

**Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit  
(BLAC)**

**Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer  
Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung**

**Impressum****Herausgeber:**

Freie und Hansestadt Hamburg · Umweltbehörde · Amt für Umweltschutz · Umweltuntersuchungen  
im Auftrag des  
Bund/Länderausschusses für Chemikaliensicherheit (BLAC)

**Druck:**

Marschner Druck KG  
Saseler Chaussee 159  
22393 Hamburg

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100% Altpapier.

**Auflage:** 800

**Dezember 1998**

**Bearbeitung:**

BLAC-Arbeitsgruppe  
*"Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung"*

Berichterstattung der BLAC-Arbeitsgruppe / Redaktion:

Dr. Udo Rohweder, Umweltbehörde Hamburg

**Bezugsadresse:**

Umweltbehörde Hamburg  
Amt für Umweltschutz  
- Umweltuntersuchungen -  
Marckmannstr. 129b  
20539 Hamburg

# **Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit (BLAC)**

## **Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung**

Bericht an die 50. Umweltministerkonferenz (UMK)  
Zur Veröffentlichung freigegeben durch die 22. Umweltminister-Amtschefkonferenz (ACK) am  
03./04.11.1998

Hamburg, Dezember 1998

Berichtersteller: BLAC, Vorsitzland Niedersachsen

Bearbeitung: BLAC-AG "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel  
auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung"  
unter dem Vorsitz der Umweltbehörde Hamburg (siehe Anhang B)

---

# Bericht des BLAC zu Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung

---

redaktionell aktualisiert bis November 1998

## Inhaltsübersicht

<b>1</b>	<b>AUFTRAG DES BLAC UND BEARBEITUNG</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>SACHSTAND</b>	<b>6</b>
2.1	VORKOMMEN VON ARZNEIMITTELN IN DER UMWELT UND WIRKUNGEN IN DER UMWELT	6
2.2	ÜBERSICHT ÜBER DIE ZU BETRACHTENDEN STOFFMENGEN	13
2.3	RECHTLICHE BESTIMMUNGEN IN BEZUG AUF WIRKUNGEN VON ARZNEIMITTELN IN DER UMWELT	14
2.3.1	Zur Verwendung der Begriffe „Arzneimittel“ und „Arzneistoff“	14
2.3.2	Humanarzneimittel	14
2.3.2.1	EG-Recht	14
2.3.2.2	Deutsches Recht	16
2.3.2.3	Aktuelle Entwicklungen im Arzneimittelgesetz	19
2.3.3	Tierarzneimittel	21
2.3.3.1	EG-Recht	21
2.3.3.2	Deutsches Recht	23
2.3.4	Pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe	25
2.3.4.1	Zur Verwendung des Begriffs „pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe“	25
2.3.4.2	EG-Recht	26
2.3.4.3	Deutsches Recht	28
2.3.5	Wasserrecht und Trinkwasserschutz	30
2.3.6	Abfallrecht	33
2.3.7	OSPARCOM und 4. Internationale Nordseeschutzkonferenz	38
2.4	REGELUNGEN IN ANDEREN LÄNDERN	39
2.4.1	Vereinigte Staaten von Amerika	39
2.4.2	Schweiz	40
2.4.3	Japan	41
2.5	EXISTIERENDE BEWERTUNGSVERFAHREN ZU UMWELTAUSWIRKUNGEN IM STOFFBEREICH	42
2.5.1	Stoffe	42
2.5.1.1	Neustoffe	42
2.5.1.2	Altstoffe	44
2.5.1.3	Risikoabschätzung für Alte und Neue Stoffe	46
2.5.2	Pflanzenschutzmittel	46
2.5.3	Biozide	47
2.5.4	Risiko-Nutzen-Betrachtungen	48
2.6	EXISTIERENDE BEWERTUNGSVERFAHREN ZU UMWELTAUSWIRKUNGEN FÜR ARZNEIMITTEL UND FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE	48
<b>3</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG UND DEFIZITE</b>	<b>51</b>
3.1	EXPOSITIONSSITUATION	51
3.2	DATENLAGE AUS UMWELTUNTERSUCHUNGEN	51
3.3	GRUNDLAGEN ZUR MASSNAHMENUMSETZUNG	52
3.3.1	Bewertung der umweltrelevanten Eigenschaften im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln	53
3.3.1.1	Neustoffe	53
3.3.1.2	Altstoffe	54

---

---

## Inhaltsübersicht (Fortsetzung)

<b>4</b>	<b>KONZEPT ZUR PRIORITÄTENSETZUNG UND BEWERTUNG</b>	<b>55</b>
4.1	GRUNDSÄTZE	55
4.2	ARZNEIMITTEL-NEUZULASSUNG	58
4.2.1	Obligatorischer Basisdatensatz (Stufe 0)	58
4.2.2	Risikobestimmung/Basisdatenauswertung (Bewertungsstufe 1)	59
4.2.3	Risikobestimmung/Wirkungstests (Bewertungsstufe 2)	62
4.2.4	Risikobeschreibung (Risk Characterisation)	63
4.3	ALTSTOFFEVALUIERUNG ARZNEIMITTEL	64
4.3.1	Prioritätenkatalog (Stufe 0.1)	64
4.3.2	Basisdatensatz (Stufe 0.2)	65
4.3.3	Risikobestimmung/Basisdatenauswertung (Bewertungsstufe 1)	66
4.3.4	Bewertungsstufe 2 und Risikobeschreibung	66
4.4	RISIKOMINDERUNGSMÄßNAHMEN (OUTCOME OF THE RISK ASSESSMENT) - NEUSTOFFE UND ALTSTOFFE	67
4.5	PHARMAKOLOGISCH WIRKSAME FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE	68
4.6	UMWELTUNTERSUCHUNGEN (MONITORING)	69
<b>5</b>	<b>STELLUNGNAHMEN</b>	<b>71</b>
5.1	INDUSTRIEVERBÄNDE	71
5.2	BUND-/LÄNDER-AG „FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE UND LEISTUNGSFÖRDERER IN DER TIERPRODUKTION“	72
5.3	AGRARMINISTERKONFERENZ	73
<b>6</b>	<b>SCHLUßFOLGERUNGEN</b>	<b>75</b>
6.1	HUMANARZNEIMITTEL	75
6.2	TIERARZNEIMITTEL	75
6.3	PHARMAKOLOGISCH WIRKSAME FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE	76
6.4	VERSCHIEDENE RECHTSBEREICHE	77
6.5	MONITORING UND INFORMATIONSDEREFIZITE	77
6.6	OSPARCOM UND 4. INTERNATIONALE NORDSEESCHUTZKONFERENZ	77
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>80</b>
<b><u>Anhang A:</u> Synopsis: Verfahren zur Bewertung der umweltrelevanten Eigenschaften von Stoffen</b>		
I.	Humanarzneimittel, Phase I gem. EG-Draft Guideline III/5504/94 (Draft 6) v. Juli 1994, bzw. Draft Guideline III/5504/94 (Draft 6 Version 4) v. 5.1.1995	81
II.	Humanarzneimittel, Verfahren in den USA	82
III.	Tierarzneimittel, Verfahren BgVV	83
IV.	Arzneimittel nach Vorschlag UBA-Texte 60/96	84
V.	Verfahren nach Chemikaliengesetz	85
VI.	Verfahren nach Pflanzenschutzgesetz	86
VII.	Verfahren nach Biozidrichtlinie	87
<b><u>Anhang B:</u></b>		
I.	Verzeichnis der Mitglieder der BLAC-Arbeitsgruppe	88
II.	Verzeichnis der in der BLAC-Arbeitsgruppe vertretenen Institutionen	89
<b><u>Anhang C:</u></b>		
Beschuß der 51. Umweltministerkonferenz am 19./20. November 1998 in Stuttgart zu "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung / Überführung der Futtermittelzusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung in das Arzneimittelrecht"		90

---



---

# **Bericht des BLAC zu *Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung***

## **1 Auftrag des BLAC und Bearbeitung**

Die 47. Umweltministerkonferenz (UMK) hat am 11./12. Dezember 1996 in Kiel (TOP 25.16) auf der Grundlage ihres Beschlusses vom 12./13. Juni 1996 (46. UMK in Lübeck, TOP 28.1) und des Berichts des Umweltbundesamtes (UBA) vom 25.03.1996 u.a. beschlossen:

- (1c) Zur Beurteilung möglicher Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Umwelt müssen insbesondere prioritär zu betrachtende Stoffe identifiziert, angemessen abgestuft geprüft und im Hinblick auf ihr Umweltisiko bewertet werden, um gegebenenfalls Empfehlungen für Risikominderungsmaßnahmen geben zu können.

Kriterien der Prioritätensetzung, Modalitäten der Untersuchung von Arzneimitteln und Spektrum der Folgemaßnahmen bedürfen einer weiteren Konkretisierung. Hierzu ist ein Zusammenwirken von Bund, Ländern und betroffenen Verbänden, insbesondere der Arzneimittelhersteller und Wassernutzer, erforderlich.

Die Umweltministerkonferenz beauftragt den BLAU (*jetzt BLAC*), in Zusammenarbeit mit der LAWA, der AGLMB, der ArgeVet und den zuständigen Bundesoberbehörden sowie unter Beteiligung von Industrie, Forschung und Trinkwasserversorgungswirtschaft der 49. Umweltministerkonferenz dazu einen konzeptionellen Vorschlag vorzulegen.

- (1d) Maßnahmen zum Schutz der Umwelt beim Inverkehrbringen von Arzneimitteln müssen auch von einem angemessenen Monitoringprogramm zur Situationsanalyse und Erfolgskontrolle begleitet werden. In Anbetracht der Vielzahl der potentiell in die Umwelt eingetragenen Stoffe ist ein nach Prioritäten abgestuftes und von der Industrie, Bund und Ländern arbeitsteilig durchgeführtes Vorgehen anzustreben.
- (1e) Der konzeptionelle Vorschlag soll die Beschlüsse der 4. Internationalen Nordseeschutzkonferenz zur Verhütung der Verschmutzung durch gefährliche Stoffe berücksichtigen.

Nach Beschlußfassung der 47. UMK hat der BLAC eine Arbeitsgruppe "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und die Trinkwasserversorgung" mit Beteiligung von BMU, UBA, BgVV, BfArM, LAWA, LAGA, AOLG (*vormals AGLMB*), ArgeVet und Vertretern der Länderumweltministerien von Baden-Württemberg, Bayern, Brandenburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Sachsen-Anhalt unter der Federführung Hamburgs eingerichtet (s. Anhang, S. 80ff).

Die 49. Umweltministerkonferenz am 05./06.11.1997 in Erfurt hat den Auftrag aus der 47. Umweltministerkonferenz bestätigt mit dem ausdrücklichen Hinweis, in den Bericht die Zulassungskriterien für Futtermittelzusatzstoffe aus Sicht des Umweltschutzes einzubeziehen.

Die Arbeitsgruppe hat in neun Sitzungen den vorliegenden Bericht erarbeitet. Dabei wurden die folgenden Verbände und Vertreter der Forschung um Stellungnahmen gebeten:

Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie; Bundesverband für Tiergesundheit; Verband Aktiver Pharmaunternehmen; Verband Forschender Arzneimittelhersteller; Deutscher Verein des Gas- und Wasserfachs; Bundesverband der Gas- und Wasserwirtschaft; Prof. Dr. Klein, Fraunhofer Inst. f. Umweltchemie und Ökotoxikologie, Schmallenberg; Dr. Knacker, ECT Ökotoxikologie GmbH, Flörsheim; Dr. Kümmerer, Inst. f. Umweltmedizin, Univ. Freiburg; Prof. Dr. Stan, Inst. f. Lebensmittelchemie, TU Berlin; Dr. Ternes, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH, Wiesbaden; Prof. Dr. Koss, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg.

---

## 2 Sachstand

### 2.1 Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt und Wirkungen in der Umwelt

Arzneimittel werden nach bestimmungsgemäßem Gebrauch unverändert oder in Form von Umwandlungs-, Abbau- oder Reaktionsprodukten (= Metaboliten) ausgeschieden und über den Abwasser-/Klärschlammweg (Mensch) bzw. direkt oder über Gülle/Mist (Tier) in die Umwelt eingetragen. Durch unsachgemäße Entsorgung können weitere Einträge erfolgen. In Einzelfällen können sie bestimmungsgemäß direkt in die Gewässer eingebracht werden (Aquakultur).

In Kläranlagen und kleineren Vorflutern treten Arzneistoffe verbreitet mit Konzentrationen im Bereich von 0,01 µg/l bis mehr als 1 µg/l auf. Bisher wurden etwa 25 Arzneistoffe in unterschiedlichen Oberflächengewässern mit mehr als 0,01 µg/l nachgewiesen. Dabei wurde ein großer Teil der mengenmäßig relevanten Stoffe untersucht; allerdings fehlen noch Messungen zu weiteren wichtigen Wirkstoffgruppen und das Themenfeld der Metaboliten wurde noch nicht behandelt.

Die in verschiedenen Fließgewässern an unterschiedlichen Orten in Deutschland in Stichprobenuntersuchungsprogrammen gemessenen Konzentrationen an Arzneistoffen legen den Schluß nahe, daß deren Summe selbst in großen Fließgewässern regelmäßig 1 µg/l überschreiten dürfte. Sie liegt damit in ähnlicher Größenordnung wie in der Literatur häufig zitierte Werte für Pflanzenschutzmittel. Da aber letztere anwendungsbedingt starke jahreszeitliche Schwankungen zeigen, sind die Frachten für Arzneistoffe möglicherweise größer als für Pflanzenschutzmittel.

In uferfiltratbeeinflussten Grundwässern liegen die Konzentrationen der Arzneistoffe teilweise etwa eine Größenordnung niedriger als in Oberflächenwässern. Zumindest einige Arzneistoffe sind in Trinkwässern nachweisbar (bisher insbesondere Clofibrinsäure, vereinzelt bis zu > 0,1 µg/l, s.a. Tabelle 1)

Als Ursache für die Arzneimiteleinträge wird überwiegend die bestimmungsgemäße Anwendung vermutet. In Einzelfällen konnten Arzneimiteleinträge in Gewässer auf Abwasser aus der Arzneimittelherstellung zurückgeführt werden.

Das Auftreten meßbarer Konzentrationen in Trinkwässern muß in Anbetracht des für dieses Lebensmittel zu fordernden besonderen Schutzes Anlaß zu einer eingehenden Auseinandersetzung mit der Thematik geben.

Aktuell in der Diskussion sind hormonell wirksame Arzneimittel, insbesondere synthetische Östrogene sowohl bezüglich ökotoxischer Folgen als auch bezüglich möglicher Folgen durch Gehalte im Trinkwasser<sup>1</sup>.

Hinsichtlich schädlicher Auswirkungen von Arzneimitteln in den beobachteten Konzentrationen auf die Umwelt besteht aufgrund unzureichender Datenlage Unsicherheit. Schädigungen der durch die Arzneimiteleinträge betroffenen Ökosysteme wurden explizit bisher nicht berichtet. Allerdings fand man eine deutliche Bioakkumulation und Höchstmengenüberschreitungen des inzwischen vom Markt genommenen Antiparasitikums Bromocyclen in für den Verzehr geeigneten Flußfischen.<sup>2</sup> In (derzeit noch sehr selten beschriebenen) Laborversuchen konnten an Modellorganismen bei Exposition gegen Konzentrationen an Arzneimitteln, wie sie in Umweltmedien größenordnungsmäßig vorkommen, Schädigungen nachgewiesen werden.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Es liegt bisher keine Untersuchung vor, die zweifelsfrei das Auftreten synthetischer Hormone in Trinkwasserproben belegen konnte.

<sup>2</sup> **Literatur u.a.:**

Fooken, Gühr, Häckl, Seel: *Orientierende Messungen gefährlicher Stoffe 1991 - 1996*, Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz, Schriftenreihe der Hessischen Landesanstalt für Umwelt, Heft 233, 1997.

Götz, Sievers, Roch: *Endokrin wirksame Stoffe und andere Schadstoffe in Fischen aus Hamburger Gewässern*, Hamburger Umweltberichte 55/98, Schriftenreihe der Umweltbehörde Hamburg, 1998.

<sup>3</sup> **Übersichtsliteratur z.B.:**

Römbke, Knacker, Stahlschmidt-Allner, Literaturstudie „Umweltprobleme durch Arzneimittel“, UBA-Texte 60/96, 1996.

Halling-Sørensen, Nors Nielsen, Lanzky, Ingerslev, Holten Lützhøft, Jørgensen, Chemosphere, Vol. 36, No. 2, S. 357 - 393, 1998.

Aktuelle Zusammenstellung div. Autoren (angekündigt für Jan. 1999): *The Science of the Total Environment*, Vol. 225, Nos. 1/2, S. 1-180, 1999: *Drugs and Hormones as Pollutants of the Aquatic Environment: Determination and Ecotoxicological Impacts*.

Im folgenden ist eine Auswahl typischer aktueller (Tabelle 2) und „historischer“<sup>4</sup> (Tabelle 1) Umwelt- und Trinkwasserdaten beispielhaft tabellarisch aufgeführt. Bisher am häufigsten untersucht und am verbreitetsten nachgewiesen ist der Lipidsenker-Metabolit Clofibrinsäure. Die umfassendste Stoffpalette wurde bisher vom ESWE-Institut Wiesbaden veröffentlicht. Bei der Auswahl der Parameter waren maßgeblich die Verbrauchsmengen, basierend auf dem Arzneiverordnung-Report<sup>10</sup>, und die zur Verfügung stehenden analytischen Methoden, die eigens zu entwickeln oder zu optimieren waren. Es handelt sich bei allen untersuchten Arzneistoffen bzw. Metaboliten von der Intention her um solche aus Humanarzneimitteln, wobei einige auch als Tierarzneimittel angewendet werden. Publikationen zu Trinkwasseruntersuchungen auf Arzneistoffe sind selten.

**Tabelle 1: Arzneistoffunde in Umwelt und Trinkwasser, Auswahl von Publikationen mit Meßdaten**

1992

**H.-J. Stan, M. Linkerhägner, Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie, Vom Wasser, 79, 75-88, 1992**

- ⇒ qualitativer Nachweis von Clofibrinsäure
- ⇒ Herkunft ungeklärt; div. Quellen diskutiert; Arzneimittelgebrauch als eher unwahrscheinlich angenommen

1994

**H.-J. Stan, T. Heberer, M. Linkerhägner, Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser?, Vom Wasser, 83, 57-68, 1994**

- ⇒ Berlin: Alle 64 untersuchten Leitungswasserproben enthielten Clofibrinsäure (0,010 - 0,165 µg/l)
- ⇒ andere Städte: aus Uferfiltrat: positiv; Trinkwasser aus Grundwasser: negativ
- ⇒ Oberflächenwässer in Deutschland: 0 - 0,222 µg/l
- ⇒ Ursache Arzneimittelgebrauch als wahrscheinlich angenommen

**BGA-Presseerklärung 18/1994, Bundesgesundheitsamt, 30.3.1994**

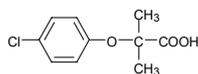
- ⇒ Clofibrinsäure im Berliner Trinkwasser bis 0,180 µg/l (Messungen: Stan et al. im Auftrag der Berliner Wasserbetriebe), Herkunft: Arzneimittelgebrauch,
- ⇒ Bewertung (auszugsweise zitiert):

„Clofibrinsäure stammt von Personen, die sogenannte Lipidsenker vom Fibrattyp gegen erhöhte Blutfette eingenommen haben. Solche Arzneimittel werden von einem erheblichen Teil der Bevölkerung eingenommen, weil sie sich ungesund ernähren; „weniger und gesünder essen“ wäre hier oft die bessere „Therapie“. Das Bundesgesundheitsamt empfiehlt daher Verbrauchern erneut und mit einem neuen Argument eine gesunde Ernährung. Es empfiehlt weiterhin Herstellern von Arzneimitteln, bei der Entwicklung von Produkten Umweltverträglichkeitsprüfungen mit einzubeziehen. Hierzu gehört z.B. die Prüfung des Abbauverhaltens in Abwasserbehandlungsanlagen. Das Bundesgesundheitsamt unterstützt solche Bestrebungen über die Europäische Union ...

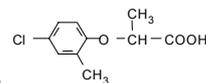
Die von der Technischen Universität Berlin im Auftrag der Berliner Wasserbetriebe in Berlin und auch anderenorts erstmalig gemessenen Werte liegen allerdings, wie das Bundesgesundheitsamt betont, weit unter einer Wirkungsschwelle. Das Trinkwasser ist gesundheitlich uneingeschränkt verwendbar. Es ist aber in seiner Qualität unter umwelthygienischen Aspekten durch die gefundenen Arzneimittelspuren beeinträchtigt. Grundsätzlich sollte Trinkwasser von Fremdstoffen frei sein. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß aus umwelthygienischer Sicht neue Überlegungen bei Arzneimittelherstellung und Arzneimittelverbrauch notwendig werden. Es ist an den Pestizidgrenzwert zu erinnern, der aus umwelthygienischen Vorsorgegründen für Pflanzenschutzmittel festgelegt worden ist und in vielen Fällen erfolgreiche Sanierungsmaßnahmen ausgelöst hat. Das Bundesgesundheitsamt hält Maßnahmen, die eine Minderung der Belastung des Abwassers und der Gewässer mit Arzneimittelresten erwarten lassen, für dringend geboten.“

<sup>4</sup> 1992, erstmalige Identifizierung von Clofibrinsäure im Berliner Grundwasser bei Untersuchungen auf Pflanzenschutzmittel durch Stan, Linkerhägner: Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie, Vom Wasser, 79, 75-88, 1992

Anm.: Clofibrinsäure



ist ein „Stereoisomeres“ des Herbizids Mecoprop



1996

**Sachstandsbericht zu Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung gemäß Beschluß der 44. Umweltministerkonferenz vom 11./12. Mai 1995 in Dessau zu TOP 36.31, Umweltbundesamt 25/3/1995 (die publizierten Meßwerte stammen aus einer Befragung der Bundesländer)**

<u>Clofibrinsäure</u>	Klärwerkszulauf:	0,95 µg/l (Maximalwert Hamburg), 10 µg/l (Tagesmischprobe Hessen)
	Klärwerksablauf:	0,83 µg/l (Maximalwert Hamburg) 0,27-1,23 µg/l (Tagesmischproben Hessen) 0,06-0,43 µg/l (Einzelproben Bayern)
	Oberflächengewässer:	7 µg/l (Mittelwert Kansas City, USA, 1976) Main: 0,02-0,1 µg/l, Median 0,05 µg/l, Nidda: max. 0,19 µg/l, Median 0,12 µg/l, Elbe: unter 0,05 µg/l Bayern: alle Stichproben unter Bestimmungsgrenze
	Trinkwasser:	Hamburg: 1 Wasserwerk 0,03 µg/l, nach Abschaltung der elbnahen Brunnen 0,01 µg/l; Bayern: n.n.; Berlin: 0,005-0,27 µg/l (Rohwasser)
<u>Fenofibrat</u>	Grund- und Trinkwasser:	0,005-0,25 µg/l (Bayern)
<u>Ethinylestradiol</u>	Kläranlagenablauf:	0,003-0,005 µg/l (freier Wirkstoff, Bayern)

**J. Römbke, T. Knacker, P. Stahlschmidt-Allner, Literaturstudie „Umweltprobleme durch Arzneimittel“, UBA-Texte 60/96, September 1996**

**M. Stumpf, T. Ternes, K. Haberer, P. Seel, W. Baumann, Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern, (13 Lipidsenker und Antiphlogistika), Vom Wasser, 86, 291-303, 1996.**

- ⇒ nahezu alle untersuchten Verbindungen wurden in Abwasserteilströmen als auch in Kläranlagenabläufen (max. 4,56 µg/l für Bezafibrat) und den angeschlossenen Vorflutern (max 0,49 µg/l für Diclofenac) gefunden.
- ⇒ untersucht wurden auch 25 Trinkwässer aus verschiedenen Wassergewinnungen, in sechs Proben wurde Clofibrinsäure (max. 0,070 µg/l), in zwei Diclofenac (max. 0,006 µg/l) und in einer Ibuprofen (0,003 µg/l) gefunden.

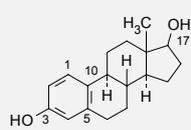
**R. Hirsch, T. Ternes, K. Haberer, K.-L. Kratz, Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt, Vom Wasser, 87, 263-274, 1996**

- ⇒ nahezu alle untersuchten Verbindungen wurden in Abwasserteilströmen (µg/l-Bereich) als auch in Kläranlagenabläufen (max 2,2 µg/l für Metoprolol) und den angeschlossenen Vorflutern (Zehner ng/l-Bereich) gefunden.
- ⇒ untersucht wurden auch 16 Trinkwässer aus verschiedenen Wassergewinnungen, keine Befunde bei Bestimmungsgrenzen von 0,001 bis 0,005 µg/l; im Uferfiltrat mit Main-Einfluß wurden Metoprolol, Betaxolol und Salbutamol in Konzentrationen kleiner 0,01 µg/l nachgewiesen.

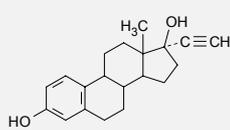
**M. Stumpf, T. Ternes, K. Haberer, W. Baumann, Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern, Vom Wasser, 87, 251-261, 1996**

- ⇒ das natürliche Hormon Estradiol wurde in 2 von 8 Klärwerkablauf-Proben mit mehr als 0,01 µg/l gefunden (max. 0,021 µg/l), die synthetischen Hormone 17-Ethinylestradiol in 15 von 20 Klärwerkablauf-Proben (max. 0,062 µg/l) und Mestranol in 6 von 12 Klärwerkablauf-Proben (max. 0,020 µg/l). In allen 20 untersuchten Klärwerkablauf-Proben trat das Phytohormon β-Sitosterol\* auf (max. 0,402 µg/l).
- ⇒ In Fließgewässern wurde 17-Ethinylestradiol in 5 von 10 Proben in Konzentrationen zwischen 0,001 und 0,004 µg/l nachgewiesen, β-Sitosterol\* in 7 von 10 Proben in Konzentrationen zwischen 0,020 und 0,056 µg/l.
- ⇒ In den 15 untersuchten Trinkwässern war β-Sitosterol\* in Konzentrationen von 0,020 bis 0,060 µg/l enthalten; die Herkunft ist ungeklärt\*.

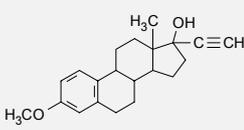
Strukturformeln der hier erwähnten Steroidverbindungen (alle anderen Formeln s. in Tabelle 2):



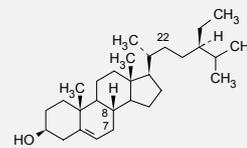
Estradiol



17-Ethinylestradiol



Mestranol



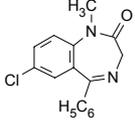
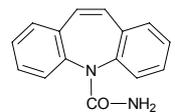
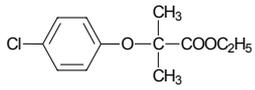
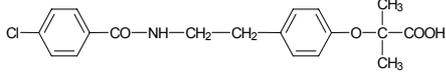
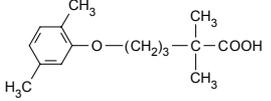
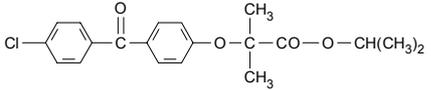
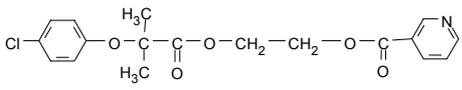
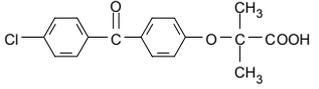
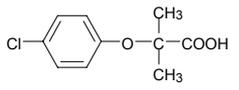
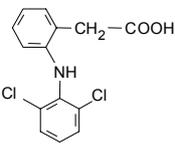
β-Sitosterol\*

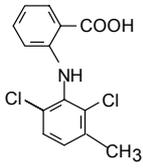
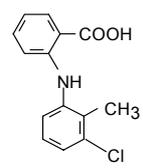
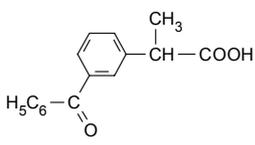
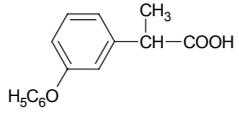
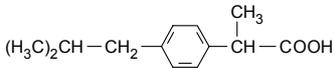
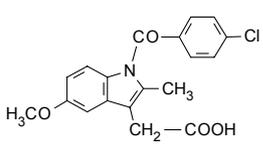
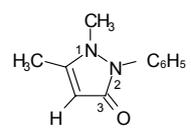
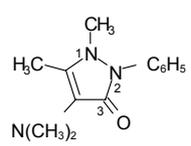
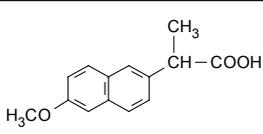
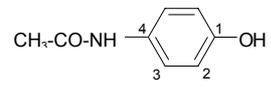
\* Anm.: Das in der Natur häufige pflanzliche Steroid β-Sitosterol besitzt mengenmäßig als Pharmakon nur untergeordnete Bedeutung, so daß sein Auftreten in Gewässern und im Trinkwasser mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Arzneimittelgebrauch zurückzuführen ist!

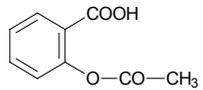
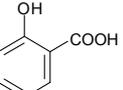
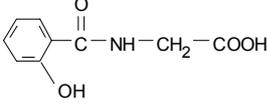
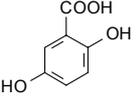
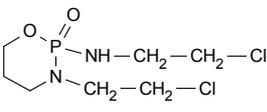
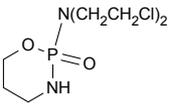
**Tabelle 2: Aktuelle Arzneistoffunde in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern Hessens**

Daten: T. Ternes (pers. Mittlg.), ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden  
(eine ausführliche Diskussion dieser und weiterer Daten ist kürzlich erschienen in *Water Research* Vol. 32, No. 11, pp. 3245 - 3260 [1998](#) unter dem Titel *Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers.*)

Substanz	Konzentrationen in [µg/l]	Kläranlagen-Abfluß			Flüsse und Bäche		
		Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.	Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.
Betablocker		BG: 0,025 µg/l			BG: 0,010 µg/l		
Metoprolol		2,2	0,73	29	2,2	0,05	45
Propranolol		0,29	0,17	29	0,59	0,01	45
Betaxolol		0,19	0,06	29	0,03	n.b.	45
Bisoprolol		0,37	0,06	29	2,9	n.b.	45
Carazolol		0,12	n.b.	29	0,11	n.b.	45
Timolol		0,07	n.b.	29	0,01	n.b.	45
Nadolol		0,06	0,03	29	n.n.	n.b.	45
β <sub>2</sub> -Sympathomimetika (Bronchospasmolytika)		BG: 0,050 µg/l			BG: 0,010 µg/l		
Fenoterol		0,06	n.b.	29	0,06	n.b.	45
Terbutalin		0,12	n.b.	29	n.n.	n.b.	45
Salbutamol		0,17	n.b.	29	0,04	n.b.	45
Clenbuterol		0,08	n.b.	29	0,05	n.b.	45

Substanz	Konzentrationen in [µg/l]	Kläranlagen-Abfluß			Flüsse und Bäche		
		Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.	Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.
Psychopharmaka		BG: 0,03 µg/l			BG: 0,030 µg/l		
Diazepam		0,04	n.b.	20	n.n.	n.n.	30
Antiepileptika		BG: 0,050 µg/l			BG: 0,030 µg/l		
Carbamazepin		6,3	2,1	30	1,1	0,25	26
Lipidsenker		BG: 0,050-0,10 µg/l			BG: 0,010-0,030 µg/l		
Clofibrat		n.n.	n.b.	20	n.n.	n.b.	36
Bezafibrat		4,6	2,2	49	3,1	0,35	43
Gemfibrozil		1,5	0,40	49	0,51	0,05	43
Fenofibrat		0,03	n.b.	20	n.n.	n.b.	36
Etofibrat		n.n.	n.b.	20	n.n.	n.b.	36
Lipidsenker-Metaboliten		BG: 0,050 µg/l			BG: 0,010 µg/l		
Fenofibrinsäure		1,2	0,38	49	0,28	0,05	43
Clofibrinsäure		1,6	0,36	49	0,55	0,07	43
Antiphlogistika		BG: 0,050 µg/l			BG: 0,010 µg/l		
Diclofenac		2,1	0,81	49	1,20	0,15	43

Substanz	Konzentrationen in [µg/l]	Kläranlagen-Abfluß			Flüsse und Bäche		
		Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.	Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.
Antiphlogistika (Fortsetzung)		BG: 0,050-0,50 µg/l			BG: 0,010-0,150 µg/l		
Meclofenaminsäure		n.n.	n.b.	10	n.n.	n.b.	43
Tolfenaminsäure		n.n.	n.b.	10	n.n.	n.b.	30
Ketoprofen		0,38	0,20	49	0,12	n.b.	43
Fenoprofen		n.n.	n.b.	49	n.n.	n.b.	43
Ibuprofen		3,4	0,37	49	0,53	0,07	43
Indometacin		0,60	0,27	49	0,20	0,04	43
Phenazon		0,41	0,16	30	0,95	0,02	26
Dimethylamino-phenazon		1,0	n.b.	16	0,34	n.b.	26
Naproxen		0,52	0,30	10	0,39	0,07	20
Paracetamol, Acetaminophen, 4-Acetylaminophenol		6,0	n.b.	49	n.n.	n.b.	31

Substanz	Konzentrationen in [µg/l]	Kläranlagen-Abfluß			Flüsse und Bäche		
		Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.	Max.	50%-Perz.	Prob.-Anz.
Antiphlogistika (Fortsetzung)		BG: 0,10 µg/l			BG: 0,020 µg/l		
Acetyl-salicylsäure		1,5	0,22	49	0,34	n.b.	43
Antiphlogistika-Metaboliten		BG: 0,050-0,20 µg/l			BG: 0,010-0,075 µg/l		
Salicylsäure		0,14	n.b.	36	4,1	0,03	35
o-Hydroxy-Hippursäure		n.n.	n.b.	36	n.n.	n.b.	35
Gentisinsäure		0,59	n.b.	36	1,2	n.b.	35
Zytostatika <sup>5</sup>		BG: 0,10 µg/l			BG: 0,030 µg/l		
Ifosfamid		2,9	n.b.	16	n.n.	n.b.	26
Cyclophosphamid		0,02	n.b.	16	n.n.	n.b.	26

**Abkürzungen:** BG = Bestimmungsgrenze  
n.n. = nicht nachgewiesen oberhalb der Bestimmungsgrenze  
n.b. = nicht berechnet  
Max. = gemessene Maximalkonzentration  
50%-Perz. = Medianwert  
Prob.-Anz. = Anzahl der untersuchten Proben

<sup>5</sup> Eine Reihe von positiven Zytostatika-Befunden direkt in Krankenhausabwässern sowie eingehende Untersuchungen zum Abbauverhalten und zur Ökotoxizität von Zytostatika sind in einer Reihe von Publikationen beschrieben von K. Kümmerer et al., Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg i. Br.

## 2.2 Übersicht über die zu betrachtenden Stoffmengen

1978 wurden ca. 145.000 Fertigarzneimittel (rund 70.000 Humanarzneimittel aus industrieller Fertigung, davon 28.000 Homöopathika, rund 70.000 Humanarzneimittel aus der Fertigung von Krankenhäusern, Apotheken, Drogerien und Reformhäusern sowie rund 5.000 Tierarzneimittel) als im Verkehr befindlich angezeigt. Bis 1998 hat sich die Zahl der Arzneimittel auf rund 45.000 reduziert.<sup>6</sup>

Einen Hinweis auf die Anzahl der zu betrachtenden Stoffe bietet die Ausgabe 1997 der Roten Liste<sup>®</sup> 7. Sie umfaßt 9 185 Präparateeinträge (Rote Liste<sup>®</sup> 1998: 9 438) von 482 pharmazeutischen Unternehmen. Die 4 389 aufgeführten verschreibungspflichtigen und 4 368 apothekenpflichtigen Präparate, sowie 49 Betäubungsmittel und 372 sonstigen nicht apothekenpflichtigen Mittel repräsentieren etwa 95 % des Wertes der deutschen Arzneimittelproduktion. Die Arzneimittel der Roten Liste<sup>®</sup> sind sog. Fertigarzneimittel<sup>19</sup>, setzen sich aus ca. 2 900 arzneilich wirksamen Substanzen zusammen und werden in Präparateform 88 Indikations- und Wirkstoffklassen zugeordnet. 1994 entfielen auf die in Deutschland führenden 500 Präparate 56 % des Arzneimittelumsatzes, auf die 1000 führenden Präparate 73 % und auf die 2000 führenden Präparate 89 % (Erhebungen des Instituts für Medizinische Statistik, IMS). 1996 wurden in Deutschland pharmazeutische Erzeugnisse im Wert von ca. 36,4 Mrd. DM produziert; davon wurden fast 50 % exportiert.

Weiterhin muß aber auch berücksichtigt werden, daß es etwa 15 verschiedene ärztliche Fachrichtungen gibt, die spezifische Arzneimittel einsetzen.

Der Tierarzneimittelmarkt hatte 1988 ein Volumen von 360 Mio. DM; nur ca. 7 % wurde über Apotheken abgewickelt.<sup>8</sup> Die Abgabe und Herstellung der Tierarzneimittel wird hauptsächlich von Tierärzten vorgenommen.<sup>9</sup>

Angaben zu den in Verkehr gebrachten Mengen liegen nicht vor. Für Humanarzneimittel können diese aus dem jährlich erscheinenden Verordnungsreport<sup>10</sup> abgeschätzt werden. Die Daten des Instituts für Medizinische Statistik, die genauere Angaben für Humanarzneimittel enthalten, sind nicht zugänglich.

Differenzierte Daten zu den in Verkehr gebrachten Mengen von Futtermittelzusatzstoffen liegen nicht vor.

<sup>6</sup> Damit scheint die Zahl der bundesdeutschen Arzneimittel immer noch höher zu sein als in anderen Ländern. In Deutschland zählt jedoch im Gegensatz zu anderen Zulassungsbehörden nicht die Zahl der Wirkstoffe, sondern jede einzelne Dosierungsstärke (z.B. 0,5 oder 1 Milligramm) sowie jede einzelne Darreichungsform (Tablette, Zäpfchen, Ampulle) gesondert. Dadurch werden aus einem Wirkstoff ohne weiteres 20 oder mehr Arzneimittel. Außerdem umfaßt der Arzneimittelbegriff in Deutschland auch Heilwässer, Desinfektionsmittel, Stärkungsmittel und Heilbäder.

<sup>7</sup> Rote Liste<sup>®</sup> 1997, BPI / Rote Liste<sup>®</sup>-Service GmbH, Frankfurt/Main 1997; inzwischen ist die 1998er Ausgabe erschienen, die nunmehr auch über das Internet verfügbar ist (<http://www.rote-liste.de>).

<sup>8</sup> Römpp Lexikon Chemie – Version 1.4, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1998

<sup>9</sup> Gemäß § 4 Abs. 14 AMG ist „Herstellen“ von Arzneimitteln das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken und das Kennzeichnen.

<sup>10</sup> Die Veröffentlichung des **Arzneiverordnungs-Reports (AVR) 1997** (Schwabe / Paffrath, Gustav Fischer Verlag) wurde per einstweiliger Verfügung untersagt (Az. 38 C (Kart.) 120/97, Landgericht Düsseldorf, 12.09.1997, sowie Landgericht Hamburg Az. 3150567/97, 11.09.1997). Streitgegenstand ist der Begriff „umstrittene Arzneimittel“. Die klagende Firma sieht darin eine von den GKV-Spitzenverbänden gesteuerte Wettbewerbsbeeinflussung, wohingegen die Autoren für sich das Recht auf die freie Äußerung einer wissenschaftlichen Meinung geltend machen. Streitgegenstand ist damit vordergründig nicht die Richtigkeit der Umstrittenheitsbehauptung in Bezug auf die konkret genannten Arzneimittel, sondern die Frage, inwieweit der AVR eine selbständige wissenschaftliche Arbeit darstellt oder eine Auftragsarbeit der GKV-Spitzenverbände mit dem Ziel, "das Ordnungsverhalten ... umzulenken und damit die Marktanteile entsprechend zu verschieben".

Ende 1997 ist eine verfügungsbeklagte Ausgabe erschienen, in der die streitgegenständlichen Textstellen geschwärzt wurden.

In dem von den Krankenkassen angestregten Berufungsverfahren gegen den Verfügungsbeschuß des Landgerichts Düsseldorf folgte das Oberlandesgericht Düsseldorf am 09.03.1998 in einem Eilverfahren der Argumentation der Krankenkassen, wonach es sich bei dem Arzneiverordnungs-Report um eine unabhängige wissenschaftliche Arbeit handele.

Am 25.09.1998 ist das erste Urteil in einem Hauptsache-Verfahren zu dieser Streitsache vom Landgericht Düsseldorf verkündet worden. Danach dürfen die gesetzlichen Krankenkassen *nicht* an der Verbreitung des Arzneiverordnungsreports mitwirken. Einer öffentlich-rechtlichen Körperschaft, wie den gesetzlichen Krankenkassen, sei es verwehrt, an der Verbreitung von Arzneimittellisten und Substitutionsempfehlungen mitzuwirken. Offen ist derzeit noch, ob die Krankenkassen in die Berufung gehen.

Bis zu einem rechtsverbindlichen Urteil des Bundesgerichtshofs (BGH), dürften noch Jahre vergehen.

## 2.3 Rechtliche Bestimmungen in Bezug auf Wirkungen von Arzneimitteln in der Umwelt

### 2.3.1 Zur Verwendung der Begriffe „Arzneimittel“ und „Arzneistoff“

Der Arzneimittelbegriff ist im EG-Recht und im deutschen Recht in den entsprechenden Gesetzen sinngemäß ähnlich definiert, aber z.T. unterschiedlich weit gefaßt. (s. in den entsprechenden nachfolgenden Kapiteln). Nach § 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sind Arzneimittel „Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen ...“<sup>16, 18</sup> (EG, RL 65/65/EWG: „Stoffe oder Stoffzusammensetzungen ...“<sup>11</sup>).

Im hier vorgelegten Bericht sollen diese Stoffe zur Unterscheidung von Stoffen, die über andere Gesetze geregelt werden (z.B. ChemG) Arzneistoffe genannt werden. Während also das AMG das Inverkehrbringen von Arzneimitteln regelt (u.a. auch die Zulassung von Arzneimitteln), sind die in den Umweltkompartimenten gefundenen Stoffe hingegen Arzneistoffe (oder deren Metaboliten), also u.U. nur einzelne Bestandteile von Arzneimitteln.

### 2.3.2 Humanarzneimittel

#### 2.3.2.1 EG-Recht

Grundlage aller EG-Regelungen zu Arzneimitteln ist die **RL 65/65/EWG** vom 26.01.1965 (ABl. EG 022 09.02.1965 S.369), zuletzt geändert durch **93/39/EWG** vom 14.06.1993 (ABl. EG L 214 24.08.1993 S.22). Hier werden in die Definition von Arzneimitteln auch Tierarzneimittel einbezogen. Arzneimittel sind (u.a.) alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen oder tierischen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen oder tierischen Körperfunktionen angewandt zu werden<sup>11</sup>. RL 65/65/EWG in der gültigen

---

<sup>11</sup> **Richtlinie des Rates 65/65/EWG** vom 26.01.1965, zuletzt geändert / ergänzt durch **93/39/EWG** vom 14.06.1993)  
**Kapitel I / Begriffsbestimmungen und Anwendungsbereich / Artikel 1 (Auszug)**

Für die Durchführung dieser Richtlinie sind:

**1. Arzneispezialitäten**

alle Arzneimittel, die im voraus hergestellt und unter einer besonderen Bezeichnung und in einer besonderen Aufmachung in den Verkehr gebracht werden.

**2. Arzneimittel**

alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten bezeichnet werden,  
alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen oder tierischen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen oder tierischen Körperfunktionen angewandt zu werden.

---

Fassung sieht in Kap. II (*Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten*) die Angabe etwaiger potentieller Risiken vor, die das Produkt für die Umwelt darstellt.<sup>12</sup> Gemäß **Artikel 5** kann die Genehmigung versagt werden, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 4 angeführten Angaben die Arzneispezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch als „schädlich“ erweist.<sup>13</sup> Da die Umweltrisikobeschreibung Bestandteil der Angaben in Artikel 4 ist, läßt die Formulierung in Artikel 5 grundsätzlich die Interpretation zu, daß der Begriff „schädlich“ sich auf die Umwelt bezieht wie auf die Gesundheit des Menschen. Das deutsche Arzneimittelgesetz interpretiert „schädlich“ allerdings ausschließlich im Hinblick auf die „Erkenntnisse der *medizinischen Wissenschaft*“ (§ 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG und § 5 AMG, s. hierzu Kapitel 2.3.3 *Tierarzneimittel*, 2.3.3.2 *Deutsches Recht*, S. 23f und Fußnoten 43 + 44).

Das EU-Recht sieht kein von der EG-Kommission koordiniertes *Altstoff-Programm* zur Schließung der Bewertungslücke „*Umweltrelevanz*“ vor, so daß zu klären wäre, wie für die vor 1993 in Verkehr gebrachten Humanpharmaka verfahren werden soll.

Für die Risikoabschätzung im Hinblick auf die Umwelt liegt ein Entwurf für die Phase 1 eines Bewertungskonzepts der EMEA<sup>14</sup>/CPMP<sup>15</sup> vor (Draft Guideline III/5504/94, s. a. *Anhang*, S. 80ff und Kap. 2.6 *Existierende Bewertungsverfahren zu Umweltauswirkungen für Arzneimittel* und Futtermittelzusatzstoffe, S. 48ff), dessen Weiterbearbeitung allerdings derzeit ausgesetzt ist.

**Artikel 4 a Nr. 6.6 der RL 65/65/EWG** in der gültigen Fassung fordert bei den *Pharmazeutischen Angaben* die Angabe „gegebenenfalls besonderer Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Erzeugnissen oder den davon stammenden Abfallmaterialien“.

---

<sup>12</sup> **Richtlinie des Rates 65/65/EWG** vom 26.01.1965 in der Änderung durch **RL 93/39/EWG** vom 14.06.1993  
**Kapitel II / Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten / Artikel 4 Abs. 2 Nr. 6**  
(Anm.: Kap. II-V gelten nur für Humanarzneimittel)

Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen ...

6. Dosierung, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und mutmaßliche Dauer der Haltbarkeit.  
Sofern zutreffend, Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produkts, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe etwaiger potentieller Risiken, die das Produkt für die Umwelt darstellt.

<sup>13</sup> **Richtlinie des Rates 65/65/EWG** vom 26.01.1965 in der Änderung durch **RL 93/39/EWG** vom 14.06.1993  
**Kapitel II / Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten / Artikel 5**

Die Genehmigung nach Artikel 3 wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 4 angeführten Angaben und Unterlagen ergibt, entweder daß die Arzneispezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder daß ihre therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder daß die Arzneispezialität nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist. Die Genehmigung wird auch dann versagt, wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen des Artikels 4 entsprechen.

<sup>14</sup> EMEA = European Medicines Evaluation Agency, europäische Behörde zur Harmonisierung der Arzneimittelzulassung

<sup>15</sup> CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products, Arzneimittelspezialitätenausschuß für Humanpharmaka in der EU

---

### 2.3.2.2 Deutsches Recht

Das **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)**<sup>16</sup> enthält alle relevanten Vorschriften für das Inverkehrbringen sowohl von Humanarzneimitteln als auch von Tierarzneimitteln.<sup>17</sup>

Was Arzneimittel sind und was sie nicht sind, definiert § 2 AMG.<sup>18</sup>

Humanarzneimittel werden mengenmäßig fast ausschließlich als Fertigarzneimittel<sup>19</sup> gehandelt. Fertigarzneimittel dürfen nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde

<sup>16</sup> **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)** vom 24. August 1976, in Kraft getreten am 01.01.1978 (BGBl. I S. 2445, auch **Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, Zweites Arzneimittelgesetz**) in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018) auf Grund des Artikels 5 des Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes;

1998 geändert durch das **Siebente und Achte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes**, s. hierzu Kap. 2.3.2.3, S. 19 f.

#### <sup>17</sup> § 1 AMG Zweck des Gesetzes

Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel nach Maßgabe der folgenden Vorschriften zu sorgen.

#### <sup>18</sup> § 2 AMG Arzneimittelbegriff

(1) Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu verhüten, oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

(2) Als Arzneimittel gelten

1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden,
  - 1a. tierärztliche Instrumente, soweit sie zur einmaligen Anwendung bestimmt sind und aus der Kennzeichnung hervorgeht, daß sie einem Verfahren zur Verminderung der Keimzahl unterzogen worden sind,
2. Gegenstände, die ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1a zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 Nr. 2 oder 5 bezeichneten Zwecken in den tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ausgenommen tierärztliche Instrumente,
3. (aufgehoben)
4. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im menschlichen oder tierischen Körper angewendet zu werden,
  - a) die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern dienen,
  - b) Krankheitserreger oder Parasiten zu bekämpfen, ausgenommen solche, die dazu bestimmt sind, der Bekämpfung von Mikroorganismen einschließlich Viren bei Bedarfsgegenständen im Sinne des § 5 Abs. 1 Nr. 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes oder bei Medizinprodukten im Sinne des § 3 Nr. 1, 2, 6, 7 und 8 des Medizinproduktegesetzes zu dienen.

(3) Arzneimittel sind nicht

1. Lebensmittel im Sinne des § 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes
2. Tabakerzeugnisse im Sinne des § 3 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes
3. kosmetische Mittel im Sinne des § 4 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes
4. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die ausschließlich dazu bestimmt sind, äußerlich am Tier zur Reinigung oder Pflege oder zur Beeinflussung des Aussehens oder des Körpergeruchs angewendet zu werden, soweit ihnen keine Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zugesetzt sind, die vom Verkehr außerhalb der Apotheke ausgeschlossen sind,
5. (aufgehoben)
6. Futtermittel, Zusatzstoffe und Vormischungen im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 1 bis 3 des Futtermittelgesetzes,
7. Medizinprodukte und Zubehör für Medizinprodukte im Sinne des § 3 des Medizinproduktegesetzes. (*Anm. d. Berichterstatters: das sind z.B. Kontaktlinsen*)

(4) Solange ein Mittel nach diesem Gesetz als Arzneimittel zugelassen oder registriert oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung oder Registrierung freigestellt ist, gilt es als Arzneimittel. Hat die zuständige Bundesoberbehörde die Zulassung oder Registrierung eines Mittels mit der Begründung abgelehnt, daß es sich um kein Arzneimittel handelt, so gilt es nicht als Arzneimittel.

<sup>19</sup> Fertigarzneimittel sind Arzneimittel, die im voraus (*d.h. für potentielle Patienten in größeren Mengen auf Vorrat*) hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden. (**§ 4 Abs. 1 AMG**)

zugelassen sind (§ 21 AMG)<sup>20</sup>. Ausnahmen regelt ebenfalls § 21 AMG. Die für Humanarzneimittel zuständige Bundesoberbehörde ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testsera und Testantigene das Paul Ehrlich Institut (PEI) (§ 77 AMG).<sup>21</sup>

Die Zulassung erlischt nach Ablauf von fünf Jahren seit ihrer Erteilung, es sei denn, drei bis sechs Monate vor Ablauf der Frist wird ein Antrag auf Verlängerung gestellt (§ 31 Abs. 1 Nr. 3. AMG). Der Antrag auf Verlängerung ist durch einen Bericht zu ergänzen, der Angaben darüber enthält, ob und in welchem Umfang sich Beurteilungsmerkmale für das Arzneimittel innerhalb der letzten fünf Jahre geändert haben (§ 31 Abs. 2 AMG).<sup>22</sup>

Die dem Antrag auf Zulassung beizufügenden Angaben sind für Humanarzneimittel in § 22 AMG angeführt<sup>23</sup> und in den „**Arzneimittelprüfrichtlinien**“ vom 05. Mai 1995 (BAnz. Nr. 96a vom 20.05.1995) im Status einer „Allgemeinen Verwaltungsvorschrift“ konkretisiert.

#### <sup>20</sup> § 21 AMG Zulassungspflicht (Auszüge)

- (1) Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind [*Anfügung seit 25.02.1998, 7. Ges. z. Änd. d. AMG (s. Kap. 2.3.2.3, S. 19):*] oder wenn für sie die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder der Rat der Europäischen Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. EG EG Nr. L214 S. 1) erteilt hat [*Anfügung Ende*]. Das gilt auch für Arzneimittel, die keine Fertigarzneimittel sind und zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, sofern sie nicht an pharmazeutische Unternehmer abgegeben werden sollen, die eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln besitzen.
- (2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die
  1. zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind und auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in Chargengrößen bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe in Apotheken bestimmt sind,
  2. zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind,
  3. Fütterungsarzneimittel sind, für die eine Zulassung nach § 25 erteilt ist,
  4. für Einzeltiere oder Tiere eines bestimmten Bestandes in Apotheken oder tierärztlichen Hausapotheken hergestellt werden oder
  5. zur klinischen Prüfung bei Tieren oder zur Rückstandsprüfung bestimmt sind.

<sup>21</sup> Das BfArM und das BGA als Vorläufer haben seit 1. Januar 1978 bis Januar 1998 ca. 21.000 Humanarzneimittel zugelassen (einschließlich Arzneimittel mit europäischer Zulassung) und rund 1.500 homöopathische Arzneimittel registriert. Vom PEI wurden im gleichen Zeitraum etwa 5.000 Arzneimittel zugelassen. (*BPI 1998*)

<sup>22</sup> Mit dem Verfahren der sogenannten Nachzulassung müssen auch die Arzneimittel, die vor dem Inkrafttreten des **Zweiten Arzneimittelgesetzes** am 01.01.1978 (s. Fußnote 16) auf dem Markt waren, die Anforderungen der Arzneimittelrichtlinien der EU erfüllen, d.h. sie brauchen eine Zulassung. Durch die Vielzahl der Nachzulassungsanträge entstand ein erheblicher Zulassungsstau. Deshalb regelte das **Fünfte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes** vom 09.08.1994 (BGBl. I S.2071) unter anderem die Nachzulassung neu: Arzneimittelherstellern, die bis Ende 1999 auf eine Nachzulassung verzichteten, wird eine Übergangsfrist bis Ende des Jahres 2004 eingeräumt, in der sie die betroffenen Medikamente weiterhin produzieren und verkaufen können, falls dem keine Sicherheitsbedenken entgegenstehen (§ 105 AMG).

Das BfArM hat bis März 1998 ca. 1.100 Nachzulassungen erteilt; bei ca. 16.600 Präparaten ist das Nachzulassungsverfahren noch nicht abgeschlossen (*BPI 1998*).

#### <sup>23</sup> § 22 AMG Zulassungsunterlagen (nur Abs. 1 und 2)

- (1) Dem Antrag auf Zulassung müssen vom Antragsteller folgende Angaben in deutscher Sprache beigefügt werden:
  1. der Name oder die Firma und die Anschrift des Antragstellers und des Herstellers
  2. die Bezeichnung des Arzneimittels
  3. die Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge
  4. die Darreichungsform
  5. die Wirkungen
  6. die Anwendungsgebiete
  7. die Gegenanzeigen
  8. die Nebenwirkungen
  9. die Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
  10. die Dosierung
  11. kurzgefaßte Angaben über die Herstellung des Arzneimittels
  12. die Art der Anwendung und bei Arzneimitteln, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung
  13. die Packungsgrößen
  14. die Art der Haltbarmachung, die Dauer der Haltbarkeit, die Art der Aufbewahrung, die Ergebnisse von Haltbarkeitsversuchen
  15. die Methoden zur Kontrolle der Qualität (Kontrollmethoden)
- (2) Es sind ferner vorzulegen:
  1. die Ergebnisse physikalischer, chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Versuche und die zu ihrer Ermittlung angewandten Methoden (analytische Prüfung)

Hinsichtlich umweltrelevanter Eigenschaften von Arzneimitteln schrieb das AMG bisher lediglich die Angabe „soweit erforderlich,“ von „besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel“ in der *Fachinformation*<sup>24</sup> (§ 11 a Nr. 16 a. AMG) bzw. im Rahmen der *Kennzeichnung* auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen (§ 10 Abs. 1 Nr. 13) vor.

Arzneimittel, die einem Zulassungs- oder Registrierungsverfahren nach dem Arzneimittelgesetz oder nach dem Tierseuchengesetz unterliegen, sowie sonstige Arzneimittel, soweit sie nach § 21 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes einer Zulassung nicht bedürfen oder in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung abgegeben werden<sup>25</sup>, unterliegen gemäß § 2 Abs. 1 ChemG<sup>26, 27</sup> nicht den Anmeldevorschriften §§ 4 - 9a<sup>28</sup> des Chemikaliengesetzes und somit nicht den Vorschriften über Datenanforderungen zu umweltrelevanten Stoffeigenschaften; ebenso nicht Stoffe und Zubereitungen, die ausschließlich zur Herstellung von zulassungs- oder registrierpflichtigen Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz oder Tierseuchengesetz bestimmt sind (§ 2 Abs. 3 ChemG)<sup>26</sup>.

Nicht verwendete Arzneimittel (außer Zytostatika) können im Einklang mit dem EG-Recht als Hausmüll entsorgt werden (näheres s. Kap. 2.3.6 Abfallrecht, S. 33ff.).

> Fortsetzung von vorheriger Seite <

2. die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche (pharmakologisch-toxikologische Prüfung)
  3. die Ergebnisse der klinischen oder sonstigen ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Erprobung (klinische Prüfung)
- Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, daß aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Prüfungen hervorgehen. Anfügung seit 25.02.1998, 7. Ges. z. Änd. d. AMG (s. Kap. 2.3.2.3, S. 19): Dem Antrag sind alle für die Bewertung des Arzneimittels zweckdienlichen Angaben und Unterlagen, ob günstig oder ungünstig, beizufügen. Dies gilt auch für unvollständige oder abgebrochene toxikologische oder pharmakologische Versuche oder klinische Prüfungen zu dem Arzneimittel.

<sup>24</sup> Die Fachinformation ist eine „Gebrauchsinformation für Fachkreise“, die der Hersteller eines Arzneimittels / pharmazeutische Unternehmer auf Anforderung Ärzten, Zahnärzten, Tierärzten, Apothekern und Personen, die die Heilkunde oder Zahnheilkunde berufsmäßig ausüben, zur Verfügung stellen muß (§ 11 a Abs. 1 AMG).

<sup>25</sup> Gemeint sind Rezepturen, die für konkrete Patienten gezielt hergestellt werden, wobei unter bestimmten Bedingungen auch begrenzte Vorräte hergestellt werden dürfen; „100er-Regel“ (§ 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG, s. Fußnote 20).

<sup>26</sup> **Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (ChemG)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Juli 1994 (BGBl. I S. 1703), zuletzt geändert am 14. Mai 1998 durch Artikel 2 des Ersten Gesetzes zur Änderung des Pflanzenschutzgesetzes (BGBl. I S. 950).

## <sup>27</sup> § 2 ChemG Anwendungsbereich

- (1) Die Vorschriften des Zweiten und Dritten Abschnitts, die §§ 16, 16a, 16b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, die §§ 16e, 17 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe a und b und § 23 Abs. 2 gelten nicht für
  1. Tabakerzeugnisse und kosmetische Mittel im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes,
  2. Arzneimittel, die einem Zulassungs- oder Registrierungsverfahren nach dem Arzneimittelgesetz oder nach dem Tierseuchengesetz unterliegen, sowie sonstige Arzneimittel, soweit sie nach § 21 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes einer Zulassung nicht bedürfen oder in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung abgegeben werden,
  - 2a. Medizinprodukte im Sinne des § 3 Nr. 1, 2, 6, 7 und 8 des Medizinproduktegesetzes,
  3. Abfälle zur Beseitigung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 2 Halbsatz 2 des Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetzes,
  4. radioaktive Abfälle im Sinne des Atomgesetzes,
  5. Abwasser im Sinne des Abwasserabgabengesetzes, soweit es in Gewässer oder Abwasseranlagen eingeleitet wird.
- (2) Die Vorschriften des Zweiten bis Vierten Abschnitts, § 17 Abs. 1 Nr. 2 Buchstaben a und b und § 23 Abs. 2 gelten nicht für Lebensmittel im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes und für Futtermittel und Zusatzstoffe im Sinne des Futtermittelgesetzes. Die Vorschriften des Dritten Abschnitts und § 16b Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 und § 16e gelten jedoch für
  1. Lebensmittel, die nicht zur Abgabe an den Verbraucher im Sinne des § 6 Abs. 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes bestimmt sind,
  2. Futtermittel, die dazu bestimmt sind, in zubereitetem, bearbeitetem oder verarbeitetem Zustand verfüttert zu werden, sowie für Zusatzstoffe im Sinne des Futtermittelgesetzes.
- (3) Die Vorschriften des Zweiten Abschnitts und die §§ 16, 16a, 16c, 16d und 23 Abs. 2 gelten nicht für Stoffe und Zubereitungen,
  1. die ausschließlich dazu bestimmt sind, als Wirkstoff in zulassungs- und registrierungspflichtigen Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz oder nach dem Tierseuchengesetz oder als Wirkstoffe in Medizinprodukten gemäß § 3 Nr. 2 und Nr. 7 in Verbindung mit Nr. 2 des Medizinproduktegesetzes verwendet zu werden oder
  2. soweit sie einem Zulassungsverfahren nach dem Pflanzenschutzgesetz unterliegen oder die ausschließlich dazu bestimmt sind, als Wirkstoff im Sinne des Pflanzenschutzgesetzes nach dessen § 31d Abs. 1 in den Verkehr gebracht zu werden.

<sup>28</sup> Zu den Prüfanforderungen nach ChemG siehe Kap. 2.5 *Existierende Bewertungsverfahren zu Umweltauswirkungen* im Stoffbereich, S. 42ff und *Synopsen im Anhang, S. 80ff*

### 2.3.2.3 Aktuelle Entwicklungen im Arzneimittelgesetz

Das Arzneimittelgesetz wurde in jüngster Zeit umfangreichen Änderungen unterworfen, die sich im **Siebten und Achten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes** niedergeschlagen haben. Grund dafür waren insbesondere Neuregelungen im EG-Recht, die in nationales Recht umgesetzt werden mußten. In diesem Zusammenhang ergaben sich auch Verbesserungen für den Umweltschutz:

#### Siebtes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

Im Hinblick auf die Berücksichtigung der Umweltverträglichkeit im Rahmen der Zulassung wird im **7. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes** vom 25. Februar 1998 (BGBl. Teil I Nr. 11 vom 03. März 1998, S. 374) die bisher nur für Tierarzneimittel gültige Formulierung aus **§ 23 Abs. 3a AMG**<sup>29</sup> sinngemäß in **§ 22** eingestellt (**§ 22 Abs. 3c AMG**<sup>30</sup>), so daß sie gleichermaßen für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel Gültigkeit besitzt (§ 23 Abs. 3a AMG wird damit obsolet). Damit wird bei der Neuzulassung von Humanarzneimitteln – wie bisher bei Tierarzneimitteln – eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften erforderlich. Ausführungsbestimmungen für diese Prüfung liegen für Humanarzneimittel noch nicht vor.

Für den Stellenwert des Umweltschutzes als Zulassungskriterium gilt nunmehr das gleiche wie bisher schon bei der Zulassung von Tierarzneimitteln (s. Kap. 2.3.3.2, S. 23f.): Der Antragsteller muß gemäß § 23 Abs. 3c AMG zwar Angaben zur Verminderung von festgestellten Umweltgefahren machen. Eine Versagung der Zulassung *aus Gründen des Umweltschutzes* kann über § 25 AMG jedoch nicht begründet werden. Versagungsgründe bestehen prinzipiell nur nach § 25 AMG Abs. 2 Nr. 1 (*vorgelegte Unterlagen unvollständig*), § 25 AMG Abs. 2 Nr. 2 (*nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht ausreichend geprüft*) oder § 25 AMG Abs. 2 Nr. 5.<sup>31</sup>

#### Achtes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

In dem kürzlich vom Bundestag mit Zustimmung des Bundesrates beschlossenen **8. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes** vom 07. September 1998 (BGBl. Teil I Nr. 61 vom 10. September 1998, S. 2649) ist dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in einigen den Umweltschutz betreffenden Bereichen Beteiligung eingeräumt worden. Soweit es die Thematik des vorliegenden Berichts betrifft, sind die wesentlichsten Änderungen folgende:

##### 1. §§ 10, 11 und 11a:

Auf den Arzneimittelverpackungen, auf den Packungsbeilagen und in den Fachinformationen sind nunmehr auch Warnhinweise in bezug auf mögliche Gefahren für die Umwelt bei der Verwendung des Arzneimittels anzugeben.<sup>32</sup>

<sup>29</sup> näheres hierzu siehe Kap. 2.3.3.2 *Tierarzneimittel*, *Deutsches Recht*, S. 23f; Textzitat **§ 23 Abs. 3a AMG** siehe Fußnote 42

<sup>30</sup> **§ 22 Zulassungsunterlagen Abs. 3c AMG (7. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 25.02.1998)**

Erfordert die Aufbewahrung des Arzneimittels oder seine Anwendung oder die Beseitigung seiner Abfälle besondere Vorsichts- oder Sicherheitsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt oder die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen zu vermeiden, so ist dies ebenfalls anzugeben. Angaben zur Verminderung dieser Gefahren sind beizufügen und zu begründen.

<sup>31</sup> **§ 25 AMG**, der die *Entscheidung über die Zulassung* regelt und in Abs. 2 die Versagungsgründe detailliert auflistet, kennt "Umweltschädlichkeit" als Versagungsgrund nicht, so daß die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Humanarzneimittel zwar im AMG verankert ist, formalrechtlich anscheinend aber kein gleichberechtigtes Zulassungskriterium darstellt. Gleichermäßen stellt sich die Situation im Hinblick auf ein „Verbot bedenklicher Arzneimittel“ dar (§ 5 AMG). *Siehe hierzu auch Kap. 2.3.3.2, Seite 23 und Fußnoten 43, 44, Seite 24.*

<sup>32</sup> Bisher gab es lediglich eine Vorschrift, auf mögliche Gefahren bei der Entsorgung des Arzneimittels hinzuweisen (s. S. 18).

**2. § 12:**

Rechtsverordnungen hinsichtlich näherer Regelungen für die Kennzeichnung, die Packungsbeilage und die Packungsgrößen bedürfen in Fällen, in denen es sich um umweltrelevante Maßnahmen handelt, des Einvernehmens des BMU.

**3. § 26:**

Der Erlaß von Prüfrichtlinien erfolgt künftig, soweit Prüfungen zur Ökotoxizität betroffen sind, im Einvernehmen mit dem BMU. Die bisher geltende Einvernehmensregelung, die sich lediglich auf radioaktive Arzneimittel und solche Arzneimittel bezieht, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet werden, wird insoweit erweitert.

**4. § 28:**

Bei der Erteilung von Auflagen zum Schutz der Umwelt entscheidet die zuständige Behörde im Einvernehmen mit dem UBA. In der Begründung dazu wird ausgeführt, daß das Einvernehmen des UBA in jedem Fall zu erfolgen hat, also auch dann, wenn die zuständige Behörde nicht zu der Entscheidung kommt, daß eine Auflage zu erteilen ist.

---

## 2.3.3 Tierarzneimittel

### 2.3.3.1 EG-Recht

Tierarzneimittel werden zwar wie Humanarzneimittel über die RL 65/65/EWG (zuletzt geändert durch RL 93/39/EWG) definiert<sup>11</sup>, die Zulassung und das Inverkehrbringen von Tierarzneimitteln wird jedoch über eigene Richtlinien geregelt:

- **RL 81/851/EWG**<sup>33</sup>, zuletzt geändert durch **RL 90/676/EWG** (ABl. EG L 373 31.12.1990 S.15) sowie **RL 93/40/EWG**<sup>35</sup> (ABl. EG L 214 24.08.1993 S.31) und
- **RL 81/852/EWG**<sup>34</sup>, zuletzt geändert durch **RL 92/18/EWG** (ABl. EG L 097 10.04.1992 S.1) sowie **RL 93/40/EWG**<sup>35</sup> (ABl. EG L 214 24.08.1993 S.31).

Mit diesen Richtlinien wurde die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Tierarzneimittel im EG-Recht grundsätzlich festgelegt.

RL 81/851/EWG (geändert durch RL 90/676/EWG) schreibt die Verschreibungspflicht für Tierarzneimittel vor, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung unnötiger Risiken für die Umwelt zu beachten sind (Artikel 4 Abs. 3)<sup>36</sup>. Weiterhin müssen im Genehmigungsantrag für das Inverkehrbringen gegebenenfalls die Gründe angegeben werden für Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des Erzeugnisses, seiner Verabreichung an Tiere und der Beseitigung der Abfälle, zusammen mit der Angabe der Risiken für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen, die von dem Produkt ausgehen können (Artikel 5 Abs. 2 Nr. 7.)<sup>37</sup>.

RL 81/852/EWG (geändert durch RL 92/18/EWG) konkretisiert die Angaben zur Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften anhand eines Anforderungskataloges, der eine mehrphasige Ökotoxizitätsprüfung vorschreibt. Artikel 11 Nr. 1 der RL 81/851/EWG nennt als Genehmigungs-Versagungsgrund, „daß das Tierarzneimittel unter den im Genehmigungsantrag angegebenen Verwendungsbedingungen schädlich ist“. Da die Ökotoxizitätsprüfung fester Bestandteil des Genehmigungsverfahrens ist, läßt dies den Schluß zu, daß der Begriff „schädlich“ sich gleichermaßen auf die Umwelt bezieht wie auf die Gesundheit des behandelten Tieres und des Menschen, der das Fleisch des behandelten Tieres verzehrt oder das Arzneimittel verabreicht.

<sup>33</sup> Richtlinie **81/851/EWG** des Rates vom 28. September 1981 (ABl. EG L 317 06.11.1981 S.1) regelt die Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel.

<sup>34</sup> Richtlinie **81/852/EWG** des Rates vom 28. September 1981 (ABl. EG L 317 06.11.1981 S.16) regelt die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln.

<sup>35</sup> Richtlinie **RL 93/40/EWG** des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. EG L 214 24.08.1993 S.31) zur Änderung sowohl der Richtlinie 81/851/EWG als auch der Richtlinie 81/852/EWG dient der Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel im Hinblick auf die schrittweise Vollendung des Binnenmarktes bis zum 31. Dezember 1992. Wesentlicher Regelungsgegenstand ist die Gegenseitige Anerkennung der Zulassung von Tierarzneimitteln.

<sup>36</sup> **RL 81/851/EWG in der Änderung durch 90/676/EWG vom 13.12.1990, Artikel 4 Abs. 3 (Auszug)**

... Unbeschadet strengerer gemeinschaftlicher oder einzelstaatlicher Vorschriften für die Abgabe von Tierarzneimitteln und zum Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier sind folgende Tierarzneimittel nur gegen Verschreibung erhältlich: ...

- b) Erzeugnisse, bei denen der Tierarzt besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten muß zur Vermeidung unnötiger Risiken für
- die Zieltierart,
  - die Person, die dem Tier die Erzeugnisse verabreicht,
  - den Verbraucher von Nahrungsmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, sowie
  - die Umwelt;

<sup>37</sup> **RL 81/851/EWG in der Änderung durch 90/676/EWG vom 13.12.1990, Artikel 5 (Auszug)**

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 4 ist von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu beantragen.

Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen: ...

7. gegebenenfalls die Gründe für Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des Erzeugnisses, seiner Verabreichung an Tiere und der Beseitigung der Abfälle, zusammen mit der Angabe der Risiken für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen, die von dem Produkt ausgehen können;

In Richtlinie **93/40/EWG** vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 81/851/EWG und 81/852/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel, die sich in den Artikeln 8 und 8 a mit der „**Gegenseitigen Anerkennung**“ von Zulassungen für Tierarzneimittel befaßt<sup>35</sup>, wird bereits in den Erwägungsgründen ausgeführt, daß die „Gegenseitige Anerkennung“ verweigert werden kann, wenn das betreffende Tierarzneimittel ein Risiko für die Umwelt darstellen könnte<sup>38</sup>. Nach Artikel 8 und Artikel 8 a ist „Gefahr für die Umwelt“ ein zulässiger Grund, die „Gegenseitige Anerkennung“ zu verweigern.<sup>39</sup>

Seit Januar 1997 liegt eine auf Expertenebene abgestimmte Leitlinie zur Durchführung der Prüfung der Umweltverträglichkeit von Tierarzneimitteln mit Inkrafttreten ab 01.01.1998 vor (EMEA/CVMP<sup>40</sup>-055/96, *Note for Guidance: **Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products***). Sie beschreibt die Prüfung selbst, nennt allerdings keine Konsequenzen oder Maßnahmen, die einzuleiten wären, wenn nach Durchlaufen aller Testphasen ein Umweltrisiko festgestellt wird. Für Immunologische Tiermedizinprodukte liegt die (weniger ausführliche) Leitlinie EMEA/CVMP-074/95 *Note for Guidance: **Environmental Risk Assessment for Immunological Veterinary Medicinal Products***, gültig seit 01.02.1997, vor.

Das EU-Recht sieht allerdings kein von der EG-Kommission koordiniertes *Altstoff-Programm* zur Schließung der Bewertungslücke „*Umweltrelevanz*“ vor, so daß zu klären wäre, wie für die vor 1992 (bzw. vor den jeweiligen Umsetzungsterminen in den Mitgliedstaaten) in Verkehr gebrachten Veterinärpharmaka verfahren werden soll.

---

<sup>38</sup> **RL 93/40/EWG** vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinie **81/851/EWG und 81/852/EWG** zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel, **Erwägungsgründe 3. Abs.**

Mit Ausnahme der Tierarzneimittel, die dem zentralisierten Gemeinschafts-Genehmigungsverfahren unterliegen ..., sollte eine Genehmigung für ein Tierarzneimittel in einem Mitgliedstaat im Prinzip von den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, sofern keine schwerwiegenden Gründe die Annahme rechtfertigen, daß die Genehmigung des betreffenden Tierarzneimittels ein Risiko für die menschliche oder tierische Gesundheit oder die Umwelt darstellen könnte. ...

<sup>39</sup> **RL 93/40/EWG** vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinie **81/851/EWG und 81/852/EWG** zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel, **Artikel 8 (2) 3. Abs., gleichlautend Artikel 8 a 2. Abs.**

Innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts erkennt der betreffende Mitgliedstaat entweder die Entscheidung des anderen Mitgliedstaats und die von ihm genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels an oder er wendet - sofern er der Auffassung ist, daß Anlaß zu der Annahme besteht, daß die Genehmigung des Tierarzneimittels eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch, Tier oder für die Umwelt (\*) darstellt - die in den Artikeln 18 bis 22 dieser Richtlinie (= *Streitfall / Gemeinschaftsentscheidung*) festgelegten Verfahren an.

(\*) Der Ausdruck 'Gefahr für die Gesundheit von Mensch, Tier oder für die Umwelt' bezieht sich auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Arzneimittels.

<sup>40</sup> CVMP = Committee for Veterinary Medicinal Products, für Veterinärpharmaka zuständiges Komitee in der EU

---

### 2.3.3.2 Deutsches Recht

Das „**Gesetz über den Verkehr mit Arzneimittel (Arzneimittelgesetz)**“ enthält alle relevanten Vorschriften für das Inverkehrbringen sowohl von Humanarzneimitteln als auch von Tierarzneimitteln.<sup>16, 17</sup>

Was Arzneimittel sind und was sie nicht, sind definiert § 2 AMG<sup>18</sup>.

Tierarzneimittel dürfen nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind (§ 21 AMG<sup>20</sup>).

Gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 4 bedarf es einer Zulassung für Arzneimittel nicht, die für Einzeltiere oder Tiere eines bestimmten Bestandes in Apotheken oder tierärztlichen Hausapotheken hergestellt werden, wobei die Regelungen nach § 56 a (Verschreibung, Abgabe und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte) zu befolgen sind.

Die für Tierarzneimittel zuständige Bundesoberbehörde ist das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) bzw. für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testsera und Testantigene das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (§ 77 AMG).

Die Zulassung erlischt nach Ablauf von fünf Jahren seit ihrer Erteilung, es sei denn, drei bis sechs Monate vor Ablauf der Frist wird ein Antrag auf Verlängerung gestellt (§ 31 Abs. 1 Nr. 3. AMG). Der Antrag auf Verlängerung ist durch einen Bericht zu ergänzen, der Angaben darüber enthält, ob und in welchem Umfang sich Beurteilungsmerkmale für das Arzneimittel innerhalb der letzten fünf Jahre geändert haben (§ 31 Abs. 2 AMG).

Arzneimittel, die einem Zulassungs- oder Registrierverfahren nach dem Arzneimittelgesetz oder nach dem Tierseuchengesetz unterliegen, sowie sonstige Arzneimittel, soweit sie nach § 21 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes einer Zulassung nicht bedürfen oder in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung abgegeben werden, unterliegen nicht den Anmeldevorschriften<sup>41</sup> nach §§ 4 - 9a des Chemikaliengesetzes (§ 2 Abs. 1 ChemG)<sup>26</sup> und somit nicht den Vorschriften über Datenanforderungen zu umweltrelevanten Stoffeigenschaften; ebenso nicht Stoffe und Zubereitungen, die ausschließlich zur Herstellung von zulassungs- oder registrierpflichtigen Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz oder Tierseuchengesetz bestimmt sind (§ 2 Abs. 3 ChemG)<sup>26</sup>.

Die Umsetzung der EG-Umweltbestimmungen in deutsches Recht erfolgte mit § 23 AMG<sup>42</sup> (*Besondere Unterlagen bei Arzneimitteln für Tiere*; d.h. zusätzlich zu den sowohl für Humanarzneimittel als auch Tierarzneimittel erforderlichen Angaben gem. § 22 AMG; s. Kap. 2.3.2 Humanarzneimittel, 2.3.2.2 Deutsches Recht, S. 16ff) und der **Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Tierarzneimittelprüfrichtlinien** vom 30.03.1995 (BAnz. S.4241). Damit wurde im deutschen Arzneimittelrecht die Prüfung auf umweltrelevante Eigenschaften im Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel im Grundsatz eingeführt - zunächst jedoch nicht für Humanarzneimittel.

„Erfordert die Aufbewahrung des Arzneimittels oder seine Verabreichung an Tiere oder die Beseitigung seiner Abfälle besondere Vorsichts- oder Sicherheitsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt oder die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen zu vermeiden, so ist dies (in den Zulassungsunterlagen für Tierarzneimittel) anzugeben. Angaben zur Verminderung dieser Gefahren sind beizufügen und zu begründen“ (§ 23 Abs. 3a AMG)<sup>42</sup>. Gemäß §1 der zitierten Allgemeinen Verwaltungsvorschrift haben die zuständigen Bundesoberbehörden bei der Zulassung von „Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind“ (gem. § 77 Abs. 3 AMG hier BgVV), „diejenigen Anforderungen an den Nachweis erfolgter Prüfung zu

<sup>41</sup> Zu den Prüfanforderungen nach ChemG siehe Kap. 2.5 *Existierende Bewertungsverfahren zu Umweltauswirkungen* im Stoffbereich, S. 42ff und *Synopsen im Anhang*, S. 80ff

<sup>42</sup> § 23 Abs. 3a AMG

Erfordert die Aufbewahrung des Arzneimittels oder seine Verabreichung an Tiere oder die Beseitigung seiner Abfälle besondere Vorsichts- oder Sicherheitsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt oder die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen zu vermeiden, so ist dies ebenfalls anzugeben. Angaben zur Verminderung dieser Gefahren sind beizufügen und zu begründen.

*Anmerkung:* Mit Inkrafttreten des 7. Änderungsgesetzes zum Arzneimittelgesetz am 25. Februar 1998 wurde § 23 Abs. 3a AMG sinngemäß in § 22 AMG (§ 22 Abs. 3c AMG) eingestellt und entfällt somit (s. Kap. 2.3.2.3, Seite 19).

stellen, die gewährleisten, daß der Anhang zu der RL 92/18/EWG ... - Tierarzneimittelprüfrichtlinien - ... eingehalten wird“.

§ 25 AMG, der die *Entscheidung über die Zulassung* gleichermaßen für Human- und Tierarzneimittel regelt und in Abs. 2 die Versagungsgründe detailliert auflistet, kennt „Umweltschädlichkeit“<sup>43</sup> als Versagungsgrund allerdings nicht, so daß die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Tierarzneimittel zwar im AMG verankert ist, formalrechtlich anscheinend aber kein gleichberechtigtes Zulassungskriterium darstellt. Gleichermaßen stellt sich die Situation im Hinblick auf ein „Verbot bedenklicher Arzneimittel“ dar (§ 5 AMG<sup>44</sup>).

Das BgVV prüft seit 1995 im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Tierarzneimittel die Umweltverträglichkeit gemäß EG-Tierarzneimittelprüfrichtlinien und CVMP-Konzept. Der Antragsteller muß gemäß § 23 Abs. 3a AMG Angaben zur Verminderung von festgestellten Umweltgefahren machen. Eine Versagung der Zulassung *aus Gründen des Umweltschutzes* kann über § 25 AMG jedoch nicht begründet werden. Versagungsgründe bestehen prinzipiell nur nach § 25 AMG Abs. 2 Nr. 1 (*vorgelegte Unterlagen unvollständig*), § 25 AMG Abs. 2 Nr. 2 (*nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht ausreichend geprüft*) oder § 25 AMG Abs. 2 Nr. 5<sup>43</sup>.

Ein Programm zur Abarbeitung der Bewertung von Altstoffen ist derzeit nicht vorgesehen. Alte Stoffe, für die ein Zulassungsantrag gestellt wird, unterliegen jedoch den Anforderungen der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften.

Zusätzliche Anmerkung:

Es gibt einen eigenen Zulassungstatbestand für bestimmte Tierarzneimittel nach dem Tierseuchengesetz (§17 c Abs. 1 TierSG). Demnach bedürfen Sera, Impfstoffe und Antigene, die unter Verwendung von Krankheitserregern oder auf biotechnischem Wege hergestellt werden und zur Verhütung, Erkennung und Heilung von Tierseuchen bestimmt sind, einer Zulassung. Alle Sera, Impfstoffe und Antigene, die die genannten Voraussetzungen erfüllen, unterfallen der Zulassung nach dem TierSG und nicht dem AMG. Als speziellere Regelung geht für diese Fälle das TierSG vor. Das Zulassungsverfahren nach §17 c TierSG ist nur in den Grundzügen geregelt. Näheres über die Zulassung soll gem. § 17 c Abs. 2 TierSG eine Rechtsvorschrift regeln, die jedoch bisher noch nicht erlassen wurde. Die Frage, ob und durch wen eine Umweltprüfung bei der Zulassung durchzuführen ist, ist daher offen. Generell sieht jedoch das TierSG eine ökologische Prüfung nicht vor. Ob es sich bei diesen Produkten um relevante Mengen handelt, ist nicht bekannt. Die Arbeitsgruppe hat dieses Thema zunächst nicht bearbeitet.

---

<sup>43</sup> § 25 AMG kennt zwar den Versagungsgrund „schädliche Wirkungen“, bezieht ihn aber ausschließlich auf die „Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft“ (vergleiche Artikel 5, RL 65/65/EWG, s. Fußnote 13, bzw. Artikel 11 RL 81/851/EWG, s. Kap. 2.3.3.1 EG-Recht):

**§ 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG**

Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn ...

5. bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, daß es bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

<sup>44</sup> **§ 5 Verbot bedenklicher Arzneimittel AMG**

(1) Es ist verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen.

(2) Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, daß sie bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

---

## 2.3.4 Pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe

### 2.3.4.1 Zur Verwendung des Begriffs „pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe“

Zusatzstoffe gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 2 Futtermittelgesetz sind:

- „Stoffe, die dazu bestimmt sind, Futtermitteln zur Beeinflussung ihrer Beschaffenheit oder zur Erzielung bestimmter Eigenschaften oder Wirkungen, insbesondere zur Beeinflussung von Aussehen, Geruch, Geschmack, Konsistenz oder Haltbarkeit, zu sonstigen technologischen Zwecken oder aus ernährungsphysiologischen oder diätetischen Gründen, zugesetzt zu werden“;
- „ferner Stoffe, die durch Rechtsverordnung nach § 4 Abs. 1 Nr. 3 Buchstabe b als Zusatzstoffe zugelassen sind“, d.h. „Stoffe, die zur Verhütung bestimmter, verbreitet auftretender Krankheiten von Tieren bestimmt sind“ (i.w. Mittel zur Verhütung von Histomoniasis und Kokzidiose).

Der Begriff „*pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe*“ ist nicht über nationales oder EG-Recht definiert. Die betreffenden nationalen Gesetze bzw. EG-Richtlinien gelten zunächst für sämtliche Zusatzstoffe für Futtermittel. Das EG-Recht verwendet allerdings bei der Kategorisierung von Futtermittelzusatzstoffen die Begriffe „Antibiotika“, „Kokzidiostatika und andere Arzneimittel“ sowie „Wachstumsförderer“ (entspricht dem Begriff „Leistungsförderer“ im deutschen Futtermittelrecht), für die z.T. besondere Zulassungsvoraussetzungen gelten. Bei allen diesen Stoffen handelt es sich im engen oder weiteren Sinn um *Antibiotika*<sup>45</sup>, die z.T. gleich oder ähnlich auch in der Tier- oder Humanmedizin angewendet werden oder wurden.

*Für die Aufgabenstellung des vorliegenden Berichts sind „pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe“ als Oberbegriff für solche Zusatzstoffe zu Futtermitteln aufzufassen, die entsprechend den EG-Richtlinien unter den Kategorien „Antibiotika“, „Kokzidiostatika und andere Arzneimittel“ sowie „Wachstumsförderer“ (bzw. „Leistungsförderer“ gem. Futtermittelgesetz/Futtermittelverordnung) subsumiert werden können.*<sup>46</sup>

Futtermittelzusatzstoffe unterliegen unabhängig von ihren Wirkmechanismen in der EU und in Deutschland nicht der Arzneimittelgesetzgebung - obwohl die Arzneimitteldefinition in Artikel 1 Nr. 2 RL 65/65/EWG vom

<sup>45</sup> Zu einer anderen Gruppe von Leistungsförderern gehören bestimmte *Hormone*. Deren Einsatz ist in der EU seit 1988 verboten; 1889 folgte ein Importverbot für Fleisch und Fleischprodukte von Tieren, die mit diesen Hormonen behandelt wurden.

In den USA sind sechs spezifische Hormone in der Rindermast zugelassen, die von 95 % der Rindermäster eingesetzt werden. Der geldwerte Vorteil pro Rind beläuft sich auf 150 bis 450 DM. Das US-Landwirtschaftsministerium gibt die entgangenen Erlöse aus dem EU-Importverbot mit jährlich 100 Millionen US-Dollar an. Die USA und Canada haben ihrerseits mit Strafzöllen in gleicher Höhe für Agrarprodukte wie Teigwaren und Zitrusfrüchte aus der EU reagiert.

Das von den USA (WT/DS26) und Canada (WT/DS48) angerufene Schiedsgericht der Welthandelsorganisation (WTO) hat am 18.08.1997 das EU-Importverbot als unzulässiges Handelshemmnis eingestuft.

Im Berufungsverfahren ist die EU am 13.02.1998 erneut unterlegen und muß binnen 15 Monaten (d.h. bis zum 13.05.1999) ihre Rechtsvorschriften den WTO-Regeln anpassen.

Der Berufungsausschuß der WTO hat sich der Auffassung des Schiedsgerichts angeschlossen, daß das Verbot der Verwendung von Hormonen in der Gemeinschaft nicht durch eine ausreichend spezifische Risikobewertung untermauert war, insbesondere bezüglich der karzinogenen und genotoxischen Wirkungen von Hormonrückständen im Fleisch behandelter Tiere. Andererseits - dies wird seitens der EU als Erfolg gewertet - hat der Berufungsausschuß bestätigt, daß die Gemeinschaft das Recht hat, für den Gesundheitsschutz der Verbraucher Anforderungen zugrunde zu legen, die über die aus den einschlägigen internationalen Normen abzuleitenden Auflagen hinausgehen, vorausgesetzt sie stützen sich auf eine entsprechende Risikobewertung.

Nach Auffassung der WTO stehen der EU im Rahmen der WTO-Regeln drei Möglichkeiten offen, die Auflagen aus dem Berufungsverfahren zu erfüllen: 1. Aufhebung des Importverbots, 2. Aufrechterhaltung des Importverbots und Verhandlung über Ausgleichsmaßnahmen mit den USA und Canada sowie 3. Durchführung einer fundierten förmlichen Risikobewertung und Anpassung der EU-Rechtsvorschriften auf der Basis der Ergebnisse. Die EU hat am 13.03.1998 den Spruch des Berufungsausschusses fristgerecht akzeptiert und mitgeteilt, daß sie ein *complementary risk assessment* durchführen werde; unterdessen bleibe das Importverbot in Kraft.

Unterliegt die EU auch in dritter und letzter Instanz vor der WTO den USA und Canada, kann sie zum Import von Fleisch und Fleischprodukten hormonbehandelter Tiere gezwungen werden.

<sup>46</sup> In der Literatur ist für den hier verwendeten Begriff „Futtermittelzusatzstoff“ das Wort „Futterzusatzstoff“ synonym.

Grundsatz her auch auf bestimmte Futtermittelzusatzstoffe angewendet werden könnte (s. Kap. 2.3.2.1 *Humanarzneimittel / EG-Recht*, S. 14).

### 2.3.4.2 EG-Recht

Für die Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen besteht ein eigenes Zulassungsverfahren, das seit 1970 harmonisiert ist (**RL 70/524/EWG**; „**Zusatzstoff-Richtlinie**“, ABl. EG L 270 14.12.1970 S. 1). Diese Richtlinie ist in der jüngsten Zeit insbesondere zur Erfüllung der erforderlichen Sicherheitsgarantien wiederholt geändert worden (maßgeblich für Zulassungsverfahren: **RL 96/51/EG** (ABl. EG L 235 17.09.1996 S.39), ansonsten zuletzt **98/19/EWG** (ABl. EG L 096 28.03.1998 S.39)). In den Anhängen der Zusatzstoff-Richtlinie sind die Zusatzstoffe aufgeführt, die von den Mitgliedstaaten zugelassen werden *müssen* (Anhang I) bzw. zugelassen werden *können* (Anhang II). Darüber hinaus sind nationale Zulassungen von EU-Mitgliedstaaten nicht möglich - allerdings auch keine nationalen Versagungen von Zulassungen bzw. nationalen Verbote des Inverkehrbringens. Stellt ein Mitgliedstaat jedoch aufgrund neuer wissenschaftlicher Daten oder einer neuen Bewertung der bestehenden Sachlage fest, daß ein Zusatzstoff aus der Anlage I eine Gefahr für die menschliche oder tierische Gesundheit oder für die Umwelt darstellt, kann dieser Mitgliedstaat die Zulassung befristet aussetzen oder einschränken (Artikel 11, sog. „**Schutzklauselverfahren**“). Die Kommission prüft sobald wie möglich die von dem betreffenden Mitgliedstaat angeführten Gründe und konsultiert die Mitgliedstaaten im Ständigen Futtermittelausschuß; anschließend gibt sie unverzüglich ihre Stellungnahme ab und trifft geeignete Maßnahmen.

Nach Artikel 7 (2) A. b) der **RL 70/524/EWG** in der Änderung vom 19.11.1984 (**RL 84/587/EWG** (ABl. EG L 319 08.12.1984 S.13)) wird ein Zusatzstoff in Anlage I nur eingetragen, „soweit er bei dem für Futtermittel zugelassenen Gehalt der menschlichen oder tierischen Gesundheit oder der Umwelt nicht schadet ...“. Kann ein Zusatzstoff eine der in Artikel 7 (2) A geforderten Bedingungen nicht mehr erfüllen, kann er befristet in Anlage II eingetragen werden; er muß dann aber zumindest die Anforderungen nach Artikel 7 (2) A. b), c) und e) erfüllen. Die Parameter und Prüfmethode zur Beurteilung von Zusatzstoffen im Hinblick auf die Zulassung sind in den „**Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung**“ (**RL 87/153/EWG** vom 16.02.1987 (ABl. EG L 064 vom 07.03.1987 S. 19), neu gefaßt durch **RL 94/40/EG** (ABl. EG L 208 11.08.1994 S.15), zuletzt geändert durch **RL 95/11/EG** (ABl. EG L 106 11.05.95 S.23)) niedergelegt, wobei auch Angaben zur Ökotoxizität gefordert werden *können* (nicht *müssen*), die konkret aufgelistet sind.

Im Gegensatz zum Arzneimittelbereich lagen im Bereich der Futtermittelzusatzstoffe bisher generelle wirkstoffbezogene unbefristete Zulassungen für *Stoffe* vor und nicht *firmenspezifische* Zulassungen für *Präparate*.

Weiterhin sah das EU-Recht bisher kein von der EG-Kommission koordiniertes *Altstoff-Programm* zur Schließung der Bewertungslücke „*Umweltrelevanz*“ vor. Das ist insofern von Bedeutung, als nahezu alle pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffe bereits vor 1987 zugelassen worden sind.

U.a. „um der Notwendigkeit, einen besseren Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier und der Umwelt zu gewährleisten, Rechnung zu tragen“, ist die **RL 70/524/EWG** aktuell geändert worden (maßgeblich für Zulassungsverfahren **RL 96/51/EG**, zuletzt **98/19/EWG** (s.o.)). Im Hinblick auf die Fragestellungen des vorliegenden Berichtes wesentliche Änderungen sind:

- Formulierung der Berücksichtigung der Umweltbelange im Rahmen der Zulassung, jetzt Artikel 3a: „Die gemeinschaftliche Zulassung wird gewährt, sofern“ „b) der Zusatzstoff aufgrund der Bedingungen, unter denen er verwendet wird, keine Beeinträchtigung der menschlichen oder tierischen Gesundheit oder Belastung der Umwelt zur Folge hat...“.
- Die Zulassung von Antibiotika, Kokzidiostatika und Wachstumsförderer ist an einen „für das Inverkehrbringen Verantwortlichen“ gebunden [Artikel 2 i) Buchstabe aaa) in Zusammenhang mit Anhang C]
- Zwecks Erteilung der gemeinschaftlichen Zulassung neuer Zusatzstoffe oder neuer Verwendungen alter Zusatzstoffe wählt der Antragsteller für die Zulassung einen Mitgliedstaat aus. Der Mitgliedstaat tritt als berichterstattender Mitgliedstaat gegenüber der Kommission auf und übermittelt den Antrag auf gemeinschaftliche Zulassung. Voraussetzung für die Antragsübermittlung an die Kommission ist das positive Ergebnis einer Prüfung durch den berichterstattenden Mitgliedsstaat, ob das vorgelegte Dossier gemäß

---

den Bestimmungen der RL 87/153/EWG erstellt wurde und der Stoff oder die Zubereitung den vorgelegten Angaben zufolge die Bestimmungen gemäß Artikel 3a zu erfüllen scheint. Die Kommission trägt Sorge dafür, daß innerhalb von 320 Tagen nach Aufnahme des Zulassungsantrags in die Tagesordnung des Ständigen Futtermittelausschusses über den Antrag entschieden wird (Fristaussetzungen erfolgen nach ergänzenden Auskunftersuchen von Mitgliedstaaten im Rahmen des Ständigen Futtermittelausschusses oder nach Ersuchen des Wissenschaftlichen Futtermittelausschusses). (Artikel 4)

- Die Mitgliedstaaten gewährleisten Vertraulichkeit von Informationen, nicht jedoch für
    - ⇒ die Bezeichnungen und die Zusammensetzung des Zusatzstoffs,
    - ⇒ die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Zusatzstoffs,
    - ⇒ die Auswertung der pharmakologischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Daten des Zusatzstoffs,
    - ⇒ Analysenmethoden für den Zusatzstoff selbst sowie den Nachweis des Zusatzstoffs in Vormischungen und in Futtermitteln sowie gegebenenfalls in Futtermittel-Ausgangserzeugnissen,
    - ⇒ die Verfahren für den Nachweis von Rückständen des Zusatzstoffs oder seiner Metaboliten in tierischen Erzeugnissen.(Artikel 7)
  
  - Die Zulassung von Antibiotika, Kokzidiostatika und Wachstumsförderer ist auf 10 Jahre befristet und kann jeweils auf Antrag über den berichterstattenden Mitgliedstaat an die Kommission um weitere 10 Jahre verlängert werden. Dafür ist die erneute Vorlage eines Dossiers gemäß RL 87/153/EWG und Entscheidung der Kommission erforderlich. (Artikel 9)
  
  - Antibiotika, Kokzidiostatika und Wachstumsförderer, die vor dem 01.01.1988 zugelassen wurden, werden ab 01.04.1998 vorläufig zugelassen. Für sie ist vor dem 01.10.1998 vom *Verantwortlichen des Dossiers*, auf dessen Grundlage die frühere Zulassung erteilt wurde, unter Vorlage einer *aktuellen Monographie und den technischen Spezifikationen* (gem. Artikel 9n + 9o, d.h. gem. RL 87/153/EWG) ein neuer Zulassungsantrag einzureichen. Bei nicht fristgerechter Einreichung oder bei Abweichungen der Monographie / technischen Spezifikationen von den Daten des Dossiers, auf dessen Grundlage die frühere Zulassung erteilt wurde, wird die vorläufige Zulassung vor dem 01.10.1999 zurückgezogen. Bis zum 30.09.2000 muß ein *aktuelles Dossier* gemäß Artikel 4 vorgelegt werden, ansonsten wird die Zulassung gelöscht. Die Kommission trägt Sorge dafür, daß spätestens am 01.10.2003 die Anträge beurteilt sind und eine zehnjährige Zulassung erfolgen kann. (Artikel 9g)
  
  - Antibiotika, Kokzidiostatika und Wachstumsförderer, die nach dem 31.12.1987 zugelassen wurden, werden ab 01.04.1998 vorläufig zugelassen; für sie ist vor dem 01.10.1998 vom *Verantwortlichen des Dossiers*, auf dessen Grundlage die frühere Zulassung erteilt wurde, unter Vorlage einer *aktuellen Monographie und der technischen Spezifikationen* (gem. Artikel 9n + 9o, d.h. gem. RL 87/153/EWG) ein neuer Zulassungsantrag einzureichen. Bei nicht fristgerechter Einreichung oder bei Abweichungen der Monographie/technischen Spezifikationen von den Daten des Dossiers, auf dessen Grundlage die frühere Zulassung erteilt wurde, wird die vorläufige Zulassung zurückgezogen; ansonsten wird sie spätestens mit Wirkung am 01.10.1999 durch eine zehnjährige Zulassung ersetzt. (Artikel 9h)
-

### 2.3.4.3 Deutsches Recht

Die Zulassung und das Inverkehrbringen von Futtermittelzusatzstoffen werden im deutschen Recht durch die §§ 4 und 5 **Futtermittelgesetz**<sup>47</sup> und § 16 **Futtermittelverordnung**<sup>48</sup> geregelt und erfolgen durch das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten per Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates. Bestimmte Rechtsverordnungen, „soweit sie sich auf

1. den Gehalt von Zusatzstoffen oder unerwünschten Stoffen in Futtermitteln für Nutztiere oder
2. Stoffe, die zur Verhütung bestimmter, verbreitet auftretender Krankheiten von Tieren bestimmt sind, beziehen“, bedürfen des Einvernehmens mit dem Bundesministerium für Gesundheit (§ 4 Abs. 2 Futtermittelgesetz). Die Umsetzung erfolgt durch die Bestimmungen im vierten Abschnitt der Futtermittelverordnung für die Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen und im fünften Abschnitt der Futtermittelverordnung für die Abgabe und Kennzeichnung von Futtermittelzusatzstoffen. Gemäß Zweck des Futtermittelgesetzes (§ 1) ist das Ziel der Bestimmungen die Förderung der Leistungsfähigkeit und der Gesundheit der Nutztiere, die Unbedenklichkeit der gewonnenen Erzeugnisse für die menschliche Gesundheit sowie der Schutz vor Täuschung im Verkehr mit Zusatzstoffen.

Zusatzstoffe im Sinne der Futtermittelverordnung unterliegen gemäß § 2 Abs. 2 ChemG nicht der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften des Chemikaliengesetzes<sup>26, 28</sup>.

Futtermittelzusatzstoffe sind kennzeichnungspflichtig (§§ 18, 21 Futtermittelverordnung; i.w. Bezeichnung, Zusammensetzung, Hersteller/Inverkehrbringer, Gebrauchsanweisung), die Futtermittelhersteller buchführungspflichtig (§ 34 Futtermittelverordnung), importierte Stoffe anzeigepflichtig (§ 35 Futtermittelverordnung).

Alle zugelassenen Futtermittelzusatzstoffe sind explizit in Anlage 3 zur Futtermittelverordnung genannt.

Rechtsakte der EG im Bereich des Futtermittelrechts werden im deutschen Recht durch das Futtermittelgesetz durchgeführt (§ 1 Abs. 1 Nr. 4 Futtermittelgesetz).

Die EG-Bestimmungen zur Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften und zur Befristung der Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen sind bisher nicht in das Futtermittelgesetz (oder in die nachgeordnete Futtermittelverordnung) übernommen worden. Da es allerdings gemäß EG-Bestimmungen (s.o.) keine einzelstaatliche Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen bei einzelnen EU-Mitgliedstaaten mehr gibt, ist dies für die Zulassungspraxis ohne Bedeutung.

Die einzige einzelstaatliche Möglichkeit, Zulassungen von Futtermittelzusatzstoffen aus dem EG-Katalog befristet auszusetzen, das sog. Schutzklauselverfahren (s. vorstehendes Kap.), ist von der Bundesrepublik Deutschland viermal angewendet worden: 1,2-Propanediol für Katzen (1990), Avoparcin (Leistungsförderer in der Mast, 1996), Ronidazol (Histomonostatikum, 1996) und Dimetridazol (Histomonostatikum, 1997). Der erste Fall führte zu einem EU-weiten Verbot, Avoparcin<sup>49</sup> und Ronidazol<sup>50</sup> wurden als vorsorgliche Schutzmaßnahme aus dem Anhang I der RL 70/524/EWG gestrichen, über die weiteren ist bisher nicht entschieden worden. In keinem Fall sind Bedenken hinsichtlich der Umweltauswirkungen Anlaß für den Gebrauch des Schutzklauselverfahrens gewesen.

<sup>47</sup> **Futtermittelgesetz** in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. August 1995 (BGBl. I S. 990), geändert durch das **Dritte Gesetz zur Änderung des Futtermittelgesetzes** vom 16. Juni 1998 (BGBl. I S. 1304) (**Bekanntmachung der Neufassung des Futtermittelgesetzes** vom 16. Juli 1998 siehe BGBl. I S. 1850).

<sup>48</sup> **Futtermittelverordnung** vom 8. April 1981 in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. November 1997 (BGBl. S. 2714, Neufassung auf Grund des Artikels 2 der **Sechzehnten Verordnung zur Änderung der Futtermittelverordnung** vom 23. Juli 1997); zuletzt geändert durch die **Achtzehnte Verordnung zur Änderung der Futtermittelverordnung** vom 3. August 1998 (BGBl. I S. 1995).

<sup>49</sup> **RL 97/6 EG** vom 30.01.1997 (ABl. EG L 035 05.02.1997 S.11), die Kommission muß das Verbot bis zum 31.12.1998 anhand bis dahin durchgeführter Untersuchungen überprüfen;

nochmals aufgeführt in **RL 97/72/EG** vom 15.12.1997 (ABl. EG L 351 23.12.1997 S. 55).

<sup>50</sup> **RL 98/19/EG** vom 18.03.1998 (ABl. EG L 096 28.03.1998 S.39); „Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß kommt schließlich zu dem Ergebnis, daß die von Deutschland zur Begründung eines Verbots von Ronidazol angeführten wissenschaftlichen Argumente zwar nicht in ihrer Gesamtheit akzeptiert werden können, daß aber gleichwohl einige wichtige Fragen noch ungeklärt seien und angesichts des Fehlens von zusätzlichen Daten keine zulässige Tagesdosis an Ronidazolrückständen festgesetzt werden könne, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten. In Anbetracht der anhaltenden Ungewißheit bezüglich der Unbedenklichkeit von Ronidazol empfiehlt es sich im Interesse der Verbrauchergesundheit, die Verwendung von Ronidazol als Zusatzstoff bei der Ernährung von Truthühnern zu verbieten“ (aus den *Erwägungsgründen* der Richtlinie).

---

Der Rechtsakt einer Aussetzung oder Einschränkung der Zulassung eines Zusatzstoffes unter Berufung auf Artikel 11 der EG-Zusatzstoff-Richtlinie 70/524/EWG wird im deutschen Futtermittelrecht umgesetzt durch die Streichung dieses Zusatzstoffes aus Anlage 3 Futtermittelverordnung.

Der Bundesrat hat mit Beschluß vom 01.03.1996 (BR-Drs. 930/95<sup>51</sup>) die Bundesregierung aufgefordert, dem Rat vorzuschlagen, die Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung mit dem Ziel zu ändern, daß die Futtermittelzusatzstoffe, die Stoffe mit pharmakologischer Wirkung im Sinne des Artikels 25 der RL 84/587/EWG<sup>52</sup> sind, in den Anwendungsbereich der RL 81/851/EWG (s. Kap. 2.3.3, S. 21ff) überführt werden. In der Begründung wird angeführt, daß verschiedene Wirkstoffe nach arzneimittelrechtlichen Vorschriften zur Anwendung als Arznei bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht mehr zugelassen sind, während sie als Futtermittelzusatzstoffe weiterhin verwendet werden dürfen oder erst nach jahrelanger widersprüchlicher Zulassungslage verboten wurden. Der Aufforderung ist vom Bundeslandwirtschaftsminister mit Zustimmung des Bundesgesundheitsministers nicht entsprochen worden.<sup>53</sup>

---

<sup>51</sup> **Bundesratsdrucksache 930/95 (Beschluß)** „Änderungen und Entschließung zur Vierzehnten Verordnung zur Änderung der Futtermittelverordnung“ vom 1. März 1996.

<sup>52</sup> **Richtlinie des Rates 84/587/EWG** vom 29.11.1984 zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG, **Artikel 25** (ABl. EG L 319 08.12.1984 S.13):

Ein Beschluß über die Übertragung von Antibiotika, Kokzidiostatika und anderen Arzneimitteln sowie von Zubereitungen mit diesen Zusatzstoffen in die Richtlinie 81/851/EWG und in eine künftige Regelung über Fütterungsarzneimittel wird einstimmig vom Rat auf Vorschlag der Kommission gefaßt, wenn der freie Verkehr mit Tierarzneimitteln und Fütterungsarzneimitteln einen dem Sektor der Zusatzstoffe vergleichbaren Harmonisierungsgrad erreicht hat.

<sup>53</sup> **Bundesratsdrucksache 875/96** „Stellungnahme der Bundesregierung zu dem Beschluß des Bundesrates zur Vierzehnten Verordnung zur Änderung der Futtermittelverordnung“ vom 13. November 1996.

---

### 2.3.5 Wasserrecht und Trinkwasserschutz

**Wasserhaushaltsgesetz (WHG)**<sup>54</sup> und **Trinkwasserverordnung (TrinkwV)**<sup>55</sup> enthalten keine Regelungen, die sich speziell mit pharmakologisch wirksamen Stoffen befassen. Forderungen hinsichtlich des Gewässerschutzes allgemein lassen sich aus **§ 1a Abs. 1 WHG** (Grundsatz) und hinsichtlich des Grundwasserschutzes aus **§ 34 WHG** (Reinhaltung) herleiten<sup>56</sup>.

Am 1. April 1997 ist die „**Verordnung über Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer**“ (**Abwasserverordnung, AbwV**) und zur Anpassung der Anlage des Abwasserabgabengesetzes vom 21. März 1997 (BGBl. 1997 Teil I Nr. 19 S. 566) in Kraft getreten. Die Verordnung ist eine der ersten Umsetzungen der 6. Novelle des Wasserhaushaltsgesetzes vom 11.11.1996. Mit der WHG-Novelle wurde **§ 7a WHG**<sup>57</sup> dahingehend geändert, daß

- die Anforderungen an das Einleiten von Abwasser nicht mehr wie bisher durch Abwasserverwaltungsvorschriften, sondern durch eine Rechtsverordnung festgelegt werden (§ 7a Abs. 1 Satz 3 WHG),
- die von der Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates festzulegenden Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer dem *Stand der Technik (SdT)* entsprechen müssen, sofern die damit begründeten Anpassungsmaßnahmen nicht dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz widersprechen (§ 7a Abs. 1 Satz 3 WHG i. V. m. § 7a Abs. 2 WHG)<sup>58</sup>,

<sup>54</sup> **Wasserhaushaltsgesetz - Gesetz zur Ordnung des Wasserhaushalts (WHG)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. November 1996 (BGBl. I Nr. 58 vom 18.11.1996 S. 1695), zuletzt geändert am 25. August 1998 durch Artikel 2 des Gesetzes zur Ausführung des Protokolls vom 7. November 1996 zum Übereinkommen über die Verhütung der Meeresverschmutzung durch das Einbringen von Abfällen und anderen Stoffen von 1972 (BGBl. I Nr. 57 vom 28.08.1998 S. 2455)

<sup>55</sup> **Trinkwasserverordnung - Verordnung über Trinkwasser und Wasser für Lebensmittelbetriebe (TrinkwV)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 5. Dezember 1990 (BGBl. I Nr. 66 vom 12.12.1990 S. 2612, ber. BGBl. I Nr. 7 vom 08.02.1991 S. 227), zuletzt geändert am 1. April 1998 durch Artikel 1 der Verordnung zur Änderung der Trinkwasserverordnung (BGBl. I Nr. 21 vom 14.04.1998 S. 699)

<sup>56</sup> **§ 1a WHG Grundsatz**

- (1) Die Gewässer sind als Bestandteil des Naturhaushaltes und als Lebensraum für Tiere und Pflanzen zu sichern. Sie sind so zu bewirtschaften, daß sie dem Wohl der Allgemeinheit und im Einklang mit ihm auch dem Nutzen einzelner dienen und vermeidbare Beeinträchtigungen ihrer ökologischen Funktionen unterbleiben.

**§ 34 WHG Reinhaltung**

- (1) Eine Erlaubnis für das Einleiten von Stoffen in das Grundwasser darf nur erteilt werden, wenn eine schädliche Verunreinigung des Grundwassers oder eine sonstige nachteilige Veränderung seiner Eigenschaften nicht zu besorgen ist.
- (2) Stoffe dürfen nur so gelagert oder abgelagert werden, daß eine schädliche Verunreinigung des Grundwassers oder eine sonstige nachteilige Veränderung seiner Eigenschaften nicht zu besorgen ist. Das gleiche gilt für die Beförderung von Flüssigkeiten und Gasen durch Rohrleitungen.

<sup>57</sup> **§ 7a WHG Anforderungen an das Einleiten von Abwasser**

- (1) Eine Erlaubnis für das Einleiten von Abwasser darf nur erteilt werden, wenn die Schadstofffracht des Abwassers so gering gehalten wird, wie dies bei Einhaltung der jeweils in Betracht kommenden Verfahren nach dem Stand der Technik möglich ist. § 6 bleibt unberührt. Die Bundesregierung legt durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Anforderungen fest, die dem Stand der Technik entsprechen. Diese Anforderungen können auch für den Ort des Anfalls des Abwassers oder vor seiner Vermischung festgelegt werden.
- (2) Für vorhandene Einleitungen werden in der Rechtsverordnung nach Absatz 1 Satz 3 abweichende Anforderungen festgelegt, wenn und soweit die danach erforderlichen Anpassungsmaßnahmen unverhältnismäßig wären.
- (3) Entsprechen vorhandene Einleitungen von Abwasser nicht den Anforderungen nach Absatz 1 Satz 3 oder Absatz 2, so stellen die Länder sicher, daß die erforderlichen Maßnahmen in angemessenen Fristen durchgeführt werden.
- (4) Die Länder stellen auch sicher, daß bei dem Einleiten von Abwasser in eine öffentliche Abwasseranlage die nach Absatz 1 Satz 4 maßgebenden Anforderungen eingehalten werden. Absatz 3 gilt entsprechend.
- (5) Stand der Technik im Sinne des Absatzes 1 ist der Entwicklungsstand technisch und wirtschaftlich durchführbarer fortschrittlicher Verfahren, Einrichtungen oder Betriebsweisen, die als beste verfügbare Techniken zur Begrenzung von Emissionen praktisch geeignet sind.

<sup>58</sup> Nach der bis 11. November 1996 gültigen Fassung von § 7a WHG waren Anforderungen nach dem *Stand der Technik (SdT)* nur bei Anwesenheit gefährlicher Stoffe im Abwasser zu stellen. Für die übrigen Parameter galten die *Allgemein anerkannten Regeln der Technik (AaRdT)* als Anforderungsniveau.

- die Verordnung über die Herkunftsbereiche von Abwasser (Abwasserherkunftsverordnung - AbwHerKV) vom 3. Juli 1987 (BGBl. I S. 1578), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 27. Mai 1991 (BGBl. I S. 1197), mit Art. 3 der Verordnung außer Kraft gesetzt wurde<sup>59</sup>.

Mit der neuen Abwasserverordnung werden mehrere branchen- oder stoffspezifische Richtlinien des Rates der EG umgesetzt. Allerdings gelten nach der Übergangsregelung § 7 AbwV u.a. die in der „32. AbwasserVwV (Arzneimittel)“ und die in der „29. AbwasserVwV (Fischintensivhaltung)“ festgelegten Mindestanforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer fort, bis für das Abwasser Anforderungen in dieser Verordnung festgelegt sind.

Die „**32. Allgemeine Verwaltungsvorschrift über Mindestanforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer (Arzneimittel)**“ (**32. AbwasserVwV**) vom 5. September 1984 (GMBI. S. 338) legt unter Bezug auf § 7a WHG (Erlaubnis / Anforderungen an das Einleiten von Abwasser) für die Einleitung von Abwasser aus der Herstellung von Arzneimitteln in Gewässer folgende Mindestanforderungen fest:

- |   |   |
|---|---|
| • Absetzbare Stoffe                     | 0,5 ml/l in der Stichprobe,                   |
| • BSB <sub>5</sub>                      | 50 mg/l in der 2-Std.-Mischprobe,             |
| • Fischgiftigkeit als Verdünnungsfaktor | 6 in der 2-Std.-Mischprobe,                   |
| • CSB                                   | Verminderung um 75% in der 2-Std.-Mischprobe. |

D.h. es werden keine wirkstoffspezifischen Anforderungen gestellt.

Krankenhäuser entsorgen das „krankenhaustypische“ Abwasser i.a. als Indirekteinleiter in die öffentliche Kanalisation. Eine gezielte Entsorgung von Arzneimitteln über den Abwasserpfad ist jedoch nicht zulässig (s. Kap. 2.3.6 *Abfallrecht*, S. 33).

Auch die Wassergesetze der Bundesländer treffen keine darüber hinaus gehenden speziellen Regelungen zu pharmakologisch wirksamen Stoffen, wobei in Einzelgenehmigungen durchaus spezifischere Anforderungen gestellt werden.

---

<sup>59</sup> Die Abwasserherkunftsverordnung wurde seinerzeit zur Umsetzung von § 7a Abs. 1 Satz 4 WHG in der (alten) Fassung der Bekanntmachung des Wasserhaushaltsgesetzes vom 23. September 1986 (BGBl. I S. 1529) erlassen. Danach hatte die Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates jene Herkunftsbereiche von Abwasser durch Rechtsverordnung zu bestimmen, das gefährliche Stoffe im Sinne der alten Fassung von § 7a Abs. 1 Satz 3 WHG enthält. Mit der 6. Novelle zum WHG wurden die gefährlichen Stoffe aus dem Gesetzestext des § 7a WHG gestrichen und bestimmt, daß die von der Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates festzulegenden Anforderungen an das Einleiten von Abwasser grundsätzlich dem *Stand der Technik (SdT)* zu entsprechen haben. Somit wurde die Abwasserherkunftsverordnung obsolet.

---

In Aquakulturen werden Tierarzneimittel (Therapeutika) einschließlich Antibiotika und Antiparasitika im und am Körper der Tiere sowie Reinigungs- und Desinfektionsmittel eingesetzt. Ein Eintrag derartiger Stoffe in das Gewässer ist auch dann wahrscheinlich, wenn in solchen Fischproduktionsanlagen eine Abwasserbehandlung nach den *Allgemein anerkannten Regeln der Technik (AArDT)* durchgeführt wird. Die „**29. Allgemeine Verwaltungsvorschrift über Mindestanforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer (Fischintensivhaltung)**“ (**29. AbwasserVwV**) vom 13. September 1983 (GMBI. Nr. 25 S. 398) stellt und beschreibt keine Anforderungen nach dem *Stand der Technik (SdT)*<sup>60</sup>. Insofern ist eine Überarbeitung der 29. AbwasserVwV erforderlich. Ein entsprechender Entwurf (Stand 01.12.1994) liegt bereits vor.

Die 29. AbwasserVwV berücksichtigt keine Abwässer aus Kreislaufanlagen. Darüber hinaus sind Gewässerbelastungen durch Netzgehege und solche Fischproduktionsanlagen (technische Anlagen) von der Regelung ausgeschlossen, die den Gewässerbegriff erfüllen. Aus diesem Grund kann die Novellierung der 29. AbwasserVwV nur zu einer Teilregelung des Eintrages von Arzneimitteln in Gewässer führen.

**§ 2 Abs. 2 TrinkwV** verbietet das Vorkommen im Trinkwasser anderer als in Anlage 2 aufgeführter Stoffe lediglich dann, wenn die Konzentrationen geeignet sind, die menschliche Gesundheit zu schädigen<sup>61</sup>. Unabhängig vom Gefährdungsgesichtspunkt gilt ein generelles „Minimierungsgebot“ nach **§ 2 Abs. 3 TrinkwV** für chemische Stoffe, die das Trinkwasser verunreinigen oder seine Beschaffenheit nachteilig beeinflussen<sup>61</sup>.

<sup>60</sup> **29. AbwasserVwV, Allgemeine Verwaltungsvorschrift über Mindestanforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer (Fischintensivhaltung)** vom 13. September 1983 (**Auszug**)

Nach § 7a Abs. 1 des Wasserhaushaltsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Oktober 1976 (BGBl. I S. 3017) wird mit Zustimmung des Bundesrates folgende Allgemeine Verwaltungsvorschrift erlassen:

#### 1 Anwendungsbereich

- 1.1 Diese Allgemeine Verwaltungsvorschrift gilt für in Gewässer einzuleitendes Abwasser, dessen Schmutzfracht im wesentlichen aus der Haltung von Fischen in Anlagen, die nicht Gewässer sind, stammt.
- 1.2 Diese Allgemeine Verwaltungsvorschrift gilt nicht für das Einleiten von Abwasser aus Kreislaufanlagen.

#### 2 Mindestanforderungen

- 2.1 An das Einleiten des Abwassers werden folgende Mindestanforderungen gestellt:

	Stichprobe	2-Std.-Mischprobe
Absetzbare Stoffe [ml/l]	0,3	-
Chemischer Sauerstoffbedarf (CSB) [mg/l]	-	30
Biochemischer Sauerstoffbedarf in 5 Tagen (BSB5) [mg/l]	-	10

- 2.3 Ein in Nummer 2.1 bestimmter Wert ist einzuhalten. Er gilt auch als eingehalten, wenn das arithmetische Mittel der Ergebnisse aus den letzten fünf im Rahmen der staatlichen Gewässeraufsicht durchgeführten Untersuchungen diesen Wert nicht überschreitet. Untersuchungen, die länger als drei Jahre zurückliegen, bleiben unberücksichtigt.

<sup>61</sup> **§ 2 TrinkwV**

- (1) In Trinkwasser dürfen die in der Anlage 2 festgesetzten Grenzwerte für chemische Stoffe nicht überschritten werden.
- (2) Andere als die in der Anlage 2 aufgeführten Stoffe und radioaktive Stoffe darf das Trinkwasser nicht in Konzentrationen enthalten, die geeignet sind, die menschliche Gesundheit zu schädigen.
- (3) Konzentrationen von chemischen Stoffen, die das Trinkwasser verunreinigen oder die Beschaffenheit des Trinkwassers nachteilig beeinflussen können, sollen so niedrig gehalten werden, wie dies nach dem Stand der Technik mit vertretbarem Aufwand unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalles möglich ist.

## 2.3.6 Abfallrecht

Vorauszuschicken ist, daß die Situation vorübergehend insofern etwas unübersichtlich ist, als mit dem **Europäischen Abfallkatalog** (EAK)<sup>62</sup> neue Abfallschlüssel eingeführt wurden, wobei noch Übergangsfristen bis zum 31.12.1998 gelten.<sup>63</sup>

Altmedikamente (nicht verbrauchte Medikamente, die in haushaltsüblichen Mengen anfallen; Abfallschlüssel 53501) sind nach der „**Abfallbestimmungsverordnung**“<sup>64</sup> (AbfBestV) bzw. nach der 1996 in Kraft getretenen „**Bestimmungsverordnung über besonders überwachtungsbedürftige Abfälle**“<sup>65</sup> (BestbÜAbfV) keine

<sup>62</sup> **Verordnung zur Einführung des Europäischen Abfallkatalogs (EAKV)** vom 13. September 1996 (BGBl. I S. 1428), in Kraft getreten 07.10.1996

### <sup>63</sup> § 2 EAKV Übergangsvorschrift

- (1) Behördliche Entscheidungen, insbesondere Planfeststellungen, Genehmigungen, Zulassungen, Erlaubnisse und Bewilligungen, sowie Entsorgungsnachweise, die bis zum 31. Dezember 1998 erteilt oder erlassen worden sind, haben bestehende Abfallschlüssel und -bezeichnungen bis zum 31. Dezember 1998 zu verwenden; dies gilt auch im Falle von Verlängerungen sowie bei behördlichen Entscheidungen, die nach dem 6. Oktober 1996 und bis zum 31. Dezember 1998 erteilt oder erlassen werden. Begleitscheine und Übernahmescheine, die auf der Grundlage eines Entsorgungsnachweises nach Satz 1 ausgefüllt werden, haben bestehende Abfallschlüssel und -bezeichnungen bis zum 31. Dezember 1998 zu verwenden.
- (2) Behördliche Entscheidungen, insbesondere Planfeststellungen, Genehmigungen, Zulassungen, Erlaubnisse und Bewilligungen, sowie Nachweise im Sinne der Nachweisverordnung sind bis zum 31. Dezember 1998 mit Wirkung zum 1. Januar 1999 auf die Abfallschlüssel und -bezeichnungen in der Anlage umzustellen. Die zuständigen Behörden können die hierfür erforderlichen Anordnungen treffen.

### § 3 Bestimmungsverordnung besonders überwachtungsbedürftige Abfälle (BestbÜAbfV) vom 10.09.1996 (BGBl. I S. 1366) Übergangsvorschrift

Bis zum 31. Dezember 1998 sind besonders überwachtungsbedürftige Abfälle im Sinne des § 41 Abs. 1 und Abs. 3 Nr. 1 des **Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetzes**<sup>1)</sup> die in der **Abfallbestimmungsverordnung** vom 3. April 1990 (BGBl. I S. 614), geändert durch Artikel 6 Abs. 26 des Gesetzes vom 27. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2378), genannten Abfälle.

<sup>1)</sup> **Krw-/AbfG** vom 27. September 1994 (BGBl. I Nr. 66 vom 06.10.1994 S. 2705), zuletzt geändert am 25. August 1998 durch Artikel 4 des Gesetzes zur Ausführung des Protokolls vom 7. November 1996 zum Übereinkommen über die Verhütung der Meeresverschmutzung durch das Einbringen von Abfällen und anderen Stoffen von 1972 (BGBl. I Nr. 57 vom 28.08.1998 S. 2455)

**Nachweisverordnung, Verordnung ü. Verwertungs- und Beseitigungsnachweise (NachwV)** vom 10.09.1996 (BGBl. I S. 1382)

### § 34 Übergangsvorschriften

- (1) Ein Entsorgungs-, Verwertungs-, Sammelentsorgungs- oder Sammelverwertungsnachweis oder ein vereinfachter Entsorgungsnachweis, der nach § 8 Abs. 1, 2 und 3, § 10 Abs. 1 und 2, § 12 und § 25 in Verbindung mit § 8 Abs. 1, 2 und 3 und § 10 Abs. 1 und 2 vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung nach der Abfall- und Reststoffüberwachungs-Verordnung vom 3. April 1990 erbracht worden ist, gilt als Entsorgungs- oder Sammelentsorgungsnachweis oder vereinfachter Nachweis oder vereinfachter Sammelnachweis nach dieser Verordnung längstens bis zum 31. Dezember 1998 fort. Nachweise im Sinne des Satzes 1, deren Geltung auf Grund einer Befristung vor dem 31. Dezember 1998 endet, können bis zu diesem Zeitpunkt von der zuständigen Behörde auf Antrag verlängert werden.
- (2) Ein bereits begonnenes Nachweisverfahren zur Führung eines Nachweises im Sinne des Absatzes 1 ist nach den Bestimmungen der Abfall- und Reststoffüberwachungs-Verordnung vom 3. April 1990 zu Ende zu führen, wenn bis zum 6. Oktober 1996 die verantwortliche Erklärung des Abfallerzeugers dem Abfallentsorger zugegangen ist.
- (3) Bis zum 31. Dezember 1998 ist abweichend von den Bestimmungen des Ersten Abschnitts des Zweiten Teils über die Zulässigkeit der vorgesehenen Entsorgung von besonders überwachtungsbedürftigen Abfällen zur Verwertung nur ein vereinfachter Nachweis nach § 25 Abs. 1, im Falle der Einsammlung nur ein vereinfachter Sammelnachweis nach § 25 Abs. 2 zu führen; § 8 Abs. 1 Nr. 4 findet Anwendung. Ein vereinfachter Nachweis oder vereinfachter Sammelnachweis nach Satz 1 gilt längstens bis zum 31. Dezember 1998.
- (4) Die zuständige Behörde kann in den Fällen des Absatzes 3 in entsprechender Anwendung des § 26 anordnen, daß der Abfallerzeuger die Zulässigkeit der vorgesehenen Entsorgung von besonders überwachtungsbedürftigen Abfällen zur Verwertung nach den Bestimmungen des Ersten Abschnitts des Zweiten Teils nachzuweisen hat.
- (5) Abweichend von § 3 Abs. 1 und § 8 Abs. 1 können bis zum 31. Dezember 1998 Entsorgungsnachweise und Sammelentsorgungsnachweise nach dieser Verordnung unter entsprechender Verwendung der Vordrucke nach den Anlagen 3 und 4 der Abfall- und Reststoffüberwachungs-Verordnung vom 3. April 1990 geführt werden. Abweichend von § 15 Abs. 1, § 18 Abs. 1 sowie § 25 Abs. 1 können bis zum 31. Dezember 1998 der vereinfachte Nachweis sowie der Nachweis über die Durchführung der Entsorgung nach dieser Verordnung unter entsprechender Verwendung der Vordrucke nach den Anlagen 5, 6 und 7 der Abfall- und Reststoffüberwachungs-Verordnung vom 3. April 1990 geführt werden.

<sup>64</sup> **Abfallbestimmungsverordnung** vom 3. April 1990 (BGBl. I S. 614), geändert durch Artikel 6 Abs. 26 des Gesetzes vom 27. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2378), verwendet die Abfallschlüsselnummern des LAGA-Katalogs; 1996 ersetzt durch BestbÜAbfV

<sup>65</sup> verwendet die Abfallschlüsselnummern des Europäischen Abfallkatalogs (EAK)

besonders überwachungsbedürftigen Abfälle.<sup>66</sup> Dies steht in Übereinstimmung mit den entsprechenden EG-Regelungen<sup>67</sup>. Begründet wird dies i.a. damit, daß sie größtenteils aus Verpackungsmaterial und ungefährlichen Trägerstoffen wie Wasser, Stärke, Milchzucker, Zellulose, Fett, Wachs usw. bestehen und in der Regel weit unter 1 % an Wirkstoffen enthalten. Sie können deshalb dem Hausmüll zugegeben werden. Dies gilt auch, wenn die Verpackungen abgetrennt werden. Einige Bundesländer empfehlen bei der Entsorgung die Bevorzugung von Hausmüllverbrennungsanlagen gegenüber Hausmülldeponien (z.B. Bayern), in einigen Bundesländern gelangen Altarzneimittel bewußt und aufgrund der vorhandenen Entsorgungsinfrastruktur zwangsläufig in die Hausmüllverbrennung (z.B. Hamburg, Gesetz zur Andienung von Siedlungsabfällen, 1996: genereller Vorrang der Müllverbrennung) und in anderen wird seitens der Landesbehörden in dieser Frage kein Einfluß auf die für Abfallentsorgung zuständigen Kommunen ausgeübt (z.B. Baden-Württemberg).

Die **TA Siedlungsabfall** hat den Begriff der *Altmedikamente* in ihre Begriffsbestimmungen aufgenommen (TASie 2.2.1)<sup>68</sup>. Altmedikamente können zusammen mit dem Hausmüll entsorgt werden; dabei ist mißbräuchlicher Zugriff zu verhindern (TASie 5.2.1.5)<sup>68</sup>. Die TA Siedlungsabfall schließt die Ablagerung auf Deponien nicht aus, wobei die grundsätzliche Beschränkung zu beachten ist, daß Abfälle, bei denen wegen ihres Gehaltes an langlebigen oder bioakkumulierbaren toxischen Stoffen eine Beeinträchtigung des Wohls der Allgemeinheit zu besorgen ist, nicht auf oberirdischen Deponien zu entsorgen sind (TASie 4.2.1)<sup>68</sup>. Die Ablagerung auf Deponien wird - indirekt - nur bis zum 1. Juni 2005 zugelassen. Diese Befristung ist allerdings kein Arzneimittelspezifikum, sondern resultiert aus der generellen Beschränkung des organischen Anteils am auf Deponien abzulagernden Müll (TASie 4.2.1 in Zusammenspiel mit Anhang B, limitierender

<sup>66</sup> Im neuen Europäischen Abfallkatalog erscheinen *Altmedikamente* unter dem Schlüssel 20 01 18 „Medikamente“ im Unterkapitel 20 01 00 „Getrennt gesammelte Fraktionen“ des Kapitels 20 00 00 „Siedlungsabfälle und ähnliche gewerbliche und industrielle Abfälle sowie Abfälle aus Einrichtungen, einschließlich getrennt gesammelter Fraktionen“. Abfall nach Schlüssel 20 01 18 ist nicht überwachungsbedürftig (s. Tabelle 3). Nur zytostatische Mittel mit dem (EAK-)Abfallschlüssel 18 01 05 D1 sind besonders überwachungsbedürftig; der alte LAGA-Katalog kannte keinen gesonderten Schlüssel für Zytostatika (s. Ende dieses Kapitels).

<sup>67</sup> **Entscheidung 94/904/EWG** des Rates vom 22.12.1994 (ABl. EG vom 31.12.1994 Nr. L 356 S. 14) über ein Verzeichnis gefährlicher Abfälle im Sinne von Artikel 1 Absatz 4 der **RL 91/689/EWG** über gefährliche Abfälle (ABl. EG vom 31.12.1991 Nr. L 377 S. 20; ber. ABl. EG vom 30.01.1998 Nr. L 23 S. 39, zuletzt geändert am 27.06.1994 durch Artikel 1 der **RL 94/31/EG** (ABl. EG vom 02.07.1994 Nr. L 168 S. 28)

<sup>68</sup> **Technische Anleitung zur Verwertung, Behandlung und sonstigen Entsorgung von Siedlungsabfällen (Dritte Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Abfallgesetz)** vom 14. Mai 1993 (BAnz. Nr. 99a vom 29.05.1993), **Auszüge:**

**2 Allgemeine Vorschriften / 2.2 Begriffsbestimmungen und Einheiten im Meßwesen / 2.2.1 Begriffsbestimmungen**  
*Altmedikamente* : nicht verbrauchte Medikamente, die in haushaltsüblichen Mengen anfallen,

**2.4 Ausnahmeregelungen**

Die zuständige Behörde kann Abweichungen von den Anforderungen dieser Technischen Anleitung zulassen, wenn im Einzelfall der Nachweis erbracht wird, daß durch andere geeignete Maßnahmen das Wohl der Allgemeinheit - gemessen an den Anforderungen dieser Technischen Anleitung - nicht beeinträchtigt wird.

**4 Zuordnung zu Entsorgungsverfahren / 4.2 Zuordnungskriterien für die Ablagerung / 4.2.1 Allgemeines**

Abfälle dürfen nur dann der Deponie zugeordnet werden, wenn sie nicht verwertet werden können und die Zuordnungskriterien des Anhangs B eingehalten werden.

Abfälle, bei denen aufgrund der Herkunft oder Beschaffenheit durch die Ablagerung wegen ihres Gehaltes an langlebigen oder bioakkumulierbaren toxischen Stoffen eine Beeinträchtigung des Wohls der Allgemeinheit zu besorgen ist, sind grundsätzlich nicht einer oberirdischen Deponie zuzuordnen.

**5 Allgemeine Anforderungen an die stoffliche Verwertung und Schadstoffentfrachtung**

**5.2 Getrennthaltung und Getrenntsammlung / 5.2.1 Hausmüll / 5.2.1.5 Altmedikamente**

Soweit Altmedikamente zusammen mit Hausmüll entsorgt werden, ist sicherzustellen, daß hierbei kein mißbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann.

**12 Übergangsvorschriften / 12.1 Ausnahmen von der Zuordnung bei Deponien**

Die zuständige Behörde kann bei Hausmüll, hausmüllähnlichen Gewerbeabfällen, Klärschlamm und anderen organischen Abfällen für den Zeitraum bis 1. Juni 2005 und bei Bodenaushub, Bauschutt und anderen mineralischen Abfällen bis 1. Juni 2001 Ausnahmen von der Zuordnung zulassen, wenn absehbar ist, daß der Abfall aus Gründen mangelnder Behandlungskapazitäten die Zuordnungskriterien nicht erfüllen kann.

**Anhang B: Zuordnungskriterien für Deponien (Auszug)**

Bei der Zuordnung von Abfällen zu Deponien sind die folgenden Zuordnungswerte, denen die im Anhang A genannten oder gleichwertige Analyseverfahren zugrunde liegen, einzuhalten:

Nr.	Parameter	Zuordnungswerte	
		Deponieklasse I	Deponieklasse II
2	<i>Organischer Anteil des Trockenrückstandes der Originalsubstanz</i>		
2.01	bestimmt als Glühverlust	≤ 3 Masse-%	≤ 5 Masse-%
2.02	bestimmt als TOC	≤ 1 Masse-%	≤ 3 Masse-%
4	<i>Eluatkriterien</i>		
4.03	TOC	≤ 20 mg/l	≤ 100 mg/l

Parameter: TOC-Wert, Ausnahmeregelung: TASie 12.1)<sup>68</sup>. Die zuständige Behörde kann allerdings Abweichungen von den Anforderungen der TA Siedlungsabfall zulassen, wenn ein Gleichwertigkeitsnachweis erbracht wird (TASie 2.4)<sup>68</sup>.

Nach derzeitiger Kenntnis stammen die aktuell in der Umwelt gefundenen Arzneistoffe vermutlich nicht aus Deponien.

Die z.T. praktizierte getrennte Einsammlung von Altmedikamenten (z.B. Annahme in Apotheken, kommunalen Sammelstellen oder mobilen Sammlungen) wird i.d.R. aus Gründen der Arzneimittelsicherheit durchgeführt, um einem Mißbrauch durch Unbefugte oder spielende Kinder vorzubeugen, und nicht, um einen gezielten Entsorgungsweg zu erreichen. Grundsätzlich ist sicherzustellen, daß kein mißbräuchlicher Zugriff auf im Hausmüll befindliche Altmedikamente erfolgen kann (TASie 5.2.1.5)<sup>68</sup>. Das „Merkblatt über die Vermeidung und die Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes - Mitteilungen der Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA)“ vom Mai 1991<sup>69</sup>, das in den meisten Bundesländern zumindest „zur Anwendung empfohlen“ wurde, fordert ebenfalls zur Verhinderung des Mißbrauchs die getrennte Einsammlung von Altmedikamenten.

Die Zuordnung des - nicht überwachungsbedürftigen - Abfallschlüssels 20 01 18 „Medikamente“ zum Kapitel 20 01 00 „Getrennt gesammelte Fraktionen“ im EAK könnte dahingehend ausgelegt werden, daß eine Pflicht zur Getrenntfassung von Altmedikamenten besteht.

Ursprünglich um die Verpflichtungen der Verpackungsverordnung<sup>70</sup> zu erfüllen, wird seitens der Industrie der Rücknahme- und Entsorgungsservice *VfW-REMEDICA* für Altmedikamente über (u.a.) die Apotheken angeboten (*Vereinigung für Werkstoffrecycling GmbH*, Köln). Dieser Dienst ist für die teilnehmenden Apotheken bzw. Krankenhäuser kostenlos; die Kosten tragen die beteiligten pharmazeutischen Unternehmen. Mit Stand Sommer 1997 nahmen an diesem System 8700 Apotheken und fast 700 Krankenhäuser teil.

Altmedikamente sind grundsätzlich nicht über das öffentliche Abwassersystem sondern über den Abfallpfad zu entsorgen<sup>71</sup>. Im Bereich von Privathaushalten ist die Einhaltung in der Praxis allerdings weder kontrollierbar noch dürfte dieser Sachverhalt überhaupt im Bewußtsein der Bevölkerung verankert sein.

Abfälle aus der Produktion und Zubereitung von pharmazeutischen Erzeugnissen (Abfallschlüssel 53502) sind nach der „Abfallbestimmungsverordnung“ „besonders überwachungsbedürftig“. Im Europäischen Abfallkatalog sind sie je nach Zusammensetzung den Schlüsselnummern des Kapitels 07 05 00 „Abfälle aus Herstellung, Zubereitung, Vertrieb und Anwendung (HZVA) von Pharmazeutika“ zuzuordnen, die zumeist auch als besonders überwachungsbedürftig eingestuft sind.

Beim Hersteller anfallende überlagerte oder vom Handel zurückgenommene Medikamente sind je nach ihrer Zusammensetzung als Sondermüll (unter Abfallschlüssel 53502) oder wie Hausmüll (unter Abfallschlüssel 53501) zu entsorgen. Da das Kapitel 07 05 00 „Abfälle aus Herstellung, Zubereitung, Vertrieb und Anwendung (HZVA) von Pharmazeutika“ des neuen EAK keinen eigenen Schlüssel für Medikamente enthält, stellt sich die Frage, inwieweit künftig eine Zuordnung zu 20 01 18 „Medikamente“ möglich ist, d.h. beim Hersteller anfallende überlagerte oder vom Handel zurückgenommene Medikamente einzuordnen wären wie *Altmedikamente* (d.h. damit wären diese „nicht überwachungsbedürftig“).

<sup>69</sup> Aufgrund des Veröffentlichungsdatums 1991 ist das LAGA-Merkblatt in bezug auf die formale Anpassung an die geänderten gesetzlichen Grundlagen und die Umschlüsselung auf die EAK-Systematik zu gegebener Zeit überarbeitungsbedürftig - die dort angeführten Verhaltensanforderungen sind nach wie vor aktuell.

<sup>70</sup> Die Pharmahersteller sind i.d.R. nicht dem Dualen System Deutschland (DSD) angeschlossen.

<sup>71</sup> Das ist aus dem Bundes-Abfallrecht nur indirekt herzuleiten: Nach § 13 Krw-/AbfG („Überlassungspflichten“) sind Erzeuger und Besitzer von Abfällen aus privaten Haushaltungen verpflichtet, diese den nach Landesrecht zur Entsorgung verpflichteten juristischen Personen (öffentlich rechtliche Entsorgungsträger) zu überlassen. Die jeweiligen Länderabfallgesetze „organisieren“ dann die Entsorgungswege für Hausmüll (Andienungspflichten/Überlassungspflichten an die entsorgungspflichtigen Körperschaften, die ihrerseits Anlagen zur Verwertung und zur Beseitigung von Abfällen nach dem Stand der Technik zu errichten, zu betreiben und entsprechend zu überwachen haben; die Abfallbeseitigungsanlagen werden i.d.R. explizit genannt; das öffentliche Sietnetz ist keine Anlage zur Beseitigung von Hausmüll).

Die Anforderungen an das Einleiten von Abwasser wird über die **kommunalen Abwassersatzungen** geregelt. Typischerweise wird dort nochmals explizit aufgeführt, daß Medikamente und andere pharmazeutische Produkte grundsätzlich nicht eingeleitet werden dürfen (s. z.B.: *Mustersatzung für die Entsorgung von Abwasser in einer Kommune*, UB-Media „Wasserrecht“, CD-ROM 8/97).

Nach § 26 Abs. 1 WHG dürfen feste Stoffe in ein Gewässer nicht zu dem Zweck eingebracht werden, sich ihrer zu entledigen.

---

Nach dem „Merkblatt über die Vermeidung und die Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes - Mitteilungen der Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA)“ vom Mai 1991 sind Zytostatika aus arbeitsmedizinischen Gründen getrennt von Altmedikamenten zu erfassen und vorzugsweise einer Sonderabfallverbrennung zuzuführen (Entsorgung unter LAGA-Abfallschlüssel 53502)<sup>72</sup>. Der noch bis zum 31.12.1998 gültige Abfallartenkatalog der LAGA kennt keine eigene Abfallschlüsselnummer für Zytostatika - insofern ist aus dem Abfallrecht derzeit keine Sonderstellung für Zytostatika herzuleiten. Bei den Verbrennungsbedingungen in modernen kommunalen Müllverbrennungsanlagen (850 °C für 2 Sek.) werden allerdings nicht alle gebräuchlichen Zytostatika vollständig zerstört (notwendig: 1000 °C<sup>73</sup>). In der die Abfallbestimmungsverordnung (AbfBestV) ablösenden Bestmungsverordnung über besonders überwachungsbedürftige Abfälle (BestbÜAbfV) sind Zytostatika unter der Schlüsselnummer 180105D1 (erweiterte Nomenklatur des europäischen Abfallkatalogs) als „besonders überwachungsbedürftig“ eingestuft.

Derzeit sind Technische Regeln für Zytostatika in Vorbereitung, die auf dem Gefahrstoffrecht aufbauen.

Die World Health Organization (WHO) hat kürzlich einen Leitlinienentwurf für die Entsorgung von Arzneimitteln vorgelegt, in dem im Hinblick auf Arzneimittelsicherheit und Umweltschutz eine weitgehende Sortierung von zu entsorgenden Arzneimitteln vorgeschlagen wird (*Guidelines for drug disposal*, Draft, WHO Action Programme on Essential Drugs, September 1997).

Die Aufschlüsselung der relevanten Abfallarten kann **Tabelle 3**, S. 37 entnommen werden.

---

<sup>72</sup> In Kommentaren wird dies *fachlich* mit dem hohen und stark toxischen Wirkstoffgehalt begründet und *formal* damit, daß Zytostatika weitestgehend in Krankenhäusern eingesetzt und dort auch *zubereitet* werden, woraus die Zuordnung zu AS-Nr. 53502 folgt.

<sup>73</sup> *Guidelines for drug disposal*, Draft, World Health Organization (WHO) Action Programme on Essential Drugs, September 1997.

---

**Tabelle 3: Einteilung der relevanten Abfallarten****a) LAGA-Abfallkatalog:**

AS-Nr. (LAGA)	Abfallbezeichnung	Überwachungsbedürftigkeit
531	<i>Abfälle von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln</i>	
53103	Altbestände und Reste von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln (ist auf einige Tierarzneimittel anwendbar)	A/R
535	<i>Abfälle von pharmazeutischen Erzeugnissen</i>	
53501	Altmedikamente	--
53502	Abfälle aus der Produktion und Zubereitung von pharmazeutischen Erzeugnissen	A/R
53503	Drogen, Drogenrückstände	--
53504	Trester von Heilpflanzen	--
53505	Pilzmycel	--
53506	Proteinabfälle	--
53507	Desinfektionsmittel	A/R

**A** besonders überwachungsbedürftiger Abfall i.S.v. § 2 Abs. 2 AbfG;

**R** überwachungsbedürftiger Reststoff i.S.v. § 2 Abs. 3 AbfG<sup>74</sup>

**b) Europäischer Abfallkatalog / BestbÜAbfV vom September 1996 i.S.v. § 41 Krw-/AbfG<sup>75</sup> (Auswahl):**

AS-Nr. (EAK)	Abfallbezeichnung	Überwachungsbedürftigkeit
02 00 00	<i>Abf. a. Landwirtschaft, Gartenbau, Jagd, Fischerei und Teichwirtschaft, Herstellung u. Verarbeitung v. Nahrungsmitteln</i>	
02 01 05	Abfälle von Chemikalien für die Landwirtschaft (ist auf einige Tierarzneimittel anwendbar)	bü 1
02 01 06	Tierfäkalien, Urin und Mist (einschl. verdorbenes Stroh), Abwässer, getrennt gesammelt und extern behandelt	Keine
07 05 00	<i>Abfälle aus Herstellung, Zubereitung, Vertrieb und Anwendung (HZVA) von Pharmazeutika</i>	
07 05 01	wässrige Waschflüssigkeiten und Mutterlaugen	bü 1
07 06 02	Schlämme aus der betriebseigenen Abwasserbehandlung	üV
07 05 03	organische halogenierte Lösungsmittel, Waschflüssigkeiten und Mutterlaugen	bü 1
07 05 04	andere organische Lösungsmittel, Waschflüssigkeiten und Mutterlaugen	bü 1
07 05 07	halogenierte Reaktions- und Destillationsrückstände	bü 1
07 05 08	andere Reaktions- und Destillationsrückstände	bü 1
07 05 09	halogenierte Filterkuchen, verbrauchte Aufsaugmaterialien	bü 1
07 05 10	andere Filterkuchen, verbrauchte Aufsaugmaterialien	bü 1
18 00 00	<i>Abfälle aus der ärztlichen oder tierärztlichen Versorgung und Forschung</i>	
18 01 00	<i>Abfälle aus Entbindungsstationen, Diagnose, Krankenbehandlung und Vorsorge beim Menschen</i>	
18 01 05	gebrauchte Chemikalien und Medizinprodukte	keine
18 01 05 D1	zytostatische Mittel	bü 2
18 02 00	<i>Abfälle aus Forschung, Diagnose, Krankenbehandlung und Vorsorge bei Tieren</i>	
18 02 04	gebrauchte Chemikalien	bü 1
20 01 00	<i>Getrennt gesammelte Fraktionen (aus Siedlungsabfällen u. ähnl. gewerbl. u. ind. Abfällen sowie Abfällen aus Einrichtungen)</i>	
20 01 18	Medikamente	keine
<b>bü 1</b>	besonders überwachungsbedürftiger Abfall, der zugleich gefährlicher Abfall gemäß EG ist (Anlage 1 BestbÜAbfV)	
<b>bü 2</b>	besonders überwachungsbedürftiger Abfall (Anlage 2 BestbÜAbfV)	
<b>üV</b>	überwachungsbedürftiger Abfall zur Verwertung (Anlage BestÜVAbfV)	

<sup>74</sup> Das **Abfallgesetz (AbfG)** wurde 1996 ersetzt durch das **Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetz (Krw-/AbfG)** vom 27. September 1994 (BGBl. I Nr. 66 vom 06.10.1994 S. 2705), zuletzt geändert am 25. August 1998 durch Artikel 4 des Gesetzes zur Ausführung des Protokolls vom 7. November 1996 zum Übereinkommen über die Verhütung der Meeresverschmutzung durch das Einbringen von Abfällen und anderen Stoffen von 1972 (BGBl. I Nr. 57 vom 28.08.1998 S. 2455), hinsichtlich **Übergangsfristen** siehe Fußnote 63;

Das KrW-/AbfG enthält den Reststoffbegriff nicht mehr. Durch das Gesetz zur Vermeidung, Verwertung und Beseitigung von Abfällen vom 27.09.1994 wurde auch § 5 Abs. 1 Nr. 3 des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (BImSchG) entsprechend geändert. Damit entfallen die bisherigen Abgrenzungsprobleme zwischen Abfall und Reststoff.

<sup>75</sup> **§ 41 Krw-/AbfG Überwachungsbedürftige Abfälle**

- (1) An die Überwachung sowie Beseitigung von Abfällen aus gewerblichen oder sonstigen wirtschaftlichen Unternehmen oder öffentlichen Einrichtungen, die nach Art, Beschaffenheit oder Menge in besonderem Maße gesundheits-, luft- oder wassergefährdend, explosibel oder brennbar sind oder Erreger übertragbarer Krankheiten enthalten oder hervorbringen können (besonders überwachungsbedürftige Abfälle zur Beseitigung), sind nach Maßgabe dieses Gesetzes besondere Anforderungen zu stellen. Die Bundesregierung bestimmt nach Anhörung der beteiligten Kreise (§ 60) durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates die besonders überwachungsbedürftigen Abfälle zur Beseitigung.
- (2) Alle nicht unter Absatz 1 fallenden Abfälle zur Beseitigung sind überwachungsbedürftig.
- (3) Die Bundesregierung wird ermächtigt, nach Anhörung der beteiligten Kreise (§ 60) durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Abfälle zur Verwertung zu bestimmen,
  1. für deren Verwertung sowie Überwachung aufgrund der in Absatz 1 genannten Stoffmerkmale nach Maßgabe dieses Gesetzes besondere Anforderungen zu stellen sind (besonders überwachungsbedürftige Abfälle zur Verwertung),
  2. für die aufgrund ihrer Art, Beschaffenheit oder Menge bestimmte Anforderungen zur Sicherung der ordnungsgemäßen und schadlosen Verwertung erforderlich sind (überwachungsbedürftige Abfälle zur Verwertung).
- (4) Die zuständige Behörde kann im Einzelfall für Abfälle eine von den Absätzen 1 bis 3 abweichende Einstufung vornehmen, soweit dies mit den dort genannten Belangen zu vereinbaren ist.

### 2.3.7 OSPARCOM und 4. Internationale Nordseeschutzkonferenz

Auf der 4. Internationalen Nordseeschutzkonferenz (4. INK) am 8./9. Juni 1995 in Esbjerg wurde folgendes Ziel für *gefährliche Stoffe* von allen Nordseeanrainerstaaten unterzeichnet:

"Verhütung der Verschmutzung der Nordsee durch kontinuierliche Verringerung der Einleitungen, Emissionen und Verluste gefährlicher Stoffe, um auf diese Weise auf das Ziel ihrer Einstellung im Laufe einer Generation (25 Jahre) hinzuwirken, wobei das endgültige Ziel den Hintergrundwerten nahekommenden Konzentrationen bei natürlich vorkommenden Stoffen und Konzentrationen nahe Null bei industriell hergestellten/synthetischen Stoffen ist."

Dabei lautet die Definition von *gefährlichen Stoffen*: "Stoffe oder Stoffgruppen, die toxisch und langlebig sind und zu Bioakkumulation neigen. Diese Definition von Toxizität schließt auch chronische Wirkungen wie etwa kanzerogene, mutagene und fortpflanzungsgefährdende Wirkungen sowie schädliche Wirkungen auf die Funktion des endokrinen Systems ein."

Eine pauschale Anwendung auf Arzneistoffe erlaubt diese Definition allerdings nicht.

Die OSPAR-Ministerkonferenz in Sintra/Portugal am 22./23. Juli 1998 hat die Zielsetzung aus der 4. INK für gefährliche Stoffe konkretisiert und eine OSPAR-Strategie zu gefährlichen Substanzen vereinbart.<sup>76</sup>

<sup>76</sup> Auf der OSPAR-Ministerkonferenz in Sintra/Portugal am 22./23. Juli 1998 sind in der „**OSPAR Strategy with regard to Hazardous Substances**“ (Reference Number: 1998-16) *gefährliche Stoffe* folgendermaßen definiert:

1. *For the purpose of this strategy:*
  - a. *“hazardous substances” are substances which fall into one of the following categories:*
    - (i) *substances or groups of substances that are toxic, persistent and liable to bioaccumulate;*
    - (ii) *other substances or groups of substances which are assessed by the Commission as requiring a similar approach as substances referred to in (i), even if they do not meet all the criteria for toxicity, persistence and bioaccumulation, but which give rise to an equivalent level of concern.*  
*This category will include both substances which work synergistically with other substances to generate such concern, and also substances which do not themselves justify inclusion but which degrade or transform into substances referred to in (i) or substances which require a similar approach.*  
*The Commission will identify and assess such other substances or groups of substances using available information and internationally accepted methods and criteria;*
  - b. *“substance” means a chemical element or compound in the natural state or obtained by any production process, including any additive necessary to preserve the stability of the product and any impurity deriving from the process used, but excluding any solvent which may be separated without affecting the stability of the substance or changing its composition;*
  - c. *“group of substances” means a number of substances where:*
    - (i) *the substances have been shown to present a similar level of hazard, using internationally accepted criteria; and*
    - (ii) *extrapolation from the assessment of an appropriate sample from among that number of substances has shown that those substances:*
      1. *require preventive action because of the level of risk which they pose to man and the environment; and*
      2. *are sufficiently related both in terms of their physico-chemical properties and their field of application to be jointly managed for the purposes of this strategy.*
2. *In the definition of hazardous substances, “toxicity” is defined as the capacity of a substance to cause toxic effects to organisms or their progeny.*

Der Ministerbeschluss legt im „**Sintra Statement**“ in Bezug auf „**Hazardous Substances**“ das Jahr 2020 als Umsetzungstermin fest:

*WE AGREE to prevent pollution of the maritime area by continuously reducing discharges, emissions and losses of hazardous substances (that is, substances which are toxic, persistent and liable to bioaccumulate or which give rise to an equivalent level of concern), with the ultimate aim of achieving concentrations in the environment near background values for naturally occurring substances and close to zero for man-made synthetic substances. WE SHALL MAKE every endeavour to move towards the target of cessation of discharges, emissions and losses of hazardous substances by the year 2020. WE EMPHASISE the importance of the precautionary principle in this work.*

#### Hinweis:

In der 1. Auflage dieses Berichts wurden die Sintra-Beschlüsse als völkerrechtlich verbindliche Vereinbarung beschrieben. Laut Mitteilung des zuständigen Referats im Bundesumweltministerium (WA I 6 (M)) sind in Sintra jedoch keine Beschlüsse („Decisions“) im Sinne von Artikel 13 des Übereinkommens zum Schutz der Meeresumwelt des Nordatlantiks (OSPAR-Übereinkommen, Paris 1992; BGBl 1994 II, S. 1360) verabschiedet worden, sondern lediglich solche, die in der Formulierung des Artikels 31 (2) mit „other agreements“ umschrieben werden. Diese haben nicht die Verbindlichkeit eines völkerrechtlichen Vertrages.

## 2.4 Regelungen in anderen Ländern

### 2.4.1 Vereinigte Staaten von Amerika

Basis aller Gesetze für den Schutz der Umwelt vor unerwünschten Einwirkungen ist der „National Environmental Policy Act (NEPA)“ von 1969 bzw. 1982. Die Ausführungsbestimmungen<sup>77</sup> legen fest, daß für jede Chemikalie ausreichende Informationen vorliegen müssen, um die möglichen Umwelteinflüsse durch Produktion, Nutzung und Abfall abzuschätzen. Die Informationen werden i.a. vom Hersteller in Form eines „Environmental Assessment (EA)“ zusammengestellt. Die Regulierung von *Human- und Tierarzneimitteln* erfolgt im „Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FFDCA)“; zuständig ist die „U.S. Food and Drug Administration (FDA)“. In Abhängigkeit von Anwendungsbereichen können auch lediglich verkürzte EAs (Abbreviated Environmental Assessment, AEA) verlangt werden. Das Verfahren ist nicht streng formalisiert, sondern erfolgt in Zusammenarbeit mit der Behörde, die - obwohl es umfangreiche offizielle Prüfkataloge gibt - auch über die Notwendigkeit und Art von Wirkungstests entscheidet. Die Prüfung erfolgt in einem vierstufigen Konzept zunehmender Komplexität unter Berücksichtigung einer Expositionsabschätzung. Stuft die Behörde ein Arzneimittel als unschädlich für die Umwelt ein, wird ein „FONSI (Finding of No Significant Impact on the Environment)“ veröffentlicht; bei potentieller Gefährdung ein „EIS (Environmental Impact Statement)“ verfaßt, das im Zulassungsverfahren Berücksichtigung findet. Bezüglich der „Philosophie“ der US-Arznei-Umweltprüfungen ist festzustellen, daß NEPA primär auf die „menschliche Umwelt“, also das unmittelbar wahrnehmbare Umfeld des Menschen, fokussiert ist (während die europäischen Ansätze auch die gesamt-ökologischen Zusammenhänge berücksichtigen).<sup>78</sup>

Im Rahmen der Deregulierungsbemühungen<sup>79</sup> der Clinton-Administration hatte die FDA 1995 eine grundlegende Änderung ihrer Zulassungsanforderungen angekündigt mit dem Ziel, den Testaufwand insgesamt drastisch zu verringern. Wesentliches Argument für die Novellierung war die Feststellung, daß die Prüfung fast immer zu einem FONSI geführt hat und letztlich niemals aufgrund von Umwelteigenschaften einem Arzneimittel die Zulassung verweigert wurde. Für Humanpharmaka erschien im November 1995 der - zunächst inoffizielle - „Guidance for Industry for the Submission of an Environmental Assessment in Human Drug Applications and Supplements“ des CDER (Center for Drug Evaluation and Research, für Humanpharmaka zuständige Stelle in der FDA), der das neue Verfahren der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften im Rahmen der Zulassung beschreibt. Wesentlich im Hinblick auf die Aufwandsreduzierung ist, daß sich normalerweise anhand einer berechneten voraussichtlichen Umweltexposition ( $EIC_{aquatic}$ )<sup>80</sup> entscheidet, ob überhaupt ökotoxikologische Tests durchzuführen sind.

Im April 1996 wurde die Änderung der Arzneimittelzulassung im Zusammenhang mit der Deregulierungspolitik von der FDA formell angekündigt und im Mai 1996 ein Vorschlag zur Änderung der Bestimmungen zu den in den USA obligaten Umweltprüfungen bei der Arzneimittelzulassung veröffentlicht („Proposed Rule“)<sup>81</sup>.

Am 29.07.1997 hat die FDA im Federal Register die „Final Rule“ veröffentlicht, in der mit Wirkung ab 28.08.1997 die Umweltprüfung von Arzneimitteln im Rahmen des US-Zulassungsverfahrens neu geregelt und die im „Guidance for Industry“ vorweggenommenen Ausschlußkriterien gesetzlich festgelegt werden.<sup>82</sup>

<sup>77</sup> Federal Register 50 CFR 16636 v. 26.04.1985

<sup>78</sup> „human environment“ im Ggs. zu „environment per se“, Protokoll zur VICH Ecotox-Arbeitsgruppensitzung vom 03.-05.03.1997 unter Beteiligung von Vertretungen der EU, USA und Japans.

<sup>79</sup> US-Regierungsinitiative April 1995 "Reinventing Drug and Medical Device Regulations"

<sup>80</sup>  $EIC_{aquatic}$  = Expected Introduction Concentration = an der 'Eintragsstelle in die aquatische Umwelt' erwartete Konzentration - abgeleitet aus dem im fünften Jahr nach erfolgter Zulassung erwarteten Jahresabsatz in den USA, letztlich die erwartete durchschnittliche Abwasserkonzentration bei vollständigem Übergang des Wirkstoffs in das Abwasser (siehe auch Synopsen in Kap. 7 Anhang, S. 80ff)

<sup>81</sup> „Proposed Rule“ zur Änderung der 21 CFR Part 25 (61 FR 14922 v. 03.04.1996, wiederveröffentlicht am 01.05.1996 unter 61 FR 19476)

<sup>82</sup> Federal Register Vol. 62; Nr. 145: "Final Rule" zum National Environmental Policy Act (NEPA); Revision and Procedures

Hauptzweck ("primary purpose") dieser Neuregelung ist, die Zahl der Verfahren zur Umweltbewertung durch Ausweitung der Ausschlußmöglichkeiten ("categorical exclusions") zu verringern. Demnach sollen normalerweise keine Umweltprüfungsunterlagen beigebracht werden, wenn der Wirkstoff („active moiety“<sup>83</sup>) fünf Jahre nach Erteilung der Zulassung mit einer EIC<sub>aquatic</sub> von < 1 ppb (< 1 µg/l) auftreten wird; dies entspricht einem US-Jahresabsatz von 40,7 t. Damit werden die obligaten Umweltprüfungen in den USA auf eine verhältnismäßig kleine Zahl von Zulassungsverfahren beschränkt. In den Erläuterungen der Regelung wird von einer Verringerung der Umweltbewertungen um 75% bzw. 90% gesprochen. Offensichtlich unverändert Gültigkeit besitzt der „Guidance for Industry for the Submission of an Environmental Assessment in Human Drug Applications and Supplements“ von 1995<sup>84</sup>.

Auch wenn die US-Neuregelungen eine *Entschärfung* der bisherigen Regelungen darstellen, sind sie doch weitreichender als die entsprechenden Vorschriften der EG für Humanarzneimittel.

## 2.4.2 Schweiz

Zur Praxis der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften bei Arzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen in der Schweiz wurde vom Bundesamt für Gesundheit und vom Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft folgende Auskunft erteilt:

### Humanarzneimittel:

Die gültigen Registrierungs-Richtlinien für Humanarzneimittel fordern keine Prüfung über ökotoxikologische Eigenschaften, womit diese bei der Zulassung keine Berücksichtigung finden. Allerdings wird z.B. bei Zytostatika das Krankenhauspersonal in der Fachinformation auf Vorsichtsmaßnahmen bei der Zubereitung und Verabreichung hingewiesen.

### Tierarzneimittel:

In den heute gültigen Richtlinien der IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, für Arzneimittelzulassungen zuständige Stelle) für Tierarzneimittel betreffend Anforderungen an die Dokumentation für die Registrierung von Tierarzneimitteln (Registrierungs-Richtlinien Tierarzneimittel vom 13.05.1982, Stand 22.05.1986) werden in Kapitel 4 die Hersteller verpflichtet, Gefahren für die Umwelt zu eruieren. Basierend auf diesen Richtlinien verlangt die IKS bereits seit Jahren entsprechende Unterlagen; dies allerdings nicht grundsätzlich für jedes Tierarzneimittel, sondern in erster Linie für Präparate, die in größerem Umfang an Nutztieren angewendet werden (Bestandsbehandlungen), und in Bezug auf spezielle Wirkstoffe, insbesondere für Antiparasitika.

In den überarbeiteten Registrierungs-Richtlinien Tierarzneimittel vom 23.05.1997, die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind, werden die verlangten Unterlagen zur Ökotoxizität ausführlicher beschrieben.

Ergebnisse von Ökotoxizitätsprüfungen können bei der Entscheidung über die Zulassung berücksichtigt werden. Es ist möglich, aufgrund von Ergebnissen derartiger Prüfungen die Anwendung eines Präparates einzuschränken, d.h. z.B. nur für bestimmte Zieltierarten zu registrieren und / oder das Präparat der tierärztlichen Rezeptpflicht zu unterstellen. Im Extremfall könnte die IKS die Registrierung verweigern.

Die IKS verlangt aufgrund der „Richtlinien über die Arzneimittelinformation für Tierarzneimittel“ vom 18.05.1995, daß in der Arzneimittelinformation in der Rubrik „sonstige Hinweise“ z.B. Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls aufgeführt werden. Ebenso werden in

<sup>83</sup> Definition 21 CFR 25.5 (b) (2) in der „Final Rule“:

**Active moiety** means the molecule or ion, excluding those appended portions of the molecule that cause the drug to be an ester, salt (including a salt with hydrogen or coordination bonds), or other noncovalent derivative (such as a complex chelate or clathrate) of the molecule responsible for the physiological or pharmacological action of the drug substance.

<sup>84</sup> die „Final Rule“ schreibt selbst keine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der EIC vor, im „Comment“ Nr. 22 der „Final Rule“ wird jedoch auf den „Guidance for Industry“ als Quelle eines Algorithmus zur Berechnung der EIC verwiesen.

dieser Rubrik allfällige Gefahren für die Umwelt (z.B. „Fisch-“ oder „Bienengift“, „nicht in offene Gewässer geben“) aufgeführt.

Aus abfallrechtlicher Sicht werden **Altmedikamente** (Def. in Deutschland Kap. 2.3.6, S. 33f) als Sondermüll angesehen und müssen separat gesammelt und in einer geeigneten Anlage verbrannt werden.

### **Futtermittelzusatzstoffe**

Nach einem vorliegenden Protokoll einer Sitzung der Fachkommission für Umwelttoxikologie (15.12.1993) sind Futtermittelzusätze nach der Hilfsstoffverordnung bewilligungspflichtig. Bei den praktischen Anforderungen und der Beurteilung richte man sich nach der Richtlinie 87/153/EWG. Die meisten Stoffe seien allerdings vor 1985 bewilligt worden und daher unzureichend geprüft. Es kämen kaum mehr neue Antibiotika auf den Markt, da sie „verpönt“ seien.

### **2.4.3 Japan**

In Japan gibt es keine speziell auf Arzneimittel oder Futtermittelzusatzstoffe zugeschnittene Umweltschutzregelungen.<sup>85</sup>

---

<sup>85</sup> Protokoll zur VICH Ecotox-Arbeitsgruppensitzung vom 03.-05.03.1997 unter Beteiligung von Vertretungen der EU, USA und Japans; die dort getroffene Aussage bezieht sich konkret auf Tierarzneimittel, soweit bekannt ist, gilt dies jedoch ebenfalls für Humanarzneimittel.

---

## 2.5 Existierende Bewertungsverfahren zu Umweltauswirkungen im Stoffbereich

Die rechtlichen Bestimmungen für den Handel mit chemischen Produkten sind in der Europäischen Union weitgehend harmonisiert. Ausschlaggebend dafür war in erster Linie das Bestreben, den europäischen Binnenmarkt zu vollenden, der vordem durch unterschiedliche nationale Regelungen zum Handel mit chemischen Produkten beeinträchtigt wurde. Seit der Aufnahme des Schutzgutes Umwelt in den EWG-Vertrag, 1986, erfolgen Regelungen zu chemischen Stoffen jedoch auch unter dem Gesichtspunkt, daß ein hohes Schutzniveau für Umwelt und Gesundheit gewährleistet werden soll.

Industriechemikalien unterliegen, sofern es sich um **alte Stoffe** handelt, die im europäischen Altstoffinventar **EINECS** (*European Inventory of Existing Chemical Substances*) stehen, der **EG-Altstoffverordnung** (Kap. 2.5.1.2, S. 44). **Neue Stoffe** unterliegen einem *Anmeldeverfahren*<sup>86</sup>, im Rahmen dessen der Antragsteller definierte Datensätze über relevante Stoffeigenschaften liefern muß. Spezielle Produkte, wie die gezielt biologisch wirksamen Pflanzenschutzmittel und (künftig) Biozid-Produkte, unterliegen einem *Zulassungsverfahren*<sup>86</sup>, das in speziellen Produktrichtlinien festgelegt ist.

### 2.5.1 Stoffe

Bei Stoffen unterscheidet man *alte* und *neue Stoffe*: entscheidend für diese Unterteilung ist, ob ein Stoff im europäischen Altstoffinventar EINECS steht.

#### 2.5.1.1 Neustoffe

Die Anmeldepflichten für *Neustoffe* sind in der **Richtlinie 67/548/EWG**<sup>87</sup> geregelt. Die sog. **7. Änderungsrichtlinie** (**RL 92/32/EWG**, ABl. EG L 154 05.06.1992 S. 1) hat hierzu zum einen die vom Antragsteller zu erbringenden Datenanforderungen neu festgelegt. Insbesondere wurde aber auch eine Vorschrift eingeführt, daß für jeden Stoff, basierend auf diesen Prüfunterlagen, eine Bewertung der von ihm ausgehenden Risiken für die Gesundheit des Menschen und für die Umwelt durchzuführen ist. Diese Risikobewertung wird von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten durchgeführt und unter diesen zirkuliert. Die zunächst noch ganz allgemein abgefaßten Grundsätze für die Risikobewertung sind in der sog. **Bewertungsrichtlinie** festgelegt (**RL 93/67/EWG**, ABl. EG L 227 08.09.1993 S. 9). Das systematische Vorgehen bei der Bewertung ist in den **Technical Guidance Documents (TGD)**<sup>88</sup> auf mehr als 700 Seiten beschrieben, wobei Alt- und Neustoffe parallel behandelt werden. Die TGD haben etwa den Status einer Allgemeinen Verwaltungsvorschrift.

<sup>86</sup> Der wesentliche Unterschied zwischen *Anmelde-* und *Zulassungsverfahren* besteht darin, daß beim Zulassungsverfahren der Handel mit einem Stoff/Produkt verboten ist, solange er nicht ausdrücklich erlaubt wird, während beim Anmeldeverfahren der Handel mit einem Stoff/Produkt erlaubt ist, solange er nicht ausdrücklich verboten oder beschränkt wird.

<sup>87</sup> **Richtlinie 67/548/EWG** des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe (ABl. EG 196 16.08.1967 S.1), zuletzt geändert durch **RL 97/69/EG** (ABl. EG L 343 13.12.1997 S.19)

<sup>88</sup> **Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances** (aktualisierte Entwurfsfassung 1996).

Trotz des Plurals im Titel handelt es sich um ein zusammenhängendes Werk; im folgenden als „die TGD“ bezeichnet, wobei darauf hinzuweisen ist, daß Ausführungsbestimmungen auch in anderen EG-Regelbereichen in Technical Guidance Documents festgehalten sind.

In der *allgemeinen Einleitung* (Kap. 1) werden die gesetzlichen Vorgaben und politischen Ziele der TGD erläutert sowie die generellen Prinzipien der Risikobewertung beschrieben. Die Kapitel *Risikobewertung für die Gesundheit des Menschen* (Kap. 2) und *Risikobewertung für die Umwelt* (Kap. 3) beschreiben detailliert die einzelnen Bewertungsschritte von der Sammlung, Validierung und Auswertung der notwendigen Informationen über die Interpretation der Bewertungsergebnisse bis zu den daraus folgenden Schlussfolgerungen. Da Chemikalien *angemeldet* und nicht *zugelassen* werden, können keine *Zulassungsversagungen*, wohl aber *Beschränkungen des Inverkehrbringens* und der *Verwendung* nach **RL 76/769/EWG** ausgesprochen werden (Richtlinie 76/769/EWG des Rates vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für *Beschränkungen des*

Die Vorschriften der 7. Änderungsrichtlinie sowie der Bewertungsrichtlinie wurden in Deutschland durch das **Chemikaliengesetz (ChemG)**<sup>26</sup> in nationales Recht umgesetzt; die grundsätzlichen Anforderungen zur Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften sind in den §§ 6 - 9a<sup>89</sup> festgelegt. Das Bewertungsverfahren nach ChemG ist im Anhang (S. 80ff) skizziert.

> Fortsetzung von vorheriger Seite <

*Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen*, ABl. EG L 262 27.09.1976 S. 201). Das 4. Kapitel der TGD behandelt (*Quantitative*) *Struktur-Aktivitätsbeziehungen* ((Q)SAR) mit deren Hilfe stoffspezifische Daten aus der chemischen Struktur hergeleitet werden können. Kapitel 5 enthält Begriffsdefinitionen, Kapitel 6 beschreibt den formalen Aufbau des Berichts. In Kapitel 7 werden die z.Z. verfügbaren *Expositionsszenarien* zur quantitativen Abschätzung der Umwelteinträge zusammengestellt.

#### <sup>89</sup> § 6 ChemG Inhalt der Anmeldung

- (1) Der Anmeldepflichtige hat der Anmeldestelle schriftlich seinen Namen und seine Anschrift, im Falle der Einfuhr auch den Namen und die Anschrift des Herstellers, den Standort des Herstellungsbetriebes sowie
  1. die Identitätsmerkmale, einschließlich der Art und Gewichtsanteile der Hilfsstoffe, der Hauptverunreinigungen sowie der übrigen ihm bekannten Verunreinigungen und Zersetzungsprodukte,
  2. Nachweis- und Bestimmungsmethoden,
  3. die ihm bekannten Analysemethoden zur Feststellung der Exposition des Menschen und des Vorkommens in der Umwelt,
  4. Angaben zu Herstellung, Verwendung, Exposition und Verbleib,
  5. schädliche Wirkungen bei der Verwendung,
  6. Hinweise zur Toxikokinetik,
  7. die vorgesehene Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung,
  8. Empfehlungen über die Vorsichtsmaßnahmen beim Verwenden und über Sofortmaßnahmen bei Unfällen,
  9. die Menge des Stoffes, die er jährlich in den Verkehr bringen oder einführen will,
  10. Verfahren zur geordneten Entsorgung, zur möglichen Wiederverwendung und sonstigen Unschädlichmachung anzugeben sowie
  11. die Prüfnachweise nach § 7 (Grundprüfung) vorzulegen.
- (1a) Verfügt der Anmeldepflichtige über weitere Erkenntnisse über die Wirkungen des Stoffes auf Mensch oder Umwelt, hat er zugleich mit der Anmeldung eine Zusammenfassung der entsprechenden Unterlagen und auf Anforderung der Anmeldestelle unverzüglich die vollständigen Unterlagen vorzulegen.
- (2) Für einen gefährlichen Stoff hat der Anmeldepflichtige ferner das vorgesehene Sicherheitsdatenblatt vorzulegen.
- (3) Einer Vorlage der Unterlagen nach Absatz 1 Nr. 6, 10 und 11 bedarf es nicht, soweit entsprechende Unterlagen bereits von einem anderen Hersteller oder Einführer in einem Anmeldeverfahren nach diesem Gesetz oder nach gleichwertigen Vorschriften eines anderen Mitgliedstaats der Europäischen Gemeinschaften oder Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum vorgelegt wurden und seitdem mehr als zehn Jahre vergangen sind.

#### § 7 ChemG Prüfnachweise der Grundprüfung

Die Prüfnachweise der Grundprüfung müssen sich erstrecken auf:

1. die physikalischen, chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften,
2. akute Toxizität,
3. Anhaltspunkte für eine krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaft,
4. Anhaltspunkte für fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
5. reizende und ätzende Eigenschaften,
6. sensibilisierende Eigenschaften,
7. subakute Toxizität,
8. abiotische und leichte biologische Abbaubarkeit,
9. Toxizität gegenüber Wasserorganismen nach kurzzeitiger Einwirkung,
10. Hemmung des Algenwachstums,
11. Bakterieninhibition,
12. Adsorption und Desorption.

#### § 9 ChemG Zusatzprüfung 1. Stufe

- (1) Erreicht die vom Anmeldepflichtigen innerhalb der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften und der anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den Verkehr gebrachte Menge eines angemeldeten Stoffes 100 Tonnen jährlich oder insgesamt 500 Tonnen seit dem Beginn der Herstellung des Stoffes oder seiner Einfuhr in diese Staaten, hat der Anmeldepflichtige auf Verlangen der Anmeldestelle innerhalb einer von ihr gesetzten Frist zusätzliche Prüfnachweise über
  1. physikalische, chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt,
  2. subchronische und chronische Toxizität, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung oder aus sonstigen Erkenntnissen ergibt,
  3. fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
  4. krebserzeugende und erbgutverändernde Eigenschaften,
  5. toxikokinetische Grundeigenschaften,
  6. potentielle biologische Abbaubarkeit sowie weitergehende abiotische Abbaubarkeit, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt,
  7. Adsorption und Desorption, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt,
  8. Bioakkumulation,
  9. Toxizität gegenüber Wasserorganismen nach langfristiger Einwirkung,

> Fortsetzung nächste Seite <

Wie bereits im Zusammenhang mit der Arzneimittelgesetzgebung erörtert, nimmt das Chemikaliengesetz eine Reihe von Stoffen aus, für die eigene spezielle Gesetze gelten<sup>26</sup>. Dazu gehören neben den Arzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen die Pflanzenschutzmittel. Ursächlich für die Sonderstellung war maßgeblich die Sorge um die möglichen Auswirkungen dieser gezielt auf biologische Wirkung hin konzipierten Stoffe auf die menschliche Gesundheit, aber auch - bei Pflanzenschutzmitteln - auf die Umwelt. Dadurch sollte eine Gesetzgebung erreicht werden, die die spezifischen Belange der einzelnen Stoffgruppen gezielt würdigen kann. In der Praxis hat dies allerdings auch dazu geführt, daß die Belange des Umweltschutzes sehr unterschiedlich berücksichtigt wurden. Während bei Arzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen die menschliche Gesundheit weitaus überwiegend (wenn auch unterschiedlich) im Mittelpunkt des Regelungsinteresses lag, ist in der Bewertung nach Pflanzenschutzgesetz und der europäischen Biozidrichtlinie maßgeblich auch die Umwelt mit ihren gesamten ökologischen Wechselbeziehungen Ziel der Schutzregelungen.

### 2.5.1.2 Altstoffe

*Altstoffe* unterliegen der **EG-Altstoffverordnung ((EWG)793/93)**<sup>90</sup>. Die EG-Altstoffverordnung gilt unmittelbar; das heißt, sie bedarf keiner nationalen Rechtsakte zu ihrer Umsetzung. Ebenso wie bei neuen Stoffen sind allgemeine Grundsätze für die Risikobewertung in einem eigenen Rechtsakt festgelegt, der **Bewertungsverordnung (EG)1488/94**<sup>91</sup>. Im Prinzip handelt es dabei um exakt die gleichen Vorschriften wie im Falle der **RL 93/67/EWG**, die aber aus Gründen der Rechtssystematik mit der Überschrift „Verordnung“ beti-

> Fortsetzung von vorheriger Seite <

10. Toxizität gegenüber Bodenorganismen und Pflanzen vorzulegen. Soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt, kann die Anmeldestelle auch die Entwicklung von Analysemethoden, die es erlauben, den Stoff und seine Umwandlungsprodukte zu verfolgen und zu bestimmen, sowie Untersuchungen über die Zersetzungsprodukte bei thermischer Behandlung verlangen.

- (2) Auf Verlangen der Anmeldestelle hat der Anmeldepflichtige innerhalb einer von ihr gesetzten Frist die in Absatz 1 genannten Nachweise auch dann vorzulegen, wenn
1. die vom Anmeldepflichtigen innerhalb der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften und der anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den Verkehr gebrachte Menge eines angemeldeten Stoffes 10 Tonnen jährlich oder seit dem Beginn seiner Herstellung oder seiner Einfuhr in diese Staaten insgesamt 50 Tonnen erreicht hat und
  2. die Vorlage der Nachweise unter Berücksichtigung der bisherigen Kenntnisse über den Stoff und seine Umwandlungsprodukte, seine bekannten oder vorhersehbaren Verwendungszwecke oder der Ergebnisse der nach § 7 durchgeführten Prüfungen erforderlich ist.

#### § 9a ChemG Zusatzprüfung 2. Stufe

Erreicht die vom Anmeldepflichtigen innerhalb der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften und der anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den Verkehr gebrachte Menge eines angemeldeten Stoffes 1000 Tonnen jährlich oder insgesamt 5000 Tonnen seit dem Beginn der Herstellung des Stoffes oder seiner Einfuhr in diese Staaten, hat der Anmeldepflichtige auf Verlangen der Anmeldestelle innerhalb einer von ihr gesetzten Frist weitere zusätzliche Prüfungen nachweise über

1. toxikokinetische einschließlich biotransformatorischer Eigenschaften,
2. chronische Toxizität,
3. krebserzeugende Eigenschaften,
4. verhaltensstörende Eigenschaften,
5. fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
6. peri- und postnatale Wirkungen,
7. Organ- und Systemtoxizität,
8. Mobilität, insbesondere Adsorption und Desorption,
9. abiotische und biologische Abbaubarkeit,
10. Bioakkumulation,
11. Toxizität gegenüber Fischen,
12. Toxizität gegenüber Vögeln,
13. Toxizität gegenüber anderen Organismen und
14. weitere Eigenschaften, die allein oder im Zusammenwirken mit anderen Eigenschaften des Stoffes umweltgefährlich sind, vorzulegen.

<sup>90</sup> **Verordnung (EWG) Nr. 793/ 93** des Rates vom 23. März 1993 zur *Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe* (ABl. EG. L 084 05.04.1993 S. 1)

<sup>91</sup> **Verordnung (EG) Nr. 1488/94** der Kommission vom 28. Juni 1994 zur *Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der von Altstoffen ausgehenden Risiken für Mensch und Umwelt gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates* (ABl. EG L 161 29.06.1994 S. 3)

telt werden mußten. Die detaillierten Ausführungsbestimmungen der o.g. TGD<sup>88</sup> gelten für Altstoffe wie für Neustoffe gleichermaßen; sie sind in *einem* Leitfaden zusammengefaßt.

Aufgrund der Vielzahl der im EINECS aufgeführten Altstoffe (etwa 100000) ist es nicht möglich, zu allen diesen Stoffen Datensätze zu erheben und basierend auf diesen Daten Risikobewertungen durchzuführen. Aus diesem Grunde werden solche Stoffe identifiziert, für die prioritär eine Bewertung durchzuführen ist. Die für diese Prioritätensetzung erforderliche Voraussetzung ist zunächst die Schaffung einer Datenbasis, wobei man sich anfänglich auf Stoffe mit hoher Vermarktungsmenge konzentriert hat. Die Überlegung dabei war, daß ein relevantes Risiko insbesondere von den hochvolumigen der o.g. 100000 Stoffe auf dem europäischen Markt ausgeht. Die genaueren Modalitäten, in welchem Zeitraum von wem welche Daten vorzulegen sind, sind in der EG-Altstoffverordnung geregelt.<sup>92</sup> Auf der Grundlage der vorgelegten Daten veröffentlicht die EG-Kommission Listen mit prioritär zu bewertenden Stoffen (bisher 3, Status einer Verordnung). Die Prioritätenlisten enthalten zudem den jeweils für einen Stoff zum Berichterstatter bestimmten Mitgliedstaat. Die Hersteller und Inverkehrbringer, die bereits im „ersten“ Datensammlungsdurchgang Daten geliefert haben, haben in bezug auf die Prioritätsstoffe Daten zu ergänzen, dem Berichterstatter zuzuleiten und dazu ggfs. Prüfungen nachzuholen; die Datenanforderungen an Prioritätsstoffe entsprechen dem für anmeldepflichtige Neustoffe vorgeschriebenen Datensatz. Der Berichterstatter ist verpflichtet, eine umfassende Risikobewertung zu erstellen; ggfs. verlangt er dazu vom Hersteller/Inverkehrbringer noch weitere Prüfungen, die über den genannten Datensatz hinausgehen. Der Bewertungsbericht des Berichterstatters enthält ggfs. Vorschläge für Risikominderungsmaßnahmen und wird auf Gemeinschaftsebene abgestimmt.

<sup>92</sup> Zur Abgrenzung der überhaupt zu betrachtenden Stoffe legt die **EG-Altstoffverordnung, (EWG)793/93**, ein vierjähriges Zeitfenster fest, in dem die Stoffe im Verkehr sein mußten (04.06.1990 - 04.06.1994, d.h. drei Jahre vor bis ein Jahr nach Inkrafttreten der EG-Altstoffverordnung).

Die Meldefristen und den Umfang der zu übermittelnden Daten regelt ein Stufenplan:

- ⇒ Für Stoffe, die im vorgegebenen Zeitfenster mit mehr als 1000 t/a vermarktet wurden und im **Anhang I** der EG-Altstoffverordnung verzeichnet sind, mußten die Hersteller oder Importeure der EG-Kommission bis zum 04.06.1994 die im **Anhang III** genannten Daten liefern (**Artikel 3**).
- ⇒ Für Stoffe, die im vorgegebenen Zeitfenster mit mehr als 1000 t/a vermarktet wurden und im europäischen Altstoffverzeichnis **EINECS**, nicht aber im **Anhang I** der EG-Altstoffverordnung aufgeführt sind, mußten die Hersteller oder Importeure der EG-Kommission bis zum 04.06.1995 die im **Anhang III** genannten Daten liefern (**Artikel 3**).
- ⇒ Für Stoffe, die im vorgegebenen Zeitfenster mit mehr als 10 t/a und weniger als 1000 t/a vermarktet wurden und im europäischen Altstoffverzeichnis **EINECS** aufgeführt sind, müssen die Hersteller oder Importeure der EG-Kommission bis zum 04.06.1998 die im **Anhang IV** genannten Daten liefern (**Artikel 4**).

Hersteller und Importeure, die Angaben gemäß Artikel 3 oder 4 gemacht haben, müssen diese auf dem neuesten Stand halten und Änderungen der Europäischen Kommission mitteilen (**Artikel 7**).

#### **Inhaltsschwerpunkte der Meldung nach Anhang III der EU-Altstoffverordnung (Artikel 3)**

1. Stoffbezeichnung und EINECS-Nr.
2. hergestellte oder eingeführte Menge
3. Einstufung einschl. Gefahrenklasse, Gefahrensymbol, R- und S-Sätze
4. Verwendungszweck
5. phys.-chem. Eigenschaften
6. Verbleib und Verhalten in der Umwelt
7. Ökotoxizität
8. akute und subakute Toxizität
9. krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften
10. sonstige Angaben zur Risikobewertung

#### **Inhaltsschwerpunkte der Meldung nach Anhang IV der EU-Altstoffverordnung (Artikel 4)**

1. Stoffbezeichnung und EINECS-Nr.
2. hergestellte oder eingeführte Menge
3. Einstufung einschl. Gefahrenklasse, Gefahrensymbol, R- und S-Sätze
4. Verwendungszweck

### 2.5.1.3 Risikoabschätzung für Alte und Neue Stoffe

Der Risikoabschätzung im Hinblick auf die Umwelt bei Alten und Neuen Stoffen gemeinsam ist:

Das Verhältnis aus der *prognostizierten Konzentration des Stoffes im betrachteten Umweltkompartiment (PEC<sup>93</sup>)* zur *voraussichtlichen Konzentration, unterhalb der für das betrachtete Umweltkompartiment einschließlich der dieses bewohnenden Lebewesen keine Effekte zu erwarten sind (PNEC<sup>94</sup>)*, bestimmt das Handlungserfordernis. Als generelle Regel gilt: Ist das Verhältnis von **PEC zu PNEC größer als 1**, besteht Anlaß zum Handeln: Es wird ein iterativer Prozeß in Gang gesetzt, der zunächst mit einer Verbesserung der PEC/PNEC-Berechnung beginnt, mit einer Verbesserung der Datenlage (Exposition, Wirkungsprüfungen) fortgesetzt wird und schließlich mit einer politischen Abwägung (Risikominderungsmaßnahmen) endet.

### 2.5.2 Pflanzenschutzmittel

Pflanzenschutzmittel unterliegen, bevor sie in den Verkehr gebracht werden dürfen, einem Zulassungsverfahren. Dieses Zulassungsverfahren ist durch die **Richtlinie des Rates 91/414/EWG über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln** vom 15.07.1991 harmonisiert (ABl. EG L 230 19.08.1991 S.1; zuletzt geändert durch **RL 98/47/EG**, ABl. EG L 191 07.07.1998 S.50); die Vorschriften dieser Richtlinie sind durch das **Erste Gesetz zur Änderung des Pflanzenschutzgesetzes** vom 14.05.1998 in deutsches Recht umgesetzt worden (BGBl. I S. 950, in Kraft seit 01.07.1998). Wie in der bisherigen Fassung des **Gesetzes zum Schutz der Kulturpflanzen - Pflanzenschutzgesetz (PflSchG)** vom 15.09.1986 (BGBl. I S. 1505) erfolgt die Zulassung des formulierten Produkts weiterhin national durch die Biologische Bundesanstalt (BBA) in Braunschweig im Einvernehmen mit BgVV und UBA. Eine nationale Zulassung darf seit der Harmonisierung allerdings erst dann erfolgen, wenn zunächst die EU die in dem Produkt enthaltenen Wirkstoffe bewertet hat und diese in den Anhang I der RL 91/414/EWG übernommen wurden.

Die Zulassungsvoraussetzungen für ein Pflanzenschutzmittel gemäß Richtlinie 91/414/EWG sind ähnlich abgefaßt wie in der nachfolgend beschriebenen Biozid-Richtlinie, differenzieren allerdings zwischen „schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier<sup>95</sup> oder auf das Grundwasser“ und „unannehmbaren Auswirkungen auf die Umwelt“ (Artikel 4 Abs. 1 Buchstabe b) Ziffern iv) und v)). Die Entscheidung über Zulassung oder Nichtzulassung stützt sich auf die Bewertung von Prüfunterlagen; die Prüfanforderungen sind für Pflanzenschutzmittel sehr umfassend und für alle Pflanzenschutzmittel, für die ein Zulassungsantrag gestellt wird, gleich.<sup>96</sup>

Die Vorschriften über die Bewertung von Pflanzenschutzmitteln sind in Anhang VI zur Pflanzenschutzmittelrichtlinie („Einheitliche Grundsätze für die Bewertung von Pflanzenschutzmitteln“) in detaillierter Form niedergelegt. „Unannehmbare Auswirkungen“ auf die Umwelt sind demnach u.a. dann gegeben, wenn z.B. ein bestimmter BCF-Wert überschritten oder wenn eine bestimmte voraussichtliche Konzentration im Grundwasser überschritten wird. Bezogen auf die Wirkungen eines Pflanzenschutzmittels auf Nichtzielorganismen

<sup>93</sup> PEC = Predicted Environmental Concentration

Die PEC ist die voraussichtliche Konzentration des Stoffes in einem bestimmten Umweltkompartiment, also z.B. in Boden, Wasser, Sediment. In die Berechnung der PEC gehen produktions- und verwendungsspezifische Daten ein sowie Daten über Stoffeigenschaften, die für die Abschätzung von Verbleib und Verhalten in der Umwelt relevant sind.

<sup>94</sup> PNEC = Predicted No Effect Concentration

Die PNEC wird ausgehend von der niedrigsten durch Tests ermittelten Wirkkonzentration (Synonym: LOEC = Lowest Observed Effect Concentration) beim empfindlichsten der geprüften Testspezies berechnet, wobei mit einem Sicherheitsfaktor (Synonyme: AF = Assessment Factor, Unsicherheitsfaktor, Extrapolationsfaktor) multipliziert wird, dessen Größe von der Repräsentativität der verwendeten Tests abhängt. Das Heranziehen dieses Sicherheitsfaktors ist dadurch begründet, daß zum einen nur auf wenige Effekte geprüft werden kann, und zum anderen diese Prüfungen nur an wenigen Testspezies (z.B. 3 Spezies als Repräsentanten der 3 wichtigsten Trophieebenen) durchgeführt werden; die jeweils abgeschätzte PNEC soll jedoch trotz der Eingeschränktheit der Datenlage Aussagekraft für das ganze Ökosystem mit all seinen Lebewesen besitzen.

<sup>95</sup> Mit „Tier“ sind im Sinne dieser Gesetze „Haustiere“ bzw. alle die Tiere gemeint, die mit dem Menschen leben und von diesem gepflegt und gefüttert werden. Wildlebende Tiere werden dagegen unter dem Begriff „Umwelt“ subsumiert.

<sup>96</sup> Anders als bei Biozid-Produkten wird bei Pflanzenschutzmitteln hinsichtlich der Prüfanforderungen nicht nach dem mutmaßlichen Expositionsszenario differenziert, was insbesondere dadurch begründet ist, daß der Anwendungsbereich der Pflanzenschutzmittelrichtlinie anders als der Anwendungsbereich der Biozid-Richtlinie relativ homogen ist.

werden bestimmte gemessene Wirkkonzentrationen zur Exposition der Nichtzielorganismen gegenüber dem Pflanzenschutzmittel ins Verhältnis gesetzt. Die Begriffe PEC und PNEC werden allerdings nicht genannt. Dies beruht darauf, daß bei der Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln aufgrund der dichten Datenlage weniger extrapoliert wird: Wenn z.B. das Risiko für die Honigbiene (ein „klassischer“ schützenswerter Nichtzielorganismus) bestimmt werden soll, so wird eben die Toxizität des Pflanzenschutzmittels auf die Honigbiene geprüft und nicht etwa aus ökotoxikologischen Prüfungen an Modellorganismen abgeleitet. Aus dem Verhältnis von Exposition zu Wirkkonzentration ergibt sich, ob das Pflanzenschutzmittel zulassungsfähig ist oder nicht.

Das Bewertungsverfahren nach Pflanzenschutzgesetz ist im Anhang (S. 80ff) skizziert.

### 2.5.3 Biozide

Biozide werden durch die Richtlinie des EP und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten (RL 98/8/EG vom 16.02.1998, ABl. EG L 123 24.04.1998 S. 1) geregelt. Gemäß dieser Richtlinie müssen Biozid-Produkte künftig, bevor sie in den Verkehr gebracht werden dürfen, grundsätzlich ein Zulassungsverfahren durchlaufen.

Für *alte Biozide*, d.h. für bereits auf dem europäischen Markt befindliche Biozide, sind Übergangsregelungen vorgesehen. Dazu zählt auch ein von der EU-Kommission zu steuerndes „Altbiozid-Abarbeitungsprogramm“. Innerhalb dessen werden alle *alten Wirkstoffe* und *alten Produkte* erfaßt; die alten Wirkstoffe werden jeweils einem Mitgliedstaat zur Berichterstattung zugeteilt und basierend auf dem Ergebnis seines Berichtes entweder in eine gemeinschaftliche Liste zulässiger Wirkstoffe aufgenommen oder nicht; die diese *alten Wirkstoffe* enthaltenden *alten Produkte* werden basierend auf dem Ergebnis der Wirkstoffprüfung entweder zugelassen oder vom Markt entfernt.

Biozid-Produkte müssen u.a. folgende Voraussetzungen für die Zulassung erfüllen:

- ⇒ keine unannehmbaren Auswirkungen auf Mensch, Tier<sup>95</sup> und Umwelt,
- ⇒ keine unannehmbaren Wirkungen auf Zieltiere (keine unnötigen Leiden verursachen),
- ⇒ hinreichende Wirksamkeit.

Prüfanforderungen an *neu zuzulassende Biozid-Produkte* sind in den Anhängen zur Biozid-Richtlinie festgelegt: Es ist für alle Biozid-Produkte und für alle Wirkstoffe ein obligatorischer Grunddatensatz vorzulegen, der sich bei den Anforderungen an PC-Prüfungen und an Prüfungen zur Toxikologie und Ökotoxikologie in etwa an den Grunddatensatz nach Chemikalienrichtlinie anlehnt, z.T. darüber hinausgeht. Außerdem sind für die unterschiedlichen Produkttypen im Anwendungsbereich der Richtlinie zusätzliche Spezialdatensätze vorzulegen. Diese berücksichtigen spezielle toxikologische oder ökotoxikologische Endpunkte, die aufgrund des besonderen Verwendungsmusters eines bestimmten Produkttyps abzu prüfen sind. Vorschriften über die Vorgehensweise bei der Bewertung der von Biozid-Produkten ausgehenden Risiken sind ebenfalls in einem Anhang zur Richtlinie festgelegt. Sie liegen hinsichtlich ihrer Detailtiefe zwischen den Grundsätzen für die Bewertung von Chemikalien (s. Kap. 2.5.1.1, S. 42) und den „Einheitlichen Grundsätzen für die Bewertung von Pflanzenschutzmitteln“ (s. Kap. 2.5.2, S. 46). Detailliertere Leitlinien, die jeweils für die 23 Produkttypen<sup>97</sup> im Anwendungsbereich der Biozid-Richtlinie maßgeschneidert werden sollen, werden in nächster Zeit erarbeitet und sollen in Form von Technical Guidance Documents angenommen werden, die hier aber den Rechtsstatus von Kommissionsrichtlinien erhalten werden.

Unabhängig von den noch auszuarbeitenden Spezialregelungen hinsichtlich der Bewertung der Biozid-Produkte gilt: Ist das Verhältnis von **PEC zu PNEC größer als 1**, so ist das Biozid-Produkt nicht zulassungsfähig, da dann die Zulassungsvoraussetzung „*keine unannehmbaren Auswirkungen auf die Umwelt*“, nicht erfüllt ist. Daneben können auch noch andere Ergebnisse zu der Bewertung „*unannehmbare Auswirkungen auf die Umwelt*“ und der damit verbundenen Konsequenz „*nicht zulassungsfähig*“ führen: z.B. Überschreiten eines bestimmten BCF-Wertes; Überschreiten einer bestimmten voraussichtlichen Konzentration im Grundwasser bzw. im Oberflächenwasser, das zur Trinkwassergewinnung bestimmt ist, einschließlich Sediment.

<sup>97</sup> Der Anwendungsbereich der Biozid-Richtlinie umfaßt so unterschiedliche Produkttypen wie Antifouling-Schiffsfarben, Material- und Prozeßkonservierungsmittel, Rodentizide, Molluscizide, Insektizide, Desinfektionsmittel für die menschliche Hygiene, Desinfektionsmittel für die Hygiene im Veterinärbereich usw.

Das Bewertungsverfahren nach Biozidrichtlinie ist im Anhang (S. 80ff) skizziert.

## 2.5.4 Risiko-Nutzen-Betrachtungen

In der Diktion des EG-Stoffrechts gehört die Risiko-Nutzen-Betrachtung nicht zur Risikobewertung. Sie kann sich vielmehr als eigenständiger Schritt an die Risikobewertung anschließen und in die Entscheidung über die auf der Risikobewertung fußenden Maßnahmen eingehen, also z.B. in die Entscheidung über Zulassung oder Nichtzulassung eines Produktes oder im Fall von Chemikalien über zu ergreifende Regelungen zu Stoffbeschränkungen. *D.h. im EG-Stoffrecht ist die Risikobewertung ein eigenständiger Schritt vor der Risiko-Nutzen-Analyse und das Ergebnis der Risikobewertung ist vom Ergebnis der Risiko-Nutzen-Analyse unabhängig.* Der Begriff „Nutzen“ wird nicht einheitlich verwendet. Beispielsweise gibt es eine Initiative der für Wirtschafts- und Binnenmarktfragen (und dadurch auch für Stoffbeschränkungsmaßnahmen) zuständigen Generaldirektion III der EU-Kommission hinsichtlich der verbindlichen Durchführung von Risiko-Nutzen-Analysen; hier wird unter „Nutzen“ insbesondere der Wert in Geld verstanden, den ein Stoff der Wirtschaft / der Volkswirtschaft bringt. Im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln könnte man dagegen „Nutzen“ als Schutz eines bestimmten Nutzpflanzenbestandes vor Schädlingen, als Sicherung der Erwerbsgrundlage der Landwirte oder auch als Sicherung der menschlichen Lebensgrundlagen verstehen.

Auch bei der Arzneimittelzulassung werden Risiko-Nutzen-Betrachtungen angestellt, die hier allerdings von vornherein Bestandteil der Zulassungsentscheidung sind, wobei sich „Nutzen“ und „Risiko“ auf das Wohl des Patienten beziehen (s.u., Kap 2.6, S. 48ff).

## 2.6 Existierende Bewertungsverfahren zu Umweltauswirkungen für Arzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe

Während es der Zweck des Chemikaliengesetzes ist, „den Menschen und die Umwelt vor schädlichen Einwirkungen gefährlicher Stoffe und Zubereitungen zu schützen, insbesondere sie erkennbar zu machen, sie abzuwenden und ihrem Entstehen vorzubeugen“ (§ 1 ChemG), dient das (ältere) Arzneimittelrecht dazu, „im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen“. Der Hauptzweck des Futtermittelgesetzes ist die Förderung der Leistungsfähigkeit der Nutztiere, die Unbedenklichkeit der gewonnenen Erzeugnisse für die menschliche Gesundheit sowie der Schutz vor Beeinträchtigung der Tiergesundheit durch Futtermittel und der Schutz vor Täuschung im Verkehr mit Zusatzstoffen.

Während also das Chemikalienrecht Mensch und Umwelt vor allen Stoffen (die nicht anderweitig geregelt sind) unabhängig von deren Verwendungsbestimmung schützen soll, dienen Arznei- und Futtermittelrecht zunächst der Sicherstellung einer geordneten Versorgung mit bestimmten Stoffen (Arzneimittel, Futtermittelzusatzstoffe), die einer für den Menschen als besonders wichtig erachteten Bestimmung zugeordnet sind (Heilung von Krankheit, Sicherung der Ernährung). Die Abgrenzung dieser Stoffe zu anderen ergibt sich aus der hervorgehobenen Bedeutung der Verwendungsbestimmung. Dabei gibt es Abstufungen in der Bedeutung von Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln und besonders Futtermittelzusatzstoffen, die dementsprechend einem anderen Rechtsbereich zuzurechnen sind. Welcher Stoff jeweils unter die Regelungsbereiche von Arzneimittel- oder Futtermittelrecht fällt, richtet sich nach der dem jeweiligen Stoff zugeordneten - und in den Gesetzen exakt definierten - bestimmungsgemäßen Verwendung. Primäres Schutzziel<sup>98</sup> ist hier vom Ursprung her immer der Mensch (z.T. auch das (Haus-)Tier<sup>95</sup>).

<sup>98</sup> Dazu gehört - neben dem Schutz vor eventuellen schädlichen Eigenschaften des zuzulassenden Stoffes selbst - auch der Schutz vor mißbräuchlicher Verwendung, schlechter Qualität, Verunreinigungen, Wirkungslosigkeit, möglichen Täuschungen im Verkehr usw.. Solche Kriterien lassen sich nur im Zusammenhang mit einem beabsichtigten Bestimmungszweck definieren und sind somit nicht Gegenstand der Regelungen in der Chemikaliengesetzgebung.

Ihrer Verwendungsbestimmung entsprechend sind Arzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe biologisch hochwirksam - ihr Einsatz am Menschen oder seiner Nahrung hat unmittelbar auch das Potential, für die Gesundheit des Menschen (oder des Tieres) schädigende Wirkungen auslösen zu können (z.B. bei toxischen Eigenschaften, mangelnder Qualität oder Wirksamkeit). Hier nehmen Arzneimittel insofern eine ganz besondere Position ein, daß ihre Bestimmung überwiegend die „Reparatur“ oder Linderung eines bereits eingetretenen „Schadens“ (Krankheit) am Schutzobjekt ist. Dabei ist der Einsatz eines Arzneimittels bereits dann ein Erfolg, wenn die Heilung mit schädlichen Nebenwirkungen verbunden ist, die weniger gravierend sind als die zu behandelnde Krankheit. Die Begriffe *Schädlichkeit* oder *Risiko* durch unerwünschte Wirkungen<sup>99</sup> haben im Arzneimittelrecht von Anfang an in Relation zum *bestimmungsgemäßen Nutzen* (therapeutische Wirksamkeit) gestanden. Die Akzeptanz von Risiken orientiert sich am Nutzen. Die - auf das *Schutzziel Mensch* bezogene - *Nutzen-Risiko-Analyse* ist seit langem etablierter und selbstverständlicher Bestandteil der Gesamt-Bewertung. Der Nachweis bzw. die Annahme der *Unbedenklichkeit* ist in diesem Sinne neben der *Qualität* und *Wirksamkeit* Zulassungsvoraussetzung.

Erst später haben - der Entwicklung des Umweltbewußtseins und seiner Berücksichtigung in nationalen (z.B. Grundgesetz) und internationalen Regelungen folgend - Überlegungen zu Umweltaspekten Eingang in die Arznei- und Futtermittelgesetzgebung gefunden. Dabei wurde mit gravierenden Umwelteinträgen oder gar Umweltschadwirkungen aus der bestimmungsgemäßen Anwendung aufgrund der - verglichen mit Großchemikalien - geringen und flächenhaft verteilten Absatzmengen kaum gerechnet. Vielmehr wurde *Umwelt* mit dem unmittelbaren *Umfeld des Menschen* gleichgesetzt, das gegebenenfalls direkt *auf den Menschen zurückwirken* kann, und weniger die *Umwelt als ökologisches System* zum schützenswerten Gut erhoben. Entsprechend ist die Bewertungsmethodik, der Entwicklungsstand sowie der Stellenwert der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften im Arzneimittelrecht anders als im Chemikalienrecht.

Für Humanarzneimittel liegt ein EG-Entwurf für die „Phase I“ (Einstiegskriterien in eine vertiefte Bewertung, Draft Guideline III/5504/94 {Draft 6} v. Juli 1994, Draft Guideline III/5504/94 {Draft 6 Version 4} v. 5.1.1995) vor, der formal vergleichbar ist mit dem Vorgehen in den USA (s. *Synopsen im Anhang, S. 80ff und Kapitel 2.3.2 Humanarzneimittel, S. 14ff sowie 2.4.1 Vereinigte Staaten von Amerika, S. 39ff*). Die Weiterverfolgung ruht derzeit, die Bearbeitung der weiteren Phasen ist zurückgestellt.<sup>100</sup>

Im Rahmen der Zulassung von Veterinärarzneimitteln liegt ein auf Expertenebene abgestimmtes Papier der EMEA (EMEA/CVMP-055/96, *Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products*) vor. In Deutschland wird seit 1995 eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften durchgeführt (s. *Synopsen im Anhang, S. 80ff und Kap. 2.3.3 Tierarzneimittel, S. 21ff*). In den USA werden Tierarzneimittel wie Humanarzneimittel im Rahmen des US-National Environmental Policy Act (NEPA) durch die FDA geregelt (s. *Kapitel 2.4.1 Vereinigte Staaten von Amerika, S. 39ff*). Bezüglich der „Philosophie“ der US-Arznei-Umweltprüfungen besteht allerdings der Unterschied, daß der NEPA primär auf die „menschliche Umwelt“ fokussiert ist, während die europäischen Ansätze auch die gesamtökologischen Zusammenhänge einbeziehen.<sup>101</sup>

Abgesehen vom unterschiedlichen Entwicklungsstand und Detaillierungsgrad, der den in den TGD bei weitem unterschreitet, arbeiten die Verfahren mit absatzmengenabhängigen bzw. - bei Tierarzneimitteln - dosisabhängigen Ausschlußkriterien, bei deren Unterschreitung überhaupt keine umweltrelevanten Daten erhoben werden. Zweck ist die Aufwandsverminderung im Hinblick auf Kosteneinsparung, Praktikabilität, Akzeptanz bei den Herstellern. Nachteilig ist, daß pauschale Mengenschwellen (und daraus proportional errechnete Konzentrationsschwellen) den potentiell sehr unterschiedlichen Wirkungsschwellen eventuell nicht gerecht werden.

<sup>99</sup> Die *Wirksamkeit* faßt die erwünschten Effekte zusammen, die zum angestrebten Therapieziel führen. Dabei bezieht sich die (therapeutische) Wirksamkeit immer nur auf die Behandlung kranker Menschen und Tiere oder die Prävention beim gesunden Menschen und Tier (Zielorganismen). Unerwünschte Begleiterscheinungen, also unerwünschte Wirkungen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch auftreten, werden als *Nebenwirkungen* bezeichnet.

<sup>100</sup> Z.T. geben Arzneimittelhersteller freiwillig auf Basis der EG-Draft-Guideline Daten zum Umweltrisiko an: Im *European Public Assessment Report (EPAR)* des EMEA<sup>14</sup>-CPMP<sup>15</sup> nennt z.B. die Herstellerfirma Nycomed/Norwegen für das Kernspinresonanz-Tomographie-Kontrastmittel *Teslascan* unter „Verschiedenes“ ein PEC/PNEC-Verhältnis (CPMP/130/97 v. 22.05.1997), ohne allerdings auf das Zustandekommen des Wertes näher einzugehen.

<sup>101</sup> Protokoll zur VICH Ecotox-Arbeitsgruppensitzung vom 03.-05.03.1997 unter Beteiligung von Vertretungen der EU, USA und Japans.

Ein Vorschlag zur Strategie einer Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Pharmaka, der grundsätzlich einen Basisdatensatz fordert und Wirkungstests abgestuft nach der PEC<sup>93</sup> und bestimmten, aus den Basisdaten ersichtlichen Eigenschaften verlangt, wird in der Literaturstudie „Umweltprobleme durch Arzneimittel“ vorgestellt (UBA-Texte 60/96, ECT Ökotoxikologie GmbH im Auftrag des Umweltbundesamtes, s.a. Synopse Anhang, S. 80ff).

Mit der aktuellen Novellierung des europäischen Futtermittelrechts wurden die rechtlichen Voraussetzungen geschaffen, Futtermittelzusatzstoffe in das System einer *einheitlichen* EG-Stoffbewertung zu integrieren.

---

## 3 Problemstellung und Defizite

### 3.1 Expositionssituation

Arzneistoffe treten in Fließgewässern verbreitet in Konzentrationen auf, die denen in der Literatur häufig für Pflanzenschutzmittel zitierten Werten vergleichbar sind. Dabei dürften die Frachten für Arzneistoffe wegen des zeitlich gleichbleibenden Eintrags<sup>102</sup> tendenziell größer sein als die für Pflanzenschutzmittel. Auf oberflächennahe, uferfiltratbeeinflusste Grundwässer kommt es z.T. zu Durchprägungen in Konzentrationen bis zu etwa einer Größenordnung unter den in den korrespondierenden Oberflächengewässern. Zumindest einige Arzneistoffe sind in Trinkwässern nachweisbar. (Daten s. Kap. 2.1, S. 6ff)

Es kann als weitgehend gesichert angenommen werden, daß der Eintrag von Humanarzneimitteln überwiegend über die kommunalen Kläranlagen stattfindet, wobei die Einleitungen aus Privathaushalten und Krankenhäusern stammen. Ungeklärt ist, inwieweit dies ausschließlich aus dem bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch herrührt oder ob ein nennenswerter Anteil aus der Entsorgung von *Altmedikamenten* (Def. Kap. 2.3.6) über die häusliche Toilette stammt.

In Einzelfällen erscheint es plausibel, Gewässereinträge auch auf Abwässer aus der Arzneimittelherstellung zurückzuführen. Inwieweit dies einen nennenswerten Beitrag zur Gesamtbelastung der Gewässer leistet, kann aufgrund vorliegender Daten nicht ermittelt werden. Eine Prüfung sollte im Rahmen der betrieblichen Überwachung der Länder erfolgen.<sup>103</sup>

Bei Tierarzneimitteln und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen (insbesondere Eintrag über Gülle, Mist usw.) und bei Humanarzneimitteln im Zusammenhang mit der Klärschlammasbringung in der Landwirtschaft steht als Expositionspfad der Boden im Vordergrund, wobei ein Eintrag ins Oberflächen- und Grundwasser sekundär erfolgen kann. Bodenuntersuchungen auf Arzneistoffe sind kaum dokumentiert - über die diesbezügliche Expositionssituation können derzeit keine Aussagen getroffen werden. Die Palette der bisher in den Oberflächengewässern in Stichprobenuntersuchungen gefundenen Arzneistoffe läßt eher auf eine Herkunft aus dem Humanbereich schließen, wobei immer auch die Parameterauswahl entsprechend ausgerichtet war. Bei Aquakulturen erfolgt der Eintrag direkt ins Wasser, auch hier liegen bewertbare Daten nicht vor.

In Anbetracht der auf gezielte biologische Wirkung hin konzipierten Arzneimittel und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen ist die Notwendigkeit einer Prüfung möglicher Handlungsbedarfe offensichtlich.

### 3.2 Datenlage aus Umweltuntersuchungen

Um die Bedeutung des Arzneimiteleintrags in die Umweltmedien beurteilen zu können, sind weitere analytische Untersuchungen erforderlich. Noch sind viele umweltrelevante Stoffgruppen nicht untersucht. Nur in Ausnahmefällen wurden Hauptmetaboliten analysiert. Über weitere Umwandlungs-, Abbau- und Reaktionsprodukte in der Umwelt und deren Wirkung liegen keine Kenntnisse vor. Bisher gibt es nur wenige Daten zu Grund- und Trinkwässern. Für die analytische Erfassung sind weitere Entwicklungsarbeiten erforderlich; die für Analysen benötigten Referenzsubstanzen stehen nicht in allen Fällen in geeigneter Form zur Verfügung,

---

<sup>102</sup> Dies gilt i.w. für Humanarzneimittel; ein relevanter Beitrag über kommunale Kläranlagen von Stoffen aus Tierarzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen an der Fließgewässerfracht sollte ausgeschlossen sein. Die Einträge in Gewässer wären hier u.U. als Folge von Gülleausbringungen möglich. Diese ist allerdings hinsichtlich der Ausbringungszeiten gesetzlichen Beschränkungen unterlegen (Winteraushbringungsverbot).

<sup>103</sup> Zur ordnungsgemäßen Entsorgung von Abfällen aus der Arzneimittelherstellung s. Kap. 2.3.6 Abfallrecht, S. 33ff.

---

für ausgeschiedene Metaboliten fehlen sie fast vollständig<sup>104</sup>. Weiterhin unbearbeitet ist die Gruppe der Hilfsstoffe.

Bisher sind - von Einzelfällen abgesehen - eingetretene *ökotoxische Wirkungen* der beobachteten Arzneistoffgehalte in der Umwelt nicht offensichtlich. Allerdings gibt es kaum gezielte Untersuchungen in dieser Richtung. Hinsichtlich des Verhaltens im Boden und der Wirkung auf das Bodenleben bestehen generell Wissensdefizite. Die Vielzahl der Stoffe macht eine Aufnahme der Arzneimittel in Regelüberwachungsprogramme z.B. bei Gewässeruntersuchungen problematisch. Da von möglichen Punktquellen (spezielle Krankenhäuser, Produktionsstätten) abgesehen überwiegend eher gleichmäßige Emissions- und Immissions-situationen vorliegen dürften, sind gezielte Stichprobenuntersuchungen vorzuziehen.

Zu ökotoxischen Wirkungen von Arzneistoffen in den vorgefundenen Konzentrationen gibt es auch deshalb fast keine Daten, weil die vorliegenden, allgemein für Umweltchemikalien entwickelten Untersuchungsmethoden sehr spezifische Wirkungen nicht ausreichend erfassen. Für arzneispezifische Wirkungen in der Umwelt sind noch gezielte Testsysteme zu entwickeln sowie bestehende Testsysteme auszubauen, wobei verstärkt längerfristige Tests mit subletalen Endpunkten einbezogen werden sollten.

### 3.3 Grundlagen zur Maßnahmenumsetzung

Arznei- und Futtermittelrecht sind als relativ alte „Stoffrechte“ aus der Sorge um die *menschliche Gesundheit* entstanden. Speziell bei Arzneimitteln kam von Anfang an der Gesichtspunkt hinzu, daß Nutzen-/Risikoabwägungen notwendig waren, denn frei von Risiken und Nebenwirkungen sind nur wenige Arzneistoffe: Es geht vielmehr darum, die positive Wirkung auf kranke Menschen gegen die negativen Nebenwirkungen abzuwägen (s. auch Kap. 2.6 *Existierende Bewertungsverfahren zu Umweltauswirkungen für Arzneimittel* und Futtermittelzusatzstoffe, S. 48). Umweltgesichtspunkte, die einer der Auslöser für das Chemikalienrecht waren, haben ins Arzneimittelrecht - wenn überhaupt - erst sehr spät Eingang gefunden und sind allenfalls „Nebenzweck“ geblieben. Angesichts der wegen ihres Nutzens außerordentlichen Bedeutung von Arzneimitteln und ihrer - verglichen mit Großchemikalien - geringen Absatzmenge schien es denn auch wenig wahrscheinlich, daß aus dem Arzneimittelgebrauch Umweltkonzentrationen hervorgehen könnten, die nennenswerte Wirkungen auf die Umwelt haben oder über die Umwelt auf den Menschen zurückwirken könnten - die also „nachteiliger“ wären als der zu erwartende Nutzen. Nachweise von Arzneistoffen im Trinkwasser machen jedoch deutlich, daß in Anbetracht des hohen biologischen Wirkpotentials ein a priori-Ausschluß von schädlichen Wirkungen nicht aufrechterhalten werden kann.

Nach deutschem Recht sind Arzneimittel von einer dem ChemG entsprechenden Prüfung hinsichtlich der Umweltauswirkungen<sup>89</sup> weitgehend ausgenommen<sup>26</sup>; europäische Regelungen sind bisher nur für Tierarzneimittel ausformuliert<sup>105</sup>. Im Bereich der Futtermittelzusatzstoffe liegt mit den aktuellen Novellierungen und deren vorgesehenen Fortschreibungen ein formal anderen europäischen Regelungen vergleichbares Gesetzeswerk vor (z.B. Pflanzenschutzmittelrichtlinie). Aufgrund traditionell unterschiedlicher Zuständigkeiten und Zweckbestimmungen bestehen derzeit im Hinblick auf die Anforderungen an eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften unterschiedliche rechtliche Voraussetzungen, je nachdem ob ein gegebener Wirkstoff (z.B. ein Antibiotikum) als Humanarzneimittel (bisher keine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften), Tierarzneimittel (Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften wird bei Neuzulassungen durchgeführt) oder Futtermittelzusatzstoff (Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften gem. EG-RL inkl. Altstoffevaluierungsprogramm) eingesetzt wird.

*Humanarzneimittel* sind Stoffe, bei denen wegen ihrer Bedeutung für das Allgemeinwohl Maßnahmen zum Schutz der Umwelt - primär Maßnahmen zur Reduktion von Stoffeinträgen in die Umwelt - sensibel zu diskutieren sind. So hatten Arzneimittel unbestritten einen erheblichen Anteil an dem enormen Anstieg der mittleren Lebenserwartung in den Industrienationen während dieses Jahrhunderts. Andererseits sollte die besondere Stellung der Arzneimittel eine angemessene, fachlich fundierte Identifizierung möglicher Umweltrisiken nicht ausschließen. Insofern sind an Arzneimittel prinzipiell gleichwertige Forderungen zur Prüfung umwelt-

<sup>104</sup> Bei Tierarzneimitteln für lebensmittelliefernde Tiere liegen i.d.R. gute Kenntnisse zu Hauptmetaboliten vor, da dies für die Rückstandsanalytik in den Lebensmitteln wichtig ist.

<sup>105</sup> Die Richtlinien regeln, daß die Umweltverträglichkeit zu prüfen und wie die Prüfung in den einzelnen Mitgliedstaaten durchzuführen ist. Es gibt allerdings keine dem übrigen EG-Stoffrecht (RL 93/67/EWG, Verordnung (EG) 1488/94) vergleichbare Regelung über die EU-weite Umsetzung im Hinblick auf das Funktionieren des Binnenmarktes; die Altstoffbearbeitung ist ungeregelt.

relevanter Eigenschaften zu stellen, wie sie allgemein für Chemikalien bzw. für Pflanzenschutzmittel gelten. Nach ihrer Identifizierung könnten mögliche Umweltrisiken in die Nutzen-Risiko-Abwägung im Rahmen des Zulassungsverfahrens einbezogen, diese also um die Dimension „Umweltrisiko“ erweitert werden. Da eine Nutzen-Risiko-Abwägung für wichtige und alternativlose Humanarzneimittel ein Verbot der Anwendung aus Gründen des Umweltschutzes nicht zum Ergebnis haben wird, stellt sich die Frage nach Maßnahmen zum Umweltschutz im Rahmen der bestimmungsgemäßen Anwendung.

Hinsichtlich der Umsetzung von Umweltprüfung, Risikobewertung und Risikominderungsmaßnahmen bestehen im Grundsatz die Möglichkeiten sowohl ordnungsrechtlichen Vorgehens als auch freiwilliger Maßnahmen der Hersteller bzw. Inverkehrbringer. Die Umsetzung von EG-Richtlinien in nationales Recht ist erforderlich, wobei die Möglichkeiten der EG-Vorgaben ausgeschöpft werden sollten. Insbesondere zur Aufarbeitung der Problematik der zahlreichen schon zugelassenen Arzneimittel sind die Möglichkeiten kooperativer Verfahren zwischen Industrie und Behörden zu prüfen.

Seitens der Industrie wird darauf hingewiesen, daß der Arzneimittelmarkt auf europäischer Ebene geregelt sei und nationale Regelungen nicht hinnehmbar wären. Adressat von Empfehlungen zur Zulassung und Prüfung von Arzneimitteln sei die EU.

### **3.3.1 Bewertung der umweltrelevanten Eigenschaften im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln**

#### **3.3.1.1 Neustoffe<sup>106</sup>**

*Humanpharmaka, Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe unterliegen formalisierten Zulassungsverfahren. Mit den erforderlichen Zulassungsverfahren könnten potentielle Umweltrisiken von vornherein abgeschätzt und geeignete Risikominimierungsmaßnahmen eingeleitet werden.*

Die Zulassungsverfahren für Humanpharmaka, Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe sind allerdings derzeit nicht kompatibel und berücksichtigen Umweltaspekte unterschiedlich oder gar nicht. Dabei bietet das europäische Zulassungsrecht für Futtermittelzusatzstoffe weitestgehend die Rahmenbedingungen für die Berücksichtigung der Umwelteigenschaften im Zulassungsverfahren, wie dies ähnlich z.B. auch in der Pflanzenschutzmittelrichtlinie verwirklicht ist. Die hier relevanten europäischen Richtlinien für Futtermittelzusatzstoffe sind bisher nicht in deutsches Recht umgesetzt, wobei dies insofern von nachrangiger Bedeutung ist, als im Bereich der EU keine einzelstaatlichen Zulassungen von Futtermittelzusatzstoffen erteilt werden.

Sicherzustellen sind Zulassungsverfahren, die für alle Stoffe unabhängig von deren Zweckbestimmung jeweils die gleichen Maßstäbe an die Beschreibung des ökologischen Risikos anlegen. Allerdings muß bei der Prüfung über die Zulassungserteilung von Arzneimitteln der Nutzen-Aspekt das Ergebnis beeinflussen. Die vorliegenden Entwürfe von Bewertungsleitlinien für Humanarzneimittel sowie die abgestimmten Expertenleitlinien für Tierarzneimittel sind auf ihre diesbezügliche Eignung hin zu prüfen.

---

<sup>106</sup> Unter *Neustoffen* sind in diesem Bericht neue Wirkstoffe und Produkte oder neue Verwendungen alter Stoffe gemeint, für die eine Zulassung nach dem Inkrafttreten eines Zulassungsverfahrens beantragt wird, das eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften beinhaltet.

---

### 3.3.1.2 Altstoffe<sup>107</sup>

Alle aktuell in den Umweltkompartimenten nachgewiesenen Arzneistoffe sind zwangsläufig „Altstoffe“<sup>107</sup>. Für diese käme im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Umwelt eine Neubewertung in Betracht.

Die Zulassungen für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel müssen in fünfjährigen Abständen bei den Zulassungsstellen verlängert werden, ansonsten erlischt die Zulassung fünf Jahre nach ihrer Erteilung.

Für Futtermittelzusatzstoffe war eine „automatische“ Befristung der Zulassung im Gesetz bisher nicht vorgesehen. Wenn sich aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse Bedenken ergaben (- die bisher immer den Schutz der menschlichen Gesundheit betrafen), war ein sehr aufwendiges Verfahren vor der EG-Kommission erforderlich, um notwendige Verbote durchzusetzen. Verbote von Zusatzstoffen mit alten, nach damals gültigen Kriterien erfolgten Zulassungen sind in der Vergangenheit i.d.R. durch nationale Initiativen einzelner Mitgliedstaaten über das Schutzklauselverfahren ausgelöst worden (s. Kap. Pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe / 2.3.4.2 *EG-Recht*, S. 26 und 2.3.4.3 *Deutsches Recht*, S. 28). Dabei muß der sich auf die Schutzklausel berufende Mitgliedstaat vor der EG-Kommission bzw. dem Ständigen Futtermittelausschuß die „Gefährlichkeit“ oder „Schädlichkeit“ des betreffenden Zusatzstoffes nachweisen. Wie die Verfahren aus der jüngeren Vergangenheit zeigen, reichen hier Argumente, die von dem reinen „Vorsorge- oder Vorbeugungsgrundsatz“ getragen werden, für einen Entzug der Zulassung (bzw. für ein Verbot) nicht aus<sup>108</sup>. Auch scheinen hier andere Maßstäbe angewendet worden zu sein, als dies z.B. im Arzneimittelrecht gefordert ist (s. BR-Drs. 930/95 v. 01.03.1996, s. Kap. 2.3.4.3, S. 28). Generell ist dies jedoch auch Ausdruck des Problems, daß „Vorsorge“ exakt nur äußerst schwer quantifizierbar ist. Die aktuellen Änderungen der entsprechenden EG-Richtlinien und die vorgesehenen Fortschreibungen sehen jedoch auch für pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe befristete Zulassungen vor (10 Jahre), so daß anläßlich des Antrags auf Zulassungsverlängerung die Unbedenklichkeit des Zusatzstoffs künftig auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse erfolgen muß.

*Das Verfahren zur Zulassungsverlängerung für Arzneimittel und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe böte prinzipiell ein wirkungsvolles Instrument, potentielle oder tatsächliche Umweltrisiken von Altstoffen zu ermitteln und geeignete Risikominimierungsmaßnahmen einzuleiten.*

Auf europäischer Ebene ist aktuell lediglich für Futtermittelzusatzstoffe ein Altstoffevaluierungsprogramm aufgelegt, das Umweltaspekte in die Zulassung einbezieht. Dabei ist zu berücksichtigen, daß derzeit europaweit weniger als 50 Zusatzstoffe für Futtermittel zugelassen sind, die der Kategorie „pharmakologisch wirksam“ zuzurechnen sind. Ein entsprechendes Altstoffarbeitungsprogramm für Arzneimittel ist wegen der Vielzahl der zu bewertenden Stoffe ungleich schwerer zu realisieren. Für viele dieser Stoffe besteht kein Patentschutz mehr, sie werden von einer Vielzahl unterschiedlicher, z.T. kleiner Hersteller produziert (Generika), so daß ein „alleinverantwortlicher“ Hersteller für eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften nicht zur Verfügung steht.

<sup>107</sup> Unter *Altstoffen* sind in diesem Bericht Wirkstoffe und Produkte gemeint, für die eine Zulassung erteilt worden ist nach einem Verfahren, das noch keine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften beinhaltet. (Nicht zu verwechseln mit *Altmedikamenten*, die gemäß TA-Siedlungsabfall nicht verbrauchte Medikamente sind, die in haushaltsüblichen Mengen anfallen, s. Kap. 2.3.6 *Abfallrecht*, S. 33ff.)

<sup>108</sup> Allerdings ist z.B. Avoparcin mit RL 97/6/EG vom 30.01.1997 „als vorsorgliche Schutzmaßnahme“ verboten worden, wobei gleichzeitig der Prüfauftrag an die Kommission ergangen ist, bis zum 31.12.1998 das Verbot anhand bis dahin durchgeführter Untersuchungen zu überprüfen (s.a. Kap. 2.3.4.3, S. 28ff).

## 4 Konzept zur Prioritätensetzung und Bewertung

Das vorliegende Kapitel soll grundsätzliche Anforderungen darlegen, die an eine Prüfung von Arzneimitteln und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen im Hinblick auf ihr Umweltrisiko gestellt werden müßten, und konzeptionelle Überlegungen zu deren Umsetzung aufzeigen. Es soll weiterhin Vorschläge zu Monitoringprogrammen zur Situationsanalyse und Erfolgskontrolle unterbreiten.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß im Stoffbereich bereits eine Vielzahl von Bewertungskonzepten in der Anwendung sind oder als Vorschläge vorliegen. Nicht leistbar im Rahmen des vorliegenden Auftrags ist eine substantiell erschöpfende vergleichende Betrachtung aller dieser Verfahren, die in Umfang und Differenzierungsgrad erhebliche Unterschiede aufweisen (z.B. TGD ca. 800 Seiten, EG-Humanarznei-Phase-1-Vorschlag 12 Seiten). Die im Anhang angeführten Synopsen können einen prinzipiellen Überblick verschaffen; sie sind jedoch nicht als Basis für eine detaillierte fachliche Aufarbeitung der Thematik geeignet.

### 4.1 Grundsätze

Grundsätzlich wird hier die Auffassung vertreten, daß die *Beschreibung des Risikos* (RL 93/67/EWG: *Risk Characterisation*), das ein in die Umwelt gelangter Stoff für diese darstellt, für alle Stoffe, gleich welcher Zweckbestimmung, nach den gleichen Prinzipien und mit der gleichen Methodik erfolgen soll. Voraussetzung für die Risikobeschreibung ist nach erfolgter *Datensammlung* (RL 93/67/EWG: *Information Gathering*) sowohl eine *Expositionsabschätzung* (RL 93/67/EWG: *Exposure Assessment*) als auch eine *Wirkungsanalyse* (RL 93/67/EWG: *Effect Assessment*). D.h. die Risikobeschreibung muß frei sein von relativierenden Faktoren, wie z.B. der Berücksichtigung des „Nutzwerts“ des Stoffes. Liegt die weitestgehend objektivierbare Risikobeschreibung vor, ist eine Entscheidung darüber herbeizuführen, ob und welche Maßnahmen zur Risikominderung einzuleiten sind (RL 93/67/EWG: *Outcome of Risk Assessment*)<sup>109</sup>. Diese ursprünglich für Chemikalien entwickelten Prinzipien könnten auch im Hinblick auf die Bewertung der umweltrelevanten Eigenschaften bei Arzneimitteln herangezogen werden. Allerdings wird die Entscheidung über zu ergreifende Risikominderungsmaßnahmen bei Arzneimitteln entscheidend von der Nutzen-Risiko-Abwägung geprägt sein - dies um so mehr, wenn womöglich Risikominderungsmaßnahmen in Form von Zulassungsversagungen, -widerrufen oder -rücknahmen in die Erwägungen einbezogen werden sollten. Dem Nutzen (für den Patienten) wird das Risiko, das sich aus dem Risiko für den Zielorganismus und dem für die Umwelt zusammensetzt, in einem Abwägungsprozeß gegenübergestellt.<sup>110</sup> Man könnte bei *gleicher Risikobeschreibung*<sup>111</sup> für einen gegebenen Wirkstoff, der sowohl als Humanarzneimittel, Tierarzneimittel als auch als Fut-

<sup>109</sup> Die Begriffe sind der **RL 93/67/EWG** entnommen, auf die sich die Verordnung (**EG**) **1488/94** und die **Technical Guidance Documents** für Neu- und Altstoffe stützen (s. Kap. 2.5.1.1, S. 42ff). Der Verfahrensablauf wird ähnlich auch von anderen Autoren oder Richtlinien beschrieben, wobei zu beachten ist, daß dort z.T. einzelne Verfahrensschritte anders unterteilt und bezeichnet sind oder die hier zitierten Begriffe für andere Verfahrensschritte verwendet werden.

<sup>110</sup> Hier sei auf die unterschiedliche Interpretation des Begriffs „Nutzen“ bei der Arzneimittelzulassung („Nutzen für den Patienten“) im Gegensatz zur in der EG-Kommission im Rahmen der Beratungen zur Beschränkung im Chemikaliensektor geäußerten Auffassung hingewiesen („monetarischer Nutzen für den Inverkehrbringer, die Volkswirtschaft usw.“, „Kosten der Risikominderungsmaßnahme contra Reparaturkosten der potentiellen Umweltschäden“, s. Kap. 2.5.4, S. 48). Letzteres wird im Bereich des Chemikalienrechts kontrovers diskutiert; für die Arzneimittelzulassung ist es ohnehin ungeeignet. Allerdings erfordert die Berücksichtigung des Umweltschutzes im Rahmen der Arzneimittelzulassung in der Nutzen-/Risikoanalyse - noch zu entwickelnde - Formen der Gegenrechnung von Umweltrisiken.

<sup>111</sup> Definition des Begriffs **Risikobeschreibung** gem. **Artikel 2 Abs. 2 d) RL 93/67/EWG**:

„Abschätzung der Häufigkeit und der Schwere schädlicher Wirkungen, die in einer Bevölkerungsgruppe oder in einem Umweltbereich infolge einer tatsächlichen oder vorhergesagten Exposition gegenüber einem Stoff wahrscheinlich auftreten; die Risikobeschreibung kann eine Risikoabschätzung im Sinne einer Quantifizierung dieser Wahrscheinlichkeit einschließen.“

Erläuternde Anmerkung: In die der Risikobeschreibung zugrunde liegende *Ermittlung der Exposition* gehen Faktoren, wie Feststellung der Emissionen, der Ausbreitungswege und -geschwindigkeiten eines Stoffes und seiner Umwandlung sowie seines Abbaus ein. Hier müssen die unterschiedlichen *Anwendungsformen* von z.B. Humanarzneimitteln und Tierarzneimitteln entsprechend berücksichtigt werden, wobei sehr unterschiedliche Expositionsszenarien von Relevanz sind. Von daher können sich Technische Leitlinien zur Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften von z.B. Tierarzneimitteln und Humanarzneimitteln erheblich voneinander unterscheiden. Die Risikobeschreibung als Ergebnis aller vorangegangenen Arbeitsschritte (Datenerfassung, Expositionsermittlung, Wirkungsanalyse usw.) ist auf das *Schutzziel* (z.B. Mensch oder Umwelt) ausgerichtet und von daher unabhängig von der Anwen-

termittelzusatzstoff angewendet wird, *unterschiedliche Risikominderungsmaßnahmen* ergreifen, weil man beispielsweise zu der Einschätzung gelangt, daß dieser Wirkstoff zur Sicherstellung der Arzneimittelversorgung des Menschen unverzichtbar, als Futtermittelzusatzstoff jedoch entbehrlich ist und als Tierarzneimittel unter strengen Indikationseinschränkungen noch zur Verfügung stehen sollte.

Auch wenn die Befolgung eines solchen Schemas prinzipiell nicht zu einer EU-weiten *Standardisierung* der Kriterien zur Festlegung von *Risikominderungsmaßnahmen* führen kann<sup>112</sup>, vermag sie langfristig die grundsätzliche Vergleichbarkeit von *Risikobeschreibungen* sicherzustellen. Die daraus abgeleiteten - u.U. stoffabhängig unterschiedlichen - Maßnahmen sollten allerdings nachvollziehbar begründet sein und immer wieder kritisch hinterfragt werden.

Arzneimittel- und Futtermittelrecht sind „alte“ Rechtsbereiche, deren ursächliche Zweckbestimmung der *Schutz der menschlichen Gesundheit* ist. Die Forderung nach Berücksichtigung der möglichen Umweltrisiken in den jeweiligen Zulassungsverfahren bedeutet keine Abkehr von dieser „*Kernintention*“. Gleichwohl könnte die „Versagung der Zulassung“ als extremstes Ergebnis der Einbeziehung des *Umweltrisikos* in die Nutzen-Risiko-Abwägung eine mögliche Option für eine Risikominderungsmaßnahme sein.<sup>113</sup>

In Anbetracht des derzeit sehr unterschiedlichen Fortschreibungsstands der Umweltprüfung in Zulassungsverfahren für Humanarzneimittel, Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe ist vordringlich auf eine diesbezügliche fachliche Angleichung untereinander und an das sonstige Stoffrecht hinzuwirken. Wegen der potentiell identischen Eintragspfade in die Umwelt und teilweise identischen oder wirkungsähnlichen Inhaltsstoffe ist ein fachlicher Abgleich bei Tierarzneimitteln und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen wesentlich. Bei Humanarzneimitteln muß die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften praktischen Eingang in das Zulassungsverfahren finden.

Im Hinblick auf eine praktikable Umsetzung sollten nachfolgende grundsätzliche Kriterien Beachtung finden:

- ⇒ Im Rahmen der regulären Zulassungsverfahren sollte eine gestufte Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften von neuen Humanpharmaka, Veterinärpharmaka und pharmakologisch wirksamer Futtermittelzusatzstoffe vorgenommen werden.
- ⇒ Die Zulassungsverfahren sollten EG-einheitlich sein.
- ⇒ Die behördliche Prüfung der Auswirkungen auf die Umwelt sollte in der ersten Stufe weitestgehend auf der Basis ohnehin vorzulegender Daten erfolgen; der Aufwand sollte den Gesamtaufwand des Zulassungsverfahrens nicht wesentlich erhöhen. Anhand eindeutiger Kriterienfestschreibungen muß für den Antragsteller bereits bei Zusammenstellung der Zulassungsunterlagen das Erfordernis bzw. Nichterfordernis einer vertieften Prüfung (weitere Stufen) erkennbar sein.

---

> Fortsetzung von vorheriger Seite <

dungsform oder dem Nutzwert der Anwendung. Beispiel: Bei einer vorhergesagten Exposition eines Fließgewässers mit einem bestimmten Stoff sollte die Risikobeschreibung gleich lauten, unabhängig davon, ob dieser Stoff von seiner Bestimmung her Humanarzneimittel, Tierarzneimittel oder Futtermittelzusatzstoff ist. Wenn dies im Kern erreicht ist, sind die Verfahren diesbezüglich fachlich substantiell vergleichbar.

<sup>112</sup> U.a. weil bei Arzneimitteln die Gewichtung der Schutzgüter „Gesundheit“ zu „Umwelt“ zueinander womöglich anders vorgenommen würde als z.B. bei Bioziden und grundsätzlich eine Zulassung auch von für die Umwelt „problematischen“ Stoffen ohne wesentliche Beschränkungen möglich sein könnte, wenn dem „Nutzen“ nur eine entsprechend hohe Priorität beigemessen würde.

<sup>113</sup> Für Humanarzneimittel ist dies sicherlich ein sehr sensibler Punkt. Es stellt sich die Frage, ob es realistische Szenarien gibt, in denen ein Humanarzneimittel letztlich aufgrund seiner Umwelteigenschaften keine Zulassung erhalten würde.

---

- ⇒ Der erforderliche von Antragstellern und Behörden zu betreibende Prüfaufwand ist - soweit aus Sicht des Umweltschutzes vertretbar - weitestgehend zu minimieren. D.h. daß Arzneimittel, die für die Umwelt aller Voraussicht nach ohne Relevanz sind, frühzeitig von einer Prüfung auf umweltrelevante Eigenschaften auszuschließen sind
    - Stufe 0: Ausschlußkatalog;
    - Bewertungsstufe 1: Auswertung Grund- (= Minimal-) Datensatz;
    - Bewertungsstufe 2: erforderlichenfalls vertiefte Prüfung und Bewertung.
  - ⇒ Der erforderliche Prüfungsaufwand (Zeit und Geld) sollte für den Antragsteller frühzeitig abschätzbar sein (Festlegung von definierten Minimaldatensätzen (obligatorischen Basisdatensätzen) und Transparenz hinsichtlich der Anforderungen für weiterführende Tests).
  - ⇒ Die Tiefe der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften sollte für Humanarzneimittel, Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe langfristig gleich sein, die *Risikobeschreibung* sollte unabhängig von der Bestimmung des Stoffes sein (s. a. Fußnote 111, S. 55).
  - ⇒ Die Methodik der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften in Zulassungsverfahren sollte weitestgehend auf vorhandenen Vorschlägen oder bereits etablierten Verfahrensweisen aufbauen. Wichtiger als eine formale Vereinheitlichung von Zulassungsverfahren ist die Herstellung der fachlichen Vergleichbarkeit.
  - ⇒ Hinsichtlich der Bewertungsmethodik einer potentiellen Umweltgefährdung bestehen zwischen Neu- und Altstoffen keine fachlichen Unterschiede.
  - ⇒ Während beim Einstieg in die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften von *Neustoffen* im Rahmen eines Zulassungsverfahrens die Frage zu klären ist, ob *aufgrund der einzureichenden Daten* eine *vertiefte Prüfung* für *erforderlich* gehalten wird, muß bei *Altstoffen* zunächst eine *Prioritätsreihenfolge für die Abarbeitung (Altstoffevaluierungsprogramm)* ermittelt werden.

Ein Altstoff, der gemäß Altstoffevaluierungsprogramm für die Bewertung vorgesehen ist, unterliegt grundsätzlich den selben Bewertungskriterien wie ein Neustoff. Wesentlicher Unterschied ist bei Altstoffen die Möglichkeit zu einer realistischeren Expositionsanalyse auf der Basis tatsächlich in der Umwelt ermittelter Expositionsdaten. Dies gilt gegebenenfalls auch für die Wirkungsanalyse.
  - ⇒ Risikominderungsmaßnahmen sind künftig an tatsächlich festgestellten Umweltkonzentrationen und Umweltwirkungen zu überprüfen und gegebenenfalls zu revidieren.
-

## 4.2 Arzneimittel-Neuzulassung

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich überwiegend auf Humanarzneimittel; für Tierarzneimittel wäre unter Berücksichtigung der speziellen Eintragspfade sinngemäß zu verfahren. Auf spezifische Belange wird im Text hingewiesen. Tierarzneimittel werden in Deutschland im Rahmen der Neuzulassung seit etwa zwei Jahren im Hinblick auf ihre Umwelteigenschaften bewertet. Grundsätzlich sollte es keine fachlich substantiellen Unterschiede zwischen der Bewertung von Tierarzneimitteln und Humanarzneimitteln geben.

### 4.2.1 Obligatorischer Basisdatensatz (Stufe 0)

**Zweck:** Datensammlung (Information Gathering)<sup>114</sup>

Es wird vorgeschlagen, daß für grundsätzlich alle Arzneimittel, die gemäß AMG zulassungspflichtig sind, bei Antrag auf Zulassung bei der zuständigen Zulassungsstelle ein für die Umweltprüfung zusammengestellter Basisdatensatz mit nachfolgend aufgeführten Parametern vorzulegen ist.

Verzichtet werden kann auf entsprechende Angaben bei Naturstoffen oder naturidentischen Stoffen, deren in Verkehr gebrachte Mengen gegenüber dem natürlichen Vorkommen vernachlässigbar sind. Zu Prüfen wäre auch, inwieweit weitere Ausschlusskriterien definiert werden können (z.B. mengenabhängige, wirkungsabhängige Ausschlusskriterien), die von vornherein die Anzahl der Stoffe beschränken, für die entsprechende Datensätze zu erbringen sind.

Erläuterung:

§ 21 AMG (in Verbindung mit § 2 und § 25 AMG) legt fest, welche Arzneimittel einer Zulassung bedürfen und welche nicht (s. Kap. 2.3ff. *Rechtliche Bestimmungen in Bezug auf Wirkungen von Arzneimitteln*, S. 14ff). Die Ausnahmen beziehen sich im wesentlichen auf mengenmäßig weniger relevante Wirkstoffe/Arzneimittel und/oder solche, denen keine besonders kritische biologische Wirksamkeit zugemessen wird. Es darf angenommen werden, daß diese auch im Hinblick auf potentielle ökotoxikologische Wirkungen weniger relevant sind. Für die zulassungspflichtigen Arzneimittel müssen im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine Vielzahl an Daten vorgelegt werden. Die im nachfolgenden Basisdatensatz aufgelisteten Stoffeigenschaften sind für Wirkstoffe weitestgehend ohnehin Bestandteil der derzeit geltenden Prüfanforderungen (bis auf Nr. 10 + 11).

Für die Ermittlung des möglichen Umweltrisikos ist es von grundsätzlichem Interesse, entsprechende Daten nicht nur für die Wirkstoffe, sondern auch für die Hauptausscheidungsprodukte zu erheben. In Anbetracht der Forderung, der Basisdatensatz solle im wesentlichen aus Daten bestehen, die im Rahmen der derzeit geltenden Prüfanforderungen ohnehin erhoben werden, erscheint es pragmatisch, in bezug auf die Metaboliten zunächst nur bereits vorhandene Daten zu berücksichtigen.

Inhalt und Umfang des Basisdatensatzes werden in der künftigen Diskussion zur Ausgestaltung des Bewertungsverfahrens noch genauer zu prüfen sein. Dabei werden die Vor- und Nachteile unterschiedlich detaillierter und umfänglicher Alternativen abzuwägen sein. Grundsätzlich gilt: Je genauere Kenntnisse zu einem Stoff von Anfang an vorliegen, desto genauere Angaben lassen sich zum Umweltverhalten bzw. zu einem potentiellen Risiko für die Umwelt *von vornherein* machen. Im Rahmen der Befragung von Vertretern aus der Forschung ist z.B. die Ansicht vertreten worden, Daten aus Wirkungstests bereits frühzeitig - d.h. im Basisdatensatz - zu erheben, um damit schon frühzeitig eine möglichst große Anzahl von Stoffen von der vertieften Bewertung auszuschließen. Gegenüberzustellen wäre diesen Varianten der Mehraufwand für die Tests, die im einzelnen noch zu definieren wären. Zu Klärung derartiger Fragen wäre eine aktive Mitarbeit seitens der Industrie - auch in deren eigenen Interesse - hilfreich.

---

<sup>114</sup> Ob die Stufe 0 eine reine Datensammlung ist, oder bereits bewertende Faktoren - z.B. in Form von umfänglichen Ausschlusskriterien - enthält, wird in der künftigen Diskussion zur Ausgestaltung des Bewertungsverfahrens abzuwägen sein.

---

Tabelle 4

<b>Vorschlag für einen obligatorischen Basisdatensatz als Grundlage für die Entscheidung, ob eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften von Arzneimittelwirkstoffen und gegebenenfalls Hauptausscheidungsprodukten notwendig ist - Neuzulassung -</b>	
1.	erwartete Jahresabsatzmenge (im 5. Jahr nach erteilter Zulassung) <sup>115</sup>
2.	Dosierung / Anwendungsform
3.	Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
4.	Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
5.	Schmelz- und Siedepunkt des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
6.	Dampfdruck des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
7.	UV-VIS Absorptionsspektrum des Wirkstoffs und der Hauptausscheidungsprodukte
8.	Säure/Base-Eigenschaften des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
9.	Ausscheidungsprodukte (Ausscheidungsbilanz) / Gehalte in Ausscheidungen
10.	Humanarzneimittel: Stabilität des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte in Wasser (pH-Abhängigkeit, Hydrolyse) Tierarzneimittel: abhängig vom potentiellen Haupteintragspfad in die Umwelt, z.B. Abbau des Wirkstoffs u. ggf. der Hauptausscheidungsprodukte im Boden (ggf. Gülle/Mist), DT <sub>50</sub> , DT <sub>90</sub>
11.	Test zum Abbau in Kläranlagen für den Wirkstoff und ggf. die Hauptausscheidungsprodukte, Angabe des Mineralisierungsgrads (nur wenn das Abwasser Haupteintragspfad in die Umwelt ist, d.h. i.d.R. Humanarzneimittel)
12.	Pharmakologische/Pharmakokinetische und toxikologische Eigenschaften wie z.B. endokrine <sup>116</sup> , mutagene, kanzerogene, fortpflanzungsgefährdende Effekte, für Wirkstoff und ggf. Hauptausscheidungsprodukte

#### 4.2.2 Risikobestimmung/Basisdatenauswertung (Bewertungsstufe 1)

##### Zweck:

Identifizierung im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Umwelt genauer zu prüfender und zu beurteilender Arzneistoffe. Ergebnis des Prioritätsfestsetzungsverfahrens für einen gegebenen Arzneistoff (Zubereitung) ist die Entscheidung der Frage „vertiefte Bewertung (Bewertungsstufe 2) notwendig? ja/nein“.

Auf der Grundlage der Basisdaten könnte die Zulassungsbehörde für die relevanten Eintragspfade in die Umwelt eine Expositionsabschätzung vornehmen. Dieser in EG-Bewertungsleitlinien meist mit „Exposure Assessment“ bezeichnete Schritt ergibt die „voraussichtlich zu erwartende Umweltkonzentration“ (PEC<sup>93</sup>). Die Auswertung der Basisdaten zusammen mit der Expositionsabschätzung entscheidet über die Notwendigkeit von Wirkungstests (Effect Assessment).

D.h. die Höhe der PEC ist dann einer der Parameter, der für die Entscheidung über eventuell notwendige weitere Untersuchungen im Hinblick auf die Umweltverträglichkeit herangezogen wird. Diese weitere Untersuchungen auslösende PEC-Schwelle („Trigger-PEC“) soll so bemessen sein, daß sie einerseits im Hinblick

<sup>115</sup> Ein Wirkstoff kann sowohl als Human- als auch als Tierarzneimittel, evtl. auch als Futtermittelzusatzstoff zum Einsatz gelangen. Für eine sinnvolle PEC-Bestimmung ist es langfristig erforderlich, alle Teilmengen und potentiellen Eintragspfade eines in den Verkehr gebrachten Stoffs zu erfassen.

<sup>116</sup> hierunter sollen i.w. Substanzen mit östrogenen, antiöstrogenen, androgenen, antiandrogenen Wirkung verstanden werden. Bei Arzneimitteln sind das i.d.R. „Hormonpräparate“ mit entsprechend zu therapeutischen Zwecken beabsichtigter Wirkung.

auf die *Begrenzung der Stoffanzahl* eine wirkungsvolle Unterscheidung zwischen „weiter zu untersuchenden Stoffen“ und „aus Umweltschutzgesichtspunkten nicht weiter zu untersuchenden Stoffen“ ermöglicht (1.). Andererseits sollte sie sicherstellen, daß *unterhalb der Schwelle ein Risiko ausgeschlossen* werden kann (2.).

Die „Realitätsnähe“ („Eintrittswahrscheinlichkeit“) einer PEC kann nur so exakt sein, wie Realitätsnähe und Vollständigkeit der in die Berechnung eingehenden Randbedingungen des Eintragungsszenarios dies zulassen. Je weniger Kenntnisse diesbezüglich vorliegen, desto weiter muß im Hinblick auf die Erfüllung der o.a. zweiten Bedingung die PEC den „worst case“ widerspiegeln.<sup>117</sup> Auf der Grundlage der Basisdaten sind für die PEC-Berechnung in erster Linie Absatzmenge / ggf. Dosierung (Punkte 1. und 2. in Tabelle 4/Tabelle 6) und Abbauraten<sup>118</sup> (Punkte 10. und 11. in Tabelle 4/Tabelle 6) verwendbar.

Die etablierten oder im Entwurfsstadium befindlichen Berechnungsmethoden berücksichtigen das auf unterschiedliche Weise:

Der sich noch in der Entwurfsphase befindende EG-Vorschlag für *Humanarzneimittel* berechnet zunächst lediglich den Quotient aus Jahresabsatzmenge und Gesamtabwasseraufkommen für das jeweilige Land unter Einbeziehung eines Verdünnungsfaktors; sofern bekannt kann ein Rückhaltefaktor einbezogen werden (EMEA/CPMP Draft Guideline III/5504/94, s. Synopsen im Anhang, S. 80ff).<sup>119</sup>

Die EG-Leitlinie für die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften von *Tierarzneimitteln* verwendet für die PEC-Berechnung keine Gesamteinträge, sondern ermittelt die „voraussichtlich zu erwartete Konzentration“ streng lokal für den jeweiligen Ort der Anwendung aus der Dosierung (EMEA/CVMP-055/96, s. Synopsen Anhang, S. 80ff).<sup>120</sup>

Beide Verfahren erheben den Anspruch, „worst-case“-Verhältnisse zu modellieren.<sup>121</sup>

Es wird vorgeschlagen, in den Zulassungsverfahren zunächst grundsätzlich die jeweiligen (etablierten bzw. im Entwurfsstadium befindlichen) EG-Verfahren anzuwenden, sie auf fachlich substantielle Übereinstimmung zu prüfen und die Verfahrensleitlinien gegebenenfalls im Hinblick auf eine einheitliche Stoffbewertung künftig zu überarbeiten.

Im folgenden soll beispielhaft ein mögliches Schema für die Entscheidung „vertiefte Bewertung (Bewertungsstufe 2) notwendig? ja/nein“ für *Humanarzneimittel*<sup>122</sup> diskutiert werden (Tabelle 5). Es orientiert sich weitgehend an Überlegungen, die auch in den EG-Entwürfen<sup>123</sup> vorgestellt wurden.

<sup>117</sup> „Worst case“ steht hier i.a. für die Annahme, die gesamte verabreichte Wirkstoffmenge würde in die Umwelt gelangen. Allerdings besitzt auch der „worst case“ eine Eintrittswahrscheinlichkeit > 0.

<sup>118</sup> Unter *Abbau* ist letztlich *Mineralisierung* zu verstehen; in relevanten Mengen entstehende nicht oder nur sehr langsam weiter abbaubare Produkte müßten einer gesonderten Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften unterzogen werden. Mit dem Abbau konkurriert die Nachlieferung über die Eintragsquellen, die wesentlich mit der in Verkehr gebrachten Menge korreliert.

<sup>119</sup> Im Grundsatz gleich ist auch die FDA-Methode; verwendet andere Umrechnungsfaktoren, keine Berücksichtigung von Rückhalteraten oder Verdünnungsfaktoren vorgesehen.

<sup>120</sup> Ein typisches Szenario wäre z.B. der Eintrag in den Boden über die Gülle, wobei als Randbedingungen u.a. die maximal zulässige jährliche Stickstoffaufbringungsmenge für Dünger tierischen Ursprungs gem. DüngeVO und eine typische jährliche Anwendungshäufigkeit für das zu bewertende Tierarzneimittel eingehen.

<sup>121</sup> Dem liegt bei *Humanarzneimitteln* das Szenario zugrunde, der Eintrag in die Umwelt würde annähernd gleichmäßig über das kommunale Abwasser stattfinden und dieses würde sich ebenfalls gleichmäßig auf die vorhandenen Oberflächengewässer verteilen. Im Ergebnis würde also von einer flächendeckend homogenen Verteilung der Substanz in den Oberflächengewässern des jeweiligen Landes ausgegangen werden können. Lokale Belastungsspitzen (z.B. „alte Kläranlage an kleiner Vorflut“) kann das Verfahren nicht berücksichtigen.

Dem liegt bei *Tierarzneimitteln* die Annahme einer jeweils lokalen, aus der speziellen Anwendung resultierenden vollständigen Ausscheidung des Wirkstoffs zugrunde („worst case-Annahme“). Sofern erforderlich, kann die Annahme durch pharmakokinetische Daten (Daten über ausgeschiedene Menge der Muttersubstanz und der Hauptmetaboliten) präzisiert werden. Eine Gesamtbeurteilung der Umwelt, z.B. auch durch unterschiedliche Verwendungen derselben Substanz (als Tierarzneimittel, als Futtermittelzusatzstoff, als Biozid ...), kann das Verfahren nicht berücksichtigen. Das Verfahren geht von lokalen Belastungsspitzen aus.

Die Belastbarkeit der jeweiligen Annahmen zu Arzneimitteleinträgen in die Umwelt kann sich erst zukünftig aus den Ergebnissen der erst in den Anfängen steckenden Analytik in diesem Bereich herausstellen. Nach z.Z. vorliegendem Datenmaterial scheinen sich Humanarzneimittel in den Fließgewässern annähernd gleichmäßig, jedoch proportional zum jeweiligen Anteil an kommunalen Abwässern zu verteilen (Ternes, ESWE-Institut Wiesbaden, Vortrag vor BLAC-AG am 20.02.1997), während Tierarzneimittel offensichtlich keinen gleichmäßigen Beitrag zum Arzneimittelgehalt in Fließgewässern liefern, sondern eher lokale Einträge in den Boden hervorrufen (Ternes, ESWE-Institut Wiesbaden, mündl. Mitteilung vom 10.11.1997 zu aktuellen Untersuchungen in Niedersachsen).

**Tabelle 5: Beispiel für ein einfaches Ablaufschema zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer vertieften Umweltprüfung bei Humanarzneimitteln**

<b>„Trigger“ (PEC in Oberflächengewässer) [µg/l]</b>	<b>Leichte biologische Abbaubarkeit</b>	<b>Kein Hinweis auf Bioakkumulationspotential log P<sub>ow</sub> &lt; 3</b>	<b>niedrige Polarität (wenig wassergängig)</b>	<b>Wirkungstest notwendig</b>
PEC < 0,001	nicht relevant	nicht relevant	nicht relevant	<b>nein</b>
0,001 ≤ PEC < 0,01	ja	ja	ja	<b>nein</b>
0,001 ≤ PEC < 0,01	ja	ja	nein	<b>nein</b>
0,001 ≤ PEC < 0,01	ja	nein	nein	<b>ja</b>
0,001 ≤ PEC < 0,01	nein	nein	nein	<b>ja</b>
0,001 ≤ PEC < 0,01	nein	nein	ja	<b>ja</b>
0,001 ≤ PEC < 0,01	nein	ja	nein	<b>ja</b>
PEC ≥ 0,01	nicht relevant	nicht relevant	nicht relevant	<b>ja</b>
Zur Unterschreitung der Trigger-Werte kann der Antragsteller unter Zuhilfenahme realistischer Expositionsszenarien eine verfeinerte PEC vorlegen. Werden dabei Eigenschaften der drei mittleren Spalten einbezogen, dürfen diese bei der Entscheidung „Test ja/nein“ nicht ein zweites Mal berücksichtigt werden!				

Hinweisen aus aktuellen Umweltmessungen auf Arzneistoffe folgend, wird davon ausgegangen, daß sich Humanarzneimittelninträge in die Umwelt zunächst den als Vorfluter dienenden Oberflächengewässern mitteilen. Die Berechnung der PEC erfolgt in erster Näherung nach EG-Formel.<sup>124</sup> Angaben zur Abbaubarkeit und - sofern vorliegend - zum Bioakkumulationspotential können berücksichtigt werden. Hinsichtlich einer zu besorgenden Durchprägung auf die oberflächennahen Grundwasserleiter (und eventuell auf die Trinkwassergewinnung) hat die Polarität der jeweiligen Substanz einen maßgeblichen Einfluß.

Grundsätzlich kann ein Antragsteller eine verfeinerte PEC vorlegen mit dem Ziel, unter Zuhilfenahme realistischerer Expositionsszenarien eine Unterschreitung der Trigger-Werte zu erreichen.

Die hier vorgeschlagene Höhe des Bereichs von 0,001 - 0,01 µg/l als Auslöseschwelle für Wirkungstests („Trigger-Wert“) bewegt sich im Bereich der bisher in der EU diskutierten Werte. Diese Schwelle kann allerdings derzeit nicht als *wissenschaftlich eindeutig belegte* Grenze zwischen „umweltschädlich“ und „umweltschädlich“ gelten und hat im Rahmen des vorliegenden Berichts den Charakter eines Diskussionsvorschlags. Allerdings zeigen Erfahrungen aus Untersuchungen auf Pflanzenschutzmittel und andere Umweltchemikalien - aber auch aus einzelnen Messungen auf Arzneistoffe -, daß uferfiltratbeeinflusste Grundwässer, die vielerorts auch zur Trinkwassergewinnung genutzt werden, Konzentrationen aufweisen, die um etwa eine Größenordnung unter der des korrespondierenden Oberflächengewässers liegen.<sup>125</sup> Die Möglichkeit

> Fortsetzung von vorheriger Seite <

<sup>122</sup> Für spezielle Anwendungsformen, insbesondere aber auch für andere Produktgruppen, wie z.B. Tierarzneimittel bedarf es selbstverständlich anderer, den spezifischen Ausbreitungspfaden angepaßter Kriterien (z.B. kann eine niedrige Polarität beim Ausbreitungspfad Boden wegen der potentiell geringeren Sorptionseigenschaften evtl. eine beschleunigte Passage bewirken).

<sup>123</sup> Einstiegskriterien in eine vertiefte Bewertung, Draft Guideline III/5504/94 {Draft 6} v. Juli 1994, Draft Guideline III/5504/94 {Draft 6 Version 4} v. 5.1.1995 (s. Synopsen Anhang, S. 80ff)

<sup>124</sup> In der künftigen Diskussion zur Ausgestaltung des Bewertungsverfahrens werden die Vor- und Nachteile unterschiedlich detaillierter PEC-Berechnungsverfahren abzuwägen sein. Der Transparenz einfacher Methoden steht deren möglicherweise geringe Realitätsnähe gegenüber. Die Berechnungsverfahren in den TGD der Chemikalienbewertung unterscheiden sich von denen der EG-Verfahren bzw. Verfahrensentwürfe zu Arzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen. Bei der Befragung von Vertretern aus der Forschung ist die Ansicht geäußert worden, daß unter Verwendung nicht sehr aufwendig zu ermittelnder physikalisch-chemischer Daten, die im Rahmen des Grunddatensatzes gefordert werden könnten, recht genaue Expositionsabschätzungen möglich wären.

<sup>125</sup> Die EG-Leitlinie zur Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften von Tierarzneimitteln EMEA/CVMP-055/96 sieht für Substanzen mit Wasserlöslichkeiten > 30 mg/l und einem K<sub>OC</sub> < 500 die Berechnung einer Grundwasser-PEC vor. Als Ausschlußkriterium dafür,

> Fortsetzung nächste Seite <

des Auftretens meßbarer Konzentrationen im Trinkwasser sollte mindestens Anlaß für eine Ermittlung des potentiellen Risikos sein, das von dem Arzneistoff ausgeht. Bei einem Auftreten von Arzneistoffen in Oberflächengewässern in Konzentrationen oberhalb von 0,01 µg/l wird es nicht ausbleiben, daß diese Stoffe auch in der Praxis in bestimmten uferfiltratbürtigen Trinkwässern im unteren ng/l-Bereich gefunden werden. Spätestens dann wird von den Fachbehörden ohnehin eine Bewertung abzugeben sein.

Es ist hervorzuheben, daß die hier für Arzneimittel diskutierten Trigger-Werte keine Maßnahmenschwellen für Risikominderungs- oder noch weitergehendere Maßnahmen darstellen, sondern lediglich den Einstieg in eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften markieren. Dies ist ein wesentlicher Unterschied z.B. zu den Regelungen nach Pflanzenschutzgesetz, wonach jedes zuzulassende Pflanzenschutzmittel einer Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften unterzogen werden muß und die Überschreitung von dort genannten Werten (bzw. in den nachgeordneten Regelungen oder in der Trinkwasserverordnung) Anlaß zum Verbot bzw. zur Zulassungsversagung geben (s.a. Anhang, S. 80ff).

Da Arzneimittel biologisch gezielt wirksame Substanzen mit extrem unterschiedlichen Wirkschwellen auf Ziel- und Nichtzielorganismen sind, sollte geprüft werden, ob möglicherweise Wirkungen zu definieren wären, die grundsätzlich (d.h. unabhängig von einer Trigger-PEC) zu einer vertieften Bewertung führen (z.B. endokrine<sup>116</sup>, mutagene, kanzerogene, fortpflanzungsgefährdende Effekte). Hierzu ist auch die Entwicklung geeigneter Wirkungstests für Nichtzielorganismen wesentlich.

Andererseits ist es u.U. auch möglich, Substanzgruppen zu benennen, bei denen für den Einstieg in die vertiefte Bewertung höhere Schwellen anzuwenden wären.

Wie bereits angesprochen, ist die PEC nach Humanarzneimittel-EG-Formel in erster Näherung allein eine Funktion der Jahresabsatzmenge. Eine  $PEC_{\text{Oberflächenwasser(EG)}}$  von 0,01 µg/l entspricht danach einer jährlich in Verkehr gebrachten Menge von etwa 0,4 t in Deutschland, wenn eine Rückhalterate (z.B. in der Kläranlage) von 0 % vorausgesetzt wird.

### 4.2.3 Risikobestimmung/Wirkungstests (Bewertungsstufe 2)

Ergibt die Auswertung der Basisdaten die Notwendigkeit von Wirkungstests, sind aus den Ergebnissen der standardisierten Wirkungstests PNEC-Werte zu berechnen.<sup>126</sup> Diese sind gegebenenfalls durch zusätzliche Tests zu verfeinern.

Wirkungstests sollen die Haupteintragspfade in die Umwelt berücksichtigen und Wirkungen auf Ziel- und Nichtzielorganismen erfassen. Im Hinblick auf die menschliche Gesundheit ist auch der Pfad vom Abwasser bis ins Trinkwasser einzubeziehen. Im europäischen Chemikalienrecht sind eine Vielzahl genormter Tests definiert und vorgeschrieben, die grundsätzlich für die hier anstehenden Anforderungen geeignet sind und verwendet werden sollten. Im Hinblick auf die hohe biologische Wirksamkeit von Arzneistoffen und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen sind z.T. neue standardisierte Methoden zu entwickeln. Hier sind in erster Linie Verfahren zur Prüfung endokriner Wirkungen in Bezug auf Ökosysteme zu nennen.

---

> Fortsetzung von vorheriger Seite <

ob eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften (Phase II) durchzuführen ist, wurde eine Grundwasser-Trigger-PEC von 0,1 µg/l festgelegt. Sofern dieser Wert dahingehend zu interpretieren ist, daß eine weiträumige Tierarzneistoff-Konzentration von 0,1 µg/l im Grundwasser (das im ländlichen Raum über Hausbrunnen oft auch der Trinkwassergewinnung dient) a priori unbedenklich ist, wäre dieser Wert überprüfungsbedürftig. Das Berechnungsmodell geht allerdings davon aus, daß aufgrund der Tierarzneimittel-spezifischen Verabreichungsformen ein flächenhafter Eintrag in der genannten Größenordnung in der Praxis ausgeschlossen ist (s.a. Fußnote 121).

<sup>126</sup> Berechnung unter Verwendung von Unsicherheitsfaktoren (Assessment Factor), z.B. gemäß Technical Guidance Document (TGD) (Chapter 3, Unterkapitel 3, s.a. Kap. 2.5 dieses Berichts), auch die EG-Tierarzneimittel-Leitlinie EMEA/CVMP-055/96 verwendet Unsicherheitsfaktoren.

---

---

#### 4.2.4 Risikobeschreibung (Risk Characterisation)

Aus den ermittelten PEC- und PNEC-Werten wird der Quotient PEC/PNEC berechnet. Ist er größer oder gleich 1, bedeutet dies, daß von den in der Umwelt erwarteten Konzentrationen des zuzulassenden Stoffs oder seiner Metaboliten möglicherweise Schädwirkungen für die Umwelt resultieren können. In Abhängigkeit vom Aufwand, der in die PEC- und PNEC-Bestimmung geflossen ist, sind Verfeinerungen im Hinblick auf ein „günstigeres“ PEC/PNEC-Verhältnis möglich.<sup>127</sup>

Ist der Quotient PEC/PNEC nach Abschluß aller Verfeinerungsschritte endgültig gleich oder größer 1, ist eine mögliche Umweltgefährdung erkannt und es sind Risikominderungsmaßnahmen festzulegen. Das Ausmaß der Gefährdung ist formal aus der Größe des Quotienten abzulesen, bedarf aber einer fachlichen Beurteilung im Einzelfall. Diese ist bei der Bemessung der Risikominderungsmaßnahmen zugrunde zu legen.

Es stellt sich die Frage, inwieweit feste (normierte) Risikogrößenskalierungen zu definieren sind. Gegen eine über die Risikofeststellung an sich hinausgehende Differenzierung der Höhe des Umweltrisikos wird eingewendet, daß diese nur dann sinnvoll wäre, wenn hierüber die Verhältnismäßigkeit einer Zulassungsversagung begründet werden könnte. Für Futtermittelzusatzstoffe ist dies rechtlich möglich; die entsprechenden Kommissionsrichtlinien gehen hier nicht so weit ins Detail. Da aber im Arzneimittelgesetz keine Rechtsgrundlage für eine Versagung der Zulassung aus Umweltgründen vorliegt, können bisher unter Hinweis auf das einschlägige Recht allenfalls Risikominderungsmaßnahmen vorgeschlagen werden - dies sollte jedoch bei *jedem* festgestellten Umweltrisiko erfolgen. Die Höhe des Risikos kann bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung im Zusammenhang mit den zu ergreifenden Maßnahmen eine Rolle spielen.

---

<sup>127</sup> Verfeinerung der PEC bedeutet, unter Annahme realistischerer Eintragsszenarien (Berücksichtigung von Abbau und sonstigen Rückhalte-mechanismen, spezifischen Eintrags- und Verteilungsmustern usw.) zu geringeren Werten zu gelangen. Verfeinerung der PNEC erfordert i.d.R. zusätzliche Wirkungstests, die gegebenenfalls zu kleineren Assessment-Faktoren führen. Ist der Quotient PEC/PNEC > 1 sollte wegen des meist geringeren Aufwands zunächst geprüft werden, inwieweit die PEC verfeinerbar ist.

---

### 4.3 Altstoffevaluierung Arzneimittel

#### Zweck:

Identifizierung vorrangig im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Umwelt genauer zu prüfender und zu beurteilender Arzneistoffe und pharmakologisch wirksamer Futtermittelzusatzstoffe. Ergebnis des Prioritätenfestsetzungsverfahrens ist zunächst eine Liste mit alten Wirkstoffen (Zubereitungen), für die vorrangig ein Basisdatensatz zu liefern ist (**Stufe 0.1**).

Der Basisdatensatz ist durch die zuständige Behörde einer Bewertung zu unterziehen hinsichtlich der Frage „vertiefte Bewertung (**Stufe 0.2**) notwendig? ja/nein“

Die Altstoffevaluierung sollte in Form eines EU-weiten Evaluierungsprogramms aufgelegt werden.

#### 4.3.1 Prioritätenkatalog (Stufe 0.1)

Für die Abarbeitung der Arzneimittel-Altstoffbewertung wird folgendes Vorgehen vorgeschlagen:

- ⇒ Anhand der tatsächlichen Absatzmengen und in den Umweltkompartimenten festgestellter Expositionsdaten und Hinweisen auf mögliche Schadwirkungen werden jeweils 50 Human- und Veterinärarzneistoffe ermittelt<sup>128</sup>, für die prioritär Dossiers mit Basisdatensätzen binnen eines Jahres vorgelegt werden müssen.
- ⇒ Für die weiteren Stoffe sollen abgestufte Prioritätenlisten erarbeitet werden, die Stoffe und zugehörige Termine benennen, zu denen spätestens Basisdatensätze vorzulegen sind (spätestes Einreichungsdatum könnte beispielsweise jeweils die Fälligkeit des Antrags auf Zulassungsverlängerung sein, die dem festgelegten Termin folgt). Spätestens in 10 Jahren sollten alle Arzneistoffe im Rahmen der Zulassungsverlängerung den selben Umweltprüfungs-Kriterien unterliegen wie neu zuzulassende Stoffe.
- ⇒ Werden für einen auf der Prioritätsliste stehenden Arzneistoff und/oder dessen Metaboliten in Oberflächengewässern Expositions-Konzentrationen oberhalb von 0,01 µg/l oder im Grund- oder im Trinkwasser oberhalb von 0,001 µg/l (jeweils abgesicherte Mehrfachbefunde) festgestellt, ist bei der nächsten fälligen Zulassungsverlängerung der Basisdatensatz vorzulegen und eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften durchzuführen.<sup>129</sup>
- ⇒ Werden Wirkungen in der Umwelt festgestellt (jeweils abgesicherte Mehrfachbefunde), die auf Arzneistoffe und/oder deren Metaboliten (direkt oder indirekt) zurückzuführen sind, ist bei der nächsten fälligen Zulassungsverlängerung der Basisdatensatz vorzulegen und eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften durchzuführen.

Bei Generika sollte den verschiedenen Herstellern, die die selben Wirkstoffe produzieren oder verarbeiten, Gelegenheit (mit entsprechenden Fristen) gegeben werden, gemeinsame Dossiers zu erarbeiten, die eine zusammengefaßte Prüfung der jeweiligen Stoffe ermöglicht.  
(Ähnliche Regelungen sind in der EG-RL 96/51/EG zur Altstoffevaluierung bei Futtermittelzusatzstoffen beschrieben, s. S. 26ff.)

<sup>128</sup> Die Zahl 50 erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, daß bisher etwa 25 Arzneistoffe in Oberflächengewässern mit Konzentrationen von mehr als 0,01 µg/l nachgewiesen worden sind. Das Potential für Arzneistoffe, die in relevanten Konzentrationen in den Umweltkompartimenten zu finden sind, dürfte in der Größenordnung von maximal etwa 50 Stoffen liegen.

<sup>129</sup> Von Bayern wird ein Konzentrationsschwellenwert in Oberflächen- und Grundwasser als Auslöser für eine Prüfung auf umweltrelevante Eigenschaften von 0,05 µg/l favorisiert, sofern nicht besondere Gefahrenpotentiale bekannt oder wahrscheinlich sind.

### 4.3.2 Basisdatensatz (Stufe 0.2)

Für die in Stufe 0.1 ermittelten in unterschiedlichen Prioritätslisten zusammengefaßten Arzneistoffe wird nachfolgender Basisdatensatz empfohlen:

Hinsichtlich Detaillierungsgrad, Umfang und Auswahl der einzelnen Parameter gelten die gleichen Überlegungen wie beim Basisdatensatz für Neustoffe (s. Kap. 4.2.1, S. 58).

Tabelle 6

<b>Vorschlag für einen obligatorischen Basisdatensatz als Grundlage für die Entscheidung, ob eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften von Arzneimittelwirkstoffen und gegebenenfalls Hauptausscheidungsprodukten notwendig ist</b>	
<b>- Altstoffe -</b>	
1.	Jahresabsatzmenge
2.	Dosierung / Anwendungsform
3.	Literaturrecherche zu eventuellen Nachweisen in den Umweltkompartimenten
4.	Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
5.	Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
6.	Schmelz- und Siedepunkt des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
7.	Dampfdruck des Wirkstoffs und der ggf. Hauptausscheidungsprodukte
8.	UV-VIS Absorptionsspektrum des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
9.	Säure/Base-Eigenschaften des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte
10.	Ausscheidungsprodukte (Ausscheidungsbilanz) / Gehalte in Ausscheidungen
11.	Humanarzneimittel: Stabilität des Wirkstoffs und ggf. der Hauptausscheidungsprodukte in Wasser (pH-Abhängigkeit, Hydrolyse) Tierarzneimittel: abhängig vom potentiellen Haupteintragspfad in die Umwelt, z.B. Abbau des Wirkstoffs u. ggf. der Hauptausscheidungsprodukte im Boden (ggf. Gülle/Mist), DT <sub>50</sub> , DT <sub>90</sub>
12.	Test zum Abbau in Kläranlagen für den Wirkstoff und ggf. die Hauptausscheidungsprodukte, Angabe des Mineralisierungsgrads (nur wenn das Abwasser Haupteintragspfad in die Umwelt ist, d.h. i.d.R. Humanarzneimittel)
13.	Pharmakologische/Pharmakokinetische und toxikologische Eigenschaften wie z.B. endokrine <sup>116</sup> , mutagene, kanzerogene, fortpflanzungsgefährdende Effekte für Wirkstoff und ggf. Hauptausscheidungsprodukte

### 4.3.3 Risikobestimmung/Basisdatenauswertung (Bewertungsstufe 1)

Die Bewertungsstufe 1 für bereits zugelassene Arzneistoffe (Altstoffe) entspricht der für Neustoffe: Auswertung des Basisdatensatzes nach einem definierten, z.B. wie unter Kap. 4.2.2 (S. 59f) für Neustoffe beschriebenen Verfahren würde zur Zulassungsverlängerung führen oder das Erfordernis einer vertieften Bewertung (Bewertungsstufe 2) ergeben.

Bei nachfolgend aufgeführten tatsächlichen Befunden in der Umwelt, die anstelle der theoretischen PEC einzubeziehen wären, würde unmittelbar Bewertungsstufe 2 erforderlich werden:

⇒ Auftreten in Oberflächengewässern in Konzentrationen oberhalb von 0,01 µg/l oder im Grund- oder im Trinkwasser oberhalb von 0,001 µg/l (abgesicherte Mehrfachbefunde)<sup>129</sup>,

⇒ Auftreten von nachweisbaren Wirkungen auf die Umwelt (abgesicherte Mehrfachbefunde).

Für die Höhe der Auslöseschwelle für Wirkungstests („Trigger“) von 0,001 - 0,01 µg/l gelten die Ausführungen aus Kap. 4.2.2 (S. 59f) für Neustoffe. D.h. die Schwelle kann derzeit nicht als *wissenschaftlich eindeutig belegte* Grenze zwischen „umweltschädlich“ und „umweltunschädlich“ gelten und hat im Rahmen des vorliegenden Berichts den Charakter eines Diskussionsvorschlags. Allerdings zeigen Erfahrungen aus Untersuchungen auf Pflanzenschutzmittel und andere Umweltchemikalien - aber auch aus einzelnen Messungen auf Arzneistoffe -, daß uferfiltratbeeinflusste Grundwässer, die vielerorts auch zur Trinkwassergewinnung genutzt werden, Konzentrationen aufweisen, die um etwa eine Größenordnung unter der des korrespondierenden Oberflächengewässers liegen. Die Möglichkeit des Auftretens meßbarer Konzentrationen im Trinkwasser sollte mindestens Anlaß für eine Ermittlung des potentiellen Risikos sein, das von dem Arzneistoff ausgeht. D.h. bei einem Auftreten von Arzneistoffen in Oberflächengewässern in Konzentrationen oberhalb von 0,01 µg/l ist es in der Praxis wahrscheinlich, daß diese Stoffe in bestimmten uferfiltratbürtigen Trinkwässern im unteren ng/l-Bereich tatsächlich gefunden werden. Spätestens dann wird von den Fachbehörden ohnehin eine Bewertung abzugeben sein. Anhand der Ergebnisse aus den bisherigen Stichprobenuntersuchungen in Hessen und Hamburg, deren Parameterauswahl u.a. auf Mengenabschätzungen auf der Basis des Arzneiverordnungs-Reports beruht, läßt sich abschätzen, daß bei einem Trigger-Wert von 0,01 µg/l für Oberflächengewässer nicht mehr als 50 Arzneistoffe einer vertieften Bewertung zu unterziehen wären.

Aufgrund der potentiell sehr niedrigen Wirkschwellen auf Ziel- und Nichtzielorganismen, sollte auch für Altstoffe geprüft werden, ob möglicherweise Wirkungen zu definieren wären, die grundsätzlich (d.h. unabhängig von einer Auslöseschwelle) zu einer vertieften Bewertung führen (z.B.: endokrine<sup>116</sup>, mutagene, kanzerogene, fortpflanzungsgefährdende Effekte). Dabei ist zu berücksichtigen, daß Arzneimittel, deren Erstzulassung lange Zeit zurückliegt, nicht nach den derzeit gültigen Prüfvorschriften geprüft wurden und somit eine Reihe von pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Daten nicht vorliegen. Eine *obligatorische* Nachforderung z.B. einer Prüfung auf kanzerogene Wirkung in Form einer 2-Jahres Tierstudie wäre dann sicher unverhältnismäßig, wenn die Substanz in dieser Hinsicht ansonsten unverdächtig ist.

### 4.3.4 Bewertungsstufe 2 und Risikobeschreibung

Entspricht dem Verfahren bei der Zulassung neuer Arzneimittel.

---

#### **4.4 Risikominderungsmaßnahmen (Outcome of the Risk Assessment) - Neustoffe und Altstoffe**

**Zweck:** Festlegung von Risikominderungsmaßnahmen

Unabhängig davon, ob die Prüfung ein Risiko für die Umwelt ergeben hat, sollte der Verbraucher grundsätzlich darauf hingewiesen werden, daß die Entsorgung unverbrauchter Arzneimittel und pharmakologisch wirksamer Futtermittelzusatzstoffe ins Abwasser umweltschädlich und unzulässig ist. *Abfallrechtlich* ist der richtige Entsorgungsweg von nicht verbrauchten Medikamenten, die in haushaltsüblichen Mengen anfallen, der über den Hausmüll. Aus Gründen der *Arzneimittelsicherheit* ist das *getrennte Einsammeln über die Apotheken* eine sinnvolle Maßnahme zur Erfüllung der gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der Sicherstellung, daß kein mißbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann (TA Siedlungsabfall, 5.2.1.5 *Altmedikamente*, s. Kap. 2.3.6, S. 33ff). Ein entsprechender Hinweis sollte ebenfalls erfolgen.

Wird am Ende der mehrstufigen Prüfungsphase ein Risiko für die Umwelt erkannt oder ist es nicht auszuschließen, sind Risikominderungsmaßnahmen einzuleiten. Grundsätzlich kann die Spannweite von der Versagung der Zulassung bis zu Hinweisen im Beipackzettel oder der Fachinformation reichen.

Die Tragweite von Maßnahmen wird maßgeblich vom Ergebnis einer Nutzen-Risiko-Abwägung bestimmt. An dieser Stelle sollten Human-, Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe differenziert bewertet werden.

Mögliche Risikominderungsmaßnahmen unterschiedlicher Realisierungswahrscheinlichkeit sind aufgrund unterschiedlicher Nutzwertmaßstäbe für Humanpharmaka, Veterinärpharmaka und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe jeweils getrennt festzulegen:

- ⇒ Zulassungsversagung (eher im Veterinärbereich, im Futterbereich nach aktuellen EG-Richtlinien-Novellierungen bereits möglich)
- ⇒ Vorläufige (befristete) Zulassung mit der Maßgabe „Zulassung unter Beobachtung“
- ⇒ Anwendungsbeschränkungen (z.B. Mengenbeschränkungen, Ausschluß bestimmter Indikationen, Anwendung nur an Orten mit bestimmter Abwasseraufbereitung wie mit Auflagen versehene Spezialkliniken oder Massentierställe, Anwendung außerhalb von Wasserschutzgebieten für Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe, Behandlungs-/Ausbringungsvorschriften für Gülle/Mist, ...)
- ⇒ Verschreibungspflicht
- ⇒ Kennzeichnungen auf der Verpackung, Beipackzettel, Fachinformation
- ⇒ Gebrauchsanweisungen
- ⇒ Anwendungsempfehlungen

Generell sind als Risikominderungsmaßnahmen auch die anlagentechnische Erweiterung der Abwasserbehandlung denkbar. Bezogen auf den kommunalen Bereich kommen derartige Maßnahmen allenfalls als lokale Besonderheiten in Betracht. In speziellen Fällen nachgewiesenermaßen starker Punktquellen (z.B. Spezialkliniken) könnten Abwasserbehandlungsaufgaben ergeben.

---

#### 4.5 **Pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe**

Die **Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften** im Zulassungsverfahren von pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen ist EU-weit inklusive Altstoffevaluierungsprogramm auf Kommissionsebene seit kurzem verbindlich geregelt. Dabei ist rechtlich sehr viel eindeutiger als im Arzneimittelbereich der Stellenwert des Umweltschutzes als gleichberechtigtes Zulassungskriterium definiert.

Die bisher nicht abschließend erfolgte Übernahme der EG-Bestimmungen in die Formulierungen des Futtermittelgesetzes bzw. Futtermittelverordnung ist insofern nicht wesentlich, als es nationale Zulassungen von Futtermittelzusatzstoffen in der EU nicht mehr gibt.

Der eigentliche Verfahrensablauf (PEC-Berechnungsmethoden, Trigger usw.) ist in den EG-Ratsrichtlinien - wie bei Gesetzen üblich - weniger detailliert beschrieben, als dies in Durchführungsvorschriften (z.B. Kommissionsrichtlinien oder Technischen Leitlinien) der Fall ist.

Hier sollte die Vergleichbarkeit der *Prüfungs-Praxis* im Hinblick auf die umweltrelevanten Eigenschaften zu anderen Stoffen geprüft werden, mit dem Ziel, im Rahmen anstehender Novellierungen substantiell fachliche Übereinstimmung zu erreichen.

Anmerkung: Fragen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes, z.B. im Hinblick auf die Rückstands- und Antibiotikaresistenz-Thematik, sind gemäß UMK-Auftrag nicht Gegenstand der Erörterungen des hier vorgelegten BLAC-Berichts. Sofern es sich für notwendige Maßnahmen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes als erforderlich erweist<sup>130</sup> oder aufgrund von Artikel 25 RL 84/587/EWG<sup>131</sup> der Ratsbeschluß ergeht, Futtermittelzusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung aus dem Regelungsbereich des Futtermittelrechts in den des Arzneimittelrechts zu überführen, ist dafür Sorge zu tragen, daß durch die Überführung hinsichtlich der Errungenschaften im Umweltschutz aus der Futtermittelrichtlinie 70/524/EWG (in der geltenden Fassung) keine Verschlechterung eintritt.

---

<sup>130</sup> siehe z.B. Bundesratsbeschluß BR-Drs. 930/95, S. 29 oder AMK-Beschluß TOP 5.4 vom 17.09.1998; S. 73 f.

<sup>131</sup> siehe Fußnote 52, S. 29

---

---

## 4.6 Umweltuntersuchungen (Monitoring)

Dem Monitoring auf Arzneistoffe und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe kommen folgende grundsätzliche Aufgaben zu:

- ⇒ Verbesserung des Wissensstands über das Auftreten von Arzneistoffen und/oder deren Hauptmetaboliten in den Umweltkompartimenten, deren akute und langfristige Wirkung auf Lebewesen und Ökosysteme sowie die langfristige Entwicklung der Exposition.
- ⇒ Kontrolle des Erfolgs von Risikominderungsmaßnahmen
- ⇒ Langfristiger Beleg der positiven Umweltverträglichkeit für Wirkstoffe (und Hauptmetaboliten) der Risikoklasse „unbedenklich“.

Die Aufnahme einer umfassenden Zahl von Arzneistoffen in die Routine-Untersuchungsprogramme der Umweltbehörden der Länder kann z. Z. nicht empfohlen werden. Vielmehr sollte

1. eine nach Verbrauchsmengen, Stabilität und relativer Wirksamkeit gestaffelte Auswahl prioritär zu betrachtender Stoffe und
2. eine pfadorientierte Probenahmestrategie

als Grundlage eines Untersuchungsprogramms entwickelt werden, das arbeitsteilig von den für Umweltuntersuchungen zuständigen Stellen oder im Rahmen eines/mehrerer Forschungsvorhaben von dritten Auftragnehmern durchgeführt wird. Es ist davon auszugehen, daß der Input von Humanpharmaka in die Umwelt keine nennenswerten regionalen Unterschiede aufweist. Tierpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe aus der Massentierhaltung und aus Aquakulturen sollten zunächst in Anwendungszentren untersucht werden. Statt umfassender Monitoringprogramme sollten zunächst gezielte pfadorientierte Schwerpunktuntersuchungen durchgeführt werden. Die Ausgestaltung des Programms und die Koordinierung sollte durch eine Arbeitsgruppe unter Beteiligung der für die Umweltuntersuchungen zuständigen Stellen erfolgen.

### zu 1.:

Mit dem Arzneiverordnungs-Report<sup>10</sup> liegen Zahlen zu Verschreibungen in Tagesdosen in Deutschland vor; aus diesen läßt sich zusammen mit der Dosismenge eine ungefähre Verbrauchsmenge für Humanpharmaka z. B. in t/a ermitteln. Diese müßte mit Daten zur Höhe der Tagesdosis gewichtet werden (Prämisse: ein mit einer Tagesdosis von 0,1 mg/d verabreichtes Medikament kann auch in der Umwelt wirksamer sein als ein Medikament mit 1 g/d). Sofern zugänglich sollte bei der Prioritätensetzung auch das Verhalten in Kläranlagen berücksichtigt werden (höchste Priorität: nicht abbaubar und gut wasserlöslich).

Die vorliegenden Untersuchungen des ESWE-Instituts und anderer Untersuchungsstellen berücksichtigen Erkenntnisse zu Verbrauchsmengen, können aber nicht als in dieser Richtung umfassend abgesichert gelten.

Zu Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffen liegen keine hinreichenden Daten zum Verbrauch für eine begründete Prioritätensetzung vor.

---

zu 2.:

Humanpharmaka werden über Abwasser und Klärschlamm in Umweltkompartimente eingetragen. Es ist für eine erste Untersuchung ausreichend, in einigen repräsentativen Kläranlagen (Großstadt, ländlich, unterschiedliche Klärverfahren) Gehalte in Abwasser und Klärschlamm zu ermitteln. Im Bereich von Aquakulturen sollten korrespondierende Gewässer (z.B. Fließgewässer, Seen, Meere) beispielhaft untersucht werden.

Bei positiven Befunden im Abwasser sind Gehalte in einigen kleineren stärker abwasserbeeinflussten Vorflutern zu ermitteln. Sind auch diese positiv, werden große Vorfluter und uferfiltratbeeinflusste Grund- und Trinkwässer zu analysieren sein. Die Ergebnisse sollten insbesondere in Bezug auf die Pfade Gewässerökologie, Trinkwasserversorgung und Fischwirtschaft bewertet werden.

Bei positiven Befunden im Klärschlamm sollten Bodenuntersuchungen auf klärschlammbeaufschlagten Flächen erfolgen. Bei positiven Befunden im Boden sollten die Untersuchungen auf das Grundwasser ausgedehnt werden. Positive Ergebnisse sollten in Bezug auf die Pfade terrestrische Ökologie, Grundwasserschutz und Trinkwasserversorgung bewertet werden.

Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe aus der Bestandstierhaltung sollten zunächst in der Gülle/Mist, in gülle-/mistbeaufschlagten Böden und in kleinen Vorflutern in Bestandstierhaltungsregionen untersucht werden. Bei positiven Befunden sollten die Untersuchungen auf das Grundwasser ausgedehnt werden. Gesonderte Untersuchungen sind für in Bädern eingesetzte Antiparasitika durchzuführen.

Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe aus Aquakulturen sind zunächst gezielt in Einleitungen aus Aquakulturen bzw. im Hälterungswasser selbst zu analysieren. In der Folge sind stark durch Aquakulturen beeinflusste kleinere Vorfluter zu untersuchen.

---

## 5 Stellungnahmen

### 5.1 Industrieverbände

Die Arbeitsgruppe hat das Themenfeld an zwei Terminen (04.04.1997 und 20.08.1997) mit Verbandsvertretern der pharmazeutischen Industrie diskutiert. Der nachfolgende kursiv gedruckte Text ist aus dem Protokoll zur Besprechung am 20.08.1997 zitiert, das den Verbänden (VFA, BPI, BAH, VAP) zur Stellungnahme vorgelegen hat.

*Seitens der Vertreter der Pharmaverbände wurde auf eine Neuregelung der Umweltprüfung für Arzneimittel in den USA hingewiesen, die nach deren Position für hiesige Regelungen von großer Bedeutung sein sollte. Die amerikanische Arzneimittelzulassungsstelle (FDA) hat am 29.07.97<sup>132</sup> eine Regelung veröffentlicht, in der mit Wirkung ab 28.08.97 die Umweltprüfung von Arzneimitteln im Rahmen des US-Zulassungsverfahrens neu geregelt wird.*

*Seitens der Verbandsvertreter der pharmazeutischen Industrie (VFA, BPI, BAH, VAP) wurden als zentrale Forderungen hinsichtlich einer Umweltprüfung im Zulassungsverfahren formuliert:*

- ⇒ *Arzneimittel würden international, d. h. zumindest für die drei Hauptmärkte USA, Japan und EU, zugelassen; die Zulassungsverfahren sollten in diesen drei Bereichen gleich sein, d. h. der Katalog der zu prüfenden Stoffeigenschaften und die anzuwendenden Prüfverfahren. Hinsichtlich der Mengenschwellen wird Vergleichbarkeit gefordert.*
- ⇒ *Bei einer Umweltprüfung im Zulassungsverfahren sollten in der ersten Stufe keine Daten zu Stoffeigenschaften erhoben werden müssen, die nicht ohnehin in den sonstigen Prüfungen des Zulassungsverfahrens ermittelt werden.*
- ⇒ *Durch die Umweltprüfung dürfe keine Verzögerung der Zulassung entstehen.*
- ⇒ *Es komme nur eine europäische Regelung in Frage, ein deutscher Alleingang sei nicht hinnehmbar.*

*Hinsichtlich einer Prüfung der schon zugelassenen Arzneistoffe sei wegen der Problematik der oft vielen Zulassungsinhaber von Mitteln mit einem bestimmten Arzneistoff eine Verantwortung für den Einzelstoff nicht festzumachen. Eine Prüfungsverpflichtung für jeden der - oft kleinen - Hersteller sei unverhältnismäßig. Ein Altarzneimittelbearbeitungsprogramm dürfe nur europaweit vorgeschrieben werden und bedürfe einer rechtlichen Regelung. Auch das Beibringen der vorhandenen Daten aus Zulassungsverfahren und/oder aus sonstigen Regelungen (Chemikalienrecht, Gefahrstoffrecht, Immissionsschutz etc.) wurde abgelehnt. An einem koordinierten Programm zur Untersuchung des Vorkommens von Arzneistoffen in der Umwelt werde sich die Industrie nicht beteiligen. Zwar würden die Firmen ihre Produkte, bei denen möglicherweise Probleme zu erwarten wären - z.B. Röntgenkontrastmittel, Zytostatika, Hormonpräparate - in eigenen Programmen prüfen, jedoch sei dies eine interne Angelegenheit der jeweiligen Firmen; diese würden auch über die Verwendung der Ergebnisse entscheiden.*

*Abweichend von der referierten Position von VFA, BPI und BAH zu Altarzneimitteln wurde vom Vertreter des VAP (Verband der Generika-Hersteller) angeboten zu prüfen, ob für einige exemplarische Generika von den Mitgliedsfirmen des Verbandes Daten für eine modellhafte Bewertung der Umweltprüfung beigebracht werden könnten.*

Inzwischen liegt ein erster Datensatz des VAP zu den Stoffen Diclofenac, Ibuprofen und Indometacin vor, der allerdings im Rahmen des vorliegenden UMK-Auftrags nicht mehr ausgewertet werden konnte, weil sein Eintreffen (29.12.1997) bereits in die Endabstimmung des Berichtes fiel. Es ist vorgesehen, die Daten dem Umweltbundesamt als erste Grundlage für eine Bewertung zur Verfügung zu stellen.

<sup>132</sup> s. Kap. 2.4.1 Vereinigte Staaten von Amerika, S. 39

## 5.2 Bund-/Länder-AG „Futtermittelzusatzstoffe und Leistungsförderer in der Tierproduktion“

Als Reaktion auf den Beschluß der 47. UMK am 11./12.12.1996 zu "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung" hat die Agrarministerkonferenz (AMK) eine Bund-/Länder-Arbeitsgruppe unter Vorsitz des Bundesministeriums für Landwirtschaft (BML) mit der Prüfung der von der Umweltministerkonferenz zu Futtermittelzusatzstoffen aufgeworfenen Fragen beauftragt. Der Bericht wurde der die 49. UMK vorbereitenden 20. Umweltminister-Amtscheffkonferenz (ACK) am 15./16.10.1997 in Weimar vorgelegt. Die sich auf den Umweltschutz beziehenden Textstellen<sup>133</sup> sind im folgenden unkommentiert zitiert:

### **Rechtsvorschriften und Prüfinhalte**

*Nach Artikel 7 Abs. 2 Großbuchstabe A Kleinbuchstabe b der Zusatzstoff-Richtlinie ist der Nachweis der Unbedenklichkeit eines Stoffes zwingende Zulassungsvoraussetzung. Begründete Zweifel an der Umwelt-Unbedenklichkeit eines bereits zugelassenen Zusatzstoffes führen nach Artikel 7 Abs. 2 Großbuchstabe B der genannten Richtlinie zwingend zur Rücknahme der Zulassung. Auch haben die MS das Recht ggf. aus Gründen des Umweltschutzes das Schutzklauselverfahren nach Artikel 11 der Zusatzstoff-Richtlinie anzuwenden.*

*Dementsprechend sieht die Zusatzstoff-Leitlinie vor, daß im Rahmen des Zulassungsverfahrens umfangreiche Untersuchungen über die umweltrelevanten Eigenschaften des Stoffes durchgeführt werden (z.B. Untersuchungen über Art und Konzentration der vom Zusatzstoff stammenden Rückstände in den Ausscheidungen der Tiere; Persistenz und Eliminationskinetik dieser Rückstände in Dung, Gülle und Streu, Auswirkungen auf die Methanbildung, Abbau, Persistenz und Eliminationskinetik in Böden; Auswirkungen auf die Bodenfauna, Pflanzen und Wasserlebewesen).*

*Damit liegt für Futtermittelzusatzstoffe ein ausführlicher Prüfkatalog zur Untersuchung ihrer Auswirkung auf die Umwelt, einschließlich das Wasser, vor. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens sind nach Vorgabe dieses Prüfkatalogs umfangreiche Daten vorzulegen. Nach Einschätzung des BgVV gehören Zusatzstoffe zu denjenigen Stoffen, die am frühzeitigsten vor der Zulassung auf ihre umweltrelevanten Wirkungen untersucht werden.*

*Erwähnt werden muß auch, daß einige Futtermittelzusatzstoffe, z. B. antibiotische Leistungsförderer oder bestimmte Enzyme (z. B. Phytase) infolge der Minderung von Umweltausträgen mit den tierischen Ausscheidungen (z.B. Gülle, Stickstoff, Phosphor, Methan) auch positive Umwelteffekte entfalten.*

....

### **Fortschreibung des Umweltteils der Leitlinie-Zusatzstoffe**

*Eine Fortschreibung des Umweltteils der Leitlinie-Zusatzstoffe ist von der Europäischen Kommission bereits angekündigt worden. Ersten Arbeitsentwürfen der Kommission zufolge soll der Prüfung der Umwelteigenschaften von Zusatzstoffen künftig ein dreistufiges Konzept zugrunde liegen, das eine differenzierte Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften in Abhängigkeit von der Stoffart und den ermittelten Umweltdaten vorsieht.*

Im Weiteren enthält der Bericht einen Beschlußvorschlag für die AMK am 19.09.1997. Da inzwischen der tatsächlich gefaßte Beschluß vorliegt (s. Kap. 5.3, S. 73), wird auf das Zitat des Vorschlags verzichtet.

<sup>133</sup> Die Aussagen zum Verbraucherschutz im Hinblick auf die Rückstands- und Resistenzthematik sind gemäß UMK-Auftrag nicht Gegenstand der Erörterungen des hier vorgelegten BLAC-Berichts.

### 5.3 Agrarministerkonferenz

Die **Agrarministerkonferenz (AMK)** hat am **19. September 1997 in Husum** zum Beschluß der 47. Umweltministerkonferenz Futtermittelzusatzstoffe betreffend wie folgt Stellung genommen:

**TOP 5: Stellungnahme der AMK zum Beschluß der Umweltministerkonferenz vom 12.12.1996, TOP 25.16 (Clofibrinsäure / Futtermittelzusatzstoffe) (vgl. Beschluß der AMK Lübeck TOP 4.2)**

**Beschluß:**

1. Die Agrarministerinnen und -minister der Länder unterstützen die Forderung der Bundesregierung nach unverzüglicher EU-weiter Überprüfung der Zulassung der Stoffe, deren gesundheitliche Unbedenklichkeit für Mensch, Tier und Umwelt in Zweifel gezogen sind oder werden. Insbesondere ist dabei auch auf kohärente Regelungen in verwandten Rechtsbereichen (z.B. Zusatzstoffrecht, Tierarzneimittelrecht) zu achten. Dies sollte auch bei der Reevaluierung von Futtermittelzusatzstoffen berücksichtigt werden. Sie begrüßen die Absicht der Bundesregierung, sich weiterhin mit Nachdruck in diesem Sinne einzusetzen.
2. Die Agrarministerinnen und -minister der Länder unterstützen ferner die Forderungen der Bundesregierung nach einer kritischen Überprüfung aller in der Tierhaltung verwendeten antibiotischen Stoffe mit dem Ziel, gesundheitlich bedenkliche Stoffe zu verbieten. Dies gilt insbesondere für solche Stoffe, die wegen der Entstehung von Kreuzresistenzen zu therapeutischen Problemen in der Human- und Veterinärmedizin führen können. Dies gilt nach Auffassung der Agrarministerinnen und -minister der Länder auch für Stoffe mit genotoxischem oder karzinogenem Potential, deren Verwendung grundsätzlich ausgeschlossen werden sollte.

Die Verfolgung des Ziels einer EU-weiten kritischen Überprüfung aller in der Tierhaltung verwendeten antibiotischen Stoffe kann nach Auffassung der AMK im Hinblick auf den gesundheitlichen Verbraucherschutz, den einheitlichen Binnenmarkt und die Sicherung der Wettbewerbsfähigkeiten der deutschen Landwirtschaft nur auf EU-Ebene erfolgen.

Die Diskussion der Resistenzinduktion muß zügig, sachgerecht und mit tragfähigen Ergebnissen geführt werden.

Unter Hinweis auf das bisher zögerliche Vorgehen der EU-KOM wird die Bundesregierung gebeten, sich weiterhin bei der EU mit Nachdruck für eine zügigere Überprüfung einzusetzen.

Ferner wird sie gebeten, die Kommission der Europäischen Union aufzufordern, im Rahmen der bevorstehenden WTO-Verhandlungen für Importe von Lebens- und Futtermitteln aus Drittländern die Möglichkeit der Anwendung der in der Gemeinschaft geltenden gesundheitlichen Standards durchzusetzen.

3. Der Vorsitzende der AMK wird gebeten, diesen Beschluß dem Vorsitzenden der UMK für die gemeinsame Konferenz von AMK und UMK zuzuleiten.

Am 17. September 1998 ist die **Agrarministerkonferenz (AMK) in Jena** unter TOP 5.4 erneut auf antibiotische Futtermittelzusatzstoffe eingegangen und hat die den gesundheitlichen Verbraucherschutz betreffenden Forderungen aus dem Vorjahr weiter präzisiert:

**TOP 5.4: Gefahren durch antibiotische Futtermittelzusatzstoffe**

**Beschluß:**

*Die Agrarministerinnen, Agrarminister und Senatoren der Länder sind besorgt über das Auftreten Antibiotika-resistenter Salmonellen.*

*Die Agrarministerinnen, Agrarminister und Senatoren der Länder fordern die Bundesregierung auf, die von den nordischen Ländern Dänemark, Finnland und Schweden eingenommene Position zur restriktiven Anwendung bzw. zum Verbot antibiotischer Leistungsförderer zu unterstützen.*

*Die Agrarministerinnen, Agrarminister und Senatoren der Länder erinnern an frühere Beschlüsse des Bundesrates und der Agrarministerkonferenz und fordern die Bundesregierung erneut auf, sich bei der EU sofort und mit Nachdruck dafür einzusetzen, alle im Verdacht stehenden Futtermittelzusatzstoffe, die für Resistenzentwicklungen verantwortlich gemacht werden bzw. solche Stoffe, die karzinogene oder genotoxische Eigenschaften haben, zu verbieten und bei Vorliegen der Voraussetzungen im Sinne des Artikels 11 der Richtlinie 70/524/EWG<sup>134</sup> unverzüglich einem nationalen Verkehrs- und Anwendungsverbot zu unterwerfen.*

<sup>134</sup> sog. „Schutzklauselverfahren“, s. *Pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe*, Kap. 2.3.4.2 EG-Recht, S. 26f.

## 6 Schlußfolgerungen

### 6.1 Humanarzneimittel

Es ist nach derzeitigem Stand der Erkenntnisse davon auszugehen, daß es sich bei dem weitaus überwiegenden Teil der aktuell in den Umweltkompartimenten nachgewiesenen Arzneistoffen um solche handelt, die aus der bestimmungsgemäßen Behandlung beim Menschen stammen. Es wird als sinnvoll erachtet, im Rahmen des ohnehin obligatorischen Zulassungsverfahrens bei der Neuzulassung von Humanarzneimitteln eine Prüfung auf mögliche Umweltrisiken einzuführen.

Das deutsche Arzneimittelrecht sah eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften im Rahmen der Neuzulassung von Humanarzneimitteln bis zum Februar dieses Jahres nicht vor. Die kürzlich in Kraft getretenen Änderungsgesetze zur Umsetzung verschiedener Neuregelungen im EG-Recht ergaben auch deutliche Verbesserungen im Umweltschutz (7. und 8. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz, s. Kap. 2.3.2.3, S. 19). Mit dem 7. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz wurde die Umweltprüfung als Bestandteil des Zulassungsverfahrens gesetzlich verankert (§ 22 Abs. 3c AMG). Gleichberechtigtes Zulassungskriterium ist die Umweltverträglichkeit gleichwohl nicht. Zulassungsversagungen oder Verbote des Inverkehrbringens auf Grund eines festgestellten hohen Risikos für die Umwelt sind anhand der Vorschriften gemäß §§ 25 und 5 AMG nicht zu begründen.

Vorschriften zur Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Humanarzneimittel im Rahmen des Zulassungsverfahrens liegen bisher nicht vor. Sie sollten zügig erarbeitet werden und sich an den etablierten und anerkannten Methoden und Kriterien der Stoffbewertung orientieren. Im Hinblick auf die Risikobeschreibung sollte langfristig fachlich substantielle Übereinstimmung<sup>111</sup> erreicht werden. Die bei der EU begonnenen und zwischenzeitlich eingestellten Arbeiten an einer entsprechenden Prüfleitlinie sollten dringend wieder aufgenommen werden.

Bei anstehenden Novellierungen des AMG sollte darauf hingewirkt werden, daß im Bereich des Umweltschutzes nicht hinter den von der EU gesetzten Möglichkeiten zurückgeblieben wird. Hinsichtlich des Stellenwertes des Umweltschutzes im Zulassungsverfahren sollte eine Klarstellung der Formulierungen von Artikel 5 in Zusammenhang mit Artikel 4 Abs. 2 Nr. 6 in der EG-RL 65/65/EWG in der gültigen Fassung erwirkt werden (Anwendbarkeit des Begriffs „schädlich“ auf die Umwelt im Zusammenhang mit der Zulassungsentscheidung, s. Kap. 2.3.2.1, S. 14f). Gegebenenfalls sollte dazu ein Gutachten vom Rechtsdienst der EG-Kommission im Hinblick auf eine einheitliche Interpretation und einheitliche Umsetzung des bestehenden Rechts eingeholt werden.

Für bereits zugelassene Humanarzneimittel (Altstoffe) sollte ein abgestuftes Altstoffevaluierungsprogramm durchgeführt werden, wobei die erste Priorität den 50 mengenmäßig wichtigsten Arzneistoffen unter Einbeziehung der in den bisherigen Umweltuntersuchungen auffälligen Stoffe gelten soll. Das Programm sollte möglichst auf EU-Ebene verankert werden; entsprechende Richtlinien müßten erarbeitet werden.

### 6.2 Tierarzneimittel

Die EG-RL 81/851 (geändert d. RL 90/676/EWG) legt die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Tierarzneimittel in der EU grundsätzlich fest. Neue Tierarzneimittel werden in Deutschland seit Einführung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift der Tierarzneimittelprüfrichtlinien, 1995, im Rahmen der Zulassung auf ihre Umwelteigenschaften geprüft. Basis für das Prüfungsverfahren sind die EG-Tierarzneimittelprüfrichtlinien (RL 81/852/EWG geändert d. RL 92/18/EWG) und die EG-Leitlinie EMEA/CVMP 055/96 bzw. für immunologische Medizinprodukte EMEA/CVMP 074/95.

---

Das deutsche Arzneimittelgesetz hat die Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften für Tierarzneimittel im Grundsatz als Bestandteil des Zulassungsverfahrens (§ 23 Abs. 3a AMG<sup>135</sup>) eingeführt. Gleichberechtigtes Zulassungskriterium ist die Umweltverträglichkeit gleichwohl nicht. Zulassungsversagungen oder Verbote des Inverkehrbringens auf Grund eines festgestellten hohen Risikos für die Umwelt sind anhand der Vorschriften gemäß §§ 25 und 5 AMG nicht zu begründen.

Hinsichtlich des Stellenwertes des Umweltschutzes im Zulassungsverfahren sollte eine Klarstellung erwirkt werden, was die Vorschrift zur Verweigerung der Gegenseitigen Anerkennung bei „Gefahr für Mensch, Tier oder für die Umwelt“ in EG-RL 93/40/EWG bedeutet (Artikel 8 bzw. 8a RL 93/40/EWG „Gegenseitige Anerkennung“ zur Änderung der RL 81/851/EWG und 81/852/EWG), wobei die dort angeführte Fußnote zu berücksichtigen ist (s. Kap. 2.3.3.1, S. 21f und Fußnoten 38 und 39). Gegebenenfalls sollte dazu ein Gutachten vom Rechtsdienst der EG-Kommission im Hinblick auf eine einheitliche Interpretation und einheitliche Umsetzung des bestehenden Rechts eingeholt werden.

Hinsichtlich der Zulassungspraxis bei Tierarzneimitteln sollte geprüft werden, inwieweit Methodik und Kriterien der Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften den etablierten und anerkannten Methoden und Kriterien der Stoffbewertung entsprechen. Gegebenenfalls ist substantiell fachliche Übereinstimmung<sup>111</sup> herbeizuführen.

Die EG-Regelungen sehen - ebenso wie das AMG - keine Altstoffevaluierung vor. Für bereits zugelassene Tierarzneimittel (Altstoffe) sollte ein abgestuftes Altstoffevaluierungsprogramm durchgeführt werden. Das Programm sollte möglichst auf EU-Ebene verankert werden; entsprechende Richtlinien müßten erarbeitet werden. Hinsichtlich der Prioritätensetzung ergibt sich das Problem, daß weder auswertbare repräsentative Ergebnisse aus Umweltuntersuchungen auf Tierarzneimittel noch Angaben zu Absatzmengen vorliegen. Letztere könnten allenfalls aus den Tierbestandsmengen grob und aufwendig abgeschätzt werden.

### **6.3 Pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe**

Die europäischen Zulassungsrichtlinien für Futtermittelzusatzstoffe berücksichtigen Umweltaspekte im Grundsatz ausreichend. Sicherzustellen ist, daß die Beschreibung des ökologischen Risikos unabhängig vom Verwendungszweck ist und jeweils nach den gleichen Prinzipien erfolgt. Ein gegebener Stoff, der mit einer gegebenen Konzentration in einem Umweltkompartiment auftritt, stellt für dieses ein gleich großes (oder kleines) Risiko dar, unabhängig davon, ob er über die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff, als Humanarzneimittel, als Tierarzneimittel oder auch z.B. als Biozid in die Umwelt gelangt ist. Dies erfordert gleiches methodisches Vorgehen. Zu prüfen ist, ob die derzeitige Praxis von Zulassung und Altstoffevaluierung dies gewährleistet. Gegebenenfalls ist substantiell fachliche Übereinstimmung<sup>111</sup> herbeizuführen.

Bei der Festlegung von Risikominderungsmaßnahmen im Zulassungsverfahren sind Nutzen-/(Umwelt-) Risikoabschätzungen einzubeziehen, die zu unterschiedlichen Konsequenzen für die Anwendung von Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln oder pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen führen können.

Anmerkung: Fragen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes, z.B. im Hinblick auf die Rückstands- und Antibiotikaresistenz-Thematik, sind gemäß UMK-Auftrag nicht Gegenstand der Erörterungen des hier vorgelegten BLAC-Berichts. Sofern es sich für notwendige Maßnahmen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes als erforderlich erweist<sup>136</sup> oder aufgrund von Artikel 25 RL 84/587/EWG<sup>137</sup> der Ratsbeschluß ergeht, Futtermittelzusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung aus dem Regelungsbereich des Futtermittelrechts in den des Arzneimittelrechts zu überführen, ist dafür Sorge zu tragen, daß durch die Überführung hinsichtlich der Errungenschaften im Umweltschutz aus der Futtermittelrichtlinie 70/524/EWG (in der geltenden Fassung) keine Verschlechterung eintritt.

<sup>135</sup> seit 25.02.1998 § 22 Abs. 3c AMG (7. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz, s. Kap. 2.3.2.3, S. 19 und Kap. 2.3.3.2, S. 23)

<sup>136</sup> siehe z.B. Bundesratsbeschluß BR-Drs. 930/95, S. 29 oder AMK-Beschluß TOP 5.4 vom 17.09.1998; S. 73 f.

<sup>137</sup> siehe Fußnote 52, S. 29

## 6.4 **Verschiedene Rechtsbereiche**

Die gültigen Bestimmungen im Bereich des Wasserrechts und des Trinkwasserschutzes (Kap. 2.3.5, S. 30ff) bieten hinreichende rechtliche Voraussetzungen, ggf. notwendige Maßnahmen umzusetzen. Im Hinblick auf die Umsetzung der Abwasserverwaltungsverordnung (AbwV) v. 01.04.1997 sollte eine zügige Novellierung der 29. AbwasserVwV (Fischintensivhaltung) sowie der 32. AbwasserVwV (Arzneimittel) erreicht werden (insbesondere Umsetzung der Forderung von § 7a WHG dahingehend, daß die Anforderungen an das Einleiten von Abwasser nicht mehr wie bisher durch Abwasserverwaltungsvorschriften, sondern durch eine Rechtsverordnung festgelegt werden und die von der Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates festzulegenden Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer dem *Stand der Technik (SdT)* entsprechen müssen).

Auch im Abfallrecht (Kap. 2.3.6, S. 33ff) bedarf es keiner Änderungen zur Bewältigung der anstehenden Fragen. Auf die Empfehlungen des *LAGA-Merkblatts über die Vermeidung und die Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes* wird hingewiesen und deren konsequente Umsetzung empfohlen. (Aufgrund des Veröffentlichungsdatums 1991 ist das LAGA-Merkblatt in bezug auf die formale Anpassung an die geänderten gesetzlichen Grundlagen und die Umschlüsselung auf die EAK-Systematik zu gegebener Zeit überarbeitungsbedürftig - die dort angeführten Verhaltensanforderungen sind nach wie vor aktuell).

## 6.5 **Monitoring und Informationsdefizite**

In einem arbeitsteiligen, bundesweit koordinierten Programm unter Federführung des BLAC sollten stichprobenweise die Eintragspfade Abwasser, Gülle/Mist und Klärschlamm sowie die betroffenen Umweltkompartimente Oberflächenwasser, Grundwasser und Boden auf Arzneistoffrückstände untersucht werden (näheres s. Kap. 4.6, S. 69f). Die Ausgestaltung des Untersuchungsprogramms sollte von einer Arbeitsgruppe unter Beteiligung der für Umweltuntersuchungen zuständigen Stellen vorgenommen werden.

Die pharmazeutische Industrie sollte sich im Rahmen ihrer Produktverantwortung an der Bearbeitung angemessen beteiligen. Hierzu gehört insbesondere die Bereitstellung von Daten über Absatzmengen von Humanarzneistoffen, Tierarzneistoffen und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen und über deren Eigenschaften sowie die Beteiligung an Untersuchungen über Eintrag und Vorkommen sowie Auswirkungen auf die Umwelt und die Trinkwasserversorgung.

Informationsdefizite bestehen vordringlich auf folgenden Gebieten:

- ⇒ Verbesserung der Kenntnisse zu Verbrauchsmengen für Humanpharmaka,
- ⇒ Ermittlung der Verbrauchsmengen für Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe getrennt nach den Einsatzgebieten unter besonderer Berücksichtigung von Bestandstierhaltung und Aquakulturen,
- ⇒ Ermittlung der in Bädern eingesetzten Antiparasitika,
- ⇒ Bewertung der Wirkung von Arzneimitteln in Spurengehalten auf aquatische und terrestrische Ökologie, Fischwirtschaft und Trinkwasserversorgung,
- ⇒ Entwicklung von genormten Wirkungstests, insbesondere zu endokrinen Wirkungen.

## 6.6 **OSPARCOM und 4. Internationale Nordseeschutzkonferenz**

---

Der Forderung nach Berücksichtigung der Beschlüsse der 4. Internationalen Nordseeschutzkonferenz zur Verhütung der Verschmutzung durch gefährliche Stoffe entsprechen alle Maßnahmen zur Minimierung der Einträge in die Gewässer. Ist eine Null-Emission von Xenobiotika kurz- oder mittelfristig noch nicht erreichbar, müssen persistente und bioakkumulierende Stoffe durch leicht abbaubare, nicht bioakkumulierende, möglichst gering toxische Stoffe ersetzt werden.

Die OSPAR-Ministerkonferenz am 22./23.07.1998 in Sintra hat die Zielsetzung aus der 4. INK für gefährliche Stoffe konkretisiert und eine OSPAR-Strategie zu gefährlichen Substanzen im Bereich des Meeresschutzes vereinbart (s. Kap. 2.3.7, S. 38). Damit sind politische Voraussetzungen geschaffen worden, ggf. notwendige Maßnahmen umzusetzen.<sup>138</sup>

---

<sup>138</sup> Hinweis:

In der 1. Auflage dieses Berichts wurden die Sintra-Beschlüsse als völkerrechtlich verbindliche Vereinbarung beschrieben. Laut Mitteilung des zuständigen Referats im Bundesumweltministerium (WA I 6 (M)) sind in Sintra jedoch keine Beschlüsse („Decisions“) im Sinne von Artikel 13 des Übereinkommens zum Schutz der Meeresumwelt des Nordatlantiks (OSPAR-Übereinkommen, Paris 1992; BGBl 1994 II, S. 1360) verabschiedet worden, sondern lediglich solche, die in der Formulierung des Artikels 31 (2) mit „other agreements“ umschrieben werden. Diese haben nicht die Verbindlichkeit eines völkerrechtlichen Vertrages.

---

## **Anhänge A - C**

---

## 7 Anhang

### Inhaltsübersicht

#### **Anhang A: Synopse: Verfahren zur Bewertung der umweltrelevanten Eigenschaften von Stoffen**

I.	Humanarzneimittel, Phase I gem. EG-Draft Guideline III/5504/94 (Draft 6) v. Juli 1994, bzw. Draft Guideline III/5504/94 (Draft 6 Version 4) v. 5.1.1995	81
II.	Humanarzneimittel, Verfahren in den USA	82
III.	Tierarzneimittel, Verfahren BgVV	83
IV.	Arzneimittel nach Vorschlag UBA-Texte 60/96	84
V.	Verfahren nach Chemikaliengesetz	85
VI.	Verfahren nach Pflanzenschutzgesetz	86
VII.	Verfahren nach Biozidrichtlinie	87

#### **Anhang B:**

I.	Verzeichnis der Mitglieder der BLAC-AG "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung"	88
II.	Verzeichnis der in der BLAC-AG vertretenen Institutionen	89

#### **Anhang C:**

	Beschluß der 51. Umweltministerkonferenz am 19./20. November 1998 in Stuttgart zu "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung / Überführung der Futtermittelzusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung in das Arzneimittelrecht"	90
--	---	----

---

Rechtsgrundlagen EG	Richtlinie des Rates <b>65/65/EWG</b> , ergänzt durch <b>93/39/EWG</b> , Art. 4.6 (Umwelt), Art. 4a 6.6 (Entsorgung)  Ausführungsrichtlinien nur für Expositionsabschätzung als Entwurf, alle weiterführenden Entwürfe wurden zurückgezogen
Rechtsgrundlagen nationales Recht	<b>AMG</b> , seit 25.02.1998 ( <b>7. Änd.Ges. z. AMG</b> ) Umweltprüfung bei der Zulassung wie für Tierarzneimittel gefordert ( <b>§ 22 Abs. 3c AMG</b> ); §§ 10, 11, 11a AMG fordern Warnhinweise auf der Verpackung, der Packungsbeilage und in der Fachinformation bei Gefahren für die Umwelt ( <b>8. Änd.Ges. z. AMG</b> , 10.09.1998), <u>Zulassungsbehörde</u> : BfArM bzw. PEI (§77 AMG), gem. §§ 26 u. 28 AMG künftig Einvernehmen mit UBA bei Erlaß von Prüfrichtlinien und Auflagen zum Schutz der Umwelt ( <b>8. Änd.Ges. z. AMG</b> , 10.09.1998), keine Verbote oder Zulassungsversagung aus Gründen des Umweltschutzes möglich (§§ 5, 25)
Derzeitiger Status	Umweltprüfung im Rahmen der Zulassung von Humanarzneimitteln wird in der EU und in Deutschland derzeit <i>nicht</i> durchgeführt (Durchführungsbestimmungen nur als EU-Phase I-Entwurf vorhanden)
Zweckbestimmung	Sicherstellung von Qualität, Wirksamkeit u. Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, dazu u.a. <b>Zulassung</b> , Schutzziel: Mensch und (behandeltes) Tier
Grundsätzliches Bewertungsprinzip	<b>Verfahrensbeschreibung:</b> Draft Guideline III/5504/94 (Draft 6) v. Juli 1994 Draft Guideline III/5504/94 (Draft 6 Version 4) v. 5.1.1995  <b>PEC</b> Modellrechnung für den Pfad <i>Abwasser</i> → <i>Oberflächenwasser</i> :  <b>PEC [g/l] = [A * (100 - R)] ÷ [365 * P * V * D * 100]</b>  A [kg/a] = angenommener jährlicher Verbrauch im Zulassungsland bei höchster Dosierung R [%] = Rückhalterate (worst case: R = 0) P = Einwohnerzahl des Zulassungslandes V [m <sup>3</sup> /d] = täglicher pro Kopf Abwasseranfall (gewöhnlich 0,15-0,20) D = Verdünnungsfaktor des Abwassers im Oberflächenwasser (durchschnittlich 10)  <b>Unter der Annahme R = 0, P = 80 Mio., V = 0,15, D = 10 gilt für Deutschland:</b>  <b>PEC<sub>Deutschland</sub> [µg/l] = Jahresverbrauch [kg/a] * 2,283 * 10<sup>-5</sup></b>  damit entspricht ein Jahresverbrauch [kg/a] jeweils einer PEC <sub>Oberflächengewässer</sub> [µg/l] von etwa: 40000 kg/a ≅ 1 µg/l; 4000 kg/a ≅ 0,1 µg/l; 400 kg/a ≅ 0,01 µg/l; 40 kg/a ≅ 0,001 µg/l  Es wird weiterhin eine Formel für den Bodenpfad angegeben (Expositionsszenario: Abwasservertiefung/Klärschlammausbringung)
Umweltverträglichkeits-Kriterien bzw. Test-Anforderungen	<b>Vorlage obligatorischer Daten für im Produkt enthaltene Wirkstoffe:</b>  <b>PEC</b> Produktions-/Verbrauchsmengen Anwendungsform Ausscheidung und Metabolismus im Körper Molgewicht Wasserlöslichkeit P <sub>ow</sub> Dissoziationskonstante Hydrolyse Dampfdruck andere Degradationsprozesse (z.B. Oxidation, Photolyse)  <b>PNEC</b> Berechnung aus Effekt-Testergebnissen und Unsicherheitsfaktoren zwischen 10 und 1000 (nicht konkret beschrieben)
Ausschlusskriterien / Konsequenzen	Wenn <b>PEC ≤ 0,001 µg/l</b> (Vers. 1994) bzw. <b>PEC ≤ 0,01 µg/l</b> (Vers. 1995) im Oberflächenwasser oder <b>PEC ≤ 10 µg/kg</b> im Boden kein Handlungsbedarf; bei Überschreitung Berechnung von PEC/PNEC  <b>PEC/PNEC &gt; 1</b> Phase II (hierzu alle Entwürfe zurückgezogen)
Derzeitige Verfahrenspraxis in Deutschland	keine in Bezug auf Umweltrisiko
Anmerkungen	Verfahrensbeschreibung der EU nur als Entwurf! Nur Phase I. Die Fassung von 1994 ist von der EU-Kommission offiziell an betroffene Kreise zur Stellungnahme verteilt worden; die Fassung von 1995 hat rein inoffiziellen Charakter

<p>Rechtsgrundlagen</p>	<p>NEPA; Revision of Policies and Procedures; Final Rule (DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / FDA) vom 29.07.1997                  21 CFR Parts 10, 20, 25, 71, 101, 170, 171, 312, 314, 511, 514, 570, 571, 601, 812, and 814                  [Docket No. 96N-0057]                  Verfahrensbeschreibung Humanarzneimittel: Guidance for Industry "For the Submission of an Environmental Assessment in Human Drug Applications and Supplements" (CDER / FDA), November 1995</p>	
<p>Zweckbestimmung</p>	<p>Regelungen zur Umweltverträglichkeitsprüfung bei der Arzneimittelzulassung</p>	
<p>Grundsätzliches Bewertungsprinzip</p>	<p><b>EIC<sub>Aquatic</sub> [ppm] = A * B * C * D</b></p> <p>A = kg/year production                  B = 1/liters per day entering POTW's*                  C = year/365 days                  D = 10<sup>6</sup> mg/kg (conversion factor)</p> <p>* 1.115 x 10<sup>11</sup> liters per day entering publicly owned treatment works (POTW's)</p> <p><b>Expected introduction concentration (EIC) for use:</b> The expected introduction concentration, based on fifth year marketing estimates, of the <u>active moiety</u> which may enter the environment due to use. Depletion mechanisms that occur prior to introduction into the environment and human metabolism may be considered in the calculation.</p> <p><b>Expected environmental concentration (EEC):</b> The expected concentration of the <u>active moiety</u> or other structurally related substance of interest that organisms would be exposed to in the environment (e.g., surface water) after consideration of spatial or temporal concentration or depletion factors such as dilution, degradation, sorption, bioaccumulation. This is sometimes referred to as the predicted environmental concentration (PEC).</p> <p><b>Maximum expected environmental concentration (MEEC):</b> The expected introduction concentration (EIC) or expected environmental concentration (EEC), whichever is greater.</p>	<p><b>Figure 1: Tiered Approach to Fate and Effects Testing</b></p>
<p>Umweltverträglichkeits-Kriterien bzw. Testanforderungen</p>	<p><b>Environmental Assessment FORMAT ITEMS 1-15</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Date</li> <li>Name of Applicant/Petitioner</li> <li>Address</li> <li>Description of Proposed Action             <ol style="list-style-type: none"> <li>Requested Approval</li> <li>Need for Action</li> <li>Production Locations</li> <li>Locations of Use</li> <li>Disposal Sites</li> </ol> </li> <li>Identification of Chemical Substances that are the Subject of the Proposed Action             <ol style="list-style-type: none"> <li>Nomenclature                 <ol style="list-style-type: none"> <li>Established Name (U.S. Adopted Name - USAN)</li> <li>Brand/Proprietary Name</li> <li>Chemical Names                     <ol style="list-style-type: none"> <li>Chemical Abstracts (CA) Index Name</li> <li>Systematic Chemical Name</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>Chemical Abstracts Service (CAS) registration number</li> <li>Molecular Formula</li> <li>Molecular Weight</li> <li>Structural (graphic) Formula</li> <li>Physical Description</li> <li>Additives</li> <li>Impurities</li> </ol> </li> <li>Introduction of Substances into the Environment             <ol style="list-style-type: none"> <li>Substances Expected to be Emitted</li> <li>Controls Exercised</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Citation of and Statement of Compliance with Applicable Emission Requirements</li> <li>Discussion of the Effect of Approval on Compliance with Current Emission Requirements</li> <li>Expected Introduction Concentrations             <ol style="list-style-type: none"> <li>Expected Introduction Concentration from Use</li> <li>Expected Introduction Concentration from Disposal</li> </ol> </li> <li>Fate of Emitted Substances in the Environment             <ol style="list-style-type: none"> <li>Identification of Substance(s) of Interest</li> <li>Physical/Chemical Characterization                 <ol style="list-style-type: none"> <li>Water Solubility</li> <li>Dissociation Constant(s)</li> <li>Octanol/Water Partition Coefficient</li> <li>Vapor Pressure or Henry's Law Constant</li> </ol> </li> <li>Environmental Depletion Mechanisms</li> <li>Expected Environmental Concentration (EEC)</li> <li>Summary</li> </ol> </li> <li>Environmental Effects of Released Substances</li> <li>Use of Resources and Energy             <ol style="list-style-type: none"> <li>Natural Resources and Energy</li> <li>Effect on Endangered or Threatened Species</li> <li>Effect on Property Listed in or Eligible for Listing in the National Register of Historic Places</li> </ol> </li> <li>Mitigation Measures</li> <li>Alternatives to the Proposed Action</li> <li>List of Preparers</li> <li>Certification</li> <li>References</li> <li>Appendices</li> </ol>
<p>Ausschlusskriterien / Konsequenzen</p>	<p>EA format items 7, 8, 9, 10, 11 and 15 will normally not be needed when the expected environmental concentration due to entry into the environment is less than one (1) ppb* from use and/or disposal or at any point where higher concentrations are expected as a result of bioaccumulation or other types of concentration processes. Additionally, for those actions involving genetically modified organisms and cells, the applicant should be using a containment class for manufacturing established by a recognized authority (e.g., National Institutes of Health's Recombinant DNA Advisory Committee) or consideration of the fate and effects of the use of the modified organisms or cells should be included as an integral part of the CDER application review process (e.g., manufacturing process validation) if the Tier 0 approach is used to limit the information submitted in EA format items 7, 8, 9, 10, 11 and 15.</p> <p>* entspricht einem Jahresabsatz in den USA von 40.7 t</p> <p>Die weiteren Schritte erfolgen in Abstimmung mit der Zulassungsstelle; Zulassungsvergung aus Umweltgründen ist möglich</p>	
<p>Verfahrenspraxis</p>	<p>Neuregelung gültig ab 28.08.1997</p>	
<p>Anmerkungen</p>	<p>Die Neuregelung stellt eine <i>Entschärfung</i> der bisherigen Regelung dar; bisher mußten grundsätzlich EA's vorgelegt werden (seit 1985), wobei es jedoch bei etwa 300 eingereichten EA's in keinem Fall zu einer Zulassungsvergung aus Umweltgründen gekommen ist.</p>	

Rechtsgrundlagen EG	<b>81/851 EWG</b> , geändert durch <b>90/676 EWG</b> , <b>81/852 EWG</b> , geändert durch <b>92/18 EWG (Tierarzneimittelprüfrichtlinien)</b>
Rechtsgrundlagen nationales Recht	<b>AMG, speziell § 23 AMG</b> (seit 25.02.1998 § 22, <b>7. Änd.Ges. z. AMG</b> ) <u>Zulassungsbehörde</u> : BgVV, immunolog. Produkte PEI (§ 77 AMG), gem. §§ 26 u. 28 AMG künftig Einvernehmen mit UBA bei Erlaß von Prüfrichtlinien und Auflagen zum Schutz der Umwelt ( <b>8. Änd.Ges. z. AMG</b> , 10.09.1998), §§ 10, 11, 11a AMG fordern Warnhinweise auf der Verpackung, der Packungsbeilage und in der Fachinformation bei Gefahren für die Umwelt ( <b>8. Änd.Ges. z. AMG</b> , 10.09.1998), keine Verbote oder Zulassungsverstöße aus Gründen des Umweltschutzes möglich (§§ 5, 25), <b>Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Tierarzneimittelprüfrichtlinien v. 30.03.1995</b>
Derzeitiger Status	rechtskräftig, wird vollzogen; die EG-Durchführungsrichtlinie CVMP 055/96 zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln tritt zum 01.01.1998 in Kraft
Zweckbestimmung	<b>Zulassung</b> von Tierarzneimitteln,  Beurteilung potentiell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittel für die Umwelt ergeben können, und Feststellung ggf. erforderlicher Vorsichtsmaßnahmen zur Herabsetzung solcher Risiken
Grundsätzliches Bewertungsprinzip	<b>Verfahrensbeschreibung:</b> Tierarzneimittelprüfrichtlinien sowie EU-Leitlinie EMEA/CVMP 055/96  Bewertet werden <u>Wirkstoffe</u> , die in dem beantragten Tierarzneimittel enthalten sind, und/oder deren <u>Metaboliten</u> , die durch die Anwendung des Tierarzneimittels in relevanten Mengen in die Umwelt gelangen können.  <u>Stufenverfahren</u> in Abhängigkeit von <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Wirkstoff-/Metabolitenmenge (Trigger: 10 µg/kg TS Boden, 0,1 µg/l Grundwasser)</li> <li>• der Art der Stoffe und deren Anwendung (z.B. Hormone, pestizidhaltige Tierarzneimittel)</li> <li>• den erzielten Testergebnissen</li> </ul> Vor Erteilung oder Ablehnung der Zulassung können mehrere Stufen mit spezifischen (weitergehenden) Tests durchlaufen werden.
Umweltverträglichkeits-Kriterien bzw. Test-Anforderungen	<b>PEC-Berechnungen im Boden</b> orientieren sich an den gesetzlichen Vorgaben zur Begrenzung des maximal zulässigen N-Eintrags/ha gem. EU-Nitrat-RL 91/676/EWG umgesetzt durch DüngeVO v. 1996: maximal zulässige jährliche N-Aufbringungsmenge in Form von Dünger tierischen Ursprungs: 210 kg/ha Grünland, 170 kg/ha Ackerland. Annahme: die ausgeschiedene Wirkstoff-/Metabolitenmenge konzentriert sich zunächst in den obersten 5 cm der Bodenschicht.  <b>PEC-Berechnungen im Grundwasser</b> erfolgen bei Substanzen mit einer Wasserlöslichkeit von > 30 mg/l und einem $K_{oc} < 500$ auf der Grundlage von Modellrechnungen (in Anlehnung an Dokumente der Kommission 1694/VI/95 zum Umweltverhalten von Pflanzenschutzmitteln und 4952/VI/95 zum Versickerungsverhalten)  <b>PEC-Berechnungen im Oberflächenwasser</b> erfolgen z.B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Fischarzneimitteln,</li> <li>• wenn Tiere auf der Weide behandelt werden (Defäkation in Gewässer),</li> <li>• wenn Tierarzneimittel bzw. deren Metaboliten mit dem Dünger tierischen Ursprungs auf Böden gelangen (run-off)</li> </ul> In Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Tests gibt die EU-Leitlinie Unsicherheitsfaktoren zur PNEC-Berechnung aus Test-Daten vor. Die Ergebnisse der Tests zum Abbauverhalten, physikalisch/chemischen Verhalten sowie das Verhältnis von PEC/Effektkonzentrationen bzw. von <b>PEC/PNEC</b> bestimmen gem. der Anforderungen der Leitlinie die Konsequenzen.
Ausschlusskriterien / Konsequenzen	Überschreitung eines bestimmten festgelegten Verhältnisses von PEC/Effektkonzentrationen bzw. von <b>PEC/PNEC</b> : Risikominderungsmaßnahmen oder weiterführende Tests oder Versagung der Zulassung
Derzeitige Verfahrenspraxis in Deutschland	Wird eine Zulassung für ein Tierarzneimittel (auch alte Stoffe!) beantragt, so ist die Umweltverträglichkeitsprüfung vorgeschrieben. Es gibt jedoch kein Programm zur Abarbeitung der Bewertung bereits zugelassener Tierarzneimittel.
Anmerkungen	Entscheidung durch „Expert Knowledge“ in Anlehnung an die EU-Leitlinie

Derzeitiger Status	Entwurf im Rahmen eines Forschungsauftrags																				
Zweckbestimmung	Konzept zur ökotoxikologischen Risikoabschätzung für Arzneimittel																				
Grundsätzliches Bewertungsprinzip	<p><b>Verfahrensbeschreibung:</b> J. Römbke, T. Knacker, P. Stahlschmidt-Allner, UBA-Texte 60/96, Berlin 1996</p> <p>Gefährdungserkennung differenziert nach Anwendungsbereich (Humanpharma, Veterinärpharma) anhand eines Grunddatensatzes → Aussortieren offensichtlich harmloser Präparate</p> <p><b>PEC</b> Monitoringdaten oder Modellrechnung differenziert nach Anwendungsbereich</p> <p><b>a) Humanpharma</b></p> <p>EU-Formel (III/5504/94 Draft 4), Pfad Abwasser→Oberflächenwasser:</p> <p><b>PEC [g/l] = [A * (100 – R)] + [365 * P * V * D * 100]</b></p> <p>A [kg/a] = angenommener jährlicher Verbrauch im Zulassungsland bei höchster Dosierung  R [%] = Rückhalterate (worst case: R = 0)  P = Einwohnerzahl des Zulassungslandes  V [m<sup>3</sup>/d] = täglicher pro Kopf Abwasseranfall (gewöhnlich 0,15-0,20)  D = Verdünnungsfaktor des Abwassers im Oberflächenwasser (durchschnittlich 10)  Bei Bedarf sind 3 Verfeinerungsstufen durch Messungen/Tests möglich</p> <p><b>b) Veterinärpharma</b></p> <p>Abschätzung mit Modellen, die die spezifischen Eintragspfade berücksichtigen (nicht näher ausgearbeitet); Verfeinerungen nach Tests möglich</p> <p><b>PNEC</b> niedrigste Effektkonzentration in ökotoxikologischen Test multipliziert mit definiertem, in Abhängigkeit von den durchgeführten Wirkungstests gestaffeltem Unsicherheitsfaktor (10, 100); ob/welche Wirkungstests notwendig sind, richtet sich nach der PEC unter Berücksichtigung von log P<sub>ow</sub> u. d. Testergebnis „leichte biologische Abbaubarkeit“ (PEC &lt; 0,001 µg/l keine, □ 0,01 µg/l immer Tests erforderlich)</p> <p><b>PEC/PNEC-Verhältnis</b> bestimmt Konsequenzen</p>																				
Umweltverträglichkeits-Kriterien	<p><b>Vorlage obligatorischer Daten für im Produkt enthaltene Wirkstoffe:</b></p> <p><b>PEC</b> Produktions-/Verbrauchsmengen  Indikation und Anwendungsform  Wirkstoff-Eintrag ohne medizinische Anwendung  Persistenz  Metabolite</p> <p>Notwendigkeit von Wirkungstests nach folgenden Kriterien:</p> <table border="1" data-bbox="419 1205 1428 1467"> <thead> <tr> <th>PEC in Oberflächengewässer [µg/l]</th> <th>Leichte biologische Abbaubarkeit</th> <th>Kein Hinweis auf Bioakkumulationspotential {log P<sub>ow</sub> &lt; 3}</th> <th>Wirkungstest notwendig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PEC &lt; 0,001</td> <td>nicht relevant</td> <td>nicht relevant</td> <td><b>nein</b></td> </tr> <tr> <td>0,001 ≤ PEC &lt; 0,01</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td><b>nein</b></td> </tr> <tr> <td>0,001 ≤ PEC &lt; 0,01</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td><b>ja</b></td> </tr> <tr> <td>PEC ≥ 0,01</td> <td>nicht relevant</td> <td>nicht relevant</td> <td><b>ja</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>PNEC</b> Kurzzeit-Wirkungen  Langzeit-Wirkungen  Endokrine Wirkungen  Mutagene Wirkungen  Teratogene Wirkungen  Neurotoxische Wirkungen  Immuntoxische Wirkungen  Resistenzbildungen</p>	PEC in Oberflächengewässer [µg/l]	Leichte biologische Abbaubarkeit	Kein Hinweis auf Bioakkumulationspotential {log P <sub>ow</sub> < 3}	Wirkungstest notwendig	PEC < 0,001	nicht relevant	nicht relevant	<b>nein</b>	0,001 ≤ PEC < 0,01	ja	ja	<b>nein</b>	0,001 ≤ PEC < 0,01	nein	nein	<b>ja</b>	PEC ≥ 0,01	nicht relevant	nicht relevant	<b>ja</b>
PEC in Oberflächengewässer [µg/l]	Leichte biologische Abbaubarkeit	Kein Hinweis auf Bioakkumulationspotential {log P <sub>ow</sub> < 3}	Wirkungstest notwendig																		
PEC < 0,001	nicht relevant	nicht relevant	<b>nein</b>																		
0,001 ≤ PEC < 0,01	ja	ja	<b>nein</b>																		
0,001 ≤ PEC < 0,01	nein	nein	<b>ja</b>																		
PEC ≥ 0,01	nicht relevant	nicht relevant	<b>ja</b>																		
Ausschlusskriterien / Konsequenzen	<p><b>PEC/PNEC &lt; 1</b> kein Hinweis auf Umweltrisiko (EU-Klasse 2)</p> <p><b>PEC/PNEC ≥ 1</b> Verfeinerung von PEC (bevorzugt) und PNEC</p> <p><b>PEC/PNEC ≥ 1</b> (<b>nach Verfeinerung</b>) Maßnahmen z. Risikominimierung (EU-Kl. 3)</p>																				
Derzeitige Verfahrenspraxis	entfällt																				
Anmerkungen	<p>Hohe Wertigkeit von „Expert Knowledge“</p> <p>Alle Tests sollten als OECD-, FDA/EPA- oder EU-Richtlinie vorliegen</p>																				

Rechtsgrundlagen EG	<b>Neustoffe: 7. Änderungsrichtlinie zu 67/548/EWG, Bewertungsrichtlinie 92/32/EWG</b> <b>Altstoffe:</b> Verordnung (EWG) 793/93 des Rates zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe, Bewertungsverordnung (EG) 1488/94
Rechtsgrundlagen nationales Recht	<b>Chemikaliengesetz,</b> Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (ChemG) in der Fassung der Bekanntmachung v. 25.07.1994, zuletzt geändert am 14.05.1998 durch Art. 2 des 1. Gesetzes zur Änd. des Pflanzenschutzgesetzes, speziell Prüfkriterien: § 7 (Grundprüfung), § 9, § 9 a (Zusatzprüfungen), § 17 (Verfahren), § 23 (Sanktionen) Anmeldestelle: Bundesanstalt für Arbeitsschutz unter Fachaufsicht des BMU (§ 12 ChemG)
Derzeitiger Status	<b>rechtskräftig seit 1980, wird vollzogen</b>
Zweckbestimmung	<b>Anmeldung</b> von neuen Stoffen mit dem Zweck, den Menschen und die Umwelt vor schädlichen Einwirkungen gefährlicher Stoffe und Zubereitungen zu schützen, insbesondere sie erkennbar zu machen, sie abzuwenden und ihrem Entstehen vorzubeugen (§ 1)
Grundsätzliches Bewertungsprinzip	<b>Verfahrensbeschreibung:</b> <i>Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances (aktualisierte Entwurfsfassung 1996)</i> Bewertet werden Einzelsubstanzen <b>Vorlage von obligatorischen Daten</b> in Abhängigkeit von der Vermarktungsmenge: Grundstufe (§ 7) > 1 t/a Stufe 1 (§ 9) > 100 t/a (oder > 500 t kumulativ) Stufe 2 (§ 9a) > 1000 t/a (oder > 5000 t kumulativ) <b>PEC</b> Modellrechnung oder Monitoringdaten <b>PNEC</b> niedrigste Effektkonzentration in ökotoxikologischen Test multipliziert mit definiertem, in Abhängigkeit von der Datenlage gestaffeltem Unsicherheitsfaktor <b>PEC/PNEC-Verhältnis</b> bestimmt Konsequenzen
Umweltverträglichkeits-Kriterien bzw. Test-Anforderungen	<b>Grundstufe</b> die physikalischen, chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften, akute Toxizität, Anhaltspunkte für eine krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaft, Anhaltspunkte für fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften, reizende und ätzende Eigenschaften, sensibilisierende Eigenschaften, subakute Toxizität, abiotische und leichte biologische Abbaubarkeit, Toxizität gegenüber Wasserorganismen nach kurzzeitiger Einwirkung, Hemmung des Algenwachstums, Bakterieninhibition, Adsorption und Desorption. <b>Stufe 1 zusätzl.</b> physikalische, chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt, subchronische und chronische Toxizität, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung oder aus sonstigen Erkenntnissen ergibt, fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften, krebserzeugende und erbgutverändernde Eigenschaften, toxikokinetische Grundeigenschaften, potentielle biologische Abbaubarkeit sowie weitergehende abiotische Abbaubarkeit, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt, Adsorption und Desorption, soweit sich die Erforderlichkeit aus den Prüfergebnissen der Grundprüfung ergibt, Bioakkumulation, Toxizität gegenüber Wasserorganismen nach langfristiger Einwirkung, Toxizität gegenüber Bodenorganismen und Pflanzen <b>Stufe 2 zusätzl.</b> weitergehende Prüfungen zu o.a. und anderen Eigenschaften in Abstimmung m. Anmelde gem. Erfordernissen
Ausschlußkriterien / Konsequenzen	<b>PEC/PNEC &lt; 1</b> Der Stoff stellt n. derzeitigen Erkenntnissen keine Gefahr dar, keine weiteren Forderungen vor Erreichen der nächsten Mengenschwelle <b>PEC/PNEC ≥ 1</b> Der Stoff stellt eine Gefahr dar, Forderungen in Abhängigkeit der Größe des Quotienten (z.B. vorgezogene Prüfungen der nächsten Stufe)
Derzeitige Verfahrenspraxis in Deutschland	Das Anmeldeverfahren ist für neue Stoffe verbindlich; ausgenommen von der Anmeldepflicht sind Altstoffe, die vor dem 18.9.1981 in D. o. d. EU in Verkehr gebracht wurden; das ChemG enthält allerdings eine Ermächtigung, wonach durch Rechtsverordnung bestimmte alte Stoffe anzumelden sind, wenn sie Anhaltspunkte aufweisen, daß sie allein oder im Zusammenwirken mit anderen Stoffen gefährlich sind. 1982 Einrichtung des BUA, um mit freiwilligen Maßnahmen Lösungen für Altstoffe zu erarbeiten.
Anmerkungen	streng formalisiertes Verfahren

Rechtsgrundlagen EG	<b>91/414/EWG v. 15.07.1991, in Kraft seit 1993</b>
Rechtsgrundlagen nationales Recht	<b>Gesetz zum Schutz der Kulturpflanzen - Pflanzenschutzgesetz (PflSchG) vom 15.09.1986</b> , RL 91/414/EWG umgesetzt durch das <b>Erste Gesetz zur Änderung des Pflanzenschutzgesetzes vom 14.05.1998, in Kraft seit 01.07.1998</b> Zulassungsbehörde: BBA, Einvernehmensstellen: BgVV (§ 15 Abs. 2 Nr. 1), UBA (§ 15 Abs. 2 Nr. 2)
Derzeitiger Status	<b>rechtskräftig, wird vollzogen</b>
Zweckbestimmung	(u.a.) <b>Zulassung</b> von Pflanzenschutzmitteln, Pflanzenschutzmittel dürfen bei „bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung“ (§ 15 Abs.1 Nr. 4 Buchstabe b) gem. d. Regeln der „guten fachlichen Praxis“ (§ 6) (u.a.) „keine schädlichen Auswirkungen auf das Grundwasser“ und „keine nicht vertretbaren Auswirkungen auf den Naturhaushalt“ haben (§ 15 Abs. 1)
Grundsätzliches Bewertungsprinzip	<b>Verfahrensbeschreibung z.B.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A.W. Klein, P. Apel, J. Goedicke, Chemoshere 24, No. 6 (1992) 793-815</li> <li>▪ A.W. Klein, J. Goedicke, W. Klein, M. Herrchen, W. Kardel, Chemoshere 26, No. 5 (1993) 979-1001</li> <li>▪ J. Goedicke, A.W. Klein, W. Klein, UBA Recent Publications, Vol. 4 (1995) 27-55</li> <li>▪ UBA Jahresbericht 1996</li> </ul> <p><u>Bewertet</u> wird das <u>formulierte Präparat</u> (Wirkstoffe, Formulierungsstoffe, Synergismen), Voraussetzung für die nationale Zulassung ist jedoch die <u>Bewertung des Wirkstoffs durch die EG-Kommission</u> (Übernahme in Anhang I der RL 91/414/EWG).</p> <p>Stufenverfahren in Abhängigkeit der Ergebnisse der vorzulegenden Tests. Bis zur endgültigen Erteilung oder Ablehnung der Zulassung können mehrere Stufen mit spezifischen (weitergehenden) Tests durchlaufen werden.</p> <p><b>Grundwasser:</b> absolutes Schutzgut</p> <p><b>Naturhaushalt:</b> <b>PEC</b> initiale sowie zeitgewichtete Durchschnittswerte, i.a. Modellrechnung</p> <p><b>TER = LC<sub>50</sub> + PEC, TER = IC<sub>50</sub> + PEC, TER = EC<sub>50</sub> + PEC</b> bzw. <b>TER = NOEC + PEC</b>, bestimmt Konsequenzen (<b>TER = Toxicity/Exposure-Relationship</b>)</p>
Umweltverträglichkeits-Kriterien bzw. Test-Anforderungen	<b>Vorlage obligatorischer Daten für im Produkt enthaltene Wirkstoffe:</b> <p>Grunddatensatz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>log P<sub>OW</sub></li> <li>Wasserlöslichkeit</li> <li>pH-Wert</li> <li>Photolyse in Wasser</li> <li>Adsorptions-/Desorptionstest</li> <li>Photochemischer oxidativer Abbau in Luft</li> <li>Abbau, Umwandlung, Metabolismus im Boden</li> <li>Wasser/Sedimenttest</li> <li>akute Fischtoxizität (2 Spezies)</li> <li>verlängerte Fischtoxizität</li> <li>akute und verlängerte Daphnientoxizität</li> <li>Algentoxizität</li> </ul> <p><b>Vorlage obligatorischer Daten an Präparaten:</b></p> <p>Grunddatensatz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>akute Fischtoxizität (2 Spezies)</li> <li>verlängerte Fischtoxizität</li> <li>akute und verlängerte Daphnientoxizität</li> <li>Algentoxizität</li> <li>Toxizität für Vögel</li> <li>Toxizität für Nutzorganismen (z.B. Laufkäfer)</li> <li>Einfluß auf die Aktivität der Bodenmikroflora</li> <li>Einfluß auf die Bodenfauna, Primär- u. Sekundärversetzer</li> </ul> <p><b>Tests in Abhängigkeit von den Ergebnissen der obligatorischen Tests (Beispiele):</b></p> <p>log P<sub>OW</sub> &gt; 3: Bioakkumulationstest Fisch</p>
Ausschlußkriterien / Konsequenzen	<b>Grundwasser:</b> <b>C<sub>Wirkstoffe, relevante Metaboliten</sub> &lt; 0,1 µg/l</b> Soweit keine toxikologischen oder ökotoxikologischen Indikatoren in diesen Bereichen vorliegen, Zulassung des Mittels
	<b>Naturhaushalt:</b> <b>TER = EC<sub>50</sub> / LC<sub>50</sub> / IC<sub>50</sub> + PEC &gt; 100</b> Der Stoff stellt nach derzeitigen Erkenntnissen keine Gefahr dar, Zulassung wird erteilt
	<b>TER = NOEC + PEC &gt; 10</b> Bei Verweigerung der Zulassung des Einvernehmens aus Gründen des Schutzes des Naturhaushalts ist der Nutzen des Mittels für den Pflanzenbau zu berücksichtigen.
Derzeitige Verfahrenspraxis in Deutschland	Das Zulassungsverfahren ist für <b>alle Pflanzenschutzmittel verbindlich</b> ; Wirkstoffprüfung gem. RL 91/414/EWG Art. 6 ( <b>Neustoffe</b> ) bzw. Art. 8 (2) ( <b>Altstoffe</b> ); <b>Gültigkeitsdauer</b> der Zulassung <b>max. 10 Jahre</b>
Anmerkungen	Stufenplan

Rechtsgrundlagen EG	<i>Richtlinie des EP und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten, RL 98/8/EG, vom 16.02.1998, veröffentlicht im Amtsblatt der EG am 24.04.1998</i>
Rechtsgrundlagen nationales Recht	künftiges Umsetzungsgesetz: „ <b>Biozid-Gesetz</b> “
Derzeitiger Status	<i>Richtlinie des EP und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten, RL 98/8/EG, in Kraft getreten am 20. Tag nach der Veröffentlichung (d.h. am 14.05.1998); die Mitgliedstaaten müssen die Inhalte der Biozid-Richtlinie spätestens binnen 24 Monaten in die nationalen Gesetze und untergeordneten Vorschriften übernommen haben (d.h. Umsetzung bis 14.05.2000).</i>
Zweckbestimmung	Schaffung eines <b>Zulassungsverfahrens</b> für Biozid-Produkte zur Verwirklichung des Gemeinsamen Marktes und zur Sicherung eines hohen Schutzniveaus für Umwelt und Gesundheit; Aufstellung einer EU-weit gültigen Liste zulässiger Wirkstoffe  Der <b>Anwendungsbereich</b> der RL ist sehr heterogen; insgesamt 23 Produkttypen, die den Hauptgruppen <i>Desinfektionsmittel, Schutzmittel</i> (Material- und Prozeßkonservierungsmittel), <i>Schädlingsbekämpfungsmittel</i> und <i>Sonstige</i> (insbesondere Antifouling-Farben) zugeordnet sind (Anhang der RL).
Grundsätzliches Bewertungsprinzip	<b>Risikobewertung für zuzulassendes Produkt und darin enthaltene Wirkstoffe</b> nach den Gemeinsamen Grundsätzen (integraler Bestandteil der RL) dahingehend, daß das Produkt unter besonderer Berücksichtigung von Verbleib und Verhalten in der Umwelt* keine „unannehmbaren“ Auswirkungen auf die Umwelt hat * insbesondere Oberflächengewässer (incl. Ästuar- und Meeresgewässer), Grundwasser (ungeteilter Grundwasserschutz, d.h. nicht trinkwasserbezogen), Trinkwasser sowie Wirkung auf Nichtzielorganismen; Artikel 5 (1)  <b>PEC</b> (Modellrechnung oder Monitoringdaten) <b>PNEC</b> (niedrigste Effektkonzentration auf Nichtzielorganismen in ökotoxikologischen Tests multipliziert mit definiertem, in Abhängigkeit von der Datenlage gestaffeltem Unsicherheitsfaktor)  <b>PEC/PNEC-Verhältnis, BCF und besondere Vorschriften</b> hinsichtlich Rückstandsverhalten im Boden und hinsichtlich zu unterschreitender Konzentrationen in Grund- und Trinkwasser sowie Oberflächengewässern bestimmen Schlußfolgerungen wie unten angeführt.
Umweltverträglichkeits-Kriterien bzw. Test-Anforderungen	<b>Vorlage sowohl eines obligatorischen Gemeinsamen Kerndatensatzes in Anlehnung an RL 67/548/EWG als auch eines produktspezifischen Spezialdatensatzes für alle Wirkstoffe und Biozid-Produkte:</b>  Kerndatensatz      log P <sub>OW</sub> u.a. physikalisch-chemische Daten akute Fischtoxizität akute Daphnientoxizität Algentoxizität (Wachstumshemmung) Bioakkumulationstest Bakterieninhibitionstest biologische Abbaubarkeit Hydrolysetest photochemische Umwandlung im Wasser Adsorptions-/Desorptionstest Angaben z. Abschätzung d. Exposition sowie zus. Daten in Abhängigkeit von den Testergebnissen gem. Kerndatensatz (Stufenverfahren)  produktspezifischer Spezialdatensatz wird „maßgeschneidert“ auf die 23 unterschiedlichen Produkttypen im Anwendungsbereich der RL in Abhängigkeit von Verwendungsszenarien und mutmaßlichen Expositionswegen
Ausschlußkriterien / Konsequenzen	Bei der Zulassungsentscheidung gelangt der Mitgliedstaat zu einer der nachfolgenden Schlußfolgerungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Biozid-Produkt kann vorbehaltlich besonderer Bedingungen / Einschränkungen zugelassen werden</li> <li>• Das Biozid-Produkt kann nicht zugelassen werden</li> <li>• Vor einer Entscheidung über die Zulassung sind weitere Daten notwendig</li> </ul> Die Zulassung wird nicht erteilt bei „unannehmbaren“ Auswirkungen auf die Umwelt; diese liegen vor, bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEC/PNEC <math>\geq 1</math></li> <li>• BCF &gt; 1</li> <li>• Nichterfüllung der besonderen Vorschriften zu Boden, Grundwasser, Trinkwasser Oberflächengewässer</li> </ul>
Derzeitige Verfahrenspraxis in Deutschland	z.Z. keine umfassende Regelung, die über allgemeine chemikalienrechtliche Regelungen hinausgeht; für einige künftig in den Anwendungsbereich der Biozid-RL fallenden Produkttypen (z.B. Seuchenbekämpfungsmittel, DIBt-/RAL-Holzschutzmittel) liegen derzeit gesonderte Regelungen vor
Anmerkungen	Wegen unterschiedlicher Verwendungen und unterschiedlicher mutmaßlicher Risiken sind neben dem regulären Zulassungsverfahren auch modifizierte Verfahren mit eingeschränkter Regelungstiefe vorgesehen: ⇒ f. „ <b>Niedrig-Risiko-Produkte</b> “ (bestimmt die zuständige Behörde) ist ein <b>Registrierungsverfahren</b> möglich ⇒ f. „ <b>Bestimmte Wirkstoffe</b> “ (zu erstellende Liste auf Gemeinschaftsebene) ist <b>Verkehrsfreiheit</b> möglich  Das Verfahren der „ <b>Vergleichenden Bewertung</b> “ für Wirkstoffe an der Grenze zwischen „bedenklich“ und „unbedenklich“ dient der Ermittlung von Alternativen mit etwa gleich guter Tauglichkeit bei günstigeren Eigenschaften hinsichtlich Umwelt und Gesundheit; führt ggf. zur Streichung des betreffenden Wirkstoffs von der Liste der zulässigen Wirkstoffe

---

BLAC-AG „Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung“

## B.I Verzeichnis der Arbeitsgruppenmitglieder

Herr Dr. Amann  
Vertreter Bayerns u. der LAWA in der AG  
Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft  
Postfach 190241  
80602 München  
Tel.: 089 1210.1242 Fax: .1435

Herr Dr. Bottermann  
Vertretung der ArgeVet in der AG  
Min. f. Umwelt, Raumordnung u. Landwirtschaft NRW  
Postfach 300652  
40190 Düsseldorf  
0211 4566.398 Fax: .432

Frau Fischer  
Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, G334  
Tesdorpfstr. 8  
20148 Hamburg  
Tel.: 040 42848.2279 Fax: .2421

Herr Dr. Friesel  
Vorsitz der AG und Vertretung der LAWA  
Umweltbehörde Hamburg, Fachamt f. Umweltuntersuchungen  
Marckmannstraße 129 b  
20539 Hamburg  
Tel: 040 42845.3888 Fax: .3840 Peter.Friesel@ub.hamburg.de

Frau Dr. Gärtner  
Bundesmin. f. Umwelt, Naturschutz u. Reaktorsicherheit  
Referat IG II 3  
Kennedyallee 5  
53157 Bonn  
Tel.: 0228 305.2744 Fax: .3524 Gaertner.Sabine@BMU.De

Frau Dr. Gottmanns-Wittig  
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz u.  
Veterinärmedizin (BgVV)  
Postfach 330013  
14191 Berlin  
Tel.: 030 8412.2340 Fax: .2955

Herr Dr. Haße (zeitweilig)  
Min. f. Umwelt, Naturschutz u. Raumordnung Brandenburg  
Referat I/5  
Albert-Einstein-Str. 42 - 46  
14473 Potsdam  
Tel.: 0331 866. Fax: .7242

Frau Dr. Kolossa  
Umweltbundesamt, IV 1.1  
Postfach 330022  
14191 Berlin  
Tel.: 030 8903.3113 Fax: .3900

Herr PDoz. Dr. L. Müller  
Vertretung des AUH / AOLG (vormals AGLMB) im BLAC  
Sen. f. Frauen, Gesundheit, Jugend, Soziales, Umweltschutz  
Birkenstraße 34  
28195 Bremen  
Tel.: 0421 361.9329 Fax: .9321

Herr Dr. Olejniczak / Fr. Dr. Kudicke  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Seestr. 10-11  
13353 Berlin  
Tel.: 030 4548.3471 Fax: .3207

Herr Dr. Rohweder  
Geschäftsführung der AG und Berichterstattung  
Umweltbehörde Hamburg, Fachamt f. Umweltuntersuchungen  
Marckmannstraße 129 b  
20539 Hamburg  
Tel.: 040 42845.3875 Fax: .3873 Udo.Rohweder@ub.hamburg.de

Herr LM-Chem. Schmidt  
Umweltbundesamt, WaBoLu  
Schichauweg 58  
12307 Berlin  
Tel.: 030 8903.4103 Fax: .4200

Herr Dr. Schütz (zeitweilig)  
Landesamt für Umweltschutz Sachsen-Anhalt, Abt. 5  
Reideburger Str. 47-49  
06116 Halle a. d. Saale  
Tel.: 0345 5704.553 Fax: .190

Herr Dipl. Chem. / Dipl. Biol. Seel  
Hessische Landesanstalt für Umwelt  
Postfach 3209  
65022 Wiesbaden  
Tel.: 0611 6939.798 Fax: .774

Frau Dr. Stöber  
Ministerium für Umwelt, Raumordnung u. Landwirtschaft NRW  
Schwannstraße 3  
40476 Düsseldorf  
Tel.: 0211 4566.252 Fax: .948

Herr Strupp / Herr Dr. Kuhrt  
Niedersächsisches Umweltministerium  
Postfach 4107  
30041 Hannover  
Tel. 0511 120.3640 Fax .3692

Frau Dr. Zartner-Nyilas  
Landesamt für Umweltschutz Baden-Württemberg  
Griesbachstr. 1  
76185 Karlsruhe  
Tel.: 0721 983.1231 Fax: .1456

---

## **B.II**

### **Verzeichnis der in der Arbeitsgruppe vertretenen Institutionen, Ministerien, Bundesländer und Länderarbeitsgruppen:**

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
  - Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)
  - Arbeitsgemeinschaft oberster Landesgesundheitsbehörden (AOLG, vormals Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Länder, AGLMB)
  - Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärmedizinalbeamten der Länder (ArgeVet)
  - Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
  - Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz u. Reaktorsicherheit
  - Umweltbundesamt
  - Baden-Württemberg (vertreten durch das Landesamt für Umweltschutz)
  - Bayern (vertreten durch das Bayerische Landesamt für Wasserwirtschaft)
  - Brandenburg (vertreten durch das Ministerium für Umwelt, Naturschutz u. Raumordnung)
  - Bremen (Vertretung des Senators für Frauen, Gesundheit, Jugend, Soziales und Umweltschutz)
  - Hamburg (Vorsitz, vertreten durch die Umweltbehörde; weiterhin Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales)
  - Hessen (vertreten durch die Hessische Landesanstalt für Umwelt)
  - Niedersachsen (vertreten durch das Niedersächsische Umweltministerium)
  - Nordrhein-Westfalen (vertreten durch das Ministerium für Umwelt, Raumordnung u. Landwirtschaft)
  - Sachsen-Anhalt (vertreten durch das Landesamt für Umweltschutz)
-

## Anhang C

### 51. Umweltministerkonferenz am 19./20. November 1998 in Stuttgart

---

#### **TOP 19.17      Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung / Überführung der Futtermittelzusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung in das Arzneimittelrecht**

##### **Beschluß:**

Die Umweltministerkonferenz bekräftigt den Beschluß des Bundesrates vom 01.03.1996 (s. BR-Drs. 930/95) und begrüßt die Forderungen der Agrarministerkonferenz zum gesundheitlichen Verbraucherschutz hinsichtlich der möglichen Folgen durch die Anwendung von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung (TOP 5.4 der Agrarministerkonferenz in Jena vom 17.09.1998).

Die Umweltministerkonferenz unterstützt nachdrücklich die Aufforderung der Agrarministerkonferenz an die Bundesregierung, die von den nordischen Ländern Dänemark, Finnland und Schweden eingenommene Position zur restriktiven Anwendung bzw. zum Verbot antibiotischer Leistungsförderer ebenfalls einzunehmen.

Wegen der großen Bedeutung der Thematik soll auf der gemeinsamen Umweltministerkonferenz / Agrarministerkonferenz 1999 über dieses Thema der pharmakologisch wirksamen Rückstände in der Umwelt insbesondere unter dem Aspekt der möglichen Einträge aus Anwendungen im Agrarbereich gesprochen werden. Zum Schutz der Umwelt und des Trinkwassers vor Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe aus der Anwendung in der Humanmedizin sowie in der Tierhaltung schlägt die Umweltministerkonferenz als Folgerung aus dem Bericht des Bund-/Länder-Ausschusses Chemikaliensicherheit zu "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung" folgende Maßnahmen vor:

1. Die Umweltministerkonferenz sieht die Notwendigkeit, Human- und Tierarzneimittel einer EU-weit gleichwertigen Prüfung auf mögliche Umweltrisiken - wie bei sonstigen Stoffen und Zubereitungen - zu unterwerfen. Die Umweltministerinnen, -minister, -senatorinnen und -senatoren der Länder bitten die Bundesregierung, sich bei der EU für die Schaffung eindeutiger Rechtsgrundlagen für Zulassung, Zulassungsverlängerung, Prüfungsvorschriften und gegebenenfalls Risikominderungsmaßnahmen einzusetzen.
-

2. Die Umweltministerinnen, -minister, -senatorinnen und -senatoren der Länder bitten die Bundesregierung, der 53. Umweltministerkonferenz über die gegenwärtige Praxis der Prüfungen auf Umweltrisiken und deren Konsequenzen bei Futtermittelzusatzstoffen und Tierarzneimitteln zu berichten. Sollte bis dahin das geforderte Verbot für pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe noch nicht in Kraft getreten sein, ist der Bericht auch auf diese Stoffe zu beziehen.
3. Die Umweltministerkonferenz hält es für erforderlich, daß die bisherigen Untersuchungen fortgesetzt und - wo möglich - intensiviert werden.

Hierzu bittet sie

- a) den BLAC, die bisher durchgeführten und geplanten Untersuchungsprogramme der Länder zu koordinieren, hieraus konzeptionelle Rahmenbedingungen zu entwickeln und der 53. Umweltministerkonferenz ein bundesweit abgestimmtes Untersuchungsprogramm vorzulegen. In das Programm sollen insbesondere Untersuchungen auf Arzneistoffe in Wasser, Boden und maßgeblichen Eintragspfaden aufgenommen werden.
  - b) das Bundesumweltministerium, das UBA zu beauftragen, die Zusammenstellung der in Umweltmedien, Trinkwasser und maßgeblichen Eintragspfaden wiederholt nachgewiesenen Arzneistoffe fortzuführen, zu bewerten und regelmäßig zu berichten.
  - c) die Bundesregierung, auf die betroffene Industrie einzuwirken, damit diese im Rahmen ihrer Produktverantwortung eine Liste der etwa 50 mengenmäßig wichtigsten Arzneistoffe mit Angaben zur Vermarktungsmenge in Deutschland sowie Daten zur Bewertung des Umweltverhaltens vorlegt.
  - d) das Vorsitzland, die Agrarministerkonferenz und die Gesundheitsministerkonferenz zu unterrichten mit der Bitte, das Anliegen zu unterstützen.
4. Die Umweltministerinnen, -minister, -senatorinnen und -senatoren der Länder bitten die Bundesregierung, bei der EU auf eine EU-weite Sammlung von Daten zum Auftreten von Arzneistoffen in der Umwelt und auf ein abgestuftes Evaluierungsprogramm im Hinblick auf die Prüfung möglicher Umweltrisiken für im Markt befindliche Human- und Tierarzneimittel hinzuwirken und der 53. Umweltministerkonferenz hierüber zu berichten.
  5. Die Umweltministerkonferenz verweist auf die Empfehlungen des LAGA-„Merkblatts über die Vermeidung und die Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes“ und empfiehlt deren konsequente Umsetzung.
-