



Arzneimittelrückstände in der Umwelt: Vom Erkennen zum vorsorgenden Handeln

Mit dem ersten Nachweis eines Arzneimittelwirkstoffes in Oberflächengewässern, dem Berliner Fund des Lipidsenkers Clofibrinsäure im Jahr 1994, wurde die Problematik offensichtlich: Arzneimittel als biologisch hochaktive Stoffe sind einerseits unverzichtbar für das Erkennen und Behandeln von Krankheiten bei Menschen und Tieren, können andererseits jedoch auch andere als die gewünschten Wirkungen haben, wenn sie in die Umwelt gelangen.

Inzwischen sind Arzneimittel in der Umwelt global und weitreichend verteilt: In mehr als 70 Ländern der Welt wurden in Umweltproben mehr als 500 verschiedene Arzneimittel und deren Metabolite (Stoffwechselabbauprodukte) nachgewiesen – und zwar sowohl in Oberflächengewässern, im Grundwasser, Trinkwasser, Sediment, Boden, Klärschlamm als auch in Gülle. In Deutschland wurden bereits mehr als 150 Wirkstoffe in den verschiedenen Umweltmedien gefunden, wie Forschungsprojekte und Untersuchungsprogramme der Bundesländer dokumentieren. In Oberflächengewässern sind sie inzwischen nahezu flächendeckend zu finden. Die Konzentrationen liegen dabei im Bereich von 0,1 bis 1,0 µg/l (zum Vergleich: Für Rückstände von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen und ihre relevanten Stoffwechselprodukte in Grund- und Trinkwasser gilt in der EU ein allgemeiner, stoffunabhängiger Grenzwert von 0,1 µg/l).

Auffallend hohe Konzentrationen zeigen Röntgenkontrastmittel und das häufig angewendete Schmerzmittel Diclofenac. Besondere Aufmerksamkeit erregt auch das Vorkommen von hormonellen Wirkstoffen, die schon in

geringsten Konzentrationen die Entwicklung von Organismen beeinflussen. Gleiches gilt für Antibiotika, da diese Wirkstoffe neben direkten toxikologischen Wirkungen die Ausbreitung von resistenten Krankheitserregern begünstigen und damit auch schon in geringen Konzentrationen Gesundheitsrisiken bedingen können (s. S. 4).

Fortsetzung auf Seite 2

DBU-Engagement für eine nachhaltige Pharmazie

Arzneimittelrückstände belasten unsere Umwelt und können unerwünschte Wirkungen verursachen. Auch die Herstellung von Arzneimitteln ist mit einem hohen Verbrauch an Rohstoffen, Lösungsmitteln und Energie sowie einem hohen Abfallaufkommen verbunden. Vor diesem Hintergrund initiierte die DBU bereits im Jahr 2012 die Förderinitiative »Nachhaltige Pharmazie«. Die in diesem Fachinfoblatt präsentierten DBU-Förderprojekte aus dieser Initiative zeigen, wie sich eine nachhaltige Pharmazie konkret umsetzen lässt.

Unter dem Titel »Sanfte Medizin für sauberes Wasser« veranstaltete die DBU am 04.02.2015 ein Fachforum, auf dem hochrangige Vertreter aus Wissenschaft, Politik, Medizin und Wasserwirtschaft Möglichkeiten diskutierten, den Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt zu verringern. Dieses Fachinfoblatt zitiert einige Statements und ein Interview mit dem niedersächsischen Umweltminister, Stefan Wenzel.

»Wichtige Umweltrisiken von Arzneimitteln, wie Persistenz, Mobilität im Wasserkreislauf und negative Auswirkungen auf Flora und Fauna, korrelieren eng mit ihrer Konzeption: Arzneimittel müssen eine gewisse Stabilität besitzen, sind mehr oder weniger gut wasserlöslich und verfügen über eine hohe Wirksamkeit, denn sonst könnte man sie nicht zur Behandlung von Mensch und Tier einsetzen.«

Prof. Dr. Gerd Hamscher, Institut für Lebensmittelchemie und Lebensmittelbiotechnologie der Justus-Liebig-Universität Gießen



Fortsetzung von Seite 1

Insgesamt gilt etwa die Hälfte aller 2 300 Wirkstoffe für den Humanarzneimittelbereich als potenziell umweltrelevant. Hinzu kommen die veterinärmedizinischen Arzneimittelgruppen, vor allem Antibiotika und Antiparasitika. Dass bisher nur eine begrenzte Anzahl von Wirkstoffen in der Umwelt konkret nachgewiesen wurde, liegt unter anderem daran, dass es häufig schwierig ist, spezifische Nachweismethoden für die oft sehr komplexen Moleküle zu entwickeln.

Außerdem werden Arzneimittel im menschlichen und tierischen Organismus verstoffwechselt, sodass unter Umständen nur ihre Metabolite ausgeschieden werden. Da deren Strukturen häufig nicht bekannt sind, erschwert das eine Analyse maßgeblich. Gleiches gilt für nachträgliche strukturelle Veränderungen der Wirkstoffe in der bzw. durch die Umwelt.

Eintragswege von Arzneimitteln

Arzneimittel gehören zum täglichen Leben. Aufgrund der sich ändernden Altersstruktur in unserer Gesellschaft wird für die Zukunft sogar mit einem weiter steigenden Arzneimittelbedarf gerechnet: So werden 20- bis 24-jährigen Männern durchschnittlich 56 definierte Tagesdosen (DDD) an Medikamenten pro Jahr verschrieben – Männer ab 60 verbrauchen hingegen fast die zwölfwache Menge (649 DDD).

Auch wenn ein Arzneimittel im menschlichen Körper seine gewünschte Wirkung tut, wird ein Teil davon entweder unverändert oder in Form von Metaboliten ausgeschieden und gelangt so ins Abwasser. Während dieser Arzneimitteleintrag in die Umwelt vom Arzneimittelnutzer nicht zu vermeiden ist, stellen unsachgemäß über Abfluss und Toilette entsorgte Medikamente eine zusätzliche, vermeidbare Umweltbelastung dar.

Nachweis in Oberflächengewässern: Humanarzneimittel

Mit dem Abwasser gelangen die Arzneimittelwirkstoffe zur Kläranlage, wo ein kleiner Teil von ihnen vom Klärschlamm aufgenommen wird. Die meisten Wirkstoffe verbleiben jedoch in der wässrigen Phase, wobei die Wirkstoffmoleküle häufig herkömmliche Kläranlagen passieren, ohne aus dem Abwasser entfernt zu werden. Ein Beispiel dafür sind Hormone aus Präparaten zur Empfängnisverhütung. Mithilfe spezieller Reinigungstechnologien, der sogenannten vierten Reinigungsstufe, lässt sich die Reinigungsleistung von Kläranlagen allerdings verbessern (s. S. 9).

Auf diese Weise gelangen Arzneimittel und Abbauprodukte mit dem Kläranlagenabfluss in die Vorfluter, d. h. in die Oberflächengewässer. Ausgehend von den Oberflächengewässern gelangen die Arzneimittelreststoffe auch ins Grundwasser – allerdings in deutlich geringeren Konzentrationen. Vereinzelt werden auch im Trinkwasser minimale Wirkstoffspuren gefunden.

Angereichert im Boden: Tierarzneimittel

Neben den Humanarzneimitteln spielen auch die Veterinärpharmaka im Hinblick auf Umweltrisiken eine bedeutende Rolle. Rückstände von Tierarzneimitteln finden sich vor allem im Dung und in der Gülle der behandelten Tiere. Gelangen diese als Wirtschaftsdünger auf die Felder, reichern sich die Arzneimittelrückstände im Boden an und können von da aus auch in Oberflächen-, Grund- oder Trinkwasser verlagert werden. Gleiches gilt für Arzneimittelreste im Klärschlamm, sofern dieser auf landwirtschaftliche Flächen ausgebracht wird. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes gelangen jährlich etwa 800 000 Tonnen Klärschlamm als Dünger oder zur Bodenverbesserung auf deutsche Böden. Auch über Gärreste aus Biogasanlagen können Tierarzneimittelrückstände in den Boden eingebracht werden. Über den Boden können die Rückstände dann von Pflanzen aufgenommen werden und damit auch nicht-tierische Lebensmittel kontaminieren.

Arzneimittelrückstände in der (Ab-)Luft

Ein weiterer Eintragsweg für Arzneimittelrückstände in die Umwelt, der zunehmend in den Fokus gerät, ist die Luft in Tierställen. Inzwischen ist belegt, dass die Rückstände von Tierarzneimitteln in die Stallluft gelangen und über die Stallabluft mit Staub und Bioaerosolen aus den Ställen ausgetragen werden und sich in der Umgebung verteilen. Auf diese Weise können Arzneimittelwirkstoffe ebenfalls in den Boden und in Oberflächengewässer geraten oder auf Pflanzen abgelagert werden und somit ggf. in die Lebensmittelkette verschleppt werden. Als besonders gravierend wird die Aufnahme derartiger Arzneimittelstäube durch im Stall befindliche Tiere oder im Stall arbeitende Menschen gesehen, denn so können auch in gesunden Organismen Antibiotikaresistenzen entstehen, die möglicherweise auf Krankheitserreger übertragen werden. Eine Rolle spielt dabei, dass Tierarzneimittel auch als Pulver verabreicht werden, also in einer Darreichungsform, die besonders leicht zu einem Staubeintrag in die Luft führt (s. DBU-Projekt S. 8).



»Trinkwasserhygienisch sind Arzneimittelspuren unerwünscht, für den Menschen besteht aber nach heutigem Kenntnisstand keine konkrete Gesundheitsgefahr. Um aber ein Langzeitrisiko unter Kontrolle zu halten, sind vorsorgende Maßnahmen und weitere Beobachtungen notwendig. Wir müssen da aufmerksam bleiben.«

Prof. Dr. Martin Exner, Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit der Universität Bonn und Vorsitzender der Trinkwasserkommission

Umweltwirkungen von Arzneimitteln

Wie Laboruntersuchungen, Freilandstudien und Beobachtungen in der realen Umwelt belegen, können Arzneimittelrückstände einzelne Tiergruppen nachweislich schädigen. So brachen Anfang der 1990er-Jahre in Indien die Populationen mehrerer Geierarten zusammen. Der Grund: Sie hatten verendete Rinder gefressen, die mit dem Entzündungshemmer Diclofenac behandelt worden waren. Das Medikament löste bei den Geiern Nierenversagen aus. Die Wirkung war so schwerwiegend, dass einzelne Populationen um bis zu 97 % zurückgingen.

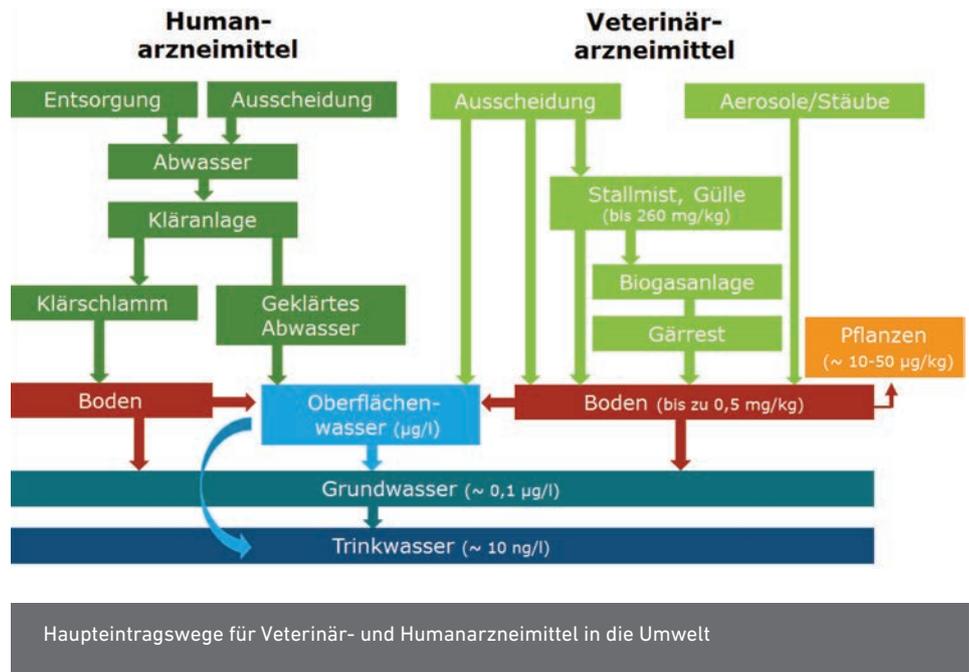
Weitere Umweltwirkungen von Arzneimitteln sind beispielsweise:

- Organschäden bei Fischen durch das Antiepileptikum Carbamazepin und den Betablocker Metoprolol
- Veränderungen der Geschlechtsmerkmale, d. h. Verweiblichung männlicher Tiere bei Fischen und Schnecken durch geringste Konzentrationen von 17 α -Ethinylestradiol, den Wirkstoff der Antibabypille
- Verhaltensveränderungen bei Barschen durch das Beruhigungsmittel Oxazepam
- Schädigung von Dunginsekten durch Nutztieren verordnete Antiparasitika

Gefahren für die menschliche Gesundheit, beispielsweise durch Arzneimittelspuren im Trinkwasser, bestehen nach Ansicht von Experten heute nicht, da die Konzentrationen nur Bruchteile eines Mikrogramms betragen und damit weit unterhalb derjenigen Konzentrationen liegen, bei denen eine Wirkung eintritt (Effektschwelle). Allerdings sind Langzeitwirkungen bisher noch nicht untersucht.

Gesundheitsgefahr Antibiotikaeinsatz

Eine mittelbare, durchaus gravierende Gesundheitsgefährdung stellen jedoch Antibiotika dar, die in die Umwelt gelangen. Als »Allheilmittel« gegen bakterielle Infektionen wurden und werden Antibiotika in großer Menge verwendet. In der Humanmedizin werden jährlich 450 bis 600 Tonnen Antibiotika über öffentliche Apotheken und Klinikapotheken in Deutschland abgegeben. Annähernd dreimal so hoch sind die Mengen an Antibiotika für den veterinärmedizinischen Einsatz: So wurden im Jahr 2013 mehr als 1 400 Tonnen Antibiotika von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte in Deutschland abgegeben.



Als Folge dieses breiten Antibiotikaeinsatzes werden zunehmend Resistenzen bei krankheitserregenden Bakterien beobachtet (s. S. 4). Eine besondere Gefährdung geht von multiresistenten Bakterienstämmen aus. Diese Keime treten typischerweise vermehrt in Krankenhäusern auf. In zunehmendem Maße gerät aber auch die Tierhaltung als Auslöser für das Entstehen derartiger Krankheitserreger in den Fokus: So wurden in der Abluft von Schweineställen Entero-, Strepto- und Staphylokokken nachgewiesen, von denen 98 % resistent gegenüber zwei bis vier verschiedenen Antibiotika waren. Ebenso liegt die Rate von resistenten *Escherichia coli* in der Putenmast bei 90 %.

Da Resistenzen zwischen bakteriellen Krankheitserregern von Mensch und Tier übertragen werden können, wird der Einsatz von humanmedizinischen Reserveantibiotika in der Tiermedizin besonders kritisch bewertet. Reserveantibiotika kommen normalerweise dann zum Tragen, wenn gängige Antibiotika nicht mehr wirken, und sollten daher so sparsam wie möglich verwendet werden, um ihre Wirksamkeit möglichst lange zu erhalten.

Ein weiterer Risikofaktor ist der Umgang mit Antibiotika in Entwicklungs- und Schwellenländern: Da Antibiotika hier häufig nicht verschreibungspflichtig sind, sondern als »Waren des täglichen Bedarfs« gehandelt werden, besteht keine Kontrolle über einen sachgerechten Umgang.

»Laut O'Neill-Report werden, wenn wir so weitermachen, im Jahr 2050 mehr Menschen zusätzlich an Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger sterben als an Tumorerkrankungen.«

Prof. Dr. Alexander Friedrich, Universitätsklinikum Groningen



Arzneimittleinträge vermindern

Um das Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt zu vermindern, bieten sich verschiedene Einflüssebenen und Strategien an.

Rechtliche Regelungen

In Deutschland sind die Zulassung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln durch das Arzneimittelgesetz geregelt, das auf EU-Ebene von mehreren Richtlinien und Verordnungen ergänzt wird. Sie schreiben vor, bei Neuzulassungen auch die Umweltrisiken eines Präparates zu prüfen. Allerdings ist ein Umweltrisiko für Humanarzneimittel nicht zulassungsrelevant – Gesundheitsschutz hat hier Vorrang. Bei Tierarzneimitteln ist es dagegen grundsätzlich möglich, eine Zulassung aus Umweltschutzgründen zu verweigern. Da die Risikoüberprüfung nur für Neuzulassungen gilt, ist das Umweltrisiko vieler Alt-Arzneimittelwirkstoffe nicht genau bekannt.

Um den chemischen Zustand von Gewässern überprüfen zu können, wurden für 45 EU-weite prioritäre Stoffe und für 162 in Deutschland relevante Schadstoffe Umweltqualitätsnormen erlassen, bei deren Überschreitung Minderungsmaßnahmen ergriffen werden müssen. Arzneimittel finden sich bis jetzt nicht darunter. Für die nächste Überarbeitung der nationalen Verordnung zum Schutz der Oberflächengewässer (OGewV) wird hier aber eine Änderung erwartet.

Außerdem wurden im Jahr 2013 erstmals drei Arzneimittelwirkstoffe in eine Beobachtungsliste aufgenommen, nämlich zwei Stoffe mit Hormonwirkung (17 α -Ethinylestradiol, 17 β -Estradiol) sowie das entzündungshemmende Schmerzmittel Diclofenac.

Antibiotikaresistenzen bei Mikroorganismen

Die Resistenz gegen Antibiotika, also die Fähigkeit, antibiotisch wirkende Substanzen abzuschwächen oder zu neutralisieren, stellt für viele Mikroorganismengruppen ein stammesgeschichtlich altes Merkmal dar. So sind bestimmte Bakterienarten von Natur aus gegen einzelne Antibiotikagruppen resistent, beispielsweise Enterokokken gegen Cephalosporine (primäre Resistenz).

Anders die sogenannten sekundären Resistenzen: Hier erwerben Mikroorganismen Abwehrmechanismen, die sie vorher nicht besaßen. Ein Auslöser ist der klassische Evolutionsmechanismus der Mutation und Selektion: Durch zufällige Mutationen entstehen innerhalb einer Bakterienpopulation einzelne Organismen, die gegen ein bestimmtes Antibiotikum unempfindlich sind. Da Bakterienpopulationen durch eine große Individuenzahl und kurze Generationszeiten charakterisiert sind, ist das Auftreten von Mutationen vergleichsweise häufig. So entstehen beispielsweise im menschlichen Darm unter den neu produzierten *Escherichia coli*-Bakterien 2 000 Mutanten für jedes Gen pro Tag. Gelangt eine derartige Bakterienpopulation mit einzelnen resistenten Individuen in ein antibiotikahaltiges Milieu, wird auf diese Organismen selektiert: Während die nicht-resistenten Bakterien absterben, überleben sie und bilden den Ausgangspunkt für eine neue, nun antibiotikaresistente Population.

Dabei sind die Mechanismen einer Antibiotikaresistenz vielfältig: Einige Bakterienarten nehmen Antibiotika durch Veränderungen der Zellwand gar nicht erst auf. Andere Möglichkeiten bestehen darin, Antibiotika aus der Bakterienzelle auszuschleusen, sie zu inaktivieren oder ihren Angriffsort so zu verändern, dass das Antibiotikum nicht mehr binden kann. Möglicherweise entwickeln Bakterien

auch einen alternativen Stoffwechselweg, um ein durch ein Antibiotikum gehemmtes Stoffwechselprodukt dennoch zu synthetisieren.

Da Antibiotikaresistenzen im Genom verankert sind, werden sie an alle folgenden Bakteriengenerationen vererbt (vertikaler Gentransfer). Darüber hinaus besitzen Bakterien aber noch weitere Mechanismen, um genetische Information und damit auch Resistenzgene untereinander und sogar über Artgrenzen hinweg auszutauschen (horizontaler Gentransfer), nämlich:

- Konjugation: Durch direkten Zellkontakt werden Teile des Genoms (meist Plasmide, d. h. ringförmige kleine DNA-Moleküle) von einer Spender- auf eine Empfängerzelle übertragen. Antibiotikaresistenzen sind typischerweise auf derartigen Plasmiden lokalisiert.
- Transformation: Viele Bakterien besitzen die Fähigkeit, freie DNA aus der Umgebung aufzunehmen – z. B. aus abgestorbenen Bakterienzellen. Es ist daher denkbar, dass Resistenzgene erhalten bleiben, selbst wenn die Bakterien durch Desinfektion abgetötet werden.
- Transduktion: Bakterielle Viren übertragen zum Teil nicht nur ihre eigenen Gene, sondern auch die ihres Wirtsorganismus und sorgen damit für einen Gentransfer von einem Bakterium zum anderen.

Auf diese Weise können Antibiotikaresistenzen auch von nicht-pathogenen Bakterien auf Krankheitserreger übertragen werden. Insbesondere bei Lebensbedingungen, unter denen Antibiotikaresistenzen vorteilhaft sind, können Resistenzgene schnell und weitreichend unter den Mikroorganismen verbreitet werden. So sorgt jeder Einsatz von Antibiotika dafür, dass sich Organismen durchsetzen, bei denen diese Antibiotika dann nicht mehr wirken.

»Es führt kein Weg an Vermeidungsmaßnahmen vorbei«

Anlässlich der Fachtagung »Sanfte Medizin für sauberes Wasser« unterhielten wir uns mit **Niedersachsens Umweltminister Stefan Wenzel** über die Situation speziell in Niedersachsen.

DBU-Fachinfo: Herr Minister, weiß man eigentlich, wie viele Arzneimittel in Deutschland in Umlauf sind?

Niedersachsens Umweltminister Stefan Wenzel: Die Abgabemenge von Medikamenten beträgt nach Einschätzung des UBA allein im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung, also ohne rezeptfrei zugängliche und privatärztlich verschriebene Humanarzneimittel, etwa 25 000 t jährlich, entsprechend ca. 1 Gramm pro Tag und Person. Angesichts der demografischen Entwicklung wird sich die Mengenproblematik eher noch verschärfen.

DBU-Fachinfo: Arzneimittelrückstände lassen sich daher ja auch inzwischen in nahezu allen Umweltmedien nachweisen. Wie sieht die Situation für das Wasser, unser Lebensmittel Nr. 1, aus?

Umweltminister Wenzel: Die letzte Beprobung der Oberflächengewässer auf Humanarzneimittel in Niedersachsen in den Jahren 2010/2011 weist positive Befunde in allen Flussgebieten auf, zum Teil mit einer nachdrücklichen Verschlechterung. Auffällig sind das Schmerzmittel Diclofenac und das Antibiotikum Sulfamethoxazol; eine Verbesserung der Situation gibt es für das Antiepileptikum Carbamazepin.

DBU-Fachinfo: Heißt das, dass Niedersachsen ein Trinkwasserproblem hat?

Umweltminister Wenzel: Einerseits nein, da Trinkwasser hier zu nahezu 100 % aus Grundwasser bzw. den abwasserfreien Oberharztalsperren gewonnen wird. Andererseits ist das von Arzneimittelfunden in Gewässern ausgehende Signal fatal: Wie passen die Funde zu den Erwartungen an »natürlich reines Trinkwasser«, zu den ökologischen und chemischen Anforderungen der Wasserrahmenrichtlinie und zum Vorsorgeprinzip? Hinzu kommt: Wegen des großflächigen Einsatzes von Gülle sind Tierarzneimittel ein relevantes Thema für das Grundwasser und ggf. auch für die Wasserversorgung in Niedersachsen.

DBU-Fachinfo: Wie wollen Sie diesem Problem begegnen?

Umweltminister Wenzel: Hier muss eine mehrstufige Strategie greifen: Es führt kein Weg an Vermeidungsmaßnahmen vorbei. Vor allem in der Tierhaltung und -mast müssen prophylaktische Anwendungen vermieden werden. Die Behandlung von gesunden Tieren sollte verboten werden.

DBU-Fachinfo: Sehen Sie weiteren Handlungsbedarf?

Umweltminister Wenzel: In Regionen Nordwest-Niedersachsens mit einer Viehbesatzdichte > 2 GV/ha LN * wird der Niedersächsische Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten und Naturschutz (NLWKN) eine höhere Zahl von Messstellen einrichten, um eine großräumigere Einschätzung der Belastungssituation vornehmen zu können.

DBU-Fachinfo: Gibt es – speziell unter dem Vorsorgegesichtspunkt – noch andere Überlegungen?

Umweltminister Wenzel: Da es in der in der deutschen Trinkwasserverordnung oder der Grundwasserverordnung bislang keinen Grenzwert für Arzneimittel bzw. deren Wirkstoffe gibt, schlägt das UBA vor, den Grenzwert für Pflanzenschutzmittelwirkstoffe (0,1 µg/l) aus Vorsorgegründen auch auf Tierarzneimittel zu übertragen.

DBU-Fachinfo: Vielfach wird als Konsequenz aus der beschriebenen Situation die Einführung einer vierten Reinigungsstufe für Kläranlagen gefordert. Wie stehen Sie dazu?

Umweltminister Wenzel: Die Finanzierbarkeit nachsorgender Konzepte stößt bereits jetzt an ihre Grenzen. Auch werden sich nicht alle Spurenstoffe vollständig entfernen lassen. Zudem ist bis heute nicht hinreichend beantwortet, ob nicht, wie z. B. bei der Ozonung oder Behandlung mit Oxidations- und Desinfektionsmitteln bekannt, andere Transformationsprodukte entstehen, die ebenfalls niemand haben möchte. Der alleinige Weg in die End-of-pipe-Technologie »Monoverbrennung« für Klärschlamm ist meines Erachtens genau so falsch, wie die flächendeckende Durchsetzung der vierten Klärstufe. Ich kann mir aber sehr gut vorstellen, dass wir in einigen Regionen radikale Vermeidungsmaßnahmen und Pilotprojekte in Verbindung mit offensiver öffentlicher Kommunikation und wissenschaftlicher Unterstützung testen.

* Großvieheinheiten je Hektar landwirtschaftlicher Nutzfläche



Benign by design – Umweltentlastende Arzneimittelrezepturen

Am Zielorgan im menschlichen oder tierischen Körper hoch wirksam, nebenwirkungsfrei und im Körper oder in der Umwelt ohne Auswirkungen vollständig biologisch abbaubar – so sähe das perfekte Arzneimittel aus. Der Ansatz der sogenannten nachhaltigen Pharmazie zielt unter anderem auf eine solche gute Abbaubarkeit und ein »benign by design«. Durch Änderungen im molekularen Aufbau der Wirkstoffe lassen sich unter Umständen eine verbesserte Bioverfügbarkeit und eine zielgenaue Anreicherung am Wirkort (»drug targeting«) erreichen – und damit die Effektivität der Arzneimittel erhöhen und so die verabreichte Dosis und vor allem die Menge der wirkungslos ausgeschiedenen Stoffe senken. So soll in einem DBU-geförderten Forschungsprojekt beispielsweise eine Arzneimittelformulierung für

ein hormonelles Medikament aus der Schweinezucht entwickelt werden, die garantiert, dass der Wirkstoff nach seiner Freisetzung im Tierkörper vollständig metabolisiert wird (s. u.).

Besser abbaubare Wirkstoffe verringern die Umweltauswirkungen. Auch die Darreichungsform von Arzneimitteln kann ausschlaggebend sein: So beschäftigt sich ein DBU-gefördertes Forschungsprojekt mit der Entwicklung besser abbaubarer Antibiotika (s. S. 7). Außerdem konnte in einem weiteren Projekt gezeigt werden, dass sich der Eintrag in die Umwelt verringert, wenn Tierarzneimittel in Pellet- statt in Pulverform verabreicht werden (s. S. 7/8).

DBU-Projekt: Umweltkompatible Arznei zur Zyklussteuerung bei Schweinen

(AZ 30815)

In der Tierhaltung werden rund 0,6 t Hormone pro Jahr eingesetzt. Trotz dieser vergleichsweise geringen Menge bedürfen Hormone aufgrund ihrer hohen ökotoxikologischen Relevanz einer besonderen Beachtung. Sie können die Fortpflanzung und Entwicklung von Organismen bereits in geringsten Konzentrationen beeinflussen. Tierarzneimittel sind aus Umweltsicht auch deshalb besonders bedenklich, weil die Wirkstoffe und ihre Abbauprodukte über die Ausscheidungsprodukte der Tiere (Gülle) direkt, ohne Passage einer Kläranlage, in die Umwelt eingetragen werden und so auf Böden und ggf. auch in Gewässer gelangen.



Ein aktuelles DBU-Projekt befasst sich mit der Entwicklung eines umweltfreundlichen Medikaments zur Zyklussteuerung bei Schweinen.

Ziel des Vorhabens der Veyx-Pharma GmbH (Schwarzenborn) ist es, eine umweltfreundliche Alternative für einen Wirkstoff aus der Schweinezucht zu entwickeln. Um eine einfache und kostengünstige Anwendung zu gewährleisten, soll eine Depotformulierung entwickelt werden, die nach einmaliger Injektion eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs im Tierkörper über einen definierten Zeitraum ermöglicht. Zwei unterschiedliche Formulierungen (ölige Suspension und formstabile Formulierung) werden entwickelt und getestet.

Der alte und neue Wirkstoff werden eingesetzt, um die Ovulationszyklen der weiblichen Tiere in einer Gruppe von Schweinen zu synchronisieren, sodass Trächtigkeit und Geburt parallel verlaufen. Daraus resultieren Vorteile für die Tiere und für die Tierhaltung durch eine optimal abgestimmte Tierpflege (z. B. hinsichtlich Gesundheitsüberwachung, Hygiene, spezieller Fütterung, Wurfausgleich). Die neu entwickelten Formulierungen müssen in standardisierten, präklinischen Untersuchungen an Gruppen von Jungsaugen (insgesamt 100 Tiere) auf Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft werden. Die Versuche werden bei den zuständigen Genehmigungsbehörden angemeldet.

Die Kooperationspartner versichern, moderne, tier-schutzkonforme und nicht invasive Verfahren (Ultraschalluntersuchungen und Verhaltensbeobachtungen) anzuwenden. Gleichzeitig werden auch die Umweltwirkungen der gewählten Formulierungen bewertet. Abschließend wird auf Basis der Ergebnisse die aussichtsreichste Formulierung identifiziert, die dann als Pilotformulierung für die weitere Entwicklung bereitsteht.

Das Projekt wird von folgenden Kooperationspartnern begleitet:

- Zentrum für Pharmaforschung der Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. Dr. Wolfgang Frieß, Lehrstuhl für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
- Universität Leipzig, Veterinärmedizinische Fakultät, Ambulatorische und Geburtshilfliche Tierklinik, Prof. Dr. Johannes Kauffold, Professor für Bestandsbetreuung und Reproduktionsmedizin



Die Zyklussteuerung bei Sauen bietet ökonomische Vorteile und trägt zu einer Verbesserung der Tiergesundheit bei.

DBU-Projekt: Zielstellung heißt: abbaubares Antibiotikum**(AZ 30839)**

Im Fokus des Projekts der Leuphana Universität Lüneburg, Institut für Nachhaltige Chemie und Umweltchemie, steht die Entwicklung wirksamer und umweltverträglicher Varianten des Antibiotikums Ciprofloxacin. Das Arzneimittel ist ein synthetisches Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Die abgegebene Menge an Fluorchinolonen durch in Deutschland ansässige Tierärzte im Jahr 2012 betrug zehn Tonnen, Tendenz steigend. Im humanmedizinischen Bereich werden in Deutschland jährlich rund 816 Tonnen Antibiotika eingesetzt, wobei Ciprofloxacin zu den Top 10 gehört. Im Gegensatz zu anderen Antibiotika, wie den Penicillinen, ist Ciprofloxacin nicht leicht hydrolysierbar und sehr stabil. Es lässt sich im Abwasser von Krankenhäusern und Kläranlagen, in Oberflächengewässern sowie in Gülle und in güllebehandelten Böden wiederfinden.

Aufbauend auf einer Vielzahl von Vorarbeiten zur Abbaubarkeit erfolgt nun ein mehrstufiger Prozess: Zunächst soll die bestehende Wirksubstanz analysiert und mithilfe von Computermodellen vielfach verändert werden. Die dann entstandenen Varianten sollen in theoretischen Rechenmodellen auf verbesserte biologische Abbaubarkeit und geringere toxikologische Effekte geprüft werden. Die aussichtsreichsten Kandidaten werden dann in Zusammenarbeit mit einem Auftragssyntheselabor synthetisch hergestellt und für weitere Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Die sich daraus ergebenden geeigneten Kandidaten sollen in der Folge in vitro getestet werden. Bei diesen Tests kann geprüft werden, ob sie pharmakologisch ausreichend aktiv sind, d. h. Wirkung gegenüber pathogenen bzw. resistenten Keimen zeigen. Mit den hergestellten Substanzen werden auch Tests zur biologischen Abbaubarkeit durchgeführt, wobei selbst die Abbauprodukte charakterisiert und ökotoxikologisch eingeordnet werden.



An der Leuphana Universität Lüneburg wird derzeit eine umweltverträgliche Variante des Antibiotikums Ciprofloxacin entwickelt.

In einem früheren Vorhaben hatte Prof. Dr. Klaus Kümmerer bereits nachweisen können, dass sich Cytostatika prinzipiell so synthetisieren lassen, dass sie besser biologisch abbaubar sind als konventionelle Produkte. Gleichzeitig konnte damals gezeigt werden, dass diese Substanzen (Saccharidmimetika) zudem eine verbesserte pharmazeutische Wirksamkeit besitzen – unter anderem hinsichtlich der Inhibition der Zellenmigration.

DBU-Projekt: Sulfonamide zeigen unterschiedliches Abbau- und Umweltverhalten**(AZ 26852)**

Das Vorhaben der Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Lebensmittelchemie und Lebensmittelbiotechnologie, unter Leitung von Prof. Dr. Gerd Hamscher zielte darauf ab, Arzneimittelrückstände in die Umwelt zu minimieren – und zwar am Beispiel der Wirkstoffgruppe der Sulfonamide. Bei diesen Medikamenten handelt es sich um antibakteriell wirkende Substanzen, die als Breitbandantibiotika eingesetzt werden, sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin.

Während Sulfamethoxazol vorwiegend in der Humanmedizin Verwendung findet, werden Sulfadiazin und Sulfamethazin vor allem in der Veterinärmedizin eingesetzt. Ausgangspunkt des Projektes war die Erkenntnis, dass Sulfonamide trotz ähnlicher Molekülstruktur unterschiedliches Umweltverhalten zeigen.

Konkretes Ziel des Vorhabens war es, den Tierarzneimittelenintrag in die Umwelt durch gezielte Substanzauswahl unter Berücksichtigung von Formulierung und Abbaubarkeit zu reduzieren.

Im Rahmen des Projektes wurden zunächst die Mobilität und das Grundwassergefährdungspotenzial unterschiedlicher Sulfonamide in Lysimetern untersucht. Ferner wurde die Abbaubarkeit der Wirkstoffe mittels anaerober Tests und unter Einfluss von UV-Licht überprüft. Beispielhaft für Sulfadiazin wurde darüber hinaus der Einfluss der Formulierung auf die Pharmakogenetik und letztendlich das Ausscheidungsverhalten untersucht. Auf Basis der ermittelten experimentellen Daten wurden abschließend mittels QSAR-Modellierung (Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung) Leitstrukturen identifiziert, die bei der Synthese neuer, umweltfreundlicher Sulfonamide berücksichtigt werden können.

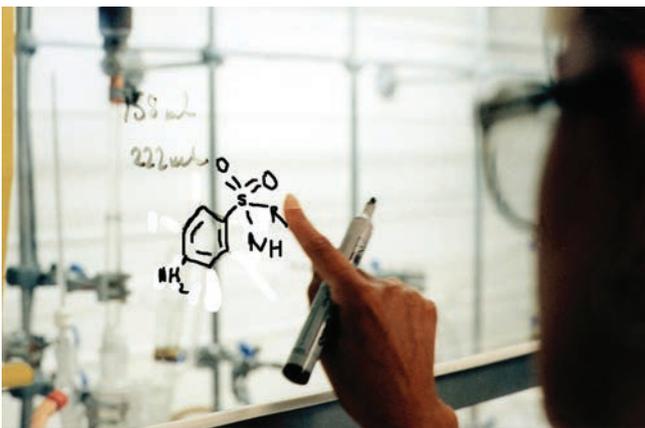
Fortsetzung auf Seite 8

Lysimeterversuche

Sulfamethazin und Sulfamethoxazol haben sich in den Versuchen als schnell verlagerbare Substanzen erwiesen. Die anderen untersuchten Sulfonamide verlagerten sich langsamer bzw. tauchten gar nicht im Lysimetereluat auf.

Photoabbaubarkeit

Sulfonamide lassen sich durch Sonnenlicht abbauen. Im Rahmen des Projektes wurden die Abbauraten der einzelnen Wirkstoffe und die Toxizität der entstehenden Transformationsprodukte ermittelt. Die einzelnen Sulfonamide ließen sich hinsichtlich ihrer Abbaubarkeit durch UV-Licht in nahezu vollständig abbaubare Substanzen sowie mittel- bis geringgradig abbaubare Metabolite einstufen. Es konnte gezeigt werden, dass die Photodegradation auch die antibakterielle Wirkung der Sulfonamide reduziert. Toxizitätsstudien an Leuchtbakterien zeigten ein uneinheitliches Bild, eine eindeutige Wirkungsabschwächung wurde nur für Sulfadiazin beobachtet. Die Toxizität der Transformationsprodukte lässt sich derzeit noch nicht abschließend beurteilen.



Sulfonamide lassen sich durch Sonnenlicht abbauen – eines der Ergebnisse des DBU-Projekts zur Umweltwirkung dieser Arzneimittelgruppe.

Untersuchungen zum anaeroben Abbau

Untersuchungen zum anaeroben Abbau mittels Faulschlamm und mit einem Biogassubstrat zeigten günstige Abbauraten. Im Biogassubstrat wurde Sulfamethoxazol bis zu 35 % abgebaut. Auch wenn noch nicht alle Transformationsprodukte identifiziert und toxikologisch eingeordnet sind, so lassen die Ergebnisse dennoch die grundsätzliche Aussage zu, dass zumindest einzelne Sulfonamide durch anaerobe Prozesse, beispielweise in Biogasanlagen, abgebaut werden können.

Verbreitungspfad: Stäube

Die Applikation von Tierarzneimitteln in Pulverform über das Futter ist derzeit üblich. Dies führt dazu, dass Arzneimittel als Staub und Aerosol über den Luftweg auch in andere Stallbereiche verschleppt werden. Es hat ferner zur Folge, dass Landwirte und Tierärzte Stallstäube inhalieren und über die Abluftsysteme

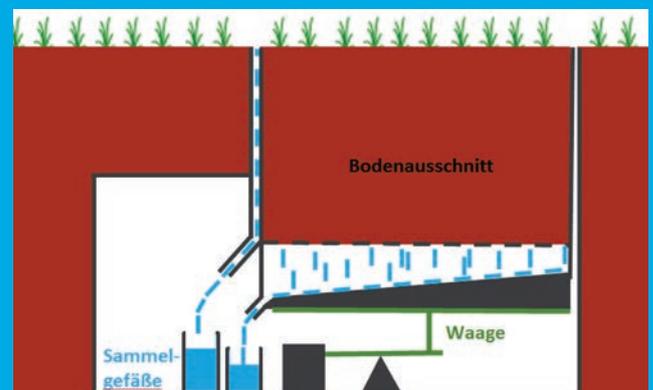
der Stallungen Wirkstoffe auch in die Stallumgebung gelangen. In praxisnahen Untersuchungen konnte eindeutig gezeigt werden, dass bei der Verwendung von Pellets anstelle von Pulver die Sulfadiazingehalte in der Stallumgebung deutlich geringer ausfallen. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf alle Sulfonamide und auch auf andere Tierarzneimittel scheint gerechtfertigt zu sein.

Abschließend ist festzuhalten, dass **ein** umweltfreundliches Sulfonamid für alle veterinärmedizinischen Anwendungen nicht identifiziert werden konnte. Deutlich wurde hingegen, dass trotz der Strukturähnlichkeit auffällige Unterschiede für einzelne Sulfonamide hinsichtlich des Umwelt- und Abbauverhaltens vorliegen.

Als Kooperationspartner des Vorhabens fungierten die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie (Prof. Kietzmann), die Leuphana Universität Lüneburg, Institut für Nachhaltige Chemie und Umweltchemie (Prof. Kümmerer), das Landesamt für Bergbau, Energie und Geologie, Hannover (Dr. Höper) und die Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (Dr. Lattmann).

Untersuchungen des Bodenwassers per Lysimeter

Lysimeter bestehen im Wesentlichen aus einem in den Boden eingelassenen Zylinder mit einer porösen Bodenplatte, in dem ein Bodenausschnitt enthalten ist. Sie dienen dazu, Bodenwasserhaushaltsgrößen wie Versickerungsrate und Verdunstung zu bestimmen, und ermöglichen die quantitative und qualitative Beprobung von Bodensickerwasser. Auf diese Weise werden in der Umweltforschung und Landwirtschaft die Wechselwirkungen und der Stofftransport zwischen der Atmosphäre, den Pflanzen, dem Boden, der Tierwelt und dem Grundwasser erfasst. Dabei lässt sich auch die Migration von Schadstoffen von der Bodenoberfläche in den Boden verfolgen.



Funktionsweise eines Lysimeters

Möglichst vermeiden, gezielt verschreiben, sachgerecht anwenden, korrekt entsorgen

Nicht nur bei der Herstellung, sondern auch beim Umgang mit Arzneimitteln lässt sich der Einfluss auf die Umwelt begrenzen. Am wirkungsvollsten ist es natürlich, den Bedarf von Arzneimitteln, beispielsweise durch eine gesunde Lebensweise, möglichst gering zu halten. Gerade auch in der Tierhaltung kommt der Prävention große Bedeutung zu. Es hat sich gezeigt, dass eine Verbesserung der Haltungs- und Hygienebedingungen, aktives Tiergesundheits- und Betriebsmanagement sowie eine Qualifizierung von in der Landwirtschaft beschäftigten Personen die Tiergesundheit verbessern und damit den Medikamenteneinsatz senken können.



Gute Haltungsbedingungen dienen der Tiergesundheit – ein DBU-Projekt (AZ 27339) bewertet u. a. die Tiergerechtigkeit von Rinderhaltungsverfahren

Beim Auftreten von Krankheiten sollten diese bei Mensch und Tier gezielt und sachgerecht behandelt werden (so viel Medikamente wie nötig, so wenig wie möglich). Anstelle des Einsatzes von Breitbandantibiotika sollte bei bakteriellen Infektionen daher ein Antibiotikum ausgewählt werden, das spezifisch gegen einen bestimmten Erreger wirkt (antibiotic stewardship). Diese Auswahl erfordert eine molekularbiologische oder immunologische Diagnostik des Erregers.

Zielführend wäre es, wenn Ärzte und Apotheker die Umweltwirkungen von Arzneimitteln in ihre Empfehlungen und Verschreibungen einbeziehen. Um sie dementsprechend informieren zu können, müssten die Umweltwirkungen von Altarzneimitteln erforscht und die von neu zugelassenen Medikamenten überwacht werden.

Oberstes Gebot für Patienten ist die korrekte Arzneimittelanwendung und vor allem Entsorgung – möglichst über Apotheken oder Schadstoffsammelstellen, keinesfalls über den Abfluss oder die Toilette. Die Auswahl der richtigen Packungsgröße beugt dem Ansammeln von zu entsorgenden Arzneimittelresten in der Hausapotheke vor.

Arzneimittel aus dem Abwasser entfernen

Eine Möglichkeit, Arzneimittel noch »im letzten Moment« davon abzuhalten, in die Umwelt zu gelangen, ist, sie aus dem Abwasser einer Kläranlage zu entfernen, bevor dieses einen Vorfluter erreicht. Als »End-of-pipe-Lösung« erfordert dies allerdings technische Voraussetzungen, die herkömmliche Kläranlagen nicht aufweisen, sondern die als sogenannte vierte Reinigungsstufe neu installiert werden müssten. Aufgrund der hohen Kosten und des steigenden Energiebedarfes wird die Sinnhaftigkeit einer vierten Reinigungsstufe zurzeit diskutiert. Auch im Hinblick auf ihre Effizienz sind noch Fragen offen.

Fortsetzung auf Seite 10

Vierte Reinigungsstufe: Möglichkeiten und Limitationen

Um Arzneimittelreste und andere anthropogene Spurenstoffe aus dem Abwasser zu entfernen, werden in Deutschland zurzeit Lösungen diskutiert, die über den aktuellen Stand der Technik auf herkömmlichen Kläranlagen hinausgehen: Die sogenannte vierte Reinigungsstufe, die sich an die Nachklärung anschließen würde. Sie ist vor allem für kommunale Kläranlagen der Größenklasse 5 (= Anschluss von über 100 000 Einwohnern) im Gespräch, was bereits eine Behandlung von 50 % der Gesamtabwassermenge in Deutschland sicherstellen würde. Eine weitere Einsatzmöglichkeit könnten kleinere Kläranlagen bieten, die in besonders sensitive Vorfluter einleiten.

Als wirkungsvolle Verfahren für die vierte Reinigungsstufe, die zum Teil schon versuchsweise eingesetzt werden, gelten vor allem

- die Mikrofiltration im Membranbioreaktor
- die Ozonung, auch elektrochemische Verfahren
- die Aktivkohleadsorption durch Pulveraktivkohle oder granuliert Aktivkohle
- und die UV-Bestrahlung, auch mit Zugabe von Wasserstoffperoxid.

Allerdings sind diese Verfahren auch mit Nachteilen verbunden: So bilden sich bei der Ozonierung möglicherweise Abbau- und Transformationsprodukte, die analog zu den Ausgangsverbindungen Problemstoffe darstellen. Die Umweltbelastungen und der Energieverbrauch bei Herstellung und Transport von Aktivkohle sind erheblich. Auch der Einsatz von Membranen generiert einen hohen Energieverbrauch im Betrieb. Ebenso ist hier die Frage nach der Behandlung des abgefilterten Konzentrats noch ungelöst. Zudem zeigen sich im Zusammenhang mit antibiotikaresistenten Mikroorganismen erste Hinweise, dass es trotz weitergehender Abwasseraufbereitung keine deutliche Verminderung dieser Organismen im Kläranlagenablauf gibt. Einige Ergebnisse deuten sogar darauf hin, dass es möglicherweise gerade durch weitergehende Aufbereitungsverfahren, wie z. B. Ozon, zu einer Selektion antibiotikaresistenter Erreger kommt. Insgesamt führt die Installation einer vierten Reinigungsstufe zu hohen Investitions- sowie zu steigenden Energie-/Betriebskosten und Abwassergebühren. Andererseits könnten Forschung und Entwicklung der Technologien der vierten Reinigungsstufe die Technikführerschaft Deutschlands auf diesem Gebiet stärken.

Weitere Informationen könnte auch ein Blick über die Grenze liefern: In der Schweiz ist die Einführung einer vierten Reinigungsstufe für alle Kläranlagen mit mehr als 80 000 Einwohnerwerten (EW) sowie für Kläranlagen mit mehr als 24 000 EW im Einzugsgebiet von Seen bereits beschlossene Sache.

»Für die vier technisch möglichen Verfahren der vierten Reinigungsstufe – Photooxidation, Membranfilter, Ozon und Aktivkohle – gilt per se: der Energieverbrauch ist enorm und bei der Ökobilanz, gerade im Hinblick auf die Aktivkohle, da kriege ich graue Haare. Insofern: genau analysieren, was man damit erreicht, nicht so tun, als würde das alle Probleme lösen und getreu dem Verursacherprinzip den Blick zuerst auf Vermeidung richten.«

Gunda Röstel, Stadtentwässerung Dresden GmbH



Fortsetzung von Seite 9

In ländlichen Regionen mit kleineren Kläranlagen können auch Pflanzenfilter als »biologische vierte Stufe« Arzneimittelrückstände aus dem Abwasser entfernen: Ein aktuelles DBU-Projekt zeigt, dass Pflanzenfilter mit Pflanzenkohle als Adsorbens im Filtersubstrat die untersuchten Arzneimittelwirkstoffe erfolgreich zurückhalten (s. u.).

Ein weiteres, im Frühjahr 2015 gestartetes DBU-Projekt (AZ 31812) beschäftigt sich damit, einen anderen Eintragsweg für Arzneimittelreste auszuschalten: Durch eine effektive Güllebehandlung in Biogasanlagen sollen vor allem Antibiotika abgebaut werden. Aktuell untersuchte Lösungswege sind das Variieren der Betriebsbedingungen, die Vorbehandlung des Eingangssubstrates und der Zusatz von Enzymen.

DBU-Projekt: Pflanzenfilter eliminieren Arzneimittelrückstände

(AZ 28722)

Das Zentrum für Umweltforschung und nachhaltige Technologien (UFT) der Universität Bremen arbeitet gegenwärtig an einem Verfahren, das Abwasser mithilfe von Pflanzenfiltern von Arzneimittelrückständen reinigen kann. Erstmals kommt hierbei Pflanzenkohle als hocheffizientes Adsorbens im Filtersubstrat zum Einsatz. Neben guten Bindungseigenschaften für Arzneiwirkstoffe besitzt Pflanzenkohle ein exzellentes Wasserspeichervermögen, sorgt für eine bessere Substratbelüftung im Filter und fördert das Wachstum der Bodenorganismen und Pflanzen. Bodenbakterien, Pilze und Pflanzen wirken sich fördernd auf den Schadstoffabbau aus.

Die Bremer Wissenschaftler haben zunächst Lysimeter-testläufe mit fünf Bodenfiltervarianten durchgeführt, um möglichst optimale Substratkombinationen zu ermitteln. Die Untersuchungen an der Kläranlage Sulingen (Anschlussgröße ca. 13 000 Einwohner) konzentrieren sich auf die als umweltrelevant eingestufteten Arzneiwirkstoffe Carbamazepin, Diclofenac, Sulfamethoxazol, Ciprofloxacin und 17- α -Ethinylestradiol sowie ausgewählte Metaboliten. Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Arzneimittelwirkstoffe sowie deren Abbauprodukte mit Pflanzenkohleanteil im Substrat wirksam zurückgehalten werden. Die ermittelten Konzentrationen blieben meist unterhalb der Bestimmungsgrenzen. Aktuell diskutierte Umweltqualitätsnormen konnten größtenteils eingehalten werden. Das Hormon 17- α -Ethinylestradiol ließ sich aufgrund unsicherer Nachweismethoden allerdings nicht sicher quantifizieren.

Mögliche Auswirkungen der Filterbepflanzung auf die Abreicherung der Substanzen waren nicht zu beobachten. Möglicherweise wurden solche Effekte bisher vom großen Sorptionspotenzial der eingesetzten Pflanzenkohle überdeckt. Ergebnisse aus Laborversuchen stützen diese Annahme.



Betriebsbereite Kleinfilteranlage im technischen Maßstab mit Bepflanzung und Beschickungswerk

Um die positiven Ergebnisse aus den Lysimeteruntersuchungen zu bestätigen, führen die Forscher des UFT jetzt Testläufe mit einer Filteranlage im technischen Maßstab auf einer 15 Quadratmeter großen Fläche am Standort Sulingen durch. Als künftiger Anwendungsbereich der neuartigen Reinigungsmethode kommen insbesondere die sehr zahlreichen dezentralen Kleinkläranlagen zur Reinigung häuslichen Abwassers sowie kleinere kommunale Kläranlagen infrage. Vorgesehen ist eine Kopplung des Bodenfilterverfahrens mit verschiedenen Belebungsverfahren in nachgeschalteter Anwendungsweise.

»Um den Eintrag von Arzneimittelrückständen in die Umwelt zu vermeiden, muss die gesamte Lebenskette der Wirkstoffe in den Blick genommen werden: von der Entwicklung abbaubarer Wirkstoffe, der Änderung der Verabreichungsform, der besseren Abbaubarkeit im menschlichen bzw. tierischen Körper über das Einrichten von Rücknahmesystemen bis hin zum Entwickeln geeigneter Rückhaltetechniken in den Klärwerken. Hauptfokus muss aber die Prävention sein.«

Dr. Heinrich Bottermann, Generalsekretär der DBU



DBU-Positionspapier zum Thema Umwelrelevanz von Arzneimitteln

Arzneimittelrückstände lassen sich in zahlreichen Umweltproben weltweit nachweisen. Sie belasten unsere Umwelt und können unerwünschte Wirkungen insbesondere in der aquatischen Umwelt verursachen. Auch für die menschliche Gesundheit können Gesundheitsgefahren nicht ausgeschlossen werden. Die in vereinzelt Trinkwasserproben nachgewiesenen Spuren lassen keine unmittelbare Gesundheitsgefahr erwarten; Langzeitwirkungen sind bisher aber nicht erforscht. Insbesondere durch den Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin und Tierhaltung und die damit einhergehende Ausbreitung resistenter Keime besteht die Gefahr, dass zukünftige Generationen nur noch eingeschränkt über sichere und wirksame Antibiotika verfügen können. Die DBU fordert daher, Möglichkeiten zur Vermeidung des Eintrags von Arzneimitteln in die Umwelt zu nutzen, unnötige Antibiotikaverschreibungen abzustellen, Hygienemaßnahmen zu verbessern, umweltgerechte Arzneistoffe zu entwickeln sowie das Umweltmonitoring und die Wirkungsforschung zu stärken.

Arzneimittelrückstände in der Umwelt – ein globales Problem

Arzneimittel sind für die Gesundheit von Mensch und Tier unverzichtbar. Nach der Anwendung der Wirkstoffe werden die Substanzen und ihre Metabolite ausgeschieden und können in die Umwelt gelangen. Seit Mitte der 1980er-Jahre werden vermehrt Arzneimittel in der Umwelt nachgewiesen. In mehr als 70 Ländern der Welt finden sich in Umweltproben mehr als 500 verschiedene Arzneimittel und deren Metabolite. Sie sind in Oberflächengewässern, Grundwasser, Trinkwasser, Boden, Sediment, Klärschlamm sowie Gülle nachgewiesen. In der Umwelt können sie unerwünschte Wirkungen verursachen. Sie können nachweislich Lebewesen in der aquatischen Umwelt beeinträchtigen. So schädigen das Antiepileptikum Carbamazepin und der Betablocker Metoprolol Organe bei Fischen. Das Empfängnisverhütungsmittel Ethinylestradiol verändert Geschlechtsmerkmale bei Fischen und das Psychopharmakon Oxazepam verändert das Verhalten von Barschen. Etwa die Hälfte der 2.300 in Deutschland verwendeten Wirkstoffe gilt als umweltrelevant.

Das Monitoring von Arzneimitteln in der Umwelt befindet sich noch im Aufbau. Auch die Untersuchung von Wirkungen insbesondere auf aquatische Lebewesen befindet sich erst am Anfang. Hier bestehen noch Informationsdefizite bezüglich der Eintragsmengen, der Herkunft, der Metabolisierung bzw. Transformation, der Wirkung der Wirkstoffe, Metaboliten und Transformationsprodukte auf aquatische Lebewesen sowie der Abbaubarkeit und des Verbleibs in der Umwelt. Dies gilt im besonderen Maße für Altwirkstoffe, für die keine Umweltrisikoprüfung durchgeführt wurde.

Gesundheit für Mensch und Tier langfristig sichern

Für die menschliche Gesundheit spielt die Versorgung mit sauberem und gesundem Trinkwasser eine herausragende Rolle. Derzeit werden vereinzelt Spuren von Arzneimitteln in Trinkwasserproben nachgewiesen. Die bisher gefundenen Konzentrationen lassen keine unmittelbare Gesundheitsgefahr erwarten, jedoch sind Langzeitwirkungen niedrigster Konzentrationen bisher nicht erforscht.

Die Verwendung von Antibiotika sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tierhaltung stellt uns vor eine große Herausforderung: Jede Anwendung von Antibiotika begünstigt das Überleben und die Ausbreitung von Keimen, die gegen die Wirkstoffe resistent sind. Seit geraumer Zeit wird eine Zunahme antibiotikaresistenter Keime beim Menschen beobachtet. Besorgniserregend ist vor allem die Entstehung multiresistenter Bakterienstämme. Der medizinische Fortschritt ist bereits seit einigen Jahren nicht mehr in der Lage, mit der Ausbreitung der Resistenzen Schritt zu halten. Es besteht die Gefahr, dass in Zukunft für die Behandlung vieler gefährlicher Infektionserkrankungen keine wirksamen Antibiotika mehr zur Verfügung stehen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht bereits von einer »postantibiotischen Ära«. Hierzu bedarf es einer gesellschaftlichen Diskussion über den Wert der »Schlüsseltechnologie Antibiotika«.

Antibiotika müssen, um eine optimale Wirkung zu entfalten und der Resistenzausbreitung vorzubeugen, gut überlegt und bedarfsgerecht eingesetzt werden. Dies ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der landwirtschaftlichen Praxis nicht immer der Fall. In der Humanmedizin wurden knapp 30 % aller Antibiotika-Verordnungen kürzlich als fragwürdig eingestuft. Zudem werden zu häufig sogenannte Breitbandantibiotika wie zum Beispiel Amoxicilin, Cefuroxim und Ciprofloxacin verschrieben. Beides führt zu einem erhöhten Risiko der Resistenzausbreitung. Auch in der Veterinärmedizin ist der Antibiotikaeinsatz erheblich: Neun von zehn Mastputen in Nordrhein-Westfalen erhalten Antibiotika; die *E. coli*-Resistenzrate in der Putenmast liegt bei 90 %. Es gibt Hinweise, dass auch Stallgröße bzw. Herdengröße Einfluss auf die Resistenzentwicklung haben. Hinzu kommt, dass Veterinärarzneimittel aus der Schweine- und Geflügelmast mit dem Wirtschaftsdünger in die Umwelt gelangen. Über die Stallabluft gelangen Arzneimittelrückstände mit Staub und Bioaerosolen in die Stallumgebung.

Handlungsbedarf sehen wir gerade bei der Verminderung von Resistenzen zum Schutz der menschlichen Gesundheit. Um auch zukünftigen Generationen Zugang zu sicheren und wirksamen Antibiotika zu ermöglichen, müssen unnötige Antibiotikaverordnungen abgestellt sowie Hygiene- und Präventionsmaßnahmen verbessert werden. In der

Tierhaltung müssen Stallmanagement, Abluftmanagement, Herdengröße sowie die Verabreichungspraxis der Arzneimittel über Futter bzw. Tränkwasser überdacht und ggf. geändert werden und Eingang finden in die Nachhaltigkeitsbewertung in der Tierhaltung.



Podiumsdiskussion auf dem DBU-Forum »Sanfte Medizin für sauberes Wasser«, moderiert von Dr. Florian Keil (1. v. l.), keep it balanced

Arzneistoffe umweltgerecht entwickeln und verabreichen

Um das Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt zu reduzieren sind vielschichtige und kurz-, mittel- sowie langfristige Maßnahmen notwendig. Die DBU unterstützt die Entwicklung naturnaher und technischer Verfahren zur Elimination von Spurenstoffen im Kläranlagenablauf. Die Nachrüstung von Kläranlagen erscheint insbesondere bei empfindlichen Vorflutern erforderlich. Im Rahmen ihrer Förderinitiative »Nachhaltige Pharmazie« greift die DBU vorsorgende Ansätze auf, die die Umweltauswirkung bei

der Entwicklung neuer Wirkstoffe und pharmazeutischer Produkte stärker berücksichtigen. Techniken wie »benign by design«, »drug targeting«, personalisierte Medizin und eine verbesserte Diagnostik sowie die Änderung der Darreichungsform zum Beispiel durch Mikronisierung, Pellets statt Pulver in der Tierhaltung usw. bieten vielversprechende Ansätze, um die Ausscheiderate der Wirkstoffe deutlich zu reduzieren und die Umweltwirkung zu mindern. Allerdings fehlt hierfür bisher ein Anreiz für die pharmazeutischen Hersteller. Als einen ersten Schritt fordert die DBU daher, dass Aspekte der Arzneimiteleinträge in die Umwelt und die möglichen Wirkungen inklusive die Gefahren von Resistenzbildungen Eingang in Nachhaltigkeitsbewertungen und -berichte der pharmazeutischen Industrie finden.

Mehr zur DBU-Förderinitiative unter:
dbu.de/nachhaltigePharmazie

Kontakt:

Dr. Maximilian Hempel, Referat Umweltchemie,
E-Mail: m.hempel@dbu.de, Tel. 0541 9633-311

Dr. Hans-Christian Schaefer, Referat Biotechnologie,
E-Mail: hc.schaefer@dbu.de, Tel. 0541 9633-321

Dipl.-Ing. Franz-Peter Heidenreich, Referat Wasserwirtschaft und Bodenschutz, E-Mail: fp.heidenreich@dbu.de,
Tel. 0541 9633-231

Literatur und Quellen

Brodin, T.; Fick, J.; Johnsson, M.; Klaminder, J. (2013): Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 339: 418–815.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), (2014): Dritte Datenerhebung zur Antibiotikaabgabe in der Tiermedizin. Presseinformation vom 01.08.2014, korrigiert am 29.08.2014.

Bundesinstitut für Risikobewertung BfR, Jahresbericht 2013 – Wissenschaft im Dienst des Menschen.

Dobner, I.; Siol, A.; Filser, J.; Warrelmann, J. (2013): Entwicklung eines innovativen Pflanzenfilters zur Eliminierung von Arzneimittlrückständen im Ablauf kleiner Kläranlagen und dezentraler Kleinkläranlagen (1. Phase). DBU-Abschlussbericht zu AZ 28722; Bremen/Osnabrück.

Ebert, I.; Conradi, S.; Hein, A.; Amato, R. (2014): Arzneimittel in der Umwelt – vermeiden, reduzieren, überwachen. Umweltbundesamt UBA, Dessau.

Hamscher, G.; Mohring, S.; Höper, H.; Stahl, J.; Kietzmann, M.; Haiß, A.; Kümmerer, K. (2014): Identifizierung und Charakterisierung von umweltfreundlichen Tierarzneimitteln am Beispiel der Sulfonamide. DBU-Abschlussbericht zu AZ 26852, Gießen, Hannover, Lüneburg, Garbsen, Osnabrück.

Kümmerer, K.; Hempel, M. (Hrsg., 2010): Green and Sustainable Pharmacy. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Längin, A.; Kümmerer, K. (2008): Pilotprojekt: Systematische Modifizierung von Arzneimitteln auf Basis nachwachsender Rohstoffe als ein Konzept für eine nachhaltige Chemie. DBU-Abschlussbericht zu AZ 22597; Freiburg/Osnabrück.

Rönnfahrt, I.; Amato, R.; Ebert, I.; Schönfeld, J. (2012): Arzneimittel in der Umwelt – Ein Risiko? UMID: Umwelt und Mensch – Informationsdienst, 01/2012, S. 36–43, Hrsg.: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Robert Koch-Institut (RKI), Umweltbundesamt (UBA).

Pfister, C. (2013): Gesundheit und Tierwohl in großen Tierhaltungen. BTK-Pressesgespräch im Rahmen der Grünen Woche.

Sachverständigenrat für Umweltfragen (2007): Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme Nr. 12, ISSN 1612-2968.

Schäfer, T.; Holle, A.; Scholten, P. (2014): Evaluierung des Einsatzes von Antibiotika in der Putenmast. LANUV-Fachbericht 58. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, Recklinghausen.

Schaudwett, C. (2015): Arznei im Wasser: Braucht Deutschland bessere Kläranlagen? Neue Osnabrücker Zeitung, 31.01.2015.

Schulz, J.; Friese, A.; Klees, S.; Tenhagen, B. A.; Fetsch, A.; Rösler, U.; Hartung, J. (2012): Longitudinal study of the contamination of air and of soil surfaces in the vicinity of pig barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Applied and Environmental Microbiology* 78, No 16, 5666–5671.

Umweltbundesamt, UBA (Hrsg., 2015): Organische Mikroverunreinigungen in Gewässern. Vierte Reinigungsstufe für weniger Einträge. Position März 2015; Dessau.

Weber, F.-A.; aus der Beek, T.; Bergmann, A.; Carius, A.; Grüttner, G.; Hickmann, S.; Ebert, I.; Hein, A.; Küster, A.; Rose, J.; Koch-Jugl, J.; Stolzenberg, H.-C. (2014): Pharmaceuticals in the environment – the global perspective. Occurrence, effects and potential cooperative action under SAICM, Umweltbundesamt UBA, Dessau.

Wir fördern Innovationen

Deutsche Bundesstiftung Umwelt
Postfach 1705, 49007 Osnabrück
An der Bornau 2, 49090 Osnabrück
Telefon: 0541 | 9633-0
Telefax: 0541 | 9633-190
www.dbu.de



Impressum

Herausgeber: Deutsche Bundesstiftung Umwelt DBU, An der Bornau 2, 49090 Osnabrück, Telefon 0541/9633-0, Telefax 0541/9633-190, www.dbu.de // **Redaktion:** Verena Menz, Stefan Rümmele, An der Bornau 2, 49090 Osnabrück, Telefon 0541/9633-919, Telefax 0541/9633-990, zuk-info@dbu.de // **Verantwortlich:** Prof. Dr. Markus Große Ophoff // **Gestaltung/Satz:** Helga Kuhn // **Bildnachweis:** S. 1: © Vasily Merkushev – Fotolia.com, S. 6, 7, 8: AstraZeneca