, die Klärschlammausbringung und undichte Kanäle.

Handlungsbedarf

Unsere Untersuchungen in Baden-Württemberg wie auch die Ergebnisse des heutigen Tages zeigen für diese Eintragspfade einen Handlungsbedarf. Eine detailliertere Priorisierung im Hinblick auf den wasserrechtlichen Vollzug ist nicht möglich, da Arzneimittel und organische

Spurenschadstoffe unter emissionsbezogenen Gesichtspunkten (Grenzwertbetrachtung) nicht einfach reglementiert werden können. Deshalb sind andere Überlegungen erforderlich. Wie heute eingangs von Frau Ministerin dargelegt, steht für uns zunächst das Vorsorgeprinzip im Vordergrund. Auf dieser Grundlage werden wir mittelfristig die weiteren Schritte vorsehen.

Welche Handlungsfelder werden in Baden-Württemberg gesehen?

Kanalsanierung weiter betreiben

Die Sanierung von schadhaften Kanälen ist im Rahmen der Eigenkontrollverordnung Baden-Württemberg weiter fortzusetzen. Mit hoher Priorität sind, soweit noch nicht geschehen, Kanäle in Wasserschutzgebieten zu überprüfen und falls erforderlich zu sanieren.

Aufgrund von zwei Pilotvorhaben, die in Stuttgart und in Schwanau durchgeführt worden sind und bei denen sich ein relativ hohes Schadenspotential an Hausanschlussleitungen ergeben hat, mit dem daraus resultierenden Verunreinigungspotential für den Untergrund, wird das Umweltministerium noch in diesem Jahr in eine Diskussion einsteigen, inwieweit die Grundstücksentwässerungsanlagen ähnlichen Überwachungs- und ggf. Sanierungspflichten unterzogen werden sollen, wie die öffentlichen Kanäle. Das gilt natürlich mit besonderer Priorität für Wasserschutzgebiete.

Thermische Klärschlammverwertung weiter vorantreiben

Die Empfehlungen des Landes zum Ausstieg aus der bodenbezogenen Klärschlammverwertung mit dem Ziel der thermischen Verwertung sind in Baden-Württemberg bereits zu einem hohen Grade umgesetzt worden. Aktuell gehen bereits rund 70 Prozent des Klärschlamms in die Verbrennung. Das Land wird bei denjenigen Kläranlagenbetreibern, die sich bisher noch nicht für die thermische Entsorgung entschieden haben, weiterhin intensiv für einen Ausstieg werben. Das Land unterstützt die Kläranlagenbetreiber bei Investitionen, die im Zusammenhang mit der thermischen Klärschlamm Entsorgung stehen (z. B. solare oder technische Trocknungsanlagen, Filtratwasserspeicher) nach den Förderrichtlinien Wasserwirtschaft.

Weitergehende Maßnahmen auf den Kläranlagen einplanen und im Einzelfall umsetzen

Der effektivste Ansatz zur Verminderung der Belastung von Arzneimitteln und Spurenschadstoffen wird bei der kommunalen Abwasserreinigung gesehen. Nach der Eliminierungsstrategie im Gegensatz zur Quellenvermeidungsstrategie, kann auf dieser Basis eine sehr hohe Eliminationsleistung erreicht werden. Die klassisch orientierte Kläranlagentechnologie reicht hierzu jedoch nicht aus. In Baden-Württemberg streben wir deshalb die Einbindung von Aktivkohlebehandlungsanlagen als zusätzliche Reinigungsstufen an. Nachdem in Baden-Württemberg im Bodenseeeinzugsgebiet und in anderen wasserwirtschaftlich sensiblen Bereichen ohnedies bereits Filteranlagen auf kommunalen Kläranlagen betrieben werden, rechnen wir mit großen Synergieeffekten bei Einsatz von Aktivkohle auf diesen Anlagen.

Im Rahmen der guten kooperativen Zusammenarbeit zwischen Land und Kommunen im Abwasserbereich sollen die Kläranlagenbetreiber bei bewusstem Verzicht auf entsprechende ordnungsrechtliche Regelungen auf Grundlage der Freiwilligkeitsleistungen verstärkt dahingehend sensibilisiert werden, dass bei anstehenden Erweiterungs- bzw. Sanierungsplanungen, die Möglichkeiten einer weitergehenden Reinigungsstufe auf der Basis von z. B. einer Aktivkohlebehandlung, vorsorglich in den Reinigungsprozess mit eingeplant wird. Damit können bei einer späteren Realisierung einer zusätzlichen A-Kohle-Reinigungsstufe Planungsaufwand und Kosten eingespart werden.

Welche Anreize gibt es für die Kläranlagenbetreiber?

Im Rahmen von Verrechnungsmöglichkeiten oder über direkt gewährte Zuschüsse mit der Abwasserabgabe, sollen die Integration bestehender Filteranlagen in die Aktivkohlebehandlung oder Neubauten unterstützt werden, wenn ein Ausbau oder eine Sanierung einer Kläranlage ansteht.

Aufgrund der ausgezeichneten hohen Reinigungsleistungen bei der Aktivkohlebehandlung, gerade auch bei den Schadstoffparametern CSB und Phosphor, kann davon ausgegangen werden, dass die Ablaufkonzentrationen dieser Parameter unterhalb der Schwellenwerte nach Abwasserabgabengesetz liegen und damit abgabefrei werden, was wiederum zu einer deutlichen Verringerung der Schmutzwasserabgabe führen dürfte.

Die Anreiz- und Lenkungswirkung nach der Abwasserabgabensystematik wird sich erfahrungsgemäß sehr positiv auf die Entscheidungen der Kommunen auswirken.

Denkbar sind auch finanzielle Unterstützungen durch Wasserversorgungsunternehmen für die weitergehenden Maßnahmen in Einzelfällen, wo die Wasserversorgungsunternehmen eigene Interessen am Zugriff zu möglichst schadstofffreiem Rohwasser haben. Dies ist in Baden-Württemberg in der Vergangenheit in einigen Fällen bereits praktiziert worden, allerdings nicht mit der Aktivkohlebehandlung, sondern im Zusammenhang mit erhöhten Anforderungen an die klassische Abwasserreinigung.

Die bisher auf der Großkläranlage Steinhäule des Abwasserzweckverbandes Ulm beim Betrieb der Pilot-Aktivkohlebehandlung gemachten Erfahrungen waren durchweg positiv.

Der Verband hat auf der Grundlage der zu bezahlenden Abwasserabgabe Berechnungen angestellt und ist zum Ergebnis gekommen, dass sich der Bau der Aktivkohlebehandlungsanlage in finanzieller Hinsicht rechnet und wird die Errichtung der Anlage aller Voraussicht nach vornehmen.

Die Anlage rechnet sich nicht nur für den Verband, sondern ist auch ein Gewinn für die Wasserwirtschaft. Die Gewässersituation an der Donau wird sich erheblich verbessern. Die Landeswasserversorgung, die einige Kilometer unterhalb der Einleitungsstelle Rohwasser aus der Donau entnimmt, wird bei der Wasseraufbereitung aus der Donau von verminderten Konzentrationen bei den Arzneimitteln und Spurenschadstoffen profitieren.

Mit der generellen Verbesserung der Reinigungsleistungen der Kläranlagen insgesamt und besonders beim Betrieb mit Aktivkohlebehandlung, wird zwangsläufig auch die Schadstoffbelastung der Klärschlämme deutlich zunehmen, da sehr viele Stoffe damit ausgeschleust werden, was Sinn macht, da dies auch die originäre Aufgabe der Abwasserreinigung ist. Die Strategie des Landes Baden-Württemberg, den Klärschlamm thermisch zu verwerten ist vor diesem Hintergrund genau der richtige Ansatz für eine vorsorgliche und nachhaltige Umweltpolitik.

Schlussbemerkung

Neben einem Appell an die Eigenverantwortung der Pharmaindustrie, die Entwicklung von umweltgerechten Arzneimitteln weiter zu verfolgen, will Baden-Württemberg seinen bereits eingeschlagenen Weg gemeinsam mit den abwasserbeseitigungspflichtigen Körperschaften durch Sensibilisierung für das Thema in der Sache vorankommen, weiter beschreiten.

Ein gezielter Einsatz von Fördermitteln wird im Auge behalten.

Konsequenzen für das Land Baden-Württemberg

Arzneimittel und Spurenschadstoffe

Flächendeckende Belastungen

- Abwasser und Klärschlamm
- Oberflächengewässer

Punktuelle Belastungen

- Grundwasser
- Boden

Ansatzpunkte

Produktion (Eigenschaften, Abfall, Abwasser)

Entsorgung (Abfall, Abwasser)

Anwendung (Abwasser)

Eintragswege Abwasser

Undichte Kanäle

Klärschlammausbringung

Abwassereinleitungen

Mischwasserentlastungen

Versickerungsanlagen

Einleitungen aus Kleinkläranlagen

} geringe Frachten
kleine Anzahl
=> nachrangige
Bedeutung

Wesentliche Eintragswege

Undichte Kanäle

Klärschlammausbringung

Abwasserleitungen

Mischwasserentlastungen

Versickerungsanlagen

Einleitungen aus Kleinkläranlagen

geringe Frachten
kleine Anzahl
=> nachrangige
Bedeutung

Fuhrmann

Umweltministerium

5

Prioritäre Handlungsoptionen in BW (1)

Sanierung von undichten Kanälen

- stringente Fortführung der Sanierungsmaßnahmen nach Eigenkontrollverordnung
- Überprüfung auf Grundstücksentwässerungsanlagen ausdehnen
- hohe Priorität Wasserschutzgebiete

Thermische Klärschlamm Entsorgung weiter vorantreiben

- aktuell werden in BW rd. 70% thermisch verwertet
- weitere Überzeugungsarbeit leisten
- Bereitstellung von Fördermitteln für Investitionen (z.B. solare, technische Trocknungsanlagen, Filtratwasserspeicher) mit dem Ziel thermische Verwertung

Fuhrmann

Umweltministerium

6

Prioritäre Handlungsoptionen in BW (2)

Weitergehende Maßnahmen auf Kläranlagen

- Aktivkohlebehandlungsanlage als zusätzliche Reinigungsstufe favorisiert
- Sensibilisierung Kläranlagenbetreiber für vorsorgliche Berücksichtigung von Aktivkohlebehandlung bei Kläranlagenplanungen
- Synergieeffekte bei Umstellung auf Aktivkohle

Fuhrmann

Umweltministerium

7

Vorteile für die Kläranlagenbetreiber bei Aktivkohlebehandlung

- Verrechnungsmöglichkeit und direkte Zuschüsse mit Abwasserabgabe
- Befreiung von der Abwasserabgabe bei CSB und evtl. P wenn Ablaufkonzentration unter Schwellenwert
- Verfahrenstechnische Berücksichtigung von Aktivkohle-Behandlungsanlagen bei Kläranlagenplanungen führen zur Reduzierung von Planungsaufwand und Kosten bei späterer Realisierung
- Finanzielle Unterstützung durch Wasserversorgungsunternehmen für weitergehende Maßnahmen in Einzelfällen wo direkte Interessen berührt sind.

Fuhrmann

Umweltministerium

8

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Fuhrmann

Umweltministerium

9

Pressestimmen



Baden-Württemberg

UMWELTMINISTERIUM
PRESSESTELLE

PRESSESPIEGEL

18.05.2006

GESUNDHEIT / Arzneimittel und Hormone reichern sich an

Betablocker im Abwasser

Gönner fordert neue Reinigungsstufen in den Kläranlagen

Viele Schmerzmittel und Hormone fließen mit dem Abwasser aus den Häusern in die Flüsse. Für die Menschen ist das noch ohne Belang, trotzdem plädiert Umweltministerin Gönner für neue Reinigungsstufen in den Kläranlagen. Denn mancher Wirkstoff reichert sich an.

ANDREAS BÖHME

STUTTGART ■ Wenn man fünf Kilo Zucker im Bodensee auflöst, dann ergibt sich in etwa ein Mischungsverhältnis von einem Nanogramm pro Liter. Klingt wenig, lässt sich aber nachweisen, seit die Chemiker ihre Messmethoden verfeinert haben. Schon seit 1995 fördert das Land mit zehn Millionen Euro zehn Forschungsprojekte, mit denen Rückstände von Arzneien und Hormonen im Abwasser und in Oberflächengewässern in solch winzigen Mengen nachgewiesen werden sollen. Jetzt haben sich Experten in Stuttgart getroffen, und ihre Botschaft ist beunruhigend.

28 verschiedene Wirkstoffe haben die Forscher in Neckar, Donau und im Rhein nachgewiesen, allesamt geeignet, das biologische Gleichgewicht zu stören. Auch kleinere Flüsse wurden in das Messnetz

einbezogen, darunter die Körsch, die quasi in einem Klärwerk bei Stuttgart entspringt. Die Schmerzmittel Diclofenac und Ibuprofen, blutfettsenkende Mittel oder Betablocker, Röntgenkontrastmittel und Antibiotika sowie jede Menge Östrogene werden über die Kläranlagen hineingespült, nachdem sie zuvor den menschlichen Körper durchwandert haben.

Nach 74 ausgewählten Substanzen wurde gesucht, 28 davon konnten nachgewiesen werden, teilweise sogar in mehr als tausendfacher Konzentration. Diese Schadstoffe sind für die Menschen bislang unschädlich, weil sie eben im Abwasser, nicht aber im Trinkwasser schwimmen.

Der Fisch verweiblicht

Die Mittel wirken jedoch bereits auf Tiere: So ist wegen der Hormonfracht der Körsch eine Verweiblichung des Fischbestandes zu beobachten. Vor allem aber: Die Belastung steigt weiter an und kann sich anreichern. Verglichen mit dem Jahr 2000 wurden bei Messungen im vergangenen Jahr durchweg höhere Konzentrationen gemessen. Weil der Arzneimittelkonsum aber zunimmt, ist auch mit immer mehr dieser nur schwer abbaubaren Rückstände im Abwasser zu rechnen. Überdies bringt die weltweite Klimaänderung regenärmere Sommer,

dann steigt die Schadstoffkonzentration in den Niedrigwasser führenden Flüssen zusätzlich an.

Vorbeugende Maßnahmen gelte es deshalb bereits jetzt zu entwickeln, sagt Umweltministerin Tanja Gönner. Dabei setzt das Umweltministerium einerseits auf Aufklärung: Nicht verwendete Medikamente gehörten in den Hausmüll (und werden dann verbrannt), keinesfalls jedoch über den Ausguss in die Kläranlage. Vielversprechend ist der zweite Weg: In einer Kläranlage des Abwasserzweckverbandes Ulm wird seit vier Jahren eine neue Reinigungsstufe betrieben. Aktivkohle holt dort bis zu 80 Prozent der Arzneirückstände aus dem Wasser. Diese Methode sollte zum Standard werden, fordert Gönner, zumal sie nicht allzu teuer ist: Die Aktivkohle-Filterung kostet rund zehn Cent pro Kubikmeter. Und wenn die Reinigungsleistung steigt, könne die Abwasserabgabe gesenkt werden.

„Wir haben innerhalb von 20 Jahren die umweltbelastenden Schadstoffe Phosphor und Stickstoff weitestgehend aus dem Abwasser eliminiert“, so Gönner. Sie sei überzeugt, dass sich diese Erfolgsgeschichte auch bei den Spurenschadstoffen wiederholen lasse. Nur dann ließe sich verhindern, dass die Substanzen ungewollt in den natürlichen Wasserkreislauf und in die Böden gelangen – und wirklich zum Problem werden.

Gönner: Hormone haben in Flüssen nichts zu suchen

Arzneimittelreste in Neckar, Rhein und Donau: Umweltministerin für neue Reinigungsstufen in Klärwerken – Bislang für Menschen keine Gefahr

Von Andreas Böhme RNZ 18.5.

Stuttgart. Viele Schmerzmittel und Hormone finden sich in den Flüssen des Landes. Für die Menschen ist das noch ohne Belang, trotzdem plädiert Umweltministerin Tanja Gönner für neue Reinigungsstufen in den Klärwerken.

Wenn man fünf Kilo Zucker im Bodensee auflöst, dann ergibt sich in etwa ein Mischungsverhältnis von einem Nanogramm pro Liter. Klingt wenig, lässt sich aber nachweisen, seit die Chemiker ihre Messmethoden verfeinert haben.

Schon seit 1995 fordert das Land mit zehn Millionen Euro zehn Forschungsprojekte, mit denen Rückstände von Arzneimitteln und Hormonen im Abwasser und in Oberflächengewässern in solch winzigen Mengen nachgewiesen werden sollen. Jetzt haben sich Experten in Stuttgart getroffen, und ihre Botschaft ist beunruhigend.

28 verschiedene Wirkstoffe haben die Forscher in Neckar, Donau und im Rhein nachgewiesen, allesamt geeignet, das biologische Gleichgewicht zu stören. Auch kleinere Flüsse wurden in das Messnetz einbezogen, darunter die Korsch, die quasi in einem Klärwerk bei Stuttgart entspringt. Die Schmerzmittel Diclofenac und Ibuprofen, blutfettsenkende Mittel oder Betablocker, Röntgenkontrastmittel und Antibiotika sowie jede Menge Östrogene werden über die Kläranlagen hineingespült, nachdem sie zuvor den menschlichen Körper durchwandert haben. Nach 74 ausgewählten Substanzen wurde gesucht, 28 davon konnten nachgewiesen werden, teilweise sogar in tausendfacher Konzentration.

Diese Schadstoffe sind für die Menschen bislang unschädlich, weil sie eben

im Abwasser, nicht aber im Trinkwasser schwimmen. „Man müsste pro Tag fünf Millionen Liter Wasser trinken, um mögliche Reaktionen zu zeigen“, sagt Umweltministerin Tanja Gönner (CDU). Das tut, schon mit Rücksicht auf die Wasserreinigung, niemand, aber die Mittel wirken bereits auf Tiere: So ist wegen

der Hormonfracht der Korsch eine Verweiblichung des Fischbestandes zu beobachten.

Vor allem aber: Die Belastung steigt weiter an und kann sich anreichern. Verglichen mit dem Jahr 2000 wurden bei Messungen im vergangenen Jahr durchweg höhere Konzentrationen gemessen. Weil der Arzneimittelkonsum aber zunimmt, ist auch mit immer mehr dieser nur schwer abbaubaren Rückstände im Abwasser zu rechnen.

Überdies bringt die weltweite Klimaveränderung regenärmere Sommer, dann

steigt die Schadstoffkonzentration in den Niedrigwasser führenden Flüssen zusätzlich an. Vorbeugende Maßnahmen gelte es deshalb bereits jetzt zu entwickeln, sagt Tanja Gönner. Dabei setzt das Umweltministerium einerseits auf Aufklärung: Nicht verwendete Medikamente gehen in den Hausmüll (und werden dann verbrannt), keinesfalls jedoch über den Abfluss in die Kläranlage.

Vielversprechend ist der zweite Weg: In einer Kläranlage des Abwasserzweckverbandes Ulm wird seit vier Jahren eine neue Reinigungsstufe betrieben. Aktivkohle holt dort bis zu 80 Prozent der Arzneirückstände aus dem Wasser.

Diese Methode sollte zum Standard werden, fordert Gönner, zumal sie nicht allzu teuer ist. Die Aktivkohle-Filterung kostet nur rund zehn Cent pro Kubikmeter. Und wenn die Reinigungsleistung steigt, könne die Abwasserabgabe gesenkt werden.

Die Fische werden immer weiblicher

Alte Pillen machen Fische krank

STUTTGART (anz) - Gewässer und Böden sind immer stärker durch Arzneirückstände belastet. Das kommt vor allem den Fischen nicht. Umweltministerin Tanja Gönner (CDU) will daher neue Grenzwerte für Abwasser einführen und Kläranlagen mit einer zusätzlichen Reinigungsstufe nachrüsten lassen.

Pillen, Säfte und Tropfen haben eine bisher unterschätzte Nebenwirkung: Über menschliche Fäkalien und Pflanzengreste, die einfach in den Abfluss geworfen werden, gelangen zahllose hochwirksame Verbindungen in die Umwelt. Bei einem Fachkongress gestern in Stuttgart haben sich 150 Experten den Kopf darüber zerbrochen, was daraus folgt.

Das Stuttgarter Umweltministerium leistete Pionierarbeit. Schon vor fünf Jahren wurden in Rhein, Donau und Neckar, aber auch in Blau, Korsch und Elz 28 Substanzen festgestellt – etwa gängige Schmerzmittel wie „Diclofenac“ und Betablocker wie „Metoprolol“. Die Forscher achteten freilich besonders auf Antibiotika, Hormone und Medikamente gegen Krebs.

Die höchsten Belastungen machten 1500 Milliardstel Gramm je Liter aus – so viel wie 7,5 Tonnen Zucker verteilt im Bodensee. Um seine Gesundheit akut zu schützen, müsste ein Mensch davon täglich fünf Millionen Liter trinken. 2005 sind zwar höhere Messwerte aufgefallen. Doch die Wissenschaftler werten die Situation nicht als alarmierend.

Kommentar *St. A.P.S.*

Die Experten sorgen sich um Arzneirückstände in der Umwelt. Die Gesundheit scheint zwar kaum bedroht. Aber die Belastung könnte ohne weiteres verringert werden.

Auch Kleinlichkeit kann sich lohnen

Von unserem Redakteur
Andreas Schanz

An der Umweltfront herrscht kein Frieden. In Brüssel wird inzwischen über die Eindämmung von sogenanntem Fein-Feinstaub nachgedacht. Dabei ist es

Doch sie halten Vorbeugung für wichtig. Denn in der bei Esslingen in den Neckar mündenden Korsch ist an Fischen bereits eine ausgeprägte „Verwölbung“ festgestellt worden. In Trockenperioden fließt dort fast nur Abwasser. Auch Pflanzen nehmen Hormone aus dem Wasser auf. Und wenn Klärschlamm auf Felder ausgebracht wird, kann menschliche Nahrung mit Arzneirückständen belastet werden.

Arzneien gehören in Hausmüll

Wegen des höheren Medikamentenkonsums fürchtet Ministerin Gönner wachsende Umweltprobleme. Sie hat daher die Bürger aufgefordert, nicht verbrauchte Arzneien unbedingt

in den Hausmüll zu werfen. Denn der landet nicht mehr auf Deponien, aus denen giftige Sickerwässer entweichen können, sondern wird nunmehr zumeist verbrannt. Aber sie will auch die Düngung mit Klärschlamm verbieten lassen und die Kläranlagen verbessern. Ein von der Fachhochschule Biberach geleiteter Versuch in der Ulmer Kläranlage Steinhäule hat gezeigt, dass 80 Prozent der Arzneirückstände durch eine Aktivkohlebehandlung beseitigt werden können.

Das Verfahren würde die Abwassergebühren um zehn Cent verteuern. Bei einer vierköpfigen Familie würde das jährlich etwa zwölf Euro ausmachen. Im Herbst wird die Umweltministerkonferenz über neue Abwassergrenzwerte beraten.

noch gar nicht gelungen, größere Teilchen aus der Luft zu fangen. Die Pläne des Bundes für eine steuerliche Förderung von Rußfiltern für Dieselaautos sind wohl begraben worden. Politiken scheint sich auf Bestandsaufnahmen zu beschränken: An stark befahrenen Straßen werden Luftschadstoffe gemessen, was die modernste Technik hergibt.

Auch an Fließgewässern verfeinern die Wissenschaftler ihre Spurenanalysen. Und in manchen Kläranlagen lässt sich mittlerweile der Rückstand einer einzelnen Schmerztablette nachweisen. Hier wirkt der technische Aufwand in jedem Fall übertrieben ganz feine Sensoren.

Andererseits könnte die diffuse Belastung mit Arzneirückständen leicht abgebaut werden. Eine technische Nachrüstung der Kläranlagen wäre vergleichsweise kostengünstig, wie sich heutzutage herausgestellt hat. Politiker können damit auch ihre Handlungsfähigkeit nachweisen – selbst wenn sich diese nur in Milliardstelgramm niederschlägt. Denn sie haben inzwischen ganz feine Sensoren.

Ökologisches Gleichgewicht der Flüsse gerät in Gefahr

Hormonrückstände bewirken Verweiblichung der Fische in der Körtsch

Stuttgart – (lsw) Antibiotika, Hormone oder Schmerzmittel: Zunehmend werden Spuren von Arzneimittelresten in den Gewässern Baden-Württembergs nachgewiesen. „Diese Stoffe haben in Flüssen aber nichts verloren“, sagte Umweltministerin Tanja Gönner (CDU).

Die Schadstoffe gelangen hauptsächlich übers Abwasser, indirekt über die Ausscheidungen von Menschen oder über Industrieanlagen in die Flüsse. Am stärksten belastet waren Neckar und Körtsch. „Nicht verbrauchte Arzneimittel gehören nicht in den Abfluss, sondern in den Hausmüll“, sagte Gönner.

Die Situation sei zwar nicht alarmierend. Die Ministerin plädierte allerdings dafür, die Reinigung von Abwässern in Kläranlagen weiter zu optimieren. In Zukunft müsse mit einem weiteren Anstieg von Spurenschadstoffen im Wasserkreislauf gerechnet werden, sagte Gönner. „Der steigende Arzneimittelkonsum wird sich in der Gewässerbelastung niederschlagen.“

Die Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit sind wissenschaftlich bisher nicht nachgewiesen. „Wir sehen aber, dass das ökologische Gleichge-

wicht in besonders belasteten Gewässern beeinflusst werden kann“, sagte Gönner. So sei beispielsweise an der bei Stuttgart-Möhringen entspringenden und bei Esslingen in den Neckar mündenden Körtsch eine sehr ausgeprägte Verweiblichung an Fischen festgestellt worden.

Als Ursache dafür würden Rückstände von Hormonen und anderen hormonwirksamen chemischen Stoffen vermutet. Besonders hoch seien in der Körtsch die Konzentrationen eines Röntgenkontrastmittels und eines Anti-Epileptikums gewesen. Das

Wasser der Körtsch besteht zu 70 Prozent aus eingeleiteten Abwässern. An verschiedenen Messstellen an Donau, Rhein, Neckar, Körtsch, Blau und Elz seien in einem Untersuchungsprogramm 28 verschiedene Arzneimittelwirkstoffe und hormonwirksame Verbindungen nachgewiesen worden, betonte Gönner.

Durch verbesserte Filtertechniken könnten Schadstoffe in den Kläranlagen weitgehend zurückgehalten werden. Die Ergebnisse einer bundesweit einzigartigen Pilotanlage in Ulm seien viel versprechend.

Stichwort: Entsorgung von Arzneimittelresten

Das Gros der Arzneimittelreste gelangt durch die Toilette in den Wasserkreislauf. Bis zu 95 Prozent der eingenommenen Wirkstoffe werden von Menschen wieder ausgeschieden. Aber auch nicht benötigte Zäpfchen, Tabletten und Säfte werden oft durch Toiletten entsorgt oder landen im Ausguss. Sie sollten vielmehr mit dem Restmüll entsorgt werden.

Nach Schätzungen von Experten werden 4000 Tonnen pro Jahr durchs Klo gespült. Kommunale Kläranlagen sind bislang nicht dafür ausgerüstet, Rückstände von Spurenstoffen im Nano- oder Mikrogrammbereich je Liter zu entfernen.

Bei Gewässeranalysen seit den 70er-Jahren konnten bisher mehr als 100 verschiedene Arzneimit-

telwirkstoffe oder deren Abbauprodukte nachgewiesen werden. Östrogene aus Antibabypillen stehen beispielsweise seit längerem im Verdacht, bei männlichen Fischen die Bildung weiblicher Geschlechtsorgane hervorzurufen. Aber auch Antibiotika konnten im geklärten Abwasser nachgewiesen werden. Und hier droht vor allem von Kliniken Gefahr.

lsw

„Antibiotika haben in Flüssen nichts verloren“

E.B. 2. 13.5. Gönner: Arzneimittel gehören nicht in den Abfluss, sondern in den Hausmüll – Neckar und Körsch belastet

Stuttgart (lsw) - Antibiotika, Hormone oder Schmerzmittel: Zunehmend werden Spuren von Arzneimitteln in den Gewässern im Land nachgewiesen.

„Diese Stoffe haben in Flüssen aber nichts verloren“, sagte Umweltministerin Tania Gönner (CDU) gestern in Stuttgart. Die Spurenschadstoffe gelangen hauptsächlich über den Abfluss, die Ausscheidungen von Menschen oder über Industrieanlagen in die Flüsse. Am stärksten belastet mit verschiedenen Arzneimitteln waren Neckar und Körsch. Trinkwasser sei nicht betroffen.

„Nicht verbrauchte Arzneimittel gehören nicht in den Abfluss, son-

dern in den Hausmüll“, sagte Gönner. Die Situation sei nicht alarmierend. Die Ministerin plädierte allerdings dafür, die Reinigung von Abwässern in Kläranlagen weiter zu optimieren. In Zukunft müsse mit einem weiteren Anstieg von Spurenschadstoffen im Wasserkreislauf gerechnet werden, sagte Gönner. „Der steigende Arzneimittelkonsum wird sich in der Gewässerbelastung niederschlagen.“

Auswirkungen dieser Spurenschadstoffe auf die menschliche Gesundheit seien wissenschaftlich bis her nicht nachgewiesen. „Wir sehen aber, dass das ökologische Gleichgewicht in besonders belasteten Gewässern beeinflusst werden kann“, sagte Gönner. So sei beispielsweise

an der bei Stuttgart-Möhringen entspringenden und bei Esslingen in den Neckar mündenden Körsch eine sehr ausgeprägte Verweiblichung an Fischen festgestellt worden. Je niedriger der Wasserstand, desto höher sei die Konzentration. Als Ursache dafür würden Rückstände von Hormonen und anderen hormonwirksamen chemischen Stoffen, so genannte Pseudohormone, vermutet. Besonders hoch seien in der Körsch die Konzentrationen eines Röntgenkontrastmittels (Iopamidol) und eines Antiepileptikums (Carbamazepin) gewesen. Die Körsch besteht zu 70 Prozent aus eingeleiteten Abwässern. Pflanzen seien noch nicht betroffen, sagte Jörg Meizger, Umweltexperte an

Umwelt – Über 100 Wirkstoffe gefunden

Zu viel Hormone und Antibiotika in Gewässern

Stuttgart (lsw). Antibiotika, Hormone oder Schmerzmittel: Zunehmend werden Spuren von Arzneimitteln in den Gewässern Baden-Württembergs nachgewiesen. »Diese Stoffe haben in Flüssen aber nichts verloren«, sagte Umweltministerin Tania Gönner (CDU) in Stuttgart. Die Spurenschadstoffe gelangen hauptsächlich über den Abfluss, die Ausscheidungen von Menschen oder über Industrieanlagen in die Flüsse. Am stärksten belastet mit verschiedenen Arzneimittelwirkstoffen waren Neckar und Körsch. Trinkwasser sei nicht betroffen.

Kommunale Kläranlagen sind bislang nicht dafür ausgerüstet, Rückstände von Spurenstoffen im Nano- oder Mikrogrammbereich je Liter zu entfernen.

Bei Gewässeranalysen seit den 70er Jahren konnten bisher mehr als 100 verschiedene Arzneimittelwirkstoffe oder deren Abbauprodukte nachgewiesen werden. Orogene aus Antibabypillen stehen beispielsweise seit längerem im Verdacht, bei männlichen Fischen die Bildung weiblicher Geschlechtsorgane hervorzurufen. Aber auch Antibiotika konnten im geklärten Abwasser nachgewiesen werden. Hier drohe vor allem von den Krankenhäusern Gefahr. (dpa)

Arzneimittel im Abwasser

G.E.F. 18.5.

STUTTGART. Das Gros der Arzneimittelreste gelangt durch die Toilette in das Abwasser. Bis zu 95 Prozent der eingenommenen Wirkstoffe werden von Menschen wieder ausgeschieden. Aber auch nicht benötigte Zäpfchen, Tabletten und Säfte werden durch Toiletten entsorgt oder landen auf dem Hausmüll und im Abfluss. Nach Schätzungen von Experten sind dies 4 000 Tonnen pro Jahr.



Baden-Württemberg

UMWELTMINISTERIUM
PRESSESTELLE

PRESSESPIEGEL

19.05.2006

ABWASSER / Land schaut für die Zukunft gespannt auf Klärwerk Steinhäule

Arznei landet bisher in der Donau

Einmalige Versuchsanlage bindet 80 Prozent der
Pharma-Rückstände und Hormone

Im Neu-Ulmer Klärwerk Steinhäule läuft landesweit der erste Versuch, Arzneimittelrückstände aus dem Abwasser zu filtern. Mit Erfolg. Deshalb wird bereits an eine Anlage im großen Stil gedacht, um die jährlich zu zahlende Abwasserabgabe des Klärwerks zu senken.

CAROLIN STÜWE

Seit Jahrzehnten gehen den Kläranlagen Rückstände von Arzneimitteln und Hormonen, die zum Großteil vom menschlichen Körper ausgeschieden wurden, durch die Lappen. Das heißt, sie passieren sämtliche Reinigungsstufen und gelangen schließlich unabgebaut wieder in die Flüsse. Bisher hat das niemanden gejackt. Auflagen gibt es auch jetzt noch nicht. Dennoch plädiert die baden-württembergische Umweltministerin Tanja Gönner dafür, dass die Kläranlagen auf freiwilliger Basis neue Reinigungsstufen bauen, um die Flüsse nicht weiter mit Schmerzmittelrückständen und Östrogenen zu belasten (wir berichteten im überregionalen Teil unserer Zeitung).

Wie gut diese neuen Reinigungsstufen funktionieren können, zeigen erste Ergebnisse der Versuchsanlage beim Zweckverband Klärwerk Steinhäule in Pfuhl. Über die Erfolgsquote hat Diplom-Ingenieur Georg Hiller gestern bei der Versbandsversammlung berichtet. Demnach können von einer Aktivkohle-Filteranlage, durch die pro Stunde 500 Liter Abwasser geleitet werden, etwa 80 Prozent der Antibiotika, Betablocker und Röntgenkontrastmittel gebunden werden. „Bisher blieben gerade mal 30 Prozent im Klärschlamm hängen“, sagte Hiller. Das Verfahren dieser Versuchsanlage hätten die Steinhäule-Ingenieure in Zusammenarbeit mit Professor Helmut Kapp von der Hochschule Biberach selbst entwickelt. Das Land zahle hierfür jährlich einen Zuschuss in Höhe von 125 000 Euro.

Da der Kontaktreaktor, in dem das Abwasser auf die Aktivkohle trifft, so sauber arbeitet, denken die Ingenieure schon an eine Anlage im großen Stil. Dazu gehören dann außer dem Kontaktbecken (4000 Kubikmeter Füllmenge) noch vier Sedi-mentationsbecken (insgesamt 25 000 Kubikmeter) und ein abschließender Sandfilter (5000 Kubikmeter). Die Gesamtkosten hierfür, die Hiller noch nicht nennen kann, sollen im Herbst in die mittelfristige Finanzplanung aufgenommen wer-



Auf der neuen Erweiterungsfläche des Klärwerks Steinhäule sind bereits die abgedeckten Klärbecken zur Stickstoff-Elimination in Betrieb. Im Vordergrund ein Becken zur biologischen Abwasserreinigung. FOTO: VOLKMAR KÖNNEKE

den. Baubeginn könnte eventuell im Jahr 2009 sein.

Erweiterungsfläche für solche Investitionen ist genügend vorhanden, seit der Zweckverband in der Nachbarschaft 13 Hektar Fläche zugekauft hat. Dort sind seit Ende vergangenen Jahres vier neue Becken zur Stickstoff-Elimination in Betrieb und zwar neuerdings anaerob, unter Sauerstoffausschluss. Durch

diese Methode könnten im Jahr 200 000 Euro für Fällmittel gespart werden. Und: Je weniger Stickstoff, Phosphor und organische Schmutzstoffe wie Arzneimittelrückstände mit dem „gereinigten“ Abwasser in die Donau gelassen werden, umso niedriger ist die Abwasserabgabe, die das Klärwerk zahlen muss beziehungsweise auf die Mitglieder umlegt. „Im Moment liegen wir bei 1,1 Millionen Euro pro Jahr“, sagt Hiller. Das sei noch zu viel.

Die hohe Abgabe ist der Hauptgrund, warum das Klärwerk Steinhäule die Versuche zur Arzneimittel-Elimination vorantreibt. Auch der Phosphorgehalt soll über besagten Aktivkohle-Kontaktreaktor reduziert werden. Langfristiges Ziel ist es, die Stoffe Stickstoff, Phosphor und organische Schmutzstoffe um 20 Prozent zu reduzieren.

Beim Zweckverband wird aber nicht nur reduziert, sondern auch zugelegt, beispielsweise bei der Ver-

brennung von Klärschlamm von „Dritten“, also Nichtmitgliedern aus den Kreisen Alb-Donau und Neu-Ulm. Dieser Posten mache sich langsam bemerkbar, berichtete der kaufmännische Geschäftsführer Johannes Stolz. 60 000 Euro waren im vergangenen Jahr mehr in der Kasse als bisher. Verträge wurden abgeschlossen mit den Zweckverbänden Mittleres und Oberes Lonetal und mit Langenau. Auch die Gemeinden Elchingen, Munderkingen, Westerheim und Weißenhorn hätten Interesse.

Der Hintergrund: Seit Juni vergangenen Jahres ist das Deponieren von Klärschlamm verboten. Auch das Aufbringen auf die Felder habe keine Zukunft, weil die Auflagen verschärft werden, sagte Hiller. Die Verbrennungsanlage profitiere insofern von der Auslastung an den Wochenenden, dass sie nicht heruntergefahren werden muss. Denn das Herauffahren verbraucht Heizöl.

Die Mitglieder

Dem Zweckverband Klärwerk Steinhäule gehören die Städte Ulm, Neu-Ulm, Senden, Blaubeuren sowie die Gemeinden Blaustein, Dornstadt, Illerkirchberg, Staig, Berghülen, Schnürpflingen, Illerrieden an. Neben der mechanischen und biologischen Abwasserklärung arbeitet dort auch eine Klärschlamm-Verbrennung.

Hormone in Flüssen und Bächen

Arzneimittel auf keinen Fall über den Ausguss entsorgen / Ministerin Gönner für weitere Reinigungsstufen in den Klärwerken

St 19.5.

VON UNSEREM KORRESPONDENTEN
ANDREAS BÖHME

STUTTGART. Viele Schmerzmittel und Hormone finden sich in den Flüssen des Landes. Deshalb plädiert Landesumweltministerin Tania Gönner (CDU) für neue Reinigungsstufen in den Klärwerken. Denn das Fazit eines Expertentreffens in Stuttgart klingt beunruhigend.

Wenn man fünf Kilo Zucker im Bodensee auflöst, dann ergibt sich in etwa ein Milligramm pro Liter. Klingt wenig, lässt sich aber nachweisen, seit die Chemiker ihre Messmethoden verfeinert haben. Schon seit 1995 fördert das Land mit zehn Millionen Euro deshalb zehn Forschungsprojekte, mit denen Rückstände von Arzneimitteln und Hormonen im Abwasser und in Oberflächengewässern in solch winzigen Mengen nachgewiesen werden sollen.

Nach 74 Substanzen haben die Forscher gesucht, 28 davon konnten in Neckar, Donau und im Rhein nachgewiesen werden, teilweise sogar in tausendfacher

Konzentration – alle geeignet, das biologische Gleichgewicht zu stören. Auch kleine Flüsse wurden einbezogen, so die die Körzsch, die quasi in einem Klärwerk bei Stuttgart entspringt. Schmerz- und Blutfett senkende Mittel, Betablocker, Röntgenkontrastmittel, Antibiotika sowie jede Menge Östrogene werden über Kläranlagen eingespült, wenn sie den menschlichen Körper durchwandert haben.

Diese Schadstoffe sind für die Menschen bislang unschädlich, weil sie eben im Abwasser, nicht aber im Trinkwasser schwimmen. „Man müsste pro Tag fünf Millionen Liter Wasser trinken, um mögliche Reaktionen zu zeigen“, sagt die Umweltministerin. Das tut niemand, aber die Mittel wirken bereits auf Tiere: So verweiblicht wegen der Hormonfracht der Körzsch dort der Fischbestand. Vor allem aber: Die Belastung steigt weiter an und sie kann sich anreichern.

Verglichen mit dem Jahr 2000 wurden bei Messungen 2005 durchweg höhere Konzentrationen gemessen. Weil der Arzneimittelkonsum aber zunimmt, ist auch mit immer mehr dieser nur schwer abbaubaren Rückstände im Abwasser zu rechnen. Überdies bringt die weltweite Klimaveränderung regenärmere Sommer, dann steigt die Schadstoffkonzentration in den Niedrigwasser führenden

Flüssen zusätzlich an. Und schließlich sind Arzneien speziell auf die Wirkung beim Menschen hin entwickelt, also müsse auch ihren Rückständen ein besonderes Augenmerk gelten.

Das Umweltministerium setzt einerseits auf Aufklärung: Nicht verwendete Medikamente gehörten in den Hausmüll (und werden verbrannt), keinesfalls über den Ausguss in die Kläranlage. Vielversprechend ist der zweite Weg: In einer Kläranlage des Abwasserzweckverbandes Ulm wird seit 2002 eine neue Reinigungsstufe betrieben. Aktivkohle holt dort bis zu 80 Prozent der Arzneirückstände aus dem Wasser. Diese Methode

sollte zum Standard werden, fordert Gönner, zumal sie nicht allzu teuer ist: Die Aktivkohle-Filterung kostet nur rund zehn Cent pro Kubikmeter. Und wenn die Reinigungsleistung steigt, könne die Abwasserabgabe gesenkt werden.

„Wir haben in 20 Jahren die umweltbelastenden Schadstoffe Phosphor und Stickstoff weitestgehend aus dem Abwasser eliminiert“, so Gönner. Diese Erfolgsgeschichte lasse sich auch bei den Spurenschadstoffen wiederholen lassen. Nur werde verhindert, dass die Substanzen ungewollt in den natürlichen Wasserkreislauf und in die Böden gelangen – und dann wirklich zum Problem werden.

Arzneimittel im Wasser: Keine akute Gefahr, aber Handlungsbedarf

Ausrüstung der Kläranlagen mit Aktivkohlefiltern empfohlen

Durch Arzneimittel im Wasserkreislauf besteht derzeit keine akute Gefährdung der menschlichen Gesundheit, möglichen zukünftigen Gefahren muss allerdings frühzeitig begegnet werden. Diese Meinung vertraten Wissenschaftler und Umweltpolitiker Mitte vergangener Woche auf dem Kongress „Arzneimittel – Spurenschadstoffe im Wasser und Boden“ in Stuttgart. „Die Situation ist nicht alarmierend. Sie gibt allerdings durchaus Anlass zu Sorge. Wir müssen deshalb konsequent Maßnahmen weiterentwickeln, um die festgestellten Konzentrationen von Arzneimittelrückständen und anderen in Spuren vorkommenden Chemikalien in Gewässern und Böden zu verringern“, erklärte die baden-württembergische Umweltministerin Tanja Gönner (CDU).

Dabei verfolge Baden-Württemberg eine zweigleisige Strategie. Einerseits gelte es, den Eintrag der chemischen Stoffe zu verringern. Die Ministerin appellierte in dem Zusammenhang an die Verbraucher, verbrauchte Arzneimittel nicht, wie es immer noch praktiziert werde, über den Abfluss, sondern über den Hausmüll zu entsorgen. Andererseits müsse die Reinigung von Abwässern in Kläranlagen weiter optimiert werden. Durch verbesserte Filtertechniken könnten Schadstoffe in den Kläranlagen weitgehend zurückgehalten werden. Es empfehle sich eine Nachrüstung von Kläranlagen mit einer Aktivkohlebehandlung.

Grundsätzlich vertrete das Land das Prinzip eines vorsorgenden Umweltschutzes. Auf dieser Linie liege – als weiterer Ansatzpunkt, um die Gefährdung durch ins Abwasser gelangte Arzneimittel zu minimieren – auch der von Baden-Württemberg betriebene Ausstieg aus der landwirtschaftlichen Klärschlammverwertung. Das Land verfolge mit Erfolg hier die Strategie, im Dialog mit den Kommunen und ohne ordnungsrechtlichen Eingriff den Kläranlagenbetreibern die thermische Entsorgung des Klärschlammes zu empfehlen.

Des Weiteren müssten die bundesgesetzlichen Regelungen der Abwasserordnung an die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst werden, sagte Gönner. Die Ministerin zeigte sich zuversichtlich, dass, nachdem innerhalb von 20 Jahren die umweltbelastenden Schadstoffe Stickstoff und Phosphor weitestgehend aus dem Abwasser eliminiert worden seien, auch das Problem der Spurenschadstoffe gelöst werden könne. Im Herbst dieses Jahres werde sich die Umweltministerkonferenz mit der Frage befassen.

Baden-Württemberg hat nach Gönners Angaben seit 1995 für Untersuchungen von Gewässern auf Spurenschadstoffe in zehn Forschungsprojekten insgesamt zwei Mio. € investiert. Mittlerweile stünden sehr genaue und zuverlässige Messverfahren zur Verfügung, mit denen kleinste Spuren nachgewiesen werden könnten (siehe nebenstehender Artikel).

„Viel versprechend“ im Hinblick auf eine Verringerung der in Gewässern nicht natürlich vorkommenden Stoffe seien die Ergebnisse einer seit vier Jahren betriebenen Pilotanlage des Zweckverbandes Klärwerk Steinhäule in Ulm, sagte die Ministerin. Mit einer speziellen Aktivkohlebehandlung gelinge es dort, einen Großteil der Stoffe zu etwa 80 Prozent aus dem Abwasser zu eliminieren. Ab kommendem Jahr solle die Anlage im großen Maßstab geplant und gebaut werden. Bei künftig notwendig werdenden Sanierungen und Modernisierungen von Kläranlagen sollten eine nachgeschaltete Aktivkohlebehandlung oder vergleichbar effektive Verfahren integriert werden, sagte Gönner. Peter Fuhrmann, Leiter der Abteilung Wasser und Boden im Landesumweltministerium, betonte, dass das Land dabei keine ordnungsrechtlichen Regelungen plane, sondern auf die Eigenverantwortung der Kommunen setze. Bereits bei der Planung von Kläranlagen sollte eine Aktivkohlebehandlung berücksichtigt werden.

Wie Helmut Kapp von der Fachhochschule Biberach ausführte, sei beim Einsatz von 10 mg/l Pulveraktivkohle mit Kosten von 10 Cent/m³ behandeltem Abwasser zu rechnen, von denen etwa die Hälfte auf den Einsatz einer – dabei notwendigen – Filteranlage entfalle. Da mittelfristig durch die verbesserte Reinigungsleistung die Abwasserabgabe sinken werde, könne man unterm Strich aber Geld sparen, sagte Gönner. Kapp beschrieb das Aktivkohleverfahren als vierte, physikalisch arbeitende Reinigungsstufe. Bei Textilabwässern kämen derartige Verfahren mit dem Ziel einer Entfärbung bereits zum Einsatz. Im Einzelnen könnten mit dem Verfahren beispielsweise das Schmerzmittel Diclofenac zu 89 Prozent (heute zu zwölf Prozent), das Antiepileptika Carbamazepin zu 91 (heute null) Prozent und das Antibiotikum Trimethoprim zu 84 (heute null) Prozent entnommen werden. Der Schlammanfall erhöhe sich durch den Aktivkohleinsatz lediglich um drei bis vier Prozent.

Auch nach der Einschätzung des Toxikologen Prof. Daniel Dietrich von der Universität Konstanz besteht durch Pharmaka im

Wasserkreislauf für den Menschen derzeit keine Gefahr. Bei einer Gefährdungsabschätzung sei zu bedenken, dass es Dosen gebe, die keine Wirkung zeigen: So müsste ein Mensch beispielsweise fünf Mio. l Wasser pro Tag trinken, um durch die enthaltenen Spuren an Diclophenac einen unerwünschten Effekt zu erzielen. Allerdings würden Pharmaka im Wasser vor dem Hintergrund einer zunehmenden Wassernutzung und des sich verändernden Klimas in der nahen Zukunft – etwa in einem Zeitrahmen von zehn bis 50 Jahren – zu einem Problem werden. So würden weniger Regenfälle zu einer geringeren Verdünnung führen. Auch Dietrich sprach sich dafür aus, die Kläranlagen gemäß dem Vorsorgeprinzip bereits jetzt mit Aktivkohlefiltern auszurüsten.

Prof. Wolfgang Dott, Leiter des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin an der RWTH Aachen, der ebenfalls im Augenblick kein toxikologisches Risiko sieht, wies auf die mögliche Gefahr einer Resistenzentwicklung gegen Antibiotika aufgrund deren Vorhandensein im Wasser hin. Sowohl Bettina Rechenberg vom Umweltbundesamt (UBA) als auch Prof. Hans Mehlhorn, Präsident der Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke Bodensee-Rhein (AWBR), erklärten, dass nach dem heutigen Wissensstand eine gesundheitliche Gefährdung durch Arzneimittel im Wasser nicht erkennbar sei; beide verwiesen aber auf die Bedeutung der Wahrnehmung durch die Verbraucher, die durch die Thematik beunruhigt würden. Eine generelle Minimierung der Stoffe ist laut Mehlhorn Gebot der Stunde; denn durch die konventionelle Behandlung würden die Stoffe nicht eliminiert. Dezentrale Ansätze wie die direkte Behandlung der Abwässer vor Ort, etwa in Kliniken, könnten zu den Lösungsansätzen zählen.

Der zunehmende Einsatz von biotechnologisch entwickelten Arzneimitteln kam auf dem Kolloquium „Heil-Lasten – Arzneimittelrückstände in Gewässern“, das ebenfalls am Donnerstag vergangener Woche in Berlin stattfand, zur Sprache. „Für diese neuen Umweltschadstoffe überwiegt derzeit das toxikologische Nichtwissen“, sagte Tamara Grummt, Toxikologin im Umweltbundsamt. □

