

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

**Arzneimittel in der Umwelt
Konzept für ein Untersuchungsprogramm**

Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC)

Arzneimittel in der Umwelt Konzept für ein Untersuchungsprogramm

Bericht an die 53. Umweltministerkonferenz (UMK)
am 27./28. Oktober 1999 in Augsburg

Hamburg, Oktober 1999

Berichtersteller: BLAC, Vorsitzland Nordrhein-Westfalen

Bearbeitung: BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"
unter dem Vorsitz der Umweltbehörde Hamburg

(siehe Anhang B)

Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm

Herausgeber:

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

Druck:

Zentrale Vordruckstelle
St. Petersburger Str. 28
20355 Hamburg

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100% Altpapier.

Auflage: 600

Oktober 1999

Bearbeitung:

BLAC-Arbeitsgruppe "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"

Berichterstattung der BLAC-Arbeitsgruppe / Redaktion:

Dr. Udo Rohweder, Umweltbehörde Hamburg

Bezugsadresse:

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

Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm

Inhaltsübersicht:

1	AUFTRAG UND BEARBEITUNG	5
2	SACHSTAND	6
2.1	VORKOMMEN IN DER UMWELT	6
2.2	UNTERSUCHUNGSPROGRAMME DER LÄNDER UND DES BUNDES	7
2.2.1	Baden-Württemberg	7
2.2.2	Bayern	8
2.2.3	Berlin	9
2.2.4	Bremen	9
2.2.5	Hamburg	10
2.2.6	Hessen	10
2.2.7	Niedersachsen	11
2.2.8	Nordrhein-Westfalen	12
2.2.9	UBA	13
3	ZU UNTERSUCHENDE MEDIEN	14
3.1	OBERFLÄCHENGEWÄSSER	14
3.1.1	Repräsentative Oberflächengewässer	14
3.1.2	Oberflächengewässer mit definiertem (hohem) kommunalen Abwasseranteil	15
3.1.3	Schwebstoffe, Gewässersedimente	16
3.1.4	Fischhaltung	16
3.1.5	Bäder für Ektoparasiten	16
3.2	ABWASSER	17
3.2.1	Kommunale Abwässer	17
3.2.1.1	Entnahmestellen	17
3.2.1.2	Klärschlamm	18
3.2.2	Spezielle Abwässer	18
3.2.2.1	Krankenhausabwasser	18
3.2.2.2	Deponiesickerwasser	18
3.3	GRUNDWASSER	19
3.3.1	Repräsentatives Grundwasser	19
3.3.2	Exponiertes Grundwasser	19
3.3.2.1	Uferfiltrat	20
3.3.2.2	Grundwasseranreicherung	20
3.3.2.3	Abwasserverregnung	20
3.3.2.4	Abstrom von (Haus-)Kleinkläranlagen	20
3.3.2.5	Bereiche mit defekter Abwasserkanalisation	20
3.3.2.6	sonstiges exponiertes Grundwasser	20
3.3.2.7	Eintragsquelle Tierhaltung	21
3.4	TRINKWASSER	21
3.5	NIEDERSCHLAGSWASSER	21
3.6	BODEN	21
3.7	GÜLLEUNTERSUCHUNG	22
4	VORSCHLAG ZUR ABARBEITUNG UND UMSETZUNG	23
4.1	ZU BERÜCKSICHTIGENDE UNTERSUCHUNGSPARAMETER	23
4.2	KOORDINATION DES UNTERSUCHUNGSPROGRAMMS	31
4.3	ABSCHÄTZUNG DES ERFORDERLICHEN ANALYSENAUFWANDS	32
5	ANHÄNGE	33
	Anhang A: BEGRIFFSBESTIMMUNGEN	35
	Anhang B: VERZEICHNIS DER ARBEITSGRUPPENMITGLIEDER	38
	Anhang C: VERZEICHNIS DER IN DER AG VERTRETENEN INSTITUTIONEN	39
	Anhang D: BESCHLUSS DER 53. UMK VOM 27./28.10.1999 IN AUGSBURG	40

1 Auftrag und Bearbeitung

Die 51. Umweltministerkonferenz hat am 19./20.11.1998 als Folgerung aus dem Bericht des BLAC zu „*Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung / Überführung der Futtermittelzusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung in das Arzneimittelrecht*“ mit einem in mehrere Einzelentschließungen gegliederten Beschluss reagiert (TOP 19.17). Unter Nr. 3 a wird der BLAC gebeten,

- *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.*

Der BLAC hat auf seiner 5. Sitzung am 17./18.02.1999 in Düsseldorf die Auflösung der BLAC-AG "Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung" und die Gründung der Arbeitsgruppe „Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm“ beschlossen (TOP 6 b) mit dem Ziel, ein Grobkonzept der Herbstsitzung 1999 des BLAC (26./27.08.1999) vorzulegen.

Schwerpunkt des zu erarbeitenden Programms ist zunächst die repräsentative Erfassung der Belastungssituation in Deutschland in bezug auf Arzneistoffe und deren Metaboliten für die maßgeblichen Eintragspfade sowie für die betroffenen Umweltkompartimente. Dies soll weitgehend im Rahmen ohnehin geplanter Einzeluntersuchungsprogramme der Länder und Bundesoberbehörden auf organische Spurenstoffe erfolgen. Durch die vorgesehene bundesweite Koordinierung soll einerseits die Herstellung größtmöglicher Vergleichbarkeit und Repräsentativität der Ergebnisse bewirkt werden. Andererseits wird durch Bündelung von Untersuchungsparametern und Laborkapazitäten hohe Kosteneffizienz erreicht.

Hinsichtlich der Ermittlung bisher durchgeführter und geplanter Untersuchungsprogramme der Länder war die der Arbeitsgruppe zur Verfügung stehende Zeit (3 Sitzungen April - August 1999) für ein formelles Abfrageverfahren bei den Ländern und Länderarbeitsgruppen nicht ausreichend. Andererseits konnte als naheliegend gelten, dass die im Bereich der Umwelt-Arzneimitteluntersuchung tätigen Länder überwiegend in der Arbeitsgruppe vertreten sind. Um sämtlichen Ländern und Länderarbeitsgruppen die unmittelbare Beteiligung an den Beratungen der Arbeitsgruppe zu ermöglichen, wurden die Sitzungsprotokolle grundsätzlich auch über den „großen BLAC-Verteiler“ zur Kenntnis gebracht (Umweltministerien des Bundes und der Bundesländer, Länderarbeitsgemeinschaften LAWA; LAGA, LANA, LAI, LABO, AOLG, der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen sowie die Bundesoberbehörden UBA, BfArM, BgVV, BAuA). Das hier vorgestellte Untersuchungskonzept wurde LAWA, LABO, LAGA, AOLG und ArgeVet zur Stellungnahme zugeleitet.

In der Arbeitsgruppe waren der BMU, die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Brandenburg, Hamburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, die Bundesoberbehörden BfArM, BgVV und UBA sowie die Länderarbeitsgemeinschaft AOLG vertreten.

Die Arbeitsgruppe hat in drei Sitzungen den nachfolgenden Bericht erarbeitet.

2 Sachstand

2.1 Vorkommen in der Umwelt

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 mehr als 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.

In uferfiltratbeeinflussten Grundwässern liegen die Konzentrationen einiger Arzneistoffe etwa eine Größenordnung niedriger als in den korrespondierenden Oberflächengewässern. Zumindest einige Arzneistoffe sind in Trinkwässern nachweisbar (bisher insbesondere Clofibrinsäure, vereinzelt > 0,1 µg/l).

Von den hormonell wirksamen Arzneimitteln wurde insbesondere das synthetische Östrogen 17-Ethinyl-östradiol in Kläranlagenabläufen und Fließgewässern, aber auch im Klärschlamm und in Fischen gefunden.

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 letztere anwendungsbedingt starken jahreszeitlichen Schwankungen unterliegen, sind die Frachten für Arzneistoffe möglicherweise größer als für Pflanzenschutzmittel.

Als Ursache für die Arzneimittelinträge wird überwiegend die bestimmungsgemäße Anwendung angenommen. Humanarzneimittel, aber z.T. auch Tierarzneimittel zur Behandlung von Kleintieren (z.B. Bäder für Hunde, Katzen) werden nach bestimmungsgemäßem Gebrauch unverändert oder in Form von Umwandlungs-, Abbau- oder Reaktionsprodukten (= Metaboliten) ausgeschieden und über den Abwasserpfad in die Gewässer eingetragen. Abspülungen und Versickerungen aus agrarischen Klärschlammaufbringungsflächen können Oberflächengewässer, Boden und Grundwasser beeinträchtigen. Durch unsachgemäße Entsorgung können weitere Einträge erfolgen. Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe (und deren Metaboliten) könnten durch oberflächlichen Abfluss von mit Stallmist oder Gülle beaufschlagten Flächen in die Oberflächengewässer gelangen. Bei bestimmten Anwendungen können Arzneimittel bestimmungsgemäß direkt in die Gewässer eingebracht werden (z.B. Aquakultur). Aussagefähige Daten zur Bedeutung des Eintrags von Arzneistoffen aus Tierarzneimitteln oder pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen liegen bisher nicht vor. In Einzelfällen konnten Arzneimittelinträge in Gewässer auf Abwässer aus der Arzneimittelherstellung zurückgeführt werden. Nicht auszuschließen ist auch, dass gewisse Arzneistoffe bzw. deren Metaboliten über andere Verwendungen als als Arzneimittel bzw. Futtermittelzusatzstoff in die Umwelt gelangen (z.B. als Zusatz in Kühlwasser).

Ob die in der Umwelt gemessenen Gehalte ökotoxische Wirkungen haben, ist nicht bekannt. Die bisher in Trinkwässern gemessenen Konzentrationen gelten als gesundheitlich unbedenklich; das Auftreten messbarer Konzentrationen in Trinkwässern muss in Anbetracht des für dieses Lebensmittel zu fordernden besonderen Schutzes jedoch Anlass zu einer eingehenden Auseinandersetzung mit der Thematik geben.

Auch wenn die hier aufgezählten Befunde aus mehreren Messkampagnen stammen und in unterschiedlichen Bundesländern in der Tendenz bestätigt werden konnten, muss die Datenlage im Hinblick auf eine weitergehende Bewertung als derzeit nicht belastbar gelten: Probenahme, Beprobungszeitraum, Analyseverfahren waren uneinheitlich, die Auswahl der Probenahmestellen nicht hinreichend repräsentativ, die Probenanzahl insgesamt zu niedrig.

2.2 Untersuchungsprogramme der Länder und des Bundes

Nachfolgende Kapitel geben einen Überblick über die von den Ländern, dem Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie und dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit bzw. dem Umweltbundesamt durchgeführten, beauftragten oder geförderten Programme (abgeschlossene, noch laufende und aktuell geplante). Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen werden in dem zu erstellenden abschließenden Ergebnisbericht berücksichtigt.

2.2.1 Baden-Württemberg

Von Baden-Württemberg wurden in den letzten Jahren und werden derzeit folgende Forschungsvorhaben gefördert:

1. Im Vorhaben „Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern“ des TZW ^{1.)} in den Jahren 1996 und 1997 wurde das Vorkommen von Analgetika, Antiphlogistika und Lipidsenkern in den Fließgewässern Rhein, Main, Donau, Neckar und Elbe mit einem neuen Analysenverfahren untersucht. Im Ergebnis waren regelmäßig positive Befunde.
2. Die Landesanstalt für Umweltschutz ^{2.)} untersuchte 1998 „Arzneimittelrückstände im Bodensee und in den Bodensee-Zuflüssen Argen und Schussen“. Auffällig waren die regelmäßigen Befunde des Antiepileptikums Carbamazepin.
3. Derzeit laufen Untersuchungen über „Wasserwerks- und trinkwasserrelevante Pharmaka als Grundlage für eine toxikologische Bewertung“. Sie werden in Kooperation der Institute von DVGW ^{3.)}, TZW ^{4.)} und ESWE ^{5.)} durchgeführt und sollen Aussagen zur Eliminierbarkeit von Wirkstoffen bei künstlicher Grundwasseranreicherung und Uferfiltration sowie zu biologisch-chemischen Wechselwirkungen liefern.
4. Mit dem laufenden Vorhaben „Vorkommen von ausgewählten Arzneimittelwirkstoffen und hormonellen Substanzen in der Ruhr und deren Verhalten bei einer natürlichen Trinkwassergewinnung“, welches in Kooperation von Dortmunder Energie und Wasserversorgung GmbH und der Hydrologischen Abteilung WH ^{6.)} der DEW ^{7.)} durchgeführt wird, soll das Ausmaß der möglichen Hormon- und Arzneimittelbelastung der Ruhr, die Reinigungsleistung der künstlichen Grundwasseranreicherung und die Einflüsse von Entsäuerung und Desinfektion auf diese Stoffgruppen untersucht werden.
5. Die Chemische Landesuntersuchungsanstalt Freiburg ^{8.)} führte in den Jahren 1994 bis 1996 ein Vorhaben zur „Identifizierung von Antibiotika in Lebensmitteln“ durch. Ziel war die Entwicklung sensitiver mikrobiologischer bzw. immunologischer Verfahren, die einen schnellen Überblick über mögliche Tierarzneimittelrückstände geben können.
6. Die Universität Freiburg ^{9.)} untersuchte in den Jahren 1994-1996 den „Einfluss von Zytostatika auf die biologische Reinigung von Krankenhaus- und kommunalem Abwasser“. Dabei sollte geklärt werden, ob Zytostatika die Reinigungsleistung biologischer Reinigungsstufen von kommunalen Kläranlagen negativ beeinflussen.
7. Am Zoologischen Institut der Universität Karlsruhe ^{10.)} wurde 1996 begonnen, der Frage nachzugehen, ob Umweltchemikalien durch Interferenz mit endokrinen Funktionen zur Verweiblichung führen. Mit Hilfe eines Amphibienmodells wurden potentiell östrogene Umweltstoffe sowie Freilandproben auf ihre östrogene Potenz untersucht.
8. In den Jahren 1995 – 1997 untersuchte das Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft der Universität Stuttgart ^{11.)} Eintrag, Verhalten und Verbleib von Sexualhormonen im Abwasser und Klärschlamm. Ziel dabei war, ein neues Analysenverfahren zu etablieren.

Verweise zu Kap. 2.2.1:

- 1.) Sacher, F. et al: DVGW-Technologiezentrum Wasser, Karlsruher Str. 84, D-76139 Karlsruhe, 1998
- 2.) Hetzenauer, H.: Landesanstalt für Umweltschutz, Institut für Seenforschung, 1998
- 3.) Träger des Projektes: Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches; Projektbearbeitung: Preuß, G. et al.

-
- 4.) Technologiezentrum Wasser, Karlsruhe
 - 5.) ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie Wiesbaden
 - 6.) Träger des Projekts: Dortmunder Energie und Wasserversorgung GmbH; Projektbearbeitung: Willms, U. et al.
 - 7.) Hydrologische Abteilung WH der DEW
 - 8.) Projektleiter: Hörtig
 - 9.) Projektleiter: Kümmerer, K; Universität Freiburg, Institut für Umweltmedizin
 - 10.) Projektleiter: Kloas, W. ; Zoologisches Institut; Zoologie II
 - 11.) Projektleiter: Merz, W. und Metzger, W.; Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft der Universität Stuttgart, Abteilung Hydrochemie; Bandtäle 2, 70569 Stuttgart

2.2.2 Bayern

Seit 1991 führt Bayern in Form von Entwicklungsprogrammen Untersuchungen zu endokrin wirksamen Stoffen und Arzneimitteln durch.

Gemessen wurden 1991 - 1995 an Kläranlagenabläufen und in Oberflächengewässern Lipidsenker wie Clofibrat und Fenofibrat bzw. deren Metaboliten Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure. Die Konzentrationen lagen für die Säuren in den Abläufen der Kläranlagen zwischen 0,1 bis 0,5 µg/l und für die Wirkstoffe 0,1 bis 1,8 µg/l.

Die Werte für Grundwasserproben und auch für Trinkwasserproben lagen meist unter der Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/l. Die Maximalkonzentrationen für Fenofibrat wurden mit 0,1 bis 0,25 µg/l ermittelt.

Im gleichen Untersuchungsprogramm wurden auch das natürliche Östrogen, 17β-Östradiol, und das synthetische Östrogen, 17α-Ethinylöstradiol, gemessen. Bei einer Bestimmungsgrenze von 0,5 ng/l konnten in keiner der untersuchten Oberflächenwasserproben die Steroidhormone nachgewiesen werden. In den Kläranlagenabläufen wurden für beide Östrogene Konzentrationen zwischen 0,7 bis 2,8 ng/l gemessen.

1997 konnte durch Variation der analytischen Bestimmungsmethode die Bestimmungsgrenze für Steroidhormone in Oberflächen- und Grundwässern auf < 0,05 ng/l gesenkt werden. Das anschließend durchgeführte Untersuchungsprogramm zeigte dann, dass die Konzentration des natürlichen und des synthetischen Östrogens bei 0,05 bis 0,2 ng/l liegen. In Grund- und Trinkwässern wurden vereinzelt positive Ergebnisse gemessen. Die Maximalkonzentrationen an 17α-Ethinylöstradiol lagen hier bei 0,7 bis 1 ng/l.

Ab 1998 wurde die Palette der untersuchten Parameter in den Gewässern erweitert. Neben den erwähnten Lipidsenkern wurden aus dieser Gruppe Bezafibrat und Gemfibrozil in die Untersuchungen aufgenommen. Daneben wurden die Kläranlagenabläufe und die Oberflächenwasserproben auf Antiphlogistika analysiert. Nach umfangreichen analytischen Validierungsarbeiten wurden seit Mai 1999 folgende Pharmaka in den Wässern Bayerns bestimmt:

Abwasser und Oberflächenwasser:

Antibiotika:	Roxithromycin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Doxycyclin, Phenoxyethylpenicillin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Amoxicillin, Erythromycin.
Betablocker:	Metoprolol, Propranolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carazolol, Timolol, Nadolol.
Broncholytika:	Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol, Clenbuterol.
Lipidsenker / Metabolite:	Clofibrat, Fenofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil.
Antiphlogistika:	Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Tolfenaminsäure, Meclofenaminsäure, Naproxen, Acetylsalicylsäure.
<u>Grundwasser:</u>	Amprolium, Chloramphenicol, Dimetridazol, Trimethoprim, Sulfamethazin, Sulfathiazol, Phenylbutazon, Sulfadiazin-Na, Sulfamerazin-Na. Prednisolon, Progesteron, Testosteron, Ethinylöstradiol, Östradiol, Östron, Östriol.

2.2.3 Berlin

Im Rahmen der Eigenüberwachung untersuchen die Berliner Wasserbetriebe vierteljährlich Roh- und Reinwasser auf die 5 ausgewählten Arzneimittelwirkstoffe: Clofibrinsäure, Phenazon, Propyphenazon, Dimethylaminophenazon und Carbamazepin. Bedarfsweise werden die Untersuchungen auf Klärwerks-Zu- und Abläufe ausgeweitet.

Seit 1992 wird im Rahmen mehrerer Forschungsprojekte der Technischen Universität Berlin - Prof. Dr. Stan und Mitarbeiter - auf insbesondere grundwassergängige Arzneimittelwirkstoffe- und Metabolite sowie andere grundwasserrelevante Stoffe untersucht.

1999 wurde von der Berliner Senatsverwaltung für Stadtentwicklung, Umweltschutz und Technologie ein Untersuchungsprogramm durchgeführt, in dem neben Brunnen des Berliner Grundwasserbasismessstellennetzes 6 mäßig bis stark als Vorfluter genutzte Oberflächengewässer beprobt wurden. Die Auswahl der untersuchten Substanzen und die Messungen erfolgten durch das Umweltbundesamt - WaBoLu - Herr R. Schmidt. Als typisches Fallbeispiel für die Uferfiltratgewinnung aus einem hochgradig mit Abwasser belasteten Oberflächengewässer (80%) wurden Brunnen einer Transsekte sowie ein Trinkwasserbrunnen am Tegeler See Ostufer im Bereich einer Brunnengalerie der Wassergewinnungsanlage Jungfernheide beprobt. Hierbei sind bei einer durchschnittlichen Migrationszeit von 3 Monaten Migrations- und Sorptionseigenschaften der untersuchten Substanzen gut evaluierbar.

2.2.4 Bremen

Der Umweltsenator des Landes Bremen führt neben den Regeluntersuchungen im Rahmen der Gewässergüteüberwachung auch Sonderuntersuchungen in den bremischen Fließgewässern durch, um die Belastung insbesondere mit organisch-chemischen Stoffen beurteilen zu können.

Da in jüngster Vergangenheit die Bedeutung der Problemstoffe endokrine Substanzen, Arzneimittelrückstände sowie Nitromoschusverbindungen in Oberflächengewässern deutlich wurde, berücksichtigt das aktuelle Sondermeßprogramm von 1999 diese Stoffgruppen. Untersucht werden Schwebstoff- und Wasserproben der Weser (LAWA Messstelle Bremen-Hemelingen) und Abwässer von kommunalen und industriellen Einleitern.

Das Sondermeßprogramm sieht vor, die kommunalen sowie industriellen Abwassereinleiter 4mal bzw. 2mal in 1999 zu untersuchen und die Weser in 14-tägigem Abstand zu überprüfen. Es werden jeweils Stichproben gezogen.

Untersucht werden folgende Parameter:

<u>Arzneimittel:</u>	Acetylsalicylsäure, Antipyrin, Bezafibrat, Carbamazepin, Clofibrat, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ethinylöstradiol, Etofyllinclofibrat, Fenbufen, Fenofibrat, Fenofibrinsäure, Fenoprofen, Gemfibrozil, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Naproxen, Norethindron, Norethindronacetat, Paracetamol, Phenazon, Propyphenazon, Salicylsäure, Simvastatin, Tolfenaminsäure.
<u>Endokrine Substanzen:</u>	4-iso-Nonylphenol, Monoethoxylate, Diethoxylate, Nonylphenoxyessigsäure, Oktylphenole, Bisphenol A, 4-Hydroxybenzoesäure, 4-Hydroxyacetophenon.
<u>Nitromoschusverbindungen:</u>	Moschus Xylol, Moschus Keton, HHCB, AHTN.

2.2.5 Hamburg

Seit 1994 bekannt wurde, dass der Hauptmetabolit des Lipidsenkers Clofibrat verbreitet im Berliner Trinkwasser vorkommt und als Quelle mit hoher Wahrscheinlichkeit die bestimmungsgemäße Anwendung vermutet werden muss, sind in Hamburg eine Reihe von Stichprobenmeßprogrammen auf Arzneistoffe zur Klärung unterschiedlicher Fragestellungen aufgelegt worden. Die Messergebnisse liegen in ähnlicher Größenordnung wie z.B. die aus Hessen bekannten Ergebnisse. Aufgrund der geringen Probenzahl können daraus keine statistisch gesicherten Trends hergeleitet werden.

In Hamburger Fließgewässern sind

- ⇒ *Lipidsenker* (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Gemfibrozil und Fenofibrinsäure) in Konzentrationen bis zu 260 ng/l,
- ⇒ *Betablocker und Bronchospasmolytika* (Metoprolol, Propranolol und Salbutamol) im Bereich von 10 - 45 ng/l,
- ⇒ *Antiphlogistika/Antipyretika/Analgetika* (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen und Acetylsalicylsäure) im Bereich 20 - 70 ng/l,

nachgewiesen worden. Diclofenac und Fenofibrinsäure konnten auch in den Sedimenten von Elbe und Bille gefunden werden.

Viele dieser Stoffe sind in der Kläranlage nicht oder nur sehr schlecht abbaubar, wie Messungen im Zu- und Ablauf und im Klärschlamm des Klärwerksverbunds Köhlbrandhöft/Dradenau zeigen konnten, der von 90% des Hamburger Abwassers passiert wird (400000 m³/d).

Im elbeuferfiltratbeeinflussten Grundwasser konnte Clofibrinsäure bis zu 64 ng/l nachgewiesen werden.

Im Reinwasser eines Wasserwerks wurde Clofibrinsäure wiederholt in - gesundheitlich unbedenklichen - Spuren festgestellt. Ein seit einiger Zeit angelaufenes Untersuchungsprogramm zur Ursachenaufklärung scheint auf ein komplexes Eintragsszenario hinzudeuten.

Die meisten Parameter wurden bisher durch externe Handelslabors untersucht, bis zu Beginn des vorgeschlagenen Untersuchungsprogramms wird das Labor der Umweltbehörde Verfahren bereithalten für:

Lipidsenker und Metabolite:	z.B. Clofibrinsäure, Bezafibrat, Fenofibrinsäure, Gemfibrozil
Antiphlogistika/Antipyretika/Analgetika:	z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Ketoprofen, Phenazon, Paracetamol, Acetylsalicylsäure.
Betablocker:	z.B. Metoprolol, Propranolol, Betaxolol, Bisoprolol.
Broncholytika/Sekretolytika:	z.B. Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol, Clenbuterol.
Östrogene:	z.B. Östron, Östradiol, Mestranol, 17-Ethinylöstradiol, Östradiol-17-valerat.

Die Planung der Untersuchungsprogramme für die nähere Zukunft wird sich maßgeblich an den Bedarfen des hier vorgestellten Konzepts orientieren.

2.2.6 Hessen

In Hessen wurden seit Mai 1995 im Rahmen eines BMBF Forschungsvorhabens 02WU9567/3 (Ternes et al.) durch das ESWE-Institut in Zusammenarbeit mit der Hessischen Landesanstalt für Umwelt (HLfU) umfangreiche Untersuchungen zur Belastung mit Pharmaka von Abwässern, Fließgewässern, Grundwässern und Trinkwässern durchgeführt. Darüber hinaus wurden HLfU-Sondermessprogramme zur Beeinflussung von oberflächennahem Grundwasser durch stark belastete kleinere Fließgewässer in Südhessen vorgenommen.

Insgesamt konnten von 55 analysierten Pharmawirkstoffen (einschließlich der jodierten Röntgenkontrastmittel) 36 in kommunalen Kläranlagenabläufen nachgewiesen werden und von 9 untersuchten Metaboliten wa-

ren 5 detektierbar. Zu den nachgewiesenen Stoffen zählen 9 Antiphlogistika, 3 Lipidsenker, 7 Betablocker, 5 Antibiotika, 6 Röntgenkontrastmittel, 5 Östrogene (natürliche und Kontrazeptiva) und ein Antiepileptikum. Darüber hinaus wurden 3 im medizinischen Bereich verwendete phenolische Antiseptika nachgewiesen. Die Belastungen der kommunalen Abläufe können auch ohne Berücksichtigung der jodierten Röntgenkontrastmittel für die Summe der nachgewiesenen 29 Analyten über 10 µg/l liegen.

In 40 untersuchten deutschen Fließgewässern konnten 31 Pharmaka und 5 Metabolite in zumindest einer Probe nachgewiesen werden. Auch wenn die Medianwerte größtenteils 0,1 µg/L unterschritten, waren Spitzenwerte von 1 µg/L keine Seltenheit. So waren beispielsweise in der Weschnitz, einem kleinen Fluss im hessischen Ried, als Summe aller nachgewiesenen Pharmaka mehr als 6 µg/L nachweisbar.

In einem bereits dreijährigen Messprogramm wurden im Rahmen des oben genannten HLFU-Sondermessprogramm vom ESWE-Institut über 60 Grundwassermeßstellen auf Lipidsenker, Antiphlogistika, Antiepileptika, Betablocker, Röntgenkontrastmittel und Antibiotika untersucht. Hierbei waren Grundwasserbelastungen mit Spitzenwerten bis zu 2 µg/L für einzelne Lipidsenker, Antiphlogistika und das Antiepileptikum Carbamazepin nachweisbar.

2.2.7 Niedersachsen

Im Niedersächsischen Landesamt für Ökologie (NLÖ) wurde im Jahre 1997 die NLÖ-Projektgruppe „Endokrin wirksame Stoffe und Arzneimittel in der Umwelt“ eingerichtet. Im Rahmen der Beschäftigung mit dieser Problematik wurden in den Jahren 1997 und 1998 verschiedene Untersuchungen von Pharmakarückständen im aquatischen Bereich veranlasst. Die Untersuchungen wurden überwiegend von einer externen spezialisierten Untersuchungsstelle durchgeführt. Es handelte sich dabei um einzelne stichpunktartige Untersuchungen, die noch keine zu verallgemeinernden Schlussfolgerungen erlauben.

Die meisten Untersuchungen erstreckten sich auf Kläranlagenabläufe, da die Kläranlagen den Haupteintragungspfad von Humanpharmaka in die Gewässer darstellen.

Die Untersuchungen deckten folgendes Wirkstoffspektrum ab, wobei die Mehrzahl der Untersuchungen sich auf die natürlichen und synthetischen Östrogene erstreckte:

Östrogene:	Östron, Östradiol, Mestranol, 17-Ethinylestradiol, Estradiol-17-valerat, 16-Hydroxyestron.
Lipidsenker / Metabolite:	Clofibrat, Clofibrinsäure, Fenofibrat, Fenofibrinsäure, Gemfibrozil.
Antiphlogistika / Metabolite:	Ibuprofen, Ketoprofen, Phenazon.
Antiepileptikum:	Carbamazepin.
Zytostatika:	Cyclophosphamid, Ifosfamid.

In den oberirdischen Gewässern Niedersachsens sind Human- und Tierarzneimittelwirkstoffe bislang noch nicht systematisch untersucht worden.

Untersuchungen von Grundwasser wurden durchgeführt in güllebelasteten Bereichen des Regierungsbezirks Weser-Ems sowie im Bereich der Abwasserverregnung des Regierungsbezirks Braunschweig. Folgende Substanzpalette wurde analysiert:

Lipidsenker / Metabolite:	Clofibrinsäure, Fenofibrinsäure, Bezafibrat.
Antiphlogistika / Metabolite:	Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Meclofenaminsäure, Tolfenaminsäure.
Antibiotika:	Clarithromycin, Roxithromycin, Chloramphenicol, Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Sulfamethazin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Doxycyclin, Methicillin, Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Nafcillin, Dicloxacillin.

Klärschlamm- und Bodenuntersuchungen auf Arzneimittelwirkstoffe wurden bislang in Niedersachsen noch nicht veranlasst.

Vor dem Hintergrund der endokrinen Wirksamkeit sollen im Jahre 1999 weitergehende Einzeluntersuchungen auf natürliche und synthetische Östrogene im Wasserbereich durchgeführt werden. Darüber hinaus sind Untersuchungsprogramme zum Eintrag von Human- und Tierarzneimittelwirkstoffen in aquatische Kompartimente und deren Verbleib derzeit nicht beabsichtigt. Zunächst soll abgewartet werden, welches Untersuchungskonzept seitens der BLAC-AG „Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm“ erarbeitet und vorgeschlagen wird.

2.2.8 Nordrhein-Westfalen

In Nordrhein-Westfalen wurden in den letzten Jahren diverse Aktivitäten zur Untersuchung von Arzneimitteln in der aquatischen Umwelt verzeichnet.

- Das Staatliche Umweltamt in Aachen untersuchte einige Kläranlagenabläufe und die korrespondierenden Oberflächengewässer auf die gleichen Arzneimittel wie auch die Stadtwerke Münster einige ausgewählte Gewässer nebst Uferfiltrat untersuchten:

Analgetika / Antiphlogistika:	Phenacetin, Phenazon, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Fenoprofen.
Lipidsenker:	Gemfibrozil, Fenofibrat, Clofibrinsäure.
Antiepileptika:	Carbamazepin.
Durchblutungsfördernde Mittel:	Pentoxifyllin.

- Die Ergebnisse sind nicht alle publiziert bzw. zugänglich. Das StUA Aachen fand bei den Untersuchungen überwiegend das Antiphlogistikum Diclofenac und das Antiepileptikum Carbamazepin. Dagegen wurden Clofibrinsäure und Diclofenac-Natrium nicht durchgehend gefunden, andere Pharmaka nur selten. Im Rahmen dieses Programms werden noch in diesem Jahr einige exponierte Rohwässer untersucht werden.
- Das IUTA in Duisburg untersucht zusammen mit der Ruhr-Universität-Bochum bis zum Ende des nächsten Jahres den Verbleib von Zytostatika in der Umwelt. In diesem Jahr werden noch im Rahmen dieses Sonderprogramms einige Zytostatika in Klärschlämmen untersucht werden.
- Das LUA-NRW wird noch einige Wasserproben auf Östrogene hin untersuchen. Erste Ergebnisse hierzu werden bis Ende des Jahres erwartet (Östron, Östradiol, Mestranol, 17-Ethinylöstradiol).
- Im Rahmen eines Sonderprogramms, das im Auftrag des LUA-NRW bei der Uni Bonn durchgeführt wird, werden derzeit folgende Antibiotika im Krankenhausabwasser untersucht:

Oralpenicilline:	Piperacillin, Flucloxacillin, Mezlocillin, Penicillin G und V,
Aminopenicilline:	Amoxicillin, Sultamicillin,
Chinolone (Gyrasehemmer):	Ciprofloxacin, Ofloxacin,
Sulfonamide:	Trimethoprim, Sulfamethoxazol,
Cephalosporine:	Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefaclor, Cefazolin,
Tetracycline:	Doxycyclin, Minocyclin,
Makrolide:	Erythromycin, Roxithromycin, Azithromycin sowie Clindamycin,
Glykopeptid:	Vancomycin

sowie die jeweiligen Metaboliten, soweit möglich. Ergebnisse hierzu werden im kommenden Frühjahr erwartet.

- Die orientierenden Untersuchungen des LUA-NRW von Grund- und Oberflächenwasser auf Clofibrinsäure werden im Rahmen bestehender Programme zur Bestimmung saurer Pestizide fortgesetzt. Bislang zeigten sich hierbei noch keine positiven Befunde. Darüber hinaus laufen beim LUA-NRW bereits die Vorbereitungen für ein bundesweites, abgestimmtes Messprogramm auf weitere Arzneimittel wie: Acetylsalicylsäure, Fenoprofen, Ketoprofen, Salicylsäure, Gentisinsäure, Naproxen, Tolfenaminsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Meclofenaminsäure. Die Substanzen Bezafibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat, Clofibrinsäure, Fenofibrinsäure, Clofibrat, Etofibrat sind zur Zeit i.d. Testphase, können aber voraussichtlich mit einbezogen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden teilweise veröffentlicht bzw. dem LUA NRW zur Verfügung gestellt werden.

2.2.9 UBA

Im Rahmen der Eigenforschung (EF-UBA 506 01 002) wurde vom Umweltbundesamt (Fachbereich Umwelt und Gesundheit: Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Ökologie) eine Methode zur Erfassung von ca. 25 Wirkstoffen und Metaboliten entwickelt, die für den Human und z.T. auch den Veterinärbereich relevant sind. Im Frühjahr 1999 wurde mit der regelmäßigen Beprobung (Zeitreihenuntersuchung) ausgewählter Stellen begonnen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Erfassung des Eintragspfades Abwasser → Oberflächenwasser → Uferfiltrat → Grund- und → Trinkwasser. Darüber hinaus werden bundesweit Stichproben untersucht. Die Probenahme erfolgt in der Mehrzahl der Fälle durch die jeweiligen Bundesländer.

Weiterhin werden im Auftrag des Umweltbundesamtes verschiedene Forschungsvorhaben durchgeführt, die sich mit dem Verhalten ausgewählter Human- und Tierarzneimittel in der Umwelt befassen. Hier sind insbesondere die folgenden Vorhaben zu nennen:

- „Untersuchungen zum Einfluss von Antibiotikaeinträgen in die Umwelt auf die zunehmende Verbreitung von Antibiotikaresistenzen“ (FKZ 297 61 127; 12/97-11/00) „Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden“ (FKZ 29733911; ca. 12/97-12/99).
- „Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt - Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika und ihres Einflusses auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen - Identifizierung möglicher Risikofelder“ (FKZ 29863722, ca. 08/99-07/03).
- „Verhalten von in der Umwelt vorkommenden Pharmaka und ihrer Metabolite in Testsystemen für den aquatischen Bereich und Boden anhand ausgewählter Vertreter des Human- und Tierbereichs“ (FKZ 29967401, ca. 11/99-?).

Darüber hinaus sind für das Jahr 2000 zwei weitere Vorhaben geplant, die sich insbesondere mit der Risikobewertung von Arzneimitteln befassen:

- „Entwicklung eines Konzepts für die ökotoxikologische Bewertung von Arzneimitteln für den Vollzug des Arzneimittelgesetzes“ (FKZ 20067410, ca. 04/00-09/01).
- „Erfassung von vermarkteten Arzneimittel-Mengen“ (FKZ 200674, ca. 04/00-09/01).

3 Zu untersuchende Medien

3.1 Oberflächengewässer

Grundsätzliches zur Auswahl der Messstellen:

Aufgabe des bundesweit koordinierten Untersuchungsprogramms ist die Erfassung der Umweltexposition durch Arzneistoffe aus deren bestimmungsgemäßer Verwendung; nicht Aufgabe des Programms ist hingegen die Erfassung von Einleitungen aus der arzneimittelherstellenden Industrie, deren Überwachung den zuständigen Stellen der Länder untersteht. D.h. Messstellen sollten nicht unmittelbar im Abstrom potentieller industrieller Einleiter liegen; zur Bewertung der Messergebnisse ist es allerdings notwendig, Kenntnis über das Vorhandensein entsprechender Industrien an den untersuchten Gewässern zu haben (in die Kenndaten einer Messstelle ist die Erfassung potentieller Einleiter einzubeziehen).

Weiteres Auswahlkriterium für Oberflächenwasser-Meßstellen ist die Möglichkeit der Verfolgung von nachgeordneten Eintragspfaden; d.h. die Anordnung im Abstrom einer ins Untersuchungsprogramm einbezogenen kommunalen Kläranlage mit nahegelegener Uferfiltrat-Meßstelle (ggf. Nutzung als Trinkwasserbrunnen).

Im Rahmen dieses Berichts werden zunächst keine Messstellen benannt. Die hier genannten in die Untersuchung einzubeziehenden Gewässer, die Anzahl der Messstellen, die Beprobungsfrequenz sowie der zu untersuchende Parameterumfang sind als Vorschlag anzusehen. Hiermit wird eine Abschätzung des Gesamtaufwands ermöglicht, die einzusetzende Koordinierungsgruppe (Kap. 4, S. 23ff.) wird diese Punkte in Abstimmung mit den Ländern bzw. deren Fachgremium LAWA-QHF konkretisieren.

3.1.1 Repräsentative Oberflächengewässer

Es ist davon auszugehen, dass als potentiell Arzneistoff-frei nur solche Gewässer in Frage kommen, an denen weder kommunale Kläranlagen, noch Nutzungen wie intensive Weidewirtschaft, Landbau mit Gülle- oder Klärschlammdüngung liegen. Diese Gewässer können für die Bundesrepublik jedoch nicht (mehr) als „repräsentative Oberflächengewässer“ angesehen werden.

Als repräsentativ sollen Gewässer mit einem „typischen oder durchschnittlichen“ kommunalen Abwasseranteil gelten.

Für diese Festlegung gilt allerdings die Einschränkung, dass sie im wesentlichen den Humanarzneimittelpfad erfasst mit einem zusätzlichen, jedoch nicht näher quantifizierbaren Beitrag von Tierarzneimitteln.

Stoffe aus der landwirtschaftlichen Verwendung von Tierarzneimitteln und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen können z.B. durch Oberflächenabfluss nach Starkregenereignissen von gülle-/mistbeaufschlagten Flächen in Oberflächengewässer gelangen. Eine diesen Pfad speziell berücksichtigende Probenahme und Analytik müsste hier individuell das Zeitfenster „Starkregen unmittelbar nach Gülleausbringung“ treffen und Gewässer ohne bzw. mit geringem und definiertem kommunalen Abwasseranteil auswählen. In einem zentral koordinierten Untersuchungsprogramm mit parameterabhängiger Verteilung von Proben auf verschiedene Labors ist das nicht praktikabel, so dass ein speziell auf Tierarzneimittel/Futtermittelzusatzstoffe abgestimmtes Oberflächenwasseruntersuchungsprogramm als bundesweit koor-

dinierte Aktion nicht empfohlen werden kann. Sofern einzelne Bundesländer hier Daten aus Einzelprojekten beisteuern können, sollten diese in den abschließenden Ergebnisbericht aufgenommen werden.

Als repräsentative Oberflächengewässer-Meßstellen bieten sich vorzugsweise Messstellen der LAWA / EU-Messstellen an, da hier i.d.R. gute Kenntnisse sowohl über das hydrologische Umfeld als auch über die typischen Jahreskonzentrationsverläufe anderer Parameter vorliegen.

Es wird vorgeschlagen, 11 Messstellen an folgenden unterschiedlich großen Fließgewässern als Messstellen für repräsentative Oberflächengewässern auszuwählen:

Tabelle 1: Probenzahl repräsentative Oberflächengewässer

Gewässer (Vorschlag)	Anzahl Messstellen	Beprobungen/ Messstelle und Jahr	Parameter	Bemerkungen
Rhein	2	13	Tabelle 2	Für Frachtabschätzungen Messstellen in Mündungsnähe bzw. Nähe Grenzpassage auswählen
Elbe	1	13	komplett	
Weser	1	13	↓	
Donau	1	13	↓	
Ems	1	13	↓	
Main	1	13	↓	
Neckar	1	13	↓	
Havel	1	13	↓	
Treene	1	13	↓	
Lech	1	13	↓	
Σ	11	143		

3.1.2 Oberflächengewässer mit definiertem (hohem) kommunalen Abwasseranteil

In Abstufung nach Abwasseranteil sollen Vorfluter mit definiertem, hohem kommunalen Abwasseranteil ausgewählt werden.

Die Länder schlagen Messstellen vor; insgesamt 10, 13 Beprobungen/a (qualifizierte Stichprobe gem. AbwV), kompletter Parameter Umfang gem. Tabelle 2, d.h. **130 Proben**.

Bisher vorgeschlagen wurden:

- **B.-W.:** Körsch (Neckarzufluß, 100 % Abwasseranteil)
- **Berlin:** Tegeler See (80 % Abwasseranteil, Trinkwassergewinnung in unmittelbarer Nähe, FU-Forschungsprojekt)
Spree vor Einmündung in die Havel (LAWA-Meßstelle)
- **M.-V.:** Warnow, hinter Klärwerk Güstrow, vor Rostock (hier auch Trinkwassergewinnungsgebiet)
- **Hessen** hat im Rahmen kürzlich abgeschlossener Projekte Pionierarbeit auf diesem Gebiet geleistet. Daten hieraus könnten in das aktuelle Programm eingespeist werden; die zu untersuchende Anzahl an Gewässern würde sich dann entsprechend verringern.
- **Brandenburg:** Havel
- **NRW:** Werre (hoher Abwasseranteil, Trinkwassergewinnung aus Uferfiltrat)

3.1.3 Schwebstoffe, Gewässersedimente

Die Erfassung der Verteilung von Arzneistoffen und deren Metaboliten sowie Abschätzungen der Frachten sollten im Grundsatz die Untersuchung von Schwebstoffen und Gewässersedimenten an den beprobten Messstellen einschließen. Derzeit liegen allerdings wenig Erfahrungen mit der Analytik aus dieser Matrix vor.

Dem Rechnung tragend wird vorgeschlagen, insgesamt **11 Schwebstoff-Stichproben** (Zentrifugenschwebstoffproben; soweit analytisch machbar, vollständiger Parameterumfang) an 11 Messstellen vorzunehmen. Als Messstellen sollen die ausgewählten 11 repräsentativen Oberflächenwasser-Meßstellen (Kap. 3.1.1, S. 14) dienen, Probenahmezeitpunkt soll mit dem einer Wasserprobenentnahme zusammenfallen.

Sedimentgehalte repräsentieren maßgeblich „historische“ Einträge. Deren Erfassung und Bewertung hat im Rahmen der Aufgabe des vorgeschlagenen Untersuchungsprogramms eine allenfalls nebensächliche Bedeutung. Deswegen - sowie in Anbetracht der schwierigen Analytik - sollte auf Sedimentuntersuchungen in diesem Programm verzichtet werden.

3.1.4 Fischhaltung

Es gibt Regionen, in denen im Verlauf kleinerer Flüsse und Bäche eine Vielzahl von Teichwirtschaften existieren, die insbesondere Forellen und Karpfen mästen. Diese Teiche sind entweder künstliche oder natürliche Aufstauungen der Fließgewässer selbst (ehemalige Mühlenteiche o.ä.) oder besitzen sonst wie direkte Verbindungen zum Fließgewässer. Aufgrund der hohen Besatzdichten müssen die Fische gefüttert und ggf. therapeutisch behandelt werden. Futter, Desinfektionsmittel und Arzneimittel werden dabei direkt in das Gewässer eingebracht. Es gibt offenbar wenig zugelassene Fischarzneimittel und eine unbekannte Anzahl „traditioneller Hausmittel“. Eine Untersuchung dieser Gewässer erscheint im Grundsatz notwendig, ist aber nur sinnvoll bei besserer Kenntnis der tatsächlich verwendeten Mittel.

In der Praxis schwieriger erscheint die Beprobung der Fischzuchtanlagen an den Meeresküsten. Da diese für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mengenmäßig derzeit vergleichsweise eine eher untergeordnete Rolle spielen, ist eine Einbeziehung in das zu erarbeitende Monitoringprogramm zunächst nicht vorgesehen.

3.1.5 Bäder für Ektoparasiten

In der Vergangenheit sind einige nicht unerhebliche Fließgewässerbelastungen mit dem - inzwischen nicht mehr zugelassenen - persistenten Antiparasitikum Bromocyclen bekannt geworden. Dieser Wirkstoff ist vermutlich aus Bädern für die Behandlung von Haustieren in die Gewässer gelangt. Die Umweltkonzentrationen am Wirkstoff Bromocyclen scheinen seit dessen Marktrücknahme inzwischen rückläufig zu sein; über die Konzentrationen anderer Ektoparasitika für Bäder in der Umwelt liegen aus Deutschland keine validen Daten vor.

Die Eintragspfade für diese Stoffe in die Gewässer sind bei in Haushalten lebenden Tieren (Hunde, Katzen usw.) im wesentlichen die selben wie bei Humanarzneimitteln über die Kanalisation und Kläranlagen. Sofern analytisch möglich, wären Ektoparasitika aus diesem Anwendungsbereich in den Parameterkatalog für die zu Humanarzneimitteln genannten Eintragspfade aufzunehmen.

In landwirtschaftlichen Anwendungen, in denen z.B. ganze Schafherden im Weidegebiet in vor Ort aufgestellten Bädern behandelt werden, besteht die Möglichkeit der oberflächlichen Abspülung und Versickerung beim Ablassen des Bades. Die Schwierigkeit der Erfassung derartiger Expositionen liegt darin, dass es sich dabei um terminlich nicht genau vorhersehbare Einzelereignisse handelt, so dass nur sehr persistente Stoffe nach größerem Zeitabstand noch festgestellt werden können. Aus Gründen der Praktikabilität ist ein Monitoring für diesen Bereich im Rahmen des vorgeschlagenen Untersuchungsprogramms nicht leistbar.

3.2 Abwasser

3.2.1 Kommunale Abwässer

Soweit es den bestimmungsgemäßen Gebrauch betrifft, dürfte bei Humanarzneistoffen und deren Metaboliten das häusliche Abwasser die mit Abstand wichtigste Eintragsquelle in die Umwelt darstellen. Insofern ist dem kommunalen Abwasser, insbesondere seinen Eintragsstellen in die Gewässer besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

3.2.1.1 Entnahmestellen

Vorausgeschickt sei, dass es im Rahmen des hier zu erarbeitenden Untersuchungsprogramms weder Ziel noch mit verhältnismäßigem Aufwand realisierbar ist, statistisch belastbare Daten zu Abbauleistungen der unterschiedlichen Klärwerkstypen zu liefern. Dennoch erscheint es sinnvoll, bei der Auswahl der zu beprobenden kommunalen Abwasseranlagen eine grobe Klassifizierung nach den 5 Größenklassen für Klärwerke vorzunehmen. Auch wenn sie nicht unmittelbar in die Bewertung eingehen, sollten die wesentlichen technischen Grunddaten der jeweiligen Kläranlage genannt werden (Belastungsgrad, Aufenthaltszeit, Verfahrensbeschreibung usw.).

Für die Umwelteinträge wesentlich sind die Arzneistoff-/Metabolitengehalte am Kläranlagenablauf.

Unter den eingangs genannten Voraussetzungen ist die Beprobung des Kläranlagenzulaufs weniger vorrangig. Vergleiche von Zu- und Ablaufwerten sind aus einer Reihe von Gründen problematisch; zumindest verlangen sie eine sorgfältige Beprobungsstrategie und aufwendige Probenahme. Insbesondere Zulaufproben müssten wegen des fortschreitenden Abbaus im Probenahmegefäß unmittelbar nach der Probenahme analysiert werden.¹

Für eine Beprobung des Kläranlagenzulaufs - zumindest in ausgewählten Stichproben - spricht, dass hieraus unmittelbar der Arzneistoff-/Metabolitenemissionsbeitrag im Abwasser je Einwohner zu ermitteln ist. Derartige Werte bzw. theoretische Abschätzungen derartiger Werte sind Basis für verschiedene in der EU diskutierte oder in den USA angewendete Verfahren zur Feststellung des Erfordernisses einer Prüfung des Umweltverhaltens im Rahmen der Arzneimittelzulassung. Das UBA (BMU), das mit Inkrafttreten des 8. Änderungsgesetzes zum Arzneimittelgesetz vom 7. September 1998 (BGBl. Teil I Nr. 61 v. 10.09.1998 S. 2649) in Einzelpunkten Einvernehmensstelle bei der Arzneimittelzulassung wurde (§§ 12, 26, 28), weist darauf hin, dass Zulaufproben Bedeutung im Hinblick auf die Eignung der künftig zu erbringenden Tests zum Umweltverhalten im Rahmen der Arzneimittelzulassung erlangen werden. (Messungen mit dieser Zielrichtung sind jedoch nicht Bestandteil der Regelüberwachungsaufgaben der Länder.)

Vorgeschlagen wird die Untersuchung einer Zahl von etwa 3 - 5 kommunalen Kläranlagen je Größenklasse bundesweit, wobei insgesamt etwa **120 Ablaufproben/a** (24 h-Mischproben mit Kühlung, vollständiger Parameterumfang gem. Tabelle 2) und der Zulauf jeder Kläranlage einmalig untersucht werden sollten (d.h. maximal **25 Zulaufproben/a**; qualifizierte Stichprobe mit Kühlung im vollen Parameterumfang; bei Mischwasserkläranlagen sollten sämtliche Beprobungen möglichst in niederschlagsfreie Zeiten fallen).

Die Länder werden gebeten, konkrete Anlagen aus ihrem Bereich zu benennen.

¹ Da der „natürliche“ Abbau im mit Mikroorganismen, Schwebstoffen usw. befrachteten Zulaufwasser im Probenahmegefäß schneller voranschreitet als im geklärten Ablaufwasser wird beim Vergleich der Analysenergebnisse bei längerem Stehen lassen der Probe eine verschlechterte Abbauleistung vorgetäuscht.

3.2.1.2 Klärschlamm

Arzneistoffe und deren ausgeschiedenen Metaboliten, die in der Kläranlage nicht mineralisiert werden, verbleiben in Abhängigkeit ihrer physikochemischen Eigenschaften in der wässrigen Phase oder werden am Klärschlamm adsorbiert. Für die Erfassung des Verbleibs der ausgeschiedenen Arzneistoffe/Metaboliten ist die Untersuchung von Klärschlamm im Grundsatz notwendig. Durch seine Verwendung in der Landwirtschaft stellt Klärschlamm zudem eine u.U. bedeutsame Eintragsquelle von Arzneistoffen in die Umwelt dar. Derzeit erweist sich die Analytik in dieser Matrix als schwierig.

Es wird vorgeschlagen, aus der Gruppe der für die Abwasseruntersuchungen ausgewählten Kläranlagen Anlagen zu benennen (durch die Länder) und daraus **insgesamt 20 Klärschlammstichproben** (ausgefaut und stabilisiert) auf den kompletten Parameterumfang gem. Tabelle 2 zu untersuchen.

3.2.2 Spezielle Abwässer

3.2.2.1 Krankenhausabwasser

Krankenhäuser entsorgen das „krankenhaustypische“ Abwasser i.a. als Indirekteinleiter in die öffentliche Kanalisation² und tragen entsprechend zur Abwasserzusammensetzung in der kommunalen Kläranlage bei. Die analytische Erfassung eines typischen Krankenhausabwassers dürfte allerdings schwer realisierbar sein, da es bei großen Kliniken i.d.R. keinen einzelnen Übergabepunkt an die öffentliche Kanalisation gibt. Die Einzelerfassung unterschiedlicher Spezialabteilungen mit deren spezifischen Arzneimittelanwendungen würde Rahmen und Aufgabenstellung des hier zu erarbeitenden Untersuchungsprogramms jedoch überschreiten. Mit speziellen u.U. (umwelt-)toxikologisch besonders relevanten krankenhausbürtigen Stoffen, wie Kontrastmitteln und Zytostatika befassen sich derzeit einige Arbeitsgruppen aus Universitäten oder Forschungsinstituten intensiv.

Es wird vorgeschlagen, Krankenhäuser nicht gesondert in das Untersuchungsprogramm aufzunehmen. Sofern aus einzelnen Bundesländern, Universitäten oder anderen wissenschaftlichen Instituten Ergebnisse zu dieser Thematik vorliegen, sollten sie in den zu erstellenden abschließenden Ergebnisbericht einfließen.

3.2.2.2 Deponiesickerwasser

Derzeit ist unbekannt, ob Deponien einen bedeutenden Beitrag zu in den Umweltkompartimenten auftretenden Arzneistoffen und deren Metaboliten liefern. In Hessen ist ein Stichprobenuntersuchungsprogramm in Vorbereitung.

Hessen wird die Ergebnisse aus dieser Untersuchung für den zu erstellenden abschließenden Ergebnisbericht zu Verfügung stellen. Darüber hinausgehende Untersuchungen von Deponiesickerwasser werden zunächst für nicht erforderlich gehalten.

² Eine *gezielte Entsorgung* von Arzneimitteln, wie z.B. von Altarzneimitteln, über den Abwasserpfad ist nicht zulässig.

3.3 Grundwasser

Der wesentlichste Eintragspfad von Humanarzneimitteln und deren Metaboliten in das Grundwasser dürfte der über das Uferfiltrat belasteter Oberflächengewässer sein. In diesem Bereich liegen Stichprobenuntersuchungen aus einzelnen Bundesländern vor; die dort häufig positiven Befunde lassen jedoch keine allgemeinen Rückschlüsse auf die bundesweite Grundwasser-Belastungssituation zu.

Potentielle weitere Eintragspfade stellen Rieselfelder dar, die in Deutschland jedoch nur in regionalen Einzelfällen vorkommen; sicher auch defekte Abwasserkanalisationen.

3.3.1 Repräsentatives Grundwasser

Nach derzeitigen Vorstellungen über die Eintragspfade in das Grundwasser ist davon auszugehen, dass hinreichend geschützte Grundwasserleiter frei von Arzneistoffen sein sollten. Eine Untersuchung hydrogeologisch gut geschützter Grundwasserleiter auf eine große Anzahl von Arzneistoffen erscheint daher unter Aufwand/Nutzen-Aspekten nicht sinnvoll.

Allerdings sollten Fragen nach einer eventuellen Hintergrundbelastung im Grundwasser im Anschluss an ein Untersuchungsprogramm mit dem Ziel einer Situations-Bestandsaufnahme mit konkreten Messdaten beantwortet werden können. Insofern sollten Grundwasser-Meßstellen ausgewählt und mit minimalem Aufwand untersucht werden, die annähernd ein Abbild der Flächennutzung Deutschlands repräsentieren.

Bei der bisher geringen Zahl von Grundwasserbefunden ist die Anzahl der nachgewiesenen unterschiedlichen Arzneistoffe im Vergleich zu denen in Oberflächengewässern relativ gering. Am häufigsten wurde Clofibrinsäure, aber auch Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon, Ibuprofen und Carbamazepin gefunden. Positive Proben enthielten (bisher) stets Clofibrinsäure. Es bietet sich deshalb an, diese als Leitparameter für die Untersuchung von repräsentativem Grundwasser heranzuziehen; auch weil Clofibrinsäure als Stereoisomeres des Pflanzenschutzmittels Mecoprop in Routineuntersuchungsprogrammen auf Pflanzenschutzmittel mit erfaßbar ist. (Anm.: Clofibrat und andere zu Clofibrinsäureglucuronat metabolisierende Lipidsenker sind in den Verschreibungszahlen stark rückläufig. Bei künftigen Untersuchungsprogrammen ist die Eignung von Clofibrinsäure als Leitparameter jeweils neu zu bewerten.)

Es wird vorgeschlagen, dass die Länder insgesamt 100 repräsentative Grundwassermeßstellen benennen, die in Pflanzenschutzmittel-Meßprogramme eingebunden sind und zweimal jährlich auf Clofibrinsäure untersucht werden. Bei positiven Befunden (> 50 ng/l) wird zusätzlich auf Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin analysiert (d.h. **200 Clofibrinsäureanalysen**, ggf. 4 weitere Parameter).

3.3.2 Exponiertes Grundwasser

Es wird eine Bearbeitung nach folgenden Kategorien vorgeschlagen:

1. Uferfiltrat
2. Grundwasseranreicherung (mit Oberflächenwasser)
3. Abwasserverregnung (mit gereinigtem Abwasser)
4. Abstrom von (Haus-)Kleinkläranlagen
5. Bereiche mit defekter Abwasserkanalisation
6. sonstiges exponiertes Grundwasser
7. Eintragsquelle Tierhaltung

3.3.2.1 Uferfiltrat

Uferfiltratproben sollten in der Nähe aller derjenigen Messstellen gezogen werden, an denen Oberflächenwasserproben untersucht werden (Kap. 3.1.1, 3.1.2); d.h. 20 Messstellen, 3 Beprobungen pro Jahr, analysiert werden soll auf den erweiterten Parameterumfang der repräsentativen Grundwasser-Meßstellen (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin). (insg. **60 Analysen auf 5 Parameter**)

3.3.2.2 Grundwasseranreicherung

Die Länder werden gebeten zu prüfen, ob/wo in ihrem Bereich Grundwasseranreicherungen (aus Oberflächengewässern) stattfinden. Vorgeschlagen wird, drei Messstellen 3 mal jährlich zu beproben und auf den erweiterten Parameterumfang der repräsentativen Grundwasser-Meßstellen zu analysieren (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin). (insg. **9 Analysen auf 5 Parameter**)

3.3.2.3 Abwasserverregnung

Die Länder werden gebeten zu prüfen, ob/wo in ihrem Bereich Abwasserverregnungen stattfinden. Vorgeschlagen wird, drei Messstellen 3 mal jährlich zu beproben und auf den erweiterten Parameterumfang der repräsentativen Grundwasser-Meßstellen zu analysieren (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin). (insg. **9 Analysen auf 5 Parameter**)

3.3.2.4 Abstrom von (Haus-)Kleinkläranlagen

Die Länder werden gebeten zu prüfen, ob es in ihrem Bereich Gebiete mit geeigneten Abstrombrunnen gibt. Bei positiver Auskunft sollten beispielhaft Brunnen 3 mal jährlich beprobt und auf den erweiterten Parameterumfang der repräsentativen Grundwasser-Meßstellen analysiert werden (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin). (je Brunnen **3 Analysen auf 5 Parameter**)

3.3.2.5 Bereiche mit defekter Abwasserkanalisation

Insbesondere in dicht besiedelten Gebieten können defekte Abwasserleitungen zu einem wichtigen Eintragspfad für abwasserbürtige Stoffe in das Grundwasser werden. Die Festlegung derartiger Bereiche bei gleichzeitiger Anwesenheit geeigneter Messstellen scheint problematisch. Die Länder werden gebeten, den Sachverhalt zu prüfen. Bei positiver Auskunft sollte 1 Brunnen 3 mal jährlich beprobt und auf den erweiterten Parameterumfang der repräsentativen Grundwasser-Meßstellen analysiert werden (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin). (insg. **3 Analysen auf 5 Parameter**)

3.3.2.6 sonstiges exponiertes Grundwasser

Hier soll je nach Bundesland eine 3-6 malige Beprobung von insgesamt 10 Grundwasser-Meßstellen erfolgen. Baden-Württemberg benennt 3, Bayern 4 und Nordrhein-Westfalen 3 Messstellen. Analysiert werden soll auf den erweiterten Parameterumfang der repräsentativen Grundwasser-Meßstellen (Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Phenazon und Carbamazepin). (insg. **30-60 Analysen auf 5 Parameter**)

3.3.2.7 Eintragsquelle Tierhaltung

Das wahrscheinlichste Eintragungsszenario von Arzneistoffen aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung in das Grundwasser geht von einer lokalen Auswaschung aus exponierten Flächen aus. Die Substanzen müssen dabei die ungesättigte Bodenzone passieren, können hier adsorbiert und/oder weiter umgesetzt werden bevor sie die gesättigte Zone nach u.U. vielen Adsorption und Desorptionsprozessen erreichen.

Im Bereich der Tierarzneimittel/Futtermittelzusatzstoffe gibt es im Gegensatz zu den Humanarzneimitteln keinen signifikanten, relativ leicht analysierbaren Leitparameter. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine speziell auf Tierarzneistoffe ausgerichtete repräsentative Erfassung der Grundwassersituation im Rahmen des hier vorgeschlagenen Untersuchungsprogramms mit verhältnismäßigem Aufwand nicht leistbar. Baden-Württemberg startet noch in diesem Jahr ein Programm, das sich mit potentiell belastetem Grundwasser in Tierhaltungsgebieten befasst. Die Ergebnisse können beispielhaft in den zu erstellenden abschließenden Ergebnisbericht einfließen.

3.4 *Trinkwasser*

Es sind eine Reihe von positiven Einzelbefunden aus Trinkwasseruntersuchungen bekannt. Die Proben stammen zumeist aus Wasserwerken, die bereits zuvor auch hinsichtlich anderer abwasserbürtiger Parameter auffällig geworden sind. Bezogen auf das Bundesgebiet handelt es sich um Stichproben ohne repräsentativen Charakter. Für eine Bewertung der Bedeutung dieser Befunde und der daraus möglicherweise entstehenden Risiken ist eine validere Datenbasis erforderlich.

Eine repräsentative Beprobung der Trinkwasserqualität in Deutschland auf Arzneistoffe würde sicher mehrere tausend Proben erfordern. Mit geringem Aufwand wäre jedoch ein Programm zu realisieren, das Aussagen zur „worst-case“-Situation zuließe: Es könnten beispielsweise 100 Wasserwerks-Reinwasserproben aus unterschiedlichen, potentiell gefährdeten Wasserwerken (z.B. Uferfiltratgewinnung an Flüssen mit hohem kommunalen Abwasseranteil aus diesem Untersuchungsprogramm) im Rahmen der regulären Pflanzenschutzmittel-Untersuchungen zusätzlich auf den Leitparameter Clofibrinsäure untersucht werden.

Die Umweltministerkonferenz besitzt keine Zuständigkeit im Bereich von Trinkwasseruntersuchungen. Es wird vorgeschlagen, die Gesundheitsministerkonferenz auf diese potentielle Problematik und die Möglichkeiten eines entsprechenden Monitorings hinzuweisen.

3.5 *Niederschlagswasser*

Dass mit dem sogenannten „rainfall“ (Niederschlagswasser inkl. Feststoffbestandteile) nennenswerte Arzneistoffmengen in den Boden oder die Gewässer eingetragen werden könnten („trockene Deposition“), ist kaum wahrscheinlich. Deshalb wird empfohlen, im Rahmen des Untersuchungsprogramms keine Niederschlagswasserproben zu untersuchen.

3.6 *Boden*

Ergebnisse zu Arzneistoffen aus Bodenuntersuchungen sind - soweit hier bekannt - bisher nicht publiziert worden. Ursache dafür ist u.a. die gegenüber Wasser analytisch schwerer zu bearbeitende Matrix bzw. die sich daraus ergebenden höheren Nachweisgrenzen.

Es gibt wenig realistische Szenarien, bei denen - außer durch unmittelbar auf dem potentiell exponierten Boden stattfindende menschliche Veranlassung (z.B. Klärschlamm-, Gülle-, Festmistaufbringung, intensive Weidehaltung) - messbare Bodenbelastungen auftreten könnten (mit Einschränkung regelmäßig überschwemmte Auenstandorte³; zum „rainfall“ s. Kap. 3.5).

Deshalb wird empfohlen, im Rahmen dieses Untersuchungsprogramms keine nicht potentiell exponierten Bodenflächen zu untersuchen.

Mit Humanarzneimitteln potentiell exponiert sind Flächen mit Abwasserverrieselung, Flächen mit Oberflächenwasserberegnung sowie regelmäßig klärschlammbeaufschlagte Flächen.

Mit Tierarzneimitteln und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen potentiell exponiert sind landwirtschaftlich genutzte Flächen, wie intensiv beweidete Flächen, Aufbringungsflächen für Gülle und Festmist in Gebieten mit Intensiv-Tierhaltung. Die Probenahme sollte hier die saisonalen Spezifika der Landwirtschaft, wie die Zeiträume mit intensiver Gülle-/Mist-Ausbringung, berücksichtigen.

Als potentiell exponiert können also gelten:

1. **regelmäßig klärschlammbeaufschlagte Flächen** (gem. Klärschlammverordnung), beispielhaft eine Beprobung, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe
2. **Flächen mit Abwasserverrieselung**, beispielhaft eine Beprobung, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe
3. **Flächen mit Oberflächenwasserberegnung**, beispielhaft eine Beprobung, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe
4. **Intensiv beweidete Flächen**: Es wird vorgeschlagen, **20** Flächen einmalig zu beproben (keine leichten Böden, Besatzdichte sollte bekannt sein, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe).
5. **Flächen mit Beaufschlagung von Schweinegülle⁴**: Es wird vorgeschlagen, **10** Flächen einmalig zu beproben (z.B. Maisfelder kurz nach der Ernte, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe).
6. **Flächen mit Beaufschlagung von Rindergülle⁴**: Es wird vorgeschlagen, **10** Flächen einmalig zu beproben (z.B. Grünflächen im Juli, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe).

Die Länder werden gebeten, Flächen zu benennen.

3.7 Gülleuntersuchung

Als potentielle Eintragsquelle für Tierarzneimittel in die Umwelt spielt Gülle eine maßgebliche Rolle. Gülle sollte beispielhaft nach Tierart kategorisiert (Schwein, Rind) an Einzelproben auf die Parameter der Bodenuntersuchung für entsprechend exponierte Flächen untersucht werden (bisher keine analytische Erfahrung, Parameterfestlegung durch Koordinierungsgruppe).

Im Rahmen eines gegenwärtig im Auftrag des Umweltbundesamtes durchgeführten Forschungsvorhabens wird am Beispiel der Tetracycline exemplarisch das Verhalten von Tierarzneistoffen in Gülle und in mit Gülle beaufschlagten Böden untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können für den zu erstellenden abschließenden Ergebnisbericht zur Verfügung gestellt werden.

³ In Anbetracht der bisher in Oberflächengewässern festgestellten Konzentrationen und der analytisch schwierigen Matrix sind positive Befunde in Böden von Auenstandorten nicht zu erwarten.

⁴ Eine über Rinder- und Schweinegülle hinausgehende Diversifizierung (Geflügelmist, sonstiger Festmist u.ä.) wird im Rahmen des hier vorgeschlagenen Untersuchungsprogramms für nicht notwendig erachtet.

4 Vorschlag zur Abarbeitung und Umsetzung

4.1 Zu berücksichtigende Untersuchungsparameter

Die zu berücksichtigenden Untersuchungsparameter hängen i.w. von zwei Faktoren ab: Der Kenntnis über die Anwendungsmengen der einzelnen Arzneistoffe (inklusive der ausgeschiedenen Metaboliten) sowie dem Vorhandensein von geeigneten Untersuchungsmethoden.

Anwendungsmengen für Humanarzneimittel können überschlägig und mit gewissen Einschränkungen aus dem Arzneiverordnungsreport berechnet werden. Die verordnungstärksten Indikationen betreffen in absteigender Rangfolge: 1. Analgetika/Antirheumatika, 2. Antitussiva/Expektorantia (Hustenmittel) sowie 3. Beta-Rezeptorenblocker (Herz-/Kreislauf-/Nerven-Mittel u.a.), Calciumkanalblocker (Herzrhythmusbeeinflussung, Bluthochdruckbehandlung) und ACE-Hemmer (Herzrhythmusbeeinflussung, Bluthochdruckbehandlung).

Mengenmäßig bedeutend ist darüber hinaus der freie Verkauf nicht rezeptpflichtiger Arzneimittel (in Verkehr gebrachte Wirkstoffmengen liegen nicht vor) sowie spezieller Diagnostika (z.B. jodierte Röntgenkontrastmittel, Verbrauch > 100 t/a).

Zu den Anwendungsmengen bei Tierarzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen liegen nur vage Daten vor⁵.

Von grundsätzlich großer Bedeutung für die Auswahl der Untersuchungsparameter eines Monitoringprogramms ist die Wirkung, die von dem jeweiligen Stoff auf die Umwelt ausgeht. Diese bestimmt auch maßgeblich die zu fordernde Nachweisgrenze. Bei Arzneistoffen sind die Umweltwirkungen (auf Nichtzielorganismen) jedoch weitgehend unbekannt. Letzteres würde für hohe Anforderungen an die Nachweisgrenzen sprechen - Praktikabilitätsgründe sprechen dagegen. Nach Auswertung der vorbereitenden Arbeiten der Koordinierungsgruppe wird über sinnvolle Nachweisgrenzen zu entscheiden sein (Kap. 4.2).

Arzneimittel werden nach der Körperpassage mehr oder weniger metabolisiert ausgeschieden⁶. Der Metabolismus besteht letztlich aus einer Kette von chemischen Umwandlungen mit dem Ergebnis der Erzeugung von ausscheidungsfähigen (höher polaren) Fragmenten. Die Ausscheidung erfolgt bei vielen Stoffen über die Niere in den Harn, was die Überführung in eine hinreichend wasserlösliche Form voraussetzt. Dies erfolgt in den meisten Fällen über oxidative Reaktionen oder Konjugation mit einfachen hydrophilen funktionellen Gruppen, z.B. als Glucuronid. Wenn auch der Metabolismus für den Herkunftsorganismus i.d.R. zu einer Abschwächung der physiologischen Wirksamkeit führt (verglichen mit der aufgenommenen Substanz), so können die Ausscheidungsprodukte (Metaboliten) durchaus hohe biologische Wirkpotentiale besitzen oder durch Umwandlung in der Umwelt wieder erlangen (insbesondere für unmittelbar in dem kontaminierten Umweltkompartiment lebende Organismen). Glucuronide werden im wässrigen Medium mehr oder weniger hydrolytisch gespalten - z.B. wird das Glucuronid der Clofibrinsäure offenbar bereits in der Abwasserleitung nahezu vollständig gespalten, während Steroidhormone zu einem nicht unwesentlichen Anteil konjugiert in abwasserhaltigen Gewässern auftreten.

Während die Darlegung des Metabolismus im Körper des behandelten Tieres oder Menschen Bestandteil der Arzneimittelzulassung und somit bekannt ist - wenn auch nicht unbedingt öffentlich zugänglich, liegen zu den weiteren Umwandlungen in der Umwelt nur lückenhafte Kenntnisse vor.

⁵ Speziell aus dem Bereich des Einsatzes von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen sind anlässlich des 24. WHO-Seminars zur Umwelthygiene an der Tierärztlichen Hochschule Hannover am 23.02.1996 Verbrauchsmengen dokumentiert worden, die für weitere Hochrechnungen herangezogen werden könnten. (Veröffentlicht in der Deutschen Tierärztlichen Wochenschrift, 103. Jahrgang, Heft 7, Juli 1996: D. Rassow und H. Schaper *Zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in der Region Weser-Ems*)

⁶ Zur Verwendung des Begriffs „Metabolit“ s. Anhänge.

Grundsätzlich sollte eine Bestandsaufnahme der Arzneistoffexposition der Umwelt alle potentiell biologisch wirksamen Metaboliten einschließen. Da über Umweltwirkungen derzeit kaum Kenntnisse vorliegen, müssten - sofern analytische Verfahren, Standards usw. vorhanden sind - die Hauptmetaboliten, zumindest aber einfache Konjugate mit erfasst werden.

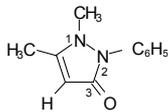
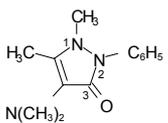
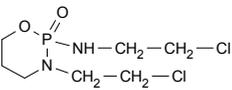
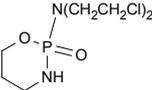
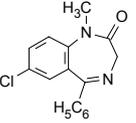
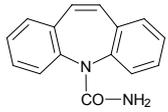
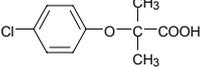
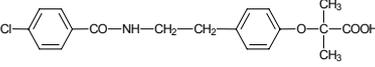
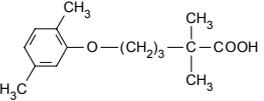
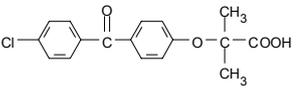
Es wird vorgeschlagen, die nachfolgend in Tabelle 2 aufgelisteten Parameter im Rahmen des Untersuchungsprogramms zu untersuchen. Die Liste ist auf der Basis bisher publizierter Untersuchungen erstellt; sie nennt also Parameter, für die zumindest in einzelnen Arbeitsgruppen analytische Erfahrungen bestehen. Sie erfasst die verkaufstärksten Humanarzneimittel und einige ihrer Metaboliten. Generell bestehen zu Metaboliten wenig analytische Erfahrungen, Standards sind schwer erhältlich oder müssen aufwendig präpariert werden, so dass dieser Bereich als derzeit bei weitem nicht hinreichend repräsentiert gelten muss.

Humanarzneimittel sind mit ¶ gekennzeichnet; solche, die auch als Tierarzneimittel oder Futtermittelzusatzstoff zugelassen sind, haben folgende Kennzeichnung: ¶. Die Kennzeichnung als Tierarzneimittel sagt allerdings nichts über deren Indikation oder mengenmäßige Bedeutung aus. Hierüber liegen nur ungenaue Kenntnisse vor, so dass das Programm im Bereich der Tierhaltung Defizite aufweist. Die Koordinierungsgruppe wird zugängliche Verzeichnisse zu Verbräuchen von Tierarzneimitteln (z.B. FEDESA) dahingehend auswerten, ob für mengenmäßig bedeutende Parameter Analysenverfahren vorliegen.

Parameter in das Untersuchungsprogramm aufzunehmen, für die bisher keine Methodenentwicklung vorliegt, wird nicht empfohlen. Es besteht allerdings das Angebot, dass Untersuchungslabors beim Aufbau eines dort noch nicht etablierten, woanders aber praktizierten Verfahrens unterstützt werden können. Die tatsächlich aufzunehmenden Parameter legt die Koordinierungsgruppe nach Auswertung der vorbereitenden Arbeiten fest (Kap. 4.2).

Tabelle 2: Übersicht über den zu untersuchenden maximalen Parameterumfang

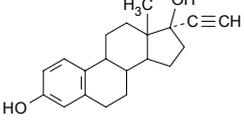
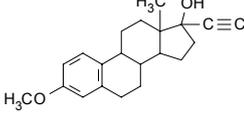
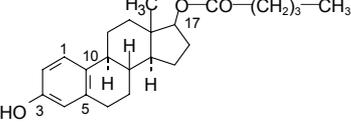
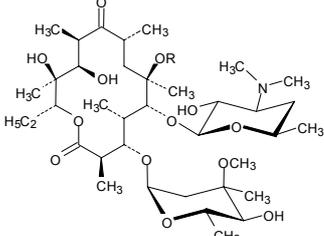
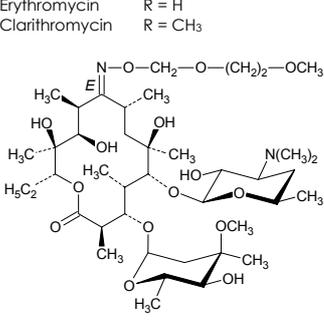
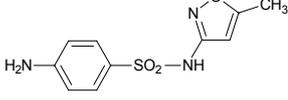
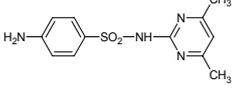
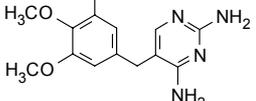
BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"		
Untersuchungsparameter	 / 	Anmerkungen
Gruppe I		neutral anreicherbar, gemeinsam derivatisierbar
Betablocker		
Metoprolol	<chem>CC(C)NCC(O)COc1ccc(cc1)CCOC</chem>	
Propranolol	<chem>CC(N)CC(O)COc1ccc2ccccc12</chem>	
Atenolol	<chem>CC(N)C(O)COc1ccc(cc1)CC(=O)N</chem>	
Bisoprolol	<chem>CC(C)NCC(O)COc1ccc(cc1)COCCOC(C)C</chem>	
Sotalol	<chem>CC(N)CC(O)Cc1ccc(cc1)NS(=O)(=O)C</chem>	
Broncholytika, Sekretolytika		
Fenoterol	<chem>CC(C)NCC(O)Cc1ccc(O)cc1C2=CC(=C(O)C=C2O</chem>	
Terbutalin	<chem>CC(C)(C)NCC(O)Cc1ccc(O)cc1O</chem>	
Salbutamol	<chem>CC(C)(C)NCC(O)Cc1ccc(O)cc1CO</chem>	
Clenbuterol	<chem>CC(C)(C)NCC(O)Cc1cc(Cl)c(N)c(Cl)c1</chem>	 
Ambroxol	<chem>CC1(O)CCCCC1NCc2cc(Br)c(N)cc2Br</chem>	
Gruppe II		neutral anreicherbar, diverse
Lipidsenker und Metabolite		
Clofibrat	<chem>CC(C)C(=O)OC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	
Fenofibrat	<chem>CC(C)C(=O)OC1=CC=C(Cl)C=C1C(=O)OC2=CC=C(C)C=C2</chem>	
Etofibrat	<chem>CC(C)C(=O)OC1=CC=C(Cl)C=C1C(=O)OCCOC(=O)C2=CC=NC=C2</chem>	

BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"		
Untersuchungsparameter	 / 	Anmerkungen
Antiphlogistika, Antipyretika, Analgetika		
Phenazon 	 	
Dimethylamino-phenazon 		
Zytostatika		
Ifosfamid 		
Cyclophosphamid 		
Psychopharmaka		
Diazepam 		
Antiepileptika		
Carbamazepin 		
Gruppe III		sauer anreicherbar
Lipidsenker und Metabolite		
Clofibrinsäure 		
Bezafibrat 		
Gemfibrozil 		
Fenofibrinsäure 		

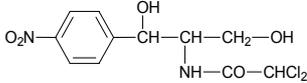
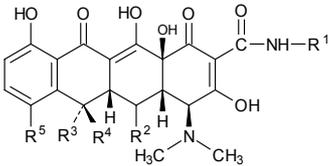
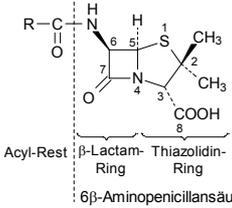
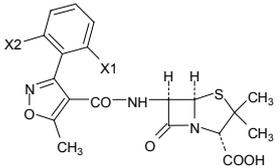
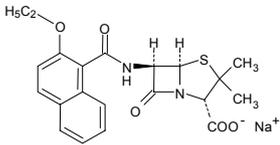
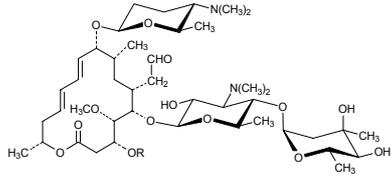
BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"

Untersuchungsparameter	 / 	Anmerkungen
Antiphlogistika, Antipyretika, Analgetika		
Diclofenac		
Ketoprofen	 	
Ibuprofen		
Indometacin		
Naproxen		
Meclofenaminsäure	 	
Tolfenamensäure	 	
Acetylsalicylsäure	 	
Gruppe IV		Steroidhormone
natürlich vorkommende Östrogene		
Östron		Konjugate berücksichtigen
Östradiol	 	Konjugate berücksichtigen
Progesteron	 	Konjugate berücksichtigen

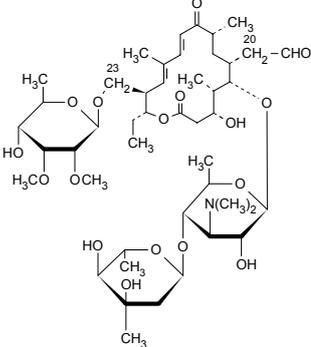
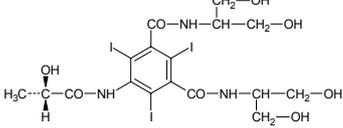
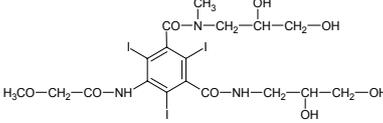
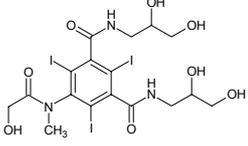
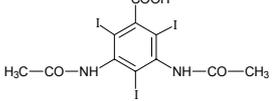
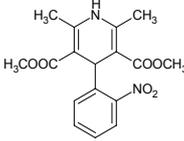
BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"

Untersuchungsparameter	 / 	Anmerkungen
synthetische Östrogene		
Ethinylöstradiol 	 	Konjugate berücksichtigen
Mestranol 		Konjugate berücksichtigen
Östradiol-17-valerat 		Konjugate berücksichtigen
Gruppe V Antibiotika und Chemotherapeutika		
Pharmaka		
Clarithromycin Erythromycin  <p>Erythromycin R = H Clarithromycin R = CH₃</p>	 	detektiert als Dehydrato-Erythromycin
Roxithromycin 		
Sulfamethoxazol 	 	
Sulfadimidin 		
Trimethoprim 	 	

BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"

Untersuchungsparameter	 / 	Anmerkungen																														
Chloramphenicol 	 																															
Tetracyclin Chlortetracyclin Oxytetracyclin Doxycyclin	       																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Freiname</th> <th>R¹</th> <th>R²</th> <th>R³</th> <th>R⁴</th> <th>R⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tetracyclin</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>CH₃</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Chlortetracyclin</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>CH₃</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>Oxytetracyclin</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>OH</td> <td>CH₃</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Doxycyclinmonohydrat</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>CH₃</td> <td>H</td> </tr> </tbody> </table>	Freiname	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Tetracyclin	H	H	OH	CH ₃	H	Chlortetracyclin	H	H	OH	CH ₃	Cl	Oxytetracyclin	H	OH	OH	CH ₃	H	Doxycyclinmonohydrat	H	OH	H	CH ₃	H		
Freiname	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵																											
Tetracyclin	H	H	OH	CH ₃	H																											
Chlortetracyclin	H	H	OH	CH ₃	Cl																											
Oxytetracyclin	H	OH	OH	CH ₃	H																											
Doxycyclinmonohydrat	H	OH	H	CH ₃	H																											
Benzylpenicillin Phenoxymethylpenicillin Methicillin	   	 <p>6β-Aminopenicillansäure (6-APA)</p> <p>Benzylpenicillin R = -CH₂ - C₆H₅ Phenoxymethylpenicillin R = -CH₂ - O - C₆H₅</p> <p>Methicillin R = </p>																														
Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin	     	 <p>Oxacillin: X1 = X2 = H Cloxacillin: X1 = H, X2 = Cl Dicloxacillin: X1 = X2 = Cl</p>																														
Nafcillin	 																															
<p>Futtermittelzusatzstoffe (auch Pharmaka)</p>																																
Spiramycin (Gemisch aus den Komponenten S. I, S. II, S. III)	 	<p>Makrolid-Antibiotikum, auch in der Humanmedizin verwendet</p> <p>als Futtermittelzusatzstoff gem. Verordnung (EG) Nr. 2821/98 vom 17.12.1998 als vorsorgliche Schutzmaßnahme ab 30.06.1999 nicht mehr zugelassen (Überprüfung der Maßnahme bis 31.12.2000 erforderlich)</p>																														
 <p>Spiramycin I: R = H Spiramycin II: R = COCH₃ Spiramycin III: R = COCH₂CH₃</p>																																

BLAC-AG "Arzneimittel in der Umwelt - Untersuchungsprogramm"

Untersuchungsparameter	 / 	Anmerkungen
<p>Tylosin</p> 		<p>Makrolid-Antibiotikum</p> <p>als Futtermittelzusatzstoff gem. Verordnung (EG) Nr. 2821/98 vom 17.12.1998 als vorsorgliche Schutzmaßnahme ab 30.06.1999 nicht mehr zugelassen (Überprüfung der Maßnahme bis 31.12.2000 erforderlich)</p>
Gruppe VI		
Jodierte Röntgenkontrastmittel		
<p>Iopamidol</p> 		
<p>Iopromid</p> 		
<p>Iomeprol</p> 		
<p>Amidotrizoesäure (Diatrizoesäure)</p> 		
weitere oft verschriebene Pharmaka		
Calciumkanalblocker		
<p>Nifedipin</p> 		<p>analytisch problematisch (Vielzahl von Umwandlungsprodukten)</p>

4.2 Koordination des Untersuchungsprogramms

Mit diesem Bericht wird das Konzept eines auf ein Jahr befristeten Untersuchungsprogramms vorgelegt, dessen konkrete Umsetzung ab Sommer 2000 zu realisieren wäre.

Voraussetzung dafür ist eine zentrale vorbereitende und programmbegleitende Koordination der Durchführung. Dazu sollte eine Koordinationsstelle als ständiger Ansprechpartner in einer der beteiligten Länderuntersuchungsstellen benannt werden, die fachlich unterstützt wird von einer durch den BLAC eingesetzten Koordinierungsgruppe, der die beteiligten Untersuchungsstellen der Länder und des Bundes angehören.

Zu den Aufgaben der Koordinierungsgruppe gehören insbesondere

1. programmvorbereitend:

- Konkretisierung der Messstellen
- Ermittlung der analytischen Möglichkeiten und Kapazitäten der staatlichen Untersuchungsstellen und gegebenenfalls der zu beauftragenden sonstigen Laboratorien
- Organisation, Durchführung und Auswertung eines voranzustellenden Ringversuchs
- Konkretisierung der Untersuchungsparameter (in Korrespondenz mit den Ringversuchsergebnissen und analytischen Möglichkeiten der Laboratorien)
- Konkretisierung der Bestimmungsgrenzen (in Korrespondenz mit den Ringversuchsergebnissen und analytischen Möglichkeiten der Laboratorien)
- Konkretisierung der Bestimmungsverfahren und gegebenenfalls Hilfestellung bei der Etablierung von Bestimmungsverfahren
- Konkretisierung der Probenanzahl
- Festlegung der Untersuchungsstellen in Abhängigkeit der zu analysierenden Parameter
- Festlegung eines einheitlichen Datenformats (Erarbeitung erfolgt durch das UBA im Rahmen des Auftrags aus der 51. UMK vom 19./20.11.1998 in Stuttgart TOP 19.17, Ziff. 3 b)
- Festlegung eines Probenahmeplans
- Festlegung eines begleitenden Qualitätssicherungsplans

2. programmbegleitend:

- Organisation der Probenahme und Verteilung der Proben auf die Untersuchungsstellen
- Entgegennahme und Zusammenstellung der Daten (erfolgt durch das UBA nach dessen Vorgaben im Rahmen des Auftrags aus der 51. UMK vom 19./20.11.1998 in Stuttgart TOP 19.17, Ziff. 3 b)
- begleitende Qualitätssicherung
- Datenaufbereitung, die eine Auswertung im Hinblick auf die Erstellung des Ergebnisberichts an die UMK ermöglicht

Damit Sommer 2000 als Termin für den Beginn des eigentlichen Untersuchungsprogramms einzuhalten ist, müsste die Koordinierungsgruppe unmittelbar nach der Zustimmung der UMK zur Umsetzung des Konzepts mit den vorbereitenden Arbeiten beginnen. Die Durchführung des Ringversuchs sollte im Januar 2000 erfolgen; die Ergebnisbesprechung ab März 2000.

Nicht Aufgabe der Koordinierungsgruppe ist die Erstellung des mit LAWA, LABO, LAGA, AOLG und ArgeVet abzustimmenden Ergebnisberichts des BLAC an die UMK.

4.3 Abschätzung des erforderlichen Analysenaufwands

Die in Kap. 3 vorgeschlagenen Beprobungen sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 3: Übersicht über die sich aus Kap. 3 ergebende Probenzahl bei 1 jähriger Projektlaufzeit⁷

Kompartiment	Kap.	Probenart	Probenzahl	Parameterzahl
Obflächenwasser, repräsentativ	3.1.1	Wasser	143	komplett (ca. 60)
Obflächenwasser, exponiert	3.1.2	Wasser	130	komplett (ca. 60)
Schwebstoff (Durchflusszentrifuge)	3.1.3	feste Matrix	11	komplett (ca. 60)
Abwasser, Kläranlagen-Zulauf	3.2.1.1	Wasser	25	komplett (ca. 60)
Abwasser, Kläranlagen-Ablauf	3.2.1.1	Wasser	120	komplett (ca. 60)
Klärschlamm	3.2.1.2	feste Matrix	20	komplett (ca. 60)
Grundwasser, repräsentativ	3.3.1	Wasser	200	1 (Clofi.), ggf. +4
Grundwasser, Uferfiltrat	3.3.2.1	Wasser	60	5
Grundwasser, Oberflächenwasser-Anreicherung	3.3.2.2	Wasser	9	5
Grundwasser, Abwasser-Verregnung	3.3.2.3	Wasser	9	5
Grundwasser, Kleinkläranlagen-Abstrom	3.3.2.4	Wasser	3	5
Grundwasser, Bereiche defekter Kanalisation	3.3.2.5	Wasser	3	5
Grundwasser, sonstig exponiert	3.3.2.6	Wasser	30 - 60	5
Boden, unterschiedlich exponiert	3.6	feste Matrix	43	?
Gülle	3.7	Wasser	2	?

Mit der Einschränkung, dass im Bereich der Metaboliten und der Tierhaltung insgesamt aus den dargelegten Gründen Defizite bestehen, gibt obige Tabelle den Rahmen des erforderlichen Untersuchungsumfangs wieder. In Details wird es durch die Bearbeitung der Koordinierungsgruppe zu Änderungen kommen, die jedoch nicht zu einer Ausweitung des Umfangs führen.

Die Probenahme erfolgt durch die Untersuchungsstellen der Länder.

Der Kostenaufwand für die Analytik muss größenordnungsmäßig mit 1,5 - 2 Mio. DM veranschlagt werden.

Die Durchführung der Untersuchungen kann jedoch zum großen Teil in den Labors der Länderuntersuchungsstellen und des UBA erfolgen, zum Teil wird aus organisatorischen Gründen und aufgrund von Kapazitätsengpässen eine Vergabe an sonstige Labors erforderlich.

Die notwendigen Untersuchungskapazitäten in den Labors der Länderuntersuchungsstellen und des UBA sowie die Kosten für gegebenenfalls notwendige Vergaben sollten durch entsprechende Schwerpunktsetzungen im Bereich von ohnehin geplanten Sonderuntersuchungsprogrammen freigestellt werden. Die Länder und das UBA werden gebeten, sich hieran im Rahmen ihrer Möglichkeiten zu beteiligen.

⁷ Nicht erfasst sind hier Proben aus Einzeluntersuchungsprogrammen der Länder, deren Ergebnisse zwar in den Endbericht einfließen, deren Durchführung aber nicht über die gemeinsame Koordinierungsstelle organisiert wird.

5 Anhänge

Anhang A: BEGRIFFSBESTIMMUNGEN	35
Anhang B: VERZEICHNIS DER ARBEITSGRUPPENMITGLIEDER	38
Anhang C: VERZEICHNIS DER IN DER ARBEITSGRUPPE VERTRETENEN INSTITUTIONEN	39
Anhang D: BESCHLUSS DER 53. UMK VOM 27./28.10.1999 IN AUGSBURG	40

Zur Vermeidung von Missverständnissen sind im folgenden einige der im Text verwendeten Begriffe näher erläutert. Diese Definitionen entsprechen denen im vorangegangenen BLAC-Bericht zu „Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung“.

I. Arzneimittel und Arzneistoffe

Der Arzneimittelbegriff ist im EG-Recht und im deutschen Recht in den entsprechenden Gesetzen sinngemäß ähnlich definiert, aber z.T. unterschiedlich weit gefasst).

Nach § 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sind Arzneimittel „Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen ...“⁸.

⁸ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586)

§ 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, es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 2,
 8. die in § 9 Satz 1 des Transplantationsgesetzes genannten Organe und Augenhornhäute, wenn sie zur Übertragung auf andere Menschen bestimmt sind.
- (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.

§ 3 AMG Stoffbegriff (Auszug)

Stoffe im Sinne des Gesetzes sind

1. chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen, ...

Nach EG-RL 65/65/EWG: sind Arzneimittel „Stoffe oder Stoffzusammensetzungen ...“⁹.

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.

II. 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, 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.¹⁰

⁹ **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.

¹⁰ In der Literatur ist für den hier verwendeten Begriff „Futtermittelzusatzstoff“ das Wort „Futterzusatzstoff“ synonym.

III. Wirkstoffe

Gemäß § 4 Abs. 19 AMG sind Wirkstoffe Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden.

IV. Metaboliten

Zur Vermeidung von Verwechslungen werden in diesem Bericht nur solche Umwandlungen mit dem Begriff „Metabolismus“ bezeichnet, die im Körper des behandelten Menschen oder Tieres stattfinden. „Metaboliten“ sind somit die Ausscheidungsprodukte (ohne weitere Umwandlung in der Umwelt).

Frau Dr. Bettina Abbas (Brandenburg) Landesumweltamt Brandenburg - Umwelttox. u. Gefahrstoffe Postfach 139 15203 Frankfurt (Oder) 0335 560.3212 Fax .3146 Bettina.Abbas@munr-lua-f-e.brandenburg.de	Frau Barbara Fischer / Herr Prof. Dr. Koss (Hamburg) Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, G334 Tesdorpfstr. 8 20148 Hamburg Tel.: 040 42848.2279 Fax: .2421 Dr. Koss Tel.: .2435 Fax: 2624
Herr Dr. Peter Friesel (Hamburg, Vorsitz) Umweltbehörde Hamburg, Fachamt f. Umweltuntersuchungen Marckmannstraße 129 b 20539 Hamburg Tel.: 040 42845.3888 Fax: .3840 Peter.Friesel@ub.hamburg.de	Frau Dr. Sabine Gärtner (BMU) Bundesmin. f. Umwelt, Naturschutz, Reaktorsicherheit, IG II 3 Kennedyallee 5 53157 Bonn Tel.: 0228 305.2741 Fax: .3524 Gaertner.Sabine@bmu.de
Frau Dr. Gottmanns-Wittig (BgVV) Bundesinst. f. gesundheitl. Verbraucherschutz u. Vet.med. Postfach 330013 14191 Berlin Tel.: 030 8412.2340 Fax: .2955 H.Gottmanns-Wittig@bgvv.de	Herr Dr. Berthold Jandel (Niedersachsen) Niedersächsisches Landesamt für Ökologie Postfach 101062 31110 Hildesheim 05121 509.146 Fax: .196 Berthold.Jandel@hi.nloe.niedersachsen.de
Herr Dr. Wolfgang Kalbfus (Bayern) Bayer. Landesamt f. Wasserwirtsch. - Inst. f. Wasserforschung Postfach 190241 80602 München Tel.: 089 2180.2680 Fax: 089 2800838 W.Kalbfus@LFW.bayern.de	Frau Dr. Klein-Goedicke (UBA) Umweltbundesamt, FG IV 1.1 Seecktstraße 6-10 13581 Berlin Tel.: 030 8903.3263 Fax: .3232 Jutta.Klein-Goedicke@uba.de
Herr Dr. Manfred Kutzke (Hamburg) Umweltbehörde Hamburg, Fachamt f. Umweltuntersuchungen Marckmannstraße 129 b 20539 Hamburg Tel.: 040 42845.3647 Fax: .3840 Manfred.Kutzke@ub.hamburg.de	Herr Dr. Ludwig Müller (AOLG) Sen. f. Frauen, Gesundheit, Jugend, Soziales u. Umweltsch. Birkenstraße 34 28195 Bremen Tel.: 0421 361.9329 Fax: .9321 LMUELLER@Gesundheit.Bremen.de
Frau Dagmar Olbrich (Berlin) Senatsverw. f. Stadtentwicklung, Umweltschutz, Technologie Am Köllnischen Park 3 10173 Berlin Tel.: 030 9025.1614 Fax: .1573	Frau Dr. Kudicke (BfArM) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Seestr. 10-11 13353 Berlin Tel.: 030 4548.3421 Fax: .3207 Kudicke@BfArM.de
Herr Dr. Otto (Berlin) BBGes Institut für Umweltanalytik u. Humantoxikologie (ITOX) Invalidenstr. 60 10557 Berlin Tel: 030 39784.397 Fax: 420 otto.itox@bbges.de	Herr Dr. Puchert (Mecklenburg-Vorpommern) Landeshygieneinstitut Mecklenburg-Vorpommern Postfach 1108 19055 Schwerin Tel.: 0385 500.1157 Fax: .1118
Herr Dr. Udo Rohweder (Geschäftsführung/Berichterstattung) Umweltbehörde Hamburg, Fachamt f. Umweltuntersuchungen Marckmannstraße 129 b 20539 Hamburg Tel.: 040 42845.3875 Fax: .3873 Udo.Rohweder@ub.hamburg.de	Frau Dr. Ines Rönnefahrt (UBA) Umweltbundesamt, FG IV 1.1 Seecktstraße 6-10 13581 Berlin Tel.: 030 8903.3244 Fax: .3900 ines.roennefahrt@uba.de
Herr Ralf Schmidt (UBA) Umweltbundesamt, FG II 1.5 Schichauweg 58 12307 Berlin Tel.: 030 8903.4103 Fax: .4200 Ralf.Schmidt@uba.de	Herr Dr. Peter Seel (Hessen) Hessische Landesanstalt für Umwelt - Umweltüberwachung Postfach 3209 65022 Wiesbaden Tel.: 0611 6939.798 Fax: .774 P.Seel@hlfu.de
Frau Dr. Stöber (Nordrhein-Westfalen) Ministerium für Umwelt, Raumordnung u. Landwirtschaft NRW Schwannstraße 3 40476 Düsseldorf Tel.: 0211 4566.252 Fax: .948 Inga.Stoerber@murl.nrw.de	Herr Dr. Hans-Dieter Stock (Nordrhein-Westfalen) Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen Postfach 10 23 63 45023 Essen 0201 7995.2304 Fax: .2425 hans-dieter.stock@duesseldorf.lua.nrw.de
Herr Dr. Thomas Ternes (Hessen) ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie Söhnleinstraße 158 65201 Wiesbaden 0611 780.4343 Fax .4375 Thomas.Ternes@Stadtwerke-Wiesbaden.de	Frau Dr. Zartner-Nyilas / Herr Dr. Werner Eitel (B.-W.) Landesamt für Umweltschutz Baden-Württemberg Griesbachstr. 1 76185 Karlsruhe 0721 983.2322 Fax: .2339 Dr. Eitel Tel.: . 2321 GERDA.ZARTNER-NYILAS@x400.lfuka.um.bwl.de

Verzeichnis der in der AG vertretenen Institutionen, Ministerien 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)
- Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz u. Reaktorsicherheit
- Umweltbundesamt
- Baden-Württemberg (vertreten durch das Landesamt für Umweltschutz)
- Bayern (vertreten durch das Bayerische Landesamt für Wasserwirtschaft - Institut für Wasserforschung)
- Berlin (vertreten durch die Senatsverwaltung für Stadtentwicklung, Umweltschutz und Technologie sowie durch das Institut für Umweltanalytik und Humantoxikologie - ITOX -)
- Brandenburg (vertreten durch das Landesumweltamt)
- Hamburg (Vorsitz, vertreten durch die Umweltbehörde; weiterhin Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales)
- Hessen (vertreten durch die Hessische Landesanstalt für Umwelt)
- Mecklenburg-Vorpommern (vertreten durch das Landeshygieneinstitut)
- Niedersachsen (vertreten durch das Niedersächsische Landesamt für Ökologie)
- Nordrhein-Westfalen (vertreten durch das Ministerium für Umwelt, Raumordnung u. Landwirtschaft sowie das Landesumweltamt)

**53. Umweltministerkonferenz
am 27./28. Oktober 1999
in Augsburg**

TOP 21.7: Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm

Beschluss:

1. Die UMK nimmt den Bericht des Bund-/Länder-Ausschusses Chemikaliensicherheit zu "Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm" zur Kenntnis.
2. Die UMK bittet das Vorsitzland, den Bericht der GMK und der AMK mit der Bitte um Kenntnisnahme zuzuleiten.
3. Zur Umsetzung dieses Konzepts beschließt die UMK, im Rahmen von Untersuchungsprogrammen des Bundes und der Länder einjährig ab Sommer 2000 das Auftreten von Arzneistoffen aus der Verwendung von Human- und Tierarzneimitteln sowie pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen festzustellen, um ein möglichst repräsentatives Bild der Umweltbelastung durch diese Stoffe zu erhalten. Hierzu werden die Länder Probenahmestellen benennen. Im Rahmen ihrer Möglichkeiten werden die Untersuchungsstellen der Länder und das Umweltbundesamt arbeitsteilig Untersuchungen selbst und durch beauftragte sonstige Laboratorien vornehmen.

Sie unterstützt in diesem Zusammenhang ausdrücklich den Beschluss der 54. AMK (TOP 54), Futtermittelzusatzstoffe, die im Verdacht stehen, für Resistenzentwicklungen verantwortlich zu sein bzw. karzinogene oder genotoxische Eigenschaften zu haben, EU-weit zu verbieten und bei Vorliegen der Voraussetzungen unverzüglich einem nationalen Anwendungsverbot zu unterwerfen.

4. Die UMK bittet den BLAC, das Untersuchungsprogramm zu koordinieren und der 58. UMK in Abstimmung mit LAWA, LABO, LAGA, AOLG und ArgeVet über die Ergebnisse zu berichten.
5. Die UMK bittet die GMK, die Möglichkeit des Auftretens von Arzneistoffen aus der Verwendung von Human- und Tierarzneimitteln sowie pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen im Trinkwasser zu prüfen und gegebenenfalls Untersuchungen zu erwägen.
6. Die Umweltministerinnen, -minister, -senatorinnen und -senatoren der Länder bitten den BMU, das UBA zu beauftragen, Wege zur Erhebung von Daten über den Verbrauch von Wirkstoffen in Tierarzneimitteln und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen zu prüfen und - sofern möglich - entsprechende Daten zu erheben.
7. Gegen eine Veröffentlichung des BLAC-Berichtes "Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm" nach Beschlussfassung durch die UMK bestehen keine Bedenken.

Begründung

Anmerkung: Diese Begründung ist nicht Bestandteil des UMK-Beschlusses, sondern diente der Erläuterung des Beschlussantrages auf der Vorschaltkonferenz (ACK) der UMK.

In den letzten Jahren wurde wiederholt über Ergebnisse aus Einzeluntersuchungsprogrammen berichtet, dass Arzneistoffe in Oberflächengewässern, Grundwässern aber auch Trinkwässern auftreten. Als Quelle wird die bestimmungsgemäße Verwendung von Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln oder pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen angenommen. Ob oder inwieweit darin ein öko- oder humantoxisches Risiko besteht, kann aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenbasis bisher nicht fundiert ermittelt werden.

Die UMK hat deshalb den BLAC gebeten, 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.

Der BLAC legt mit diesem Bericht das Konzept eines auf ein Jahr befristeten Untersuchungsprogramms vor, dessen Beginn ab Sommer 2000 zu realisieren wäre. Zur Umsetzung bedarf es vor und während der Durchführung einer koordinierenden Begleitung, deren Aufgabe insbesondere die Konkretisierung der Untersuchungsparameter, Messstellen, Probenanzahl, Analysenverfahren und Bestimmungsgrenzen ist; weiterhin die vorbereitende (Ringversuch) und programmbegleitende Qualitätssicherung, Organisation der Probenahme und der Verteilung der Proben auf die Untersuchungslaboratorien sowie die Entgegennahme und einheitliche Dokumentation der Ergebnisse. Diese Aufgabe sollte durch eine vom BLAC eingesetzte Koordinierungsgruppe erfolgen, der die beteiligten Untersuchungsstellen der Länder und des Bundes angehören. Auf der Basis der von der Koordinierungsgruppe gelieferten Daten wird der BLAC in Abstimmung mit LAWA, LABO, LAGA, AOLG und ArgeVet einen Bericht über die Ergebnisse erstellen und der 58. UMK vorlegen.

Die Durchführung der Untersuchungen kann zum Teil in den Labors der Länderuntersuchungsstellen und des UBA erfolgen, zum Teil wird eine Vergabe an sonstige Labors erforderlich. Die notwendigen Untersuchungskapazitäten in den Labors der Länderuntersuchungsstellen und des UBA sowie die Kosten für gegebenenfalls notwendige Vergaben sollten durch entsprechende Schwerpunktsetzungen im Bereich von ohnehin geplanten Sonderuntersuchungsprogrammen freigestellt werden. Die Länder und das UBA werden gebeten, sich hieran im Rahmen ihrer Möglichkeiten zu beteiligen.

Die Umweltministerkonferenz besitzt keine Zuständigkeit für Trinkwasseruntersuchungen. Deshalb geht die Bitte an die GMK, diesen Eintragspfad zu bearbeiten.

Das vorgelegte Untersuchungsprogramm weist Defizite auf hinsichtlich der Auswahl an Parametern und Probenahmestellen im Bereich der Tierhaltung. Grund dafür sind maßgeblich die Kenntnislücken im Verbrauch an Wirkstoffen in diesen Anwendungsfeldern. Verbrauchsdaten sind weiterhin eine wesentliche Voraussetzung für eine angemessene Interpretation der im Rahmen des Untersuchungsprogramms anfallenden Messergebnisse. Die Zulassungsstellen beim BMG bzw. BML besitzen derzeit keine gesetzlichen Möglichkeiten, diese Zahlen bei den Herstellern oder Inverkehrbringern zu erheben. Es geht deshalb die Bitte an den BMU das UBA zu beauftragen, aus zugänglichen Quellen - soweit möglich - die Wirkstoffverbräuche im Bereich der Tierhaltung zu ermitteln (z.B. im Rahmen eines Forschungsauftrags).