

Arzneimittel in der Umwelt

Hrsg.: Matthias Dürr¹ und Henner Hollert²

¹ Institut für Hygiene, Universität Halle-Wittenberg, J.-A.-Segner-Str. 12, D-06108 Halle (Saale) (matthias.duerr@medizin.uni-halle.de)

² Institut für Zoologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 230, D-69120 Heidelberg (Hollert@uni-heidelberg.de)

Humanpharmakawirkstoffe in der Umwelt: Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme*

Ulrike Schulte-Oehlmann^{1**}, Jörg Oehlmann¹ und Wilhelm Püttmann²

¹ Johann Wolfgang Goethe-Universität, Institut für Ökologie, Evolution und Diversität, Abteilung Aquatische Ökotoxikologie, Siesmayerstrasse 70, D-60323 Frankfurt am Main

² Johann Wolfgang Goethe Universität, Institut für Atmosphäre und Umwelt, Abteilung Umwelanalytik, Georg-Voigt-Str. 14, D-60054 Frankfurt am Main

** Korrespondenzautorin (schulte-oehlmann@bio.uni-frankfurt.de)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1065/uwsf2007.07.202>

Bitte zitieren Sie diesen Beitrag wie folgt: Schulte-Oehlmann U, Oehlmann J, Püttmann W (2007): Humanpharmakawirkstoffe in der Umwelt: Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 168–179

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Präsenz einer großen Bandbreite von Pharmakawirkstoffen in unterschiedlichen aquatischen Lebensräumen (Oberflächen- und Grundwasser) und Bereichen (Kläranlagenzu- und -abläufe) wurde sowohl für Deutschland als auch weltweit beschrieben und schließt das Auftreten von Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser ein. Vor dem Hintergrund der Vielzahl an weltweit vertriebenen Humanpharmaka wurde durch unterschiedliche Autoren (Sattelberger 1999, Hanisch et al. 2004, Castiglioni et al. 2006, IWW 2006, Stockholm County Council 2006) der Versuch unternommen, 'Priorisierungslisten' für Arzneimittelwirkstoffe mit potentieller Umweltrelevanz zu erstellen. Die folgenden Wirkstoffe sind in jeder der Listen erwähnt: Ciprofloxazin, Clarythromycin (Antibiotika), Carbamazepin (Antiepileptikum), Bezafibrat (Lipidsenker), Clofibrinsäure (Lipidsenker-Metabolit), Ethinylöstradiol (Sexualsteroid) und Cylophosfamid (Zytostatikum). Die Wirkstoffe Erythromycin und Sulfamethoxazol (Antibiotika), Ibuprofen, Indometacin, Propyphenazon (Analgetika), Atenolol (β-Blocker) und Ifosfamid (Zytostatikum) finden sich übereinstimmend in drei von vier Prioritätslisten.

Ergebnisse. Die Wirkstoffe gelangen vorwiegend über behandelte Abwässer aus kommunalen Kläranlagen (einschließlich Krankenhaus- und Haushaltsabwässer), unbehandelte Einleitungen (z.B. sekundär durch Übertritte in Grund- und Oberflächenwasser über die Klärschlammverwertung in der Landwirtschaft und über Sickerwässer nicht adäquat gesicherter Deponien) sowie Leckagen im kommunalen Kanalsystem in das aquatische Milieu.

Diskussion. Maßnahmen zur Minimierung des Eintrages von Arzneimittelwirkstoffen in die Umwelt sollten mit erster Priorität an der Quelle der Kontamination ansetzen, um arzneimittelhaltige Stoffströme schon am Ort ihrer Entstehung frühzeitig abzufangen. Auf diesem Wege können die Einträge in Grund-, Quell-, und Oberflächenwasser und damit verbundene Kontaminationen des Rohwassers für die Trinkwassergewinnung verringert werden. Vor dem Hintergrund der aktuellen Gewässerbelastung erfordert die Eliminierung von Pharmakarückständen im Abwasser und bei der Trinkwasseraufbereitung jedoch den Einsatz von 'End-of-pipe'-Techniken.

Schlussfolgerungen. Nachhaltigkeitskriterien (z.B. Reinhaltung des Trinkwassers, Schutz von Biotopen und Biozöosen, Abfallverwertung und Recycling, Ressourcenschonung) und das Wirtschaftlichkeitsgebot moderner Abwasserbeseitigungskonzepte erfordern eine sinnvolle Auswahl und Kombination technischer Maßnahmen. Diese können Komponenten einer zentralen sowie dezentralen Abwasser- und Trinkwasseraufbereitung beinhalten.

Da es jedoch unrealistisch ist, selbst mit einem gut gewählten Maßnahmenkatalog technischer Möglichkeiten alle bisher in der Umwelt nachgewiesenen Humanpharmakawirkstoffe gleichermaßen zu erfassen und zu entfernen, scheint bei den zentralen Verfahren zur Aufbereitung von Ab- und Trinkwasser eine Fokussierung auf die Eliminierung ausgewählter Substanz(gruppen), z.B. zunächst anhand der vorgestellten Priorisierungslisten, empfehlenswert.

Empfehlungen und Ausblick. Die Problematik einer Kontamination des aquatischen Milieus mit Arzneimittelwirkstoffen lässt sich jedoch nicht allein durch technische Maßnahmen lösen. Das vom BMBF im Rahmen des Förderschwerpunkts 'Sozial-ökologische Forschung' geförderte Projekt *start* (Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser; www.start-project.de) versucht in einem transdisziplinären Forschungsansatz über die Synthese von technik-, verhaltens- und wirkstofforientierten Handlungsstrategien, Möglichkeiten für eine umfassendere, nachhaltige Problemlösung aufzuzeigen.

Schlagwörter: Abwasser; Arzneimittelwirkstoffe; Grundwasser; Oberflächenwasser; Pharmaka-Emissionen; Trinkwasser

Abstract

Pharmaceutical agents in the environment, their entries, occurrence, and an inventory of them

Background. The presence of a large spectrum of pharmaceutical agents has been reported for aquatic environments (surface – and groundwater) and other aquatic media (influent and effluent of sewage treatment plants) in Germany and beyond, including their occurrence in drinking water. Considering the large number of pharmaceuticals produced for human use and released into the environment, various authors (Sattelberger 1999, Hanisch et al. 2004, Castiglioni et al. 2006, IWW 2006, Stockholm County Council 2006) tried to compile 'priority lists' focusing on those substances with environmental relevance. The following agents are included in all lists: ciprofloxacin, clarythromycine (antibiotics), carbamazepine (anti-epileptic agent), bezafibrate (lipid reducer), clofibric acid (lipid reducer metabolite), ethinylestradiol (sex hormone) and cylophosfamide (cytostatic agent). The agents erythromycine and sulfamethoxazole (antibiotics), ibuprofen, indometacine, propyphenazone (analgesics), atenolol (beta-blocker) and ifosfamide (cytostatic agent) can be found in three of four priority lists.

Results. Pharmaceuticals mainly enter the aquatic environment via effluent water, coming from wastewater treatment plants (including hospital and household sewerage), untreated discharges (e.g. secondary transfer of active agents into ground- and surface waters via sewage sludge application in agriculture and via landfill leachate) and leakages in the municipal sewer network.

* ESS-Submission Editor: Prof. Dr. Henner Hollert (Hollert@uni-heidelberg.de)

Discussion. Potential activities towards a reduced release of pharmaceuticals into the environment should consider primarily the origin of the exposure to allow a separation of drug containing flows already at the source. Following the latter it would be possible to minimize the contamination of spring-, ground- and surface waters which serve as raw water resources for drinking water supply.

However, considering the actual water pollution with pharmaceuticals and other substances, 'end-of pipe' techniques in the sewage and drinking water treatment are absolutely essential.

Conclusions. Sustainability criteria (e.g. protection of drinking water resources, habitats and biocoenoses, recycling and economizing use of resources) and economic aspects of modern sewage disposal concepts require a useful choice and combination of technical measures as components of centralized and decentralized sewage and drinking water treatment methods. It is though not realistic to cover and eliminate all pharmaceutical agents of environmental relevance equally effective even if a catalogue of potential technical treatment methods is elaborated thoroughly. Therefore, a concentration of efforts on selected drug agents, at least following initially some of the priority lists, is recommended.

Recommendations and Perspectives. The contamination of the water cycle with pharmaceuticals is nevertheless not exclusively to be solved via the application of technical methods. The BMBF (Federal Ministry for Education and Research) funded project *start* (Management Strategies for Pharmaceuticals in Drinking Water, www.start-project.de) therefore tries by implementation of a transdisciplinary approach to integrate technical-, behavioral-, and agent-orientated management strategies towards a more comprehensive and sustainable problem solution.

Keywords: Drinking water; groundwater; pharmaceutical emission; pharmaceuticals; surface water; wastewater

1 Hintergrund und Ziele der Studie

Die 'Rote Liste'® (2003) weist für Deutschland 9.449 Präparat-einträge auf, die ca. 2.900 Arzneimittelwirkstoffe in 88 Indika-tions-/Wirkstoffgruppen von 526 pharmazeutischen Unterneh-men umfassen. Dies entspricht einer jährlichen Verabrei-chungsmenge von ca. 30.000 t an Humanarzneimitteln in der Bundesrepublik (Rönnefahrt et al. 2002). Arzneimittelhersteller sind nicht gesetzlich verpflichtet, Produktionsmengen von Phar-maka öffentlich darzulegen. Derzeit gibt es in Deutschland keine zentrale und öffentlich zugängliche Datenerhebung zu Verbrauchs- und Verkaufsmengen von Humanarzneimitteln. Für die Jahre 1996-2001 erwarb das Umweltbundesamt vom Institut für Me-dizinische Statistik (IMS Health AG, Frankfurt am Main) die Datenbankeinträge 'Index of Drug Chemicals Germany' und 'Chemical Country Profile Germany', in denen diese Informa-tionen zusammengestellt und vom UBA ausgewertet wurden (Um-weltbundesamt 2003). Demnach wurden in diesen Jahren 328 Wirkstoffe mit mehr als 5 t/a (Tonnen pro Jahr) vermarktet. Nach Ausschluss von Naturstoffen, Enzymen und endogenen Protei-nen verblieben 111 Pharmakawirkstoffe mit Verkaufsmengen von mehr als 5 t/a, die eine potentielle Umweltrelevanz besaßen (eine Gesamtübersicht wurde vom Bund/Länderausschuss für Chemi-kaliensicherheit (BLAC) 2003 zusammengestellt). Angesichts die-ser Verkaufsmengen erstaunt es nicht, dass laut BLAC (2003) in Oberflächengewässern Wirkstoff-Konzentrationen mit Median-werten > 0,5 µg/L und in gewässernahen Grundwässern ober-halb 0,1 µg/L (90-Perzentile bzw. Maximalwerte) auftreten, wel-che nach dem Leitfaden zur Umweltbewertung von Human-arzneimitteln durch die Arbeitsgruppe 'Arzneimittelsicherheit' der EMEA einen konzentrationsbezogenen Schwellenwert von 10 ng/L übersteigen und damit potentiell ein Risiko für die Umwelt darstellen (Apel und Koschorreck 2005, EMEA/CHMP 2006). Zu den im Jahr 1999 verkaufstärksten Arzneimittel-

wirkstoffen gehörten laut BLAC (2003) Acetylsalicylsäure (An-algetikum, 902 t), Paracetamol (Analgetikum, 654 t), Povidone Jod (Antiseptikum, 508 t), Metformin (Antidiabeticum, 368 t), Ibuprofen (Analgetikum, Antirheumatikum, 259 t), Metamizol-Natrium (Analgetikum, 163 t), Theophyllin (Broncholytikum, Kardiakum, Diuretikum, 146 t), Piracetam (Antidementivum, Vasotherapeutikum, 134 t), Allopurinol (Gichttherapeutikum, 131 t), Amoxicillin (Antibiotikum, 107 t) und Pentoxifyllin (Hämorrhheologikum, Vasotherapeutikum, 92 t).

Verbrauchsmengen von Humanarzneimitteln werden über das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen zusammen-gestellt und als 'Arzneiverordnungsreport' (z.B. Schwabe & Paffrath 2004) jährlich veröffentlicht. Da sich die Verbrauchs-mengen jedoch nur auf Verordnungen beziehen, die über die gesetzlichen Krankenkassen registriert und abgerechnet werden, schließen sie die Verbrauchsmengen von Krankenhäusern, Pri-vatpatienten und Arzneimittelerwerb im Rahmen der Selbst-medikation ('over the counter') nicht mit ein und beziehen sich nur auf einen Teil der tatsächlichen Verkaufsmengen von Hu-manpharmaka.

Bislang sind über chemisch-analytische Methoden allein in Deutschland ca. 120 Arzneimittelwirkstoffe und Diagnostika in der Umwelt nachgewiesen worden, wobei diese nahezu ausschließ-lich Wirkstoffe aus 'alten' Arzneimitteln umfassen, welche bereits vor der Implementierung von Vorschriften zur Umweltbewertung im Verkehr waren (Rönnefahrt 2005). Diese Alt-Arzneimittel zählen nach gültigen EU-Richtlinien (91/689/EWG, 94/904/EWG) nicht zu den gefährlichen Abfällen und können nach europäi-schem Recht in den Hausmüll entsorgt werden (Ternes 2000).

Ziel dieser Studie ist es, Informationen zu Bewertungs- und Priorisierungskonzepten für Humanarzneimittelwirkstoffe mit potentieller Umweltrelevanz zusammenzustellen, Angaben zu den quantitativen Einträgen einzelner Wirkstoffe in das aquatische Milieu zu bündeln und relevante Eintragspfade aufzuzeigen.

2 Ergebnisse der Studie

2.1 Priorisierung – Umweltrelevante Arzneimittel

Vor dem Hintergrund der Vielzahl an weltweit vertriebenen Hu-manpharmaka wurde durch unterschiedliche Autoren der Ver-such unternommen, 'Priorisierungslisten' für Arzneimittelwirk-stoffe mit potentieller Umweltrelevanz zu erstellen. Kriterien, die zur Fokussierung auf eine Substanzauswahl beitragen können, wären z.B. die oben genannten Verkaufs- und Verbrauchsmengen, der Anwendungs-/Einsatzbereich, die Häufigkeit, mit der Sub-stanzen im Trinkwasser (nicht im Abwasser) nachgewiesen wer-den können, sowie physikalisch-chemische (hinsichtlich Persis-tenz und Lipophilie) und (öko-)toxikologische Kenndaten.

2.1.1 Prioritätsliste Österreich

Aufgrund ihrer hohen biologischen Aktivität und der Möglich-keit, dass Arzneimittelwirkstoffe und ihre Abbauprodukte bereits im niedrigen Konzentrationsbereich (NOEC, LOEC, EC_x < 1 µg/L oder im niedrigen µg/kg-Bereich) Effekte auf aquatische Lebewe-sen haben können (vgl. z.B. Schwaiger et al. 2004, Triebskorn et al. 2004, Oetken et al. 2005, Nentwig 2007), erstellte das öster-reichische Umweltbundesamt bereits 1999 eine Liste prioritärer Substanzen (Tab. 1, Sattelberger 1999). Die Zusammensetzung der Liste erfolgte unter anderem nach Kriterien wie Verbrauchs-mengen von Humanpharmaka (beruhend auf Verkaufsdaten des Großhandels an die (Haus-)Apotheken, Einkaufsdaten von Apo-thenen beim Hersteller sowie Einkaufsdaten von Kliniken), Um-welteigenschaften und biologischer Wirkung (endokrine, neuro-,

Tab. 1: Liste prioritärer Arzneimittelwirkstoffe des österreichischen Umweltbundesamts aus Sattelberger (1999)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe
Antibiotika	Chinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin), Lincosamide (z.B. Clindamycin), Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin), Nitroimidazole (z.B. Metronidazol), Sulfonamide (z.B. Sulfamethoxazol), Tetracycline (z.B. Doxycyclin), Fosfomycin, Trimethoprim
Analgetika/Antiphlogistika	Dexibuprofen, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Mefenaminsäure, Metamizol, Naproxen, Paracetamol, Phenazon, Phenylbutazon, Propyphenazon
Antidiabetika	Metformin
Antiepileptika	Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Primidon, Valproinsäure, Vigabatrin
Antihypertonika	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Verapamil
Antitussiva	Codein, Dihydrocodein
Diuretika	Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton
β-Blocker	Atenolol, Celiprolol, Esmolol, Metoprolol, Sotalol
Kalziumantagonisten	Diltiazem, Nifedipin, Verapamil
Lipidsenker	Bezafibrat, Etofyllinclofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil
Lipidsenker-Metaboliten	Clofibrin-, Fenofibrinsäure
Nootropika	Piracetam
Psychopharmaka	Amitriptylin, Diazepam, Meprobamat, Prothipendyl
Psychotonika	Coffein
Spasmolytika/Vasodilatoren	Aminophyllin, Pentofyllin, Theophyllin
Röntgenkontrastmittel	Amidotrizoesäure, Iodixanol, Iohexol, Iopamidol, Iomeprol, Iopentol, Iopromid, Ioversol
Sexualhormone und Analoga	Danazol, Dydrogesteron, Ethinylöstradiol, Medrogeston, Mestrolon, Norethisteron, Prasteronenantat
Urikostatika	Allopurinol
Zytostatika	Cyclophosphamid, Fluorouracil, Gemcitabin, Estramustin, Hydroxycarbamid, Ifosfamid
Zytostatische Hormone	Aminoglutethimid, Cyproteron, Flutamid, Medroxyprogesteron, Tamoxifen

reproduktions-, cyto-, und genotoxische Wirkungen) und unter Einbeziehung von Literaturdaten zur Exposition (aus Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern) und Ökotoxikologie. Das Ziel der Studie lag vornehmlich darin, den zu dem Zeitpunkt vorhandenen Wissensstand zu skizzieren.

2.1.2 Prioritätsliste Italien

Zu einer vorläufigen Auswahl von Humanpharmakawirkstoffen mit hoher Bedeutung für die Umwelt in Italien gelangten auch Castiglioni et al. (2006). Im Rahmen eines nationalen Projektes zur Bewertung der Abbaueffizienz von Humanarzneimitteln in italienischen Kläranlagen stellten die Autoren eine Liste (Tab. 2) mit 26 Arzneimittelwirkstoffen, von denen die mit den höchsten vorhergesagten Umweltkonzentrationen (PEC) für weitere chemische Analysen berücksichtigt wurden, vor. Auch die Liste von Castiglioni et al. (2006) basiert auf den für das Land geschätzten Verkaufsmengen sowie den vorausgerechneten Umweltkonzentrationen für die einzelnen Substanzen. Um die Einträge für die Einzelsubstanzen zu ermitteln, wurden die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen in den Kläranlagenzu- und -abläufen mit den Durchflussraten der untersuchten Anlagen multipliziert und auf die entsprechenden Einwohnergleichwerte für die Anlagen umgerechnet.

Tab. 2: Liste prioritärer Arzneimittelwirkstoffe für Italien (nach Castiglioni et al. 2006)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe
Antibiotika	Ciprofloxacin, Lincomycin, Spiramycin, Clarithromycin, Erythromycin, Ofloxacin, Amoxicillin, Sulfamethoxazol
Analgetika/Antiphlogistika	Ibuprofen
Antiepileptika	Carbamazepin
Diuretika	Furosemid, Hydrochlorothiazid
β-Blocker	Atenolol, Enalapril
Lipidsenker	Bezafibrat
Lipidsenker-Metaboliten	Clofibrinsäure, Dimethyl-Diazepam
Psychopharmaka	Diazepam
Spasmolytika/Vasodilatoren	Salbutamol
Sexualhormone und Analoga	Ethinylöstradiol, 17β-Östradiol, Östron
H ₂ -Blocker (Gastrointestinaltherapeutika)	Omeprazol, Ranitidin
Zytostatika	Cyclophosphamid, Methotrexate

2.1.3 Prioritätsliste Brandenburg

Hanisch et al. (2004) entwickelten auf Basis ihrer Analysen für das Land Brandenburg einen umfassenden Bewertungsansatz zum Gefährdungspotential von 60 Arzneimittelwirkstoffen/Wirkstoffen in Desinfektionsmitteln im aquatischen Milieu mit dem Ziel, prioritäre Wirkstoffe für zukünftige Monitoringprogramme zu bestimmen. Zu den Kriterien, die im Rahmen dieses Konzeptes zur Bewertung herangezogen wurden, gehörten u.a. landesspezifische Verbrauchsmengen (> 250 kg), berechnete (z.T. analytisch gemessene) Wirkstoffkonzentration in Brandenburger Oberflächengewässern (PEC-Brandenburg), Konzentration, bei der keine Wirkung in der Umwelt vorhergesagt wird (PNEC), PEC:PNEC-Verhältnis, chemisch-physikalische Stoffdaten (log K_{ow}), Biokonzentrationsfaktoren, Persistenz (Halbwertszeit nach POP-Konvention), Eliminationsraten in Kläranlagen sowie Hinweise auf eine endokrine Wirkung oder einen CMR-Stoff (Substanzen mit karzinogenem, mutagenem und fortpflanzungsgefährdendem Potential). Vor allem auf Grundlage der Evaluierung ökotoxikologischer Wirkdaten konnten die Autoren für die Wirkstoffe Ciprofloxacin, Clarithromycin, Carbamazepin, Ethinylöstradiol, Metformin und Clofibrinsäure ein Gefährdungspotential für die Umwelt ableiten (PEC:PNEC ≥ 1 ; Tab. 3). Zu dieser Studie ist jedoch kritisch anzumerken, dass die Autoren Sicherheitsfaktoren für die Ableitung der PNEC aus toxikologischen Wirkdaten (LC₅₀ oder NOEC) nicht gemäß den Vorgaben des Technical Guidance

Tab. 3: Umweltrelevante Humanarzneimittelwirkstoffe basierend auf PEC:PNEC-Konzept (*) und Wirkstoffdaten ermittelt für Oberflächengewässer in Brandenburg (nach Hanisch et al. 2004)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe
Antibiotika	Ciprofloxacin*, Clarithromycin*
Analgetika/Antiphlogistika	Indometacin, Naproxen, Propyphenazon
Anästhetikum	Lidocain, Prilocain
Antidiabetikum	Metformin*
Antiepileptika	Carbamazepin*, Primidon
Kalziumantagonist	Verapamil
Lipidsenker	Bezafibrat
Lipidsenker-Metaboliten	Clofibrinsäure*, Fenofibrinsäure
Röntgenkontrastmittel	Amidotrizoat, Iodixanol
Spasmolytika/Vasodilatoren	Naftidrofurylhydrogenoxalat, Pentaerythryltetranitrat
Sexualhormone und Analoga	Ethinylöstradiol*, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron
Zytostatika	Cyclophosphamid, Ifosfamid, Fluorouracil

Document der EU wählen. Zu den Wirkstoffen, für die eine Umweltrelevanz (aufgrund anderer Daten als der PEC/PNEC-Verhältnisse) als wahrscheinlich erachtet wird, gehören: Indometacin, Naproxen, Propyphenazon, Lidocain, Prilocain, Primidon, Verapamil, Bezafibrat, Fenofibrinsäure, Amidotrizoat, Iodixanol, Naftidrofurylhydrogenoxalat, Pentaerythryl-tetranitrat, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Fluorouracil (vgl. Tab. 3).

2.1.4 Prioritätsliste IWW (Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasserforschung)

Ein detaillierter Vorschlag im Hinblick auf eine Priorisierung von Arzneimittelwirkstoffen mit möglicher Umweltrelevanz wurde unlängst vom Rheinisch-Westfälischen Institut für Wasserforschung GmbH (IWW 2006) in einer Literaturstudie zusammengestellt. Für seine Analysen mit dem Ziel, das Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt zu erfassen und zu bewerten, erstellte das IWW ein umfangreiches Bewertungsprofil, das sowohl die Verkaufsmengen (basierend auf die durch das UBA veröffentlichten Mengendaten der IMS Health AG), Umweltkonzentrationen und Gehalte in Umweltmedien in Deutschland laut Literaturangaben, Umweltwirkungen (PEC/PNEC-Quotient bereits erhobener Daten) und -verhalten (Persistenz) für einzelne Wirkstoffe umfasste. Nach Evaluation der Daten stellte das IWW eine Liste zusammen (Tab. 4), die 29 Humanarzneimittelwirkstoffe identifizierte, die zugleich mehr als eines der relevanten Bewertungskriterien für eine Umweltrelevanz erfüllten.

Bei einem Vergleich der zuvor genannten Prioritätslisten (Tabellen 1–4) läßt sich feststellen, dass folgende Wirkstoffe in jeder Liste geführt werden: **Ciprofloxazin**, **Clarithromycin** (Antibiotika), **Carbamazepin** (Antiepileptikum), **Bezafibrat** (Lipidsenker), **Clofibrinsäure** (Lipidsenker-Metabolit), **Ethinylöstradiol** (Sexualsteroid) und **Cylophosphamid** (Zytostatikum). Die Wirkstoffe **Erythromycin** und **Sulfamethoxazol** (Antibiotika), **Ibuprofen**, **Indometacin**, **Propyphenazon** (Analgetika), **Atenolol** (β -Blocker) und **Ifosfamid** (Zytostatikum) finden sich übereinstimmend in drei der vier Listen.

2.1.5 Schwedisches Modell (Stockholm County Council)

Das Modell des schwedischen Stockholm County Council stellt einen weiteren Klassifizierungsvorschlag dar, der auf dem Prinzip einer 'Gefährdungskategorisierung' nach PBT- (Persistenz, Bioakkumulation, Toxizität) Kriterien von Arzneimittelwirkstoffen beruht. Hierbei werden therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe im Hinblick auf ihre Umweltgefährdung kategorisiert (insgesamt 192 verschiedene Substanzen) und verschiedenen Indikationsgruppen zugeordnet. Medizinern soll auf diese

Tab. 4: IWW-Liste umweltrelevanter Humanarzneimittelwirkstoffe (nach IWW 2006)

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe
Antibiotika	Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim
Analgetika/Antiphlogistika	Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Phenazon, Propyphenazon, Indometacin
Antiepileptika	Carbamazepin
β -Blocker	Atenolol, Metoprolol, Sotalol
Lipidsenker	Bezafibrat, Fenofibrat
Lipidsenker-Metaboliten	Clofibrinsäure,
Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat, Iopamidol, Iomeprol, Iopromid
Spasmolytika/Vasodilatoren	Theophyllin
Sexualhormone und Analoga	Ethinylöstradiol, 17 β -Östradiol
H ₂ -Blocker (Gastrointestinaltherapeutika)	Ranitidin
Zytostatika	Cyclophosphamid, Ifosfamid

Weise ermöglicht werden, bei einer Medikation denjenigen Wirkstoff mit der geringsten Umweltgefährdung bei vergleichbarer Wirkung zu verordnen (Stockholm County Council 2006).

2.2 Einträge von Humanpharmaka in den aquatischen Lebensraum, Konzentrationen in Kläranlagenzu- und -abläufen, Oberflächen- und Grundwasser)

In einer bundesweiten Studie im Auftrag des Bund/Länderausschusses für Chemikaliensicherheit (2003) wurden in den Jahren 2000/2001 an 250 Messstellen 700 Proben in Klärwerkszu- und -abläufen, klärwerksbeeinflussten und repräsentativen Fließgewässern (mit durchschnittlichen kommunalen Abwasseranteilen), Uferfiltraten, exponierten und repräsentativen Grundwässern (ohne bekannte Exposition) sowie Deponiesickerwässern auf bis zu 39 Humanpharmakawirkstoffe untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass in Abwasser- und Umweltproben bei regelmäßigen Untersuchungen ähnliche Verbindungsspektren auftraten. Entsprechend der Höhe der gemessenen Konzentrationen hierarchisiert (Tab. 5) wurden vor allem folgende Substanzen identifiziert: **Amidotrizoesäure**, **Iomeprol**, **Iopromid** (Röntgenkontrastmittel), **Diclofenac** (Antiphlogistikum), **Carbamazepin** (Antiepileptikum), **Bezafibrat**, **Clofibrinsäure** (Lipidsenker), **Metoprolol**, **Sotalol** (β -Blocker), **Phenazon** & Derivate (Analgetikum), **Sulfamethoxazol** (Chemotherapeutikum/Antibiotikum) und **Erythromycin** (Antibiotikum). Obwohl die Verbrauchsmengen von Clofibraten (Metabolit = Clofibrinsäure) in Deutschland in den vergangenen Jahren kontinuierlich abnahmen (Ersatz durch Statine), gehörten Clofibrat (1996 =

Tab. 5: Verkaufs- und Verbrauchsmengen ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe in Deutschland (* Daten nach BLAC 2003, ** Daten nach Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft 2004). † = Humanarzneimittelwirkstoff, ‡ = Tierarzneimittelwirkstoff, (-) = keine Daten genannt

Wirkstoff	CAS	† / ‡	Verkaufsmenge 1999* in kg	Verbrauchsmenge 2000** in kg
Amidotrizoesäure	117-96-4	†	54285	–
Bezafibrat	41859-67-0	†	36.586	–
Carbamazepin	298-46-4	†	86.922	87.600
Clofibrat	882-09-7	†	–	2,3
Diclofenac	15307-86-5	†	81.787	85.800
Erythromycin	114-07-8	† / ‡	24.057	13.700
Iomeprol	78649-41-9	†	33.123	–
Iopromid	73334-07-3	†	64.934	–
Metoprolol	37350-58-6	†	67.662	93.000
Phenazon	60-80-0	† / ‡	29.632	24.850
Sotalol	3930-20-9	†	27.139	26.600
Sulfamethoxazol	723-46-6	† / ‡	58.407	53.600

1685 kg; 2001 = 2,3 kg), **Etofibrat** (1996 = 4353 kg; 2001 = 2161 kg) und **Etofyllinclofibrat** (1996 = 4869 kg; 2001 = 1626 kg) in ihrer Gesamtheit ebenfalls zu den Arzneimittelwirkstoffen mit den höchsten Verbrauchsmengen (5–10 t/a). Auch den anderen in Tabelle 5 aufgeführten Wirkstoffen können derart hohe Verbrauchsmengen zugeordnet werden. Es finden sich jedoch auch Wirkstoffe, die in noch größerem Umfang verkauft werden (vgl. Angaben in Kap. 1), aber nicht – oder nur in geringen Konzentrationen – im Rahmen der analytischen Messungen der BLAC-Studie im aquatischen Milieu nachweisbar waren. Ferner zeigt sich am Beispiel von Ethinylöstradiol (Verbrauchsmenge 50 kg/a), dass Verkaufs- und Verbrauchsdaten nicht isoliert betrachtet werden sollten, da auch Arzneimittel mit erheblich niedrigeren Verbrauchsmengen eine Umweltrelevanz besitzen (Ternes et al. 1999, Wenzel et al. 1999, Adler et al. 2001).

Arzneimittelwirkstoffe in Oberflächengewässern sind häufig mit Summengehalten größer als 1 µg/L vertreten und lassen sich oftmals auch in oberflächen- sowie abwasserbeeinflussten Grundwässern nachweisen (BLAC 2003). Für Amidotrizoesäure, Bezafibrat, Carbamazepin, Diclofenac, Sotalol, Iopamidol und Iopromid wurden dabei Medianwerte deutlich oberhalb von 1 µg/L in Kläranlagenzu- und -abläufen gemessen, wobei im Zuge des Klärprozesses kein wesentlicher Abbau oder Rückhalt über Adsorption für diese Wirkstoffe stattfand (Ausnahme Iopromid). In Oberflächengewässern mit hohem kommunalem Abwasseranteil (Zuordnung erfolgte durch teilnehmende Länder der BLAC-Studie) konnten Amidotrizoesäure, Indometacin (nicht-steroidales Antirheumatikum) sowie Iopamidol in Konzentrationsbereichen größer als 0,5 µg/L (Medianwerte) nachgewiesen werden (BLAC 2003).

Einige der in der BLAC-Studie analysierten Wirkstoffe wurden schon zuvor von Ternes (1998) und in dem Übersichtsartikel von Daughton und Ternes (1999) für deutsche Fließgewässer und Abwasserproben quantifiziert. Die Autoren wiesen (neben anderen) Bezafibrat, Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Iopromid, Metoprolol und Phenazon in Kläranlagenausläufen und Oberflächengewässern nach (Tab. 6).

Stumpf et al. (1996, 1998) konnten Analgetika und ihre Metabolite sowie Anti-Rheumatika (Ibuprofen, Diclofenac, Acetylsalicylsäure, Indometacin, Ketoprofen, Fenoprofen) in deutschen Kläranlagenabläufen mit Medianwerten von 0,13 bis 0,75 µg/L nachweisen. Diese Untersuchungen wurden durch weitere Analysen von Ternes (1998) bestätigt, der die Antiphlogistika Ibuprofen (Median 0,37 µg/L), Ketoprofen (Median 0,20 µg/L), Diclofenac (Median 0,81), Indometacin (Median 0,27 µg/L), Naproxen (Median 0,30 µg/L) und Phenazon (Median 0,16 µg/L) mit Maximalkonzentrationen von bis zu 2,1 µg/L im Abfluss von Kläranlagen messen konnte.

Tab. 6: Arzneimittelwirkstoffkonzentrationen in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern aus Deutschland (nach Ternes 1998 und Daughton und Ternes 1999)

Wirkstoff	Gemessene Maximalkonzentrationen in Kläranlagenabläufen in µg/L	Gemessene Maximalkonzentrationen in Oberflächengewässern in µg/L
Bezafibrat	4,6 (Median 2,2)	3,1 (Median 0,35)
Carbamazepin	6,3 (Median 2,1)	1,1 (Median 0,25)
Clofibrinsäure	1,6 (Median 0,36)	0,55 (Median 0,07)
Diclofenac	2,1 (Median 0,81)	1,2 (Median 0,15)
Iopromid	11,0	keine Angaben
Metoprolol	2,2 (Median 0,73)	2,2 (Median 0,45)
Phenazon	0,41 (Median 0,16)	0,95 (Median 0,02)

Diverse deutsche Fließgewässer (z.B. Rhein, Main, Elbe) wurden von Sacher et al. (1998) auf Rückstände von Arzneimittelwirkstoffen untersucht, wobei die Analgetika Ibuprofen, Diclofenac und Phenazon beständig in den Fließgewässern nachgewiesen werden konnten. Im Rahmen eines umfangreichen Messprogramms im Jahr 1998 detektierten Wiegel et al. (2004) im Oberflächenwasser der Elbe und ihren Zuflüssen vor allem Diclofenac, Ibuprofen und Carbamazepin in Konzentrationsbereichen von 20 bis 140 ng/L.

Die ARGE ELBE (2003) fasst in ihrem Bericht zu Arzneistoffen in der Elbe und Saale die Ergebnisse mehrerer Untersuchungsreihen (Umweltbundesamt, UFZ, ARGE ELBE) zusammen. Für das Jahr 2000 konnten (Gesamtzahl n = 24 wässrige Proben) Positivbefunde für Carbamazepin (58%), Phenazon (92%), Isopropylphenazon (96%), Diclofenac (88%), Fenoprofen (79%), Ibuprofen (67%), Indometacin (42%), Naproxen (58%), Clofibrinsäure (75%), Bezafibrat (50%) und Gemfibrozil (50%) in Proben aus dem Oberflächenwasser der Elbe ermittelt werden.

In Brandenburger Oberflächengewässern konnten Hanisch et al. (2004) Maximalwerte deutlich oberhalb von 0,1 µg/L für Clofibrinsäure (0,18 µg/L), Propyphenazon (0,34 µg/L), Bezafibrat (0,35 µg/L), Diclofenac (0,47 µg/L), Carbamazepin (0,82 µg/L), Phenazon (0,84 µg/L) und Metoprolol (1,8 µg/L) messen.

Ternes (2000) stellte alle in deutschen Fließgewässern nachgewiesenen Arzneimittelrückstände mit Medianwerten über 0,05 µg/L zusammen und schließt, dass folgende Verbindungen als ubiquitär verbreitet eingestuft werden müssen: **Bezafibrat, Gemfibrozil, Clofibrinsäure** (Lipidsenker/Metabolit), **Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen** (Antiphlogistika), **Carbamazepin** (Antiepileptikum), **Dehydrato-Erythromycin** (Antibiotika-Metabolit), **Diatrizoat, Iopamidol, Iopromid** und **Iomeprol** (Röntgenkontrastmittel).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in einer Vielzahl von Publikationen die Präsenz einer großen Bandbreite von Pharmakawirkstoffen in unterschiedlichen aquatischen Lebensräumen (Oberflächen- und Grundwasser) und Bereichen (Kläranlagenzu- und -abläufen) sowohl in Deutschland als auch weltweit beschrieben wird. Dies schließt das Auftreten von Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser ein (Ternes et al. 2002, Webb et al. 2003, Stackelberg et al. 2004, Castiglioni et al. 2006, Schmidt et al. 2006).

Die Tatsache, dass bestimmte Pharmakawirkstoffe im Rahmen von Messprogrammen wiederholt nachgewiesen wurden, bedeutet nicht, dass nicht auch eine Vielzahl weiterer Substanzen, für die es derzeit noch keine adäquaten Nachweismethoden gibt, nicht im Abwasser oder Trinkwasser vorhanden sind, denn nur für wenige der ca. 2.900 auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimittelwirkstoffe existieren entsprechend sensitive und validierte analytische Nachweisverfahren im Ultraspurenbereich. Auch aus diesem Grund fordert der Bundesverband der deutschen Gas- und Wasserwirtschaft in seinem Positionspapier zu Spurenstoffen (BGW 2006), dass für Umwelt- und Gesundheitsbehörden sowie für Wasserver- und Abwasserentsorgungsunternehmen der Zugang zu geeigneten und genormten Analyseverfahren zum Nachweis von Arzneimittelwirkstoffen durch den Hersteller zu gewährleisten ist.

2.3 Arzneimittelwirkstoffe mit Relevanz für die Wasserwirtschaft

In Deutschland werden ca. 72,5% der Bevölkerung über zentrale Wasserversorgungsanlagen, die mehr als 1000 m³ Trinkwasser täglich produzieren, beliefert. Nach Angaben der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder stammte im Jahr 2004 das zur Trinkwassergewinnung aufbereitete Rohwasser zu 65,5% aus Grundwasser, 13,1% aus Oberflächenwasser, 13,3%

Tab. 7: Öffentliche Wassergewinnung im Jahr 2004 in einzelnen Bundesländern (Quelle: Statistische Ämter des Bundes und der Länder)

Bundesland	Grundwasser Anteil in %	Quellwasser Anteil in %	Uferfiltrat & angereichertes Grundwasser Anteil in %	Oberflächenwasser Anteil in %
Baden-Württemberg	52,7	18,2	0,8	28,3
Bayern	73,9	18,0	5,4	2,7
Berlin	100,0	–	–	–
Brandenburg	93,7	–	6,3	–
Bremen	100,0	–	–	–
Hamburg	100,0	–	–	–
Hessen	86,8	10,9	2,2	–
Mecklenburg-Vorpommern	83,4	–	4,0	12,6
Niedersachsen	86,1	2,2	0,5	11,2
Nordrhein-Westfalen	41,5	1,9	40,6	16,1
Rheinland-Pfalz	71,7	13,7	11,3	3,3
Saarland	97,0	3,0	–	–
Sachsen	24,0	5,2	21,7	49,1
Sachsen-Anhalt	74,6	2,3	19,5	3,5
Schleswig-Holstein	99,9	–	–	0,1
Thüringen	48,8	14,1	0,6	36,4

aus Uferfiltrat und 8,1% aus Quellwasser (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2004).

Der BLAC empfiehlt daher, bei der Gewinnung von Trinkwasser aus oberflächenbeeinflussten Grundwässern und Flüssen, die als Kläranlagenvorfluter dienen, den Eintrag von Pharmakawirkstoffen in besonderer Weise zu berücksichtigen (Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit 2003). Wie Tab. 7 verdeutlicht, sind die Menge und Herkunft des prozentualen Anteils an gefördertem Wasser für die Trinkwasseraufbereitung je nach Bundesland verschieden – ein Aspekt, der u.U. auch beim Einsatz technischer Möglichkeiten (z.B. Aktivkohle-Filtration und Ozonierung) zur Minimierung von Humanpharmakawirkstoffen im Trinkwasser zu berücksichtigen wäre. Mit Ausnahme von Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Sachsen und Thüringen dürfte für die meisten anderen Bundesländer vor allem ein Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen über Infiltration in das Grundwasser von Bedeutung sein.

Bereits 1977 wurden von Rurainki et al. der Nachweis der synthetischen Steroidhormone **Ethinylöstradiol** und **Diethylstilbestrol** im Trinkwasser geführt. **Clofibrinsäure** wurde 1994 durch Stan et al. im Berliner Trinkwasser mit bis zu 165 ng/L und durch Stumpf et al. (1996) in 16 von 25 deutschen Trinkwasserproben mit Maximalkonzentrationen von bis zu 70 ng/L (Median 1 ng/L) nachgewiesen. Seit dieser Zeit konnte die Präsenz von Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser durch diverse Studien bestätigt werden (z.B. Heberer et al. 1998, Heberer 2002, Stackelberg et al. 2004).

Ferner wiesen die Untersuchungen durch Stumpf et al. (1996) **Diclofenac** und **Ibuprofen** in Konzentrationsbereichen von 1 bis 6 bzw. 1 bis 3 ng/L nach. In einer Untersuchung von Heberer et al. (1997) wurde Wasser aus 17 deutschen Grundwasserbrunnen, die zur Trinkwassergewinnung dienen, auf Diclofenac (Konzentrationsbereich von unterhalb der Bestimmungsgrenze bis 380 ng/L), Ibuprofen (Konzentrationsbereich von unterhalb der Bestimmungsgrenze bis 200 ng/L), **Phenazon** (<10 bis 1250 ng/L) und **Propyphenazon** (Konzentrationsbereich von unterhalb der Bestimmungsgrenze bis 1465 ng/L) analysiert.

Ternes et al. (1999, 2005) konnten in 5 von 10 Trinkwasserproben die Röntgenkontrastmittel **Diatrizoat** und **Iopamidol** oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/L messen. In 16 von 30 Proben waren der Lipidsenker-Metabolit **Clofibrinsäure**

oberhalb der Bestimmungsgrenze (BG) von 0,001 µg/L (maximal 70 ng/L), in 3 von 30 Proben **Ibuprofen** (BG 0,001 µg/L), in 8 von 30 Proben **Diclofenac** (BG 0,001 µg/L) und in jeweils einer von 30 Proben **Fenofibrinsäure** (BG 0,005 µg/L), **Bezafibrat** (BG 0,025 µg/L), **Phenazon** (BG 0,01 µg/L) und **Carbamazepin** (BG 0,01 µg/L) detektierbar.

Im Zusammenhang mit der Elimination von Arzneimittelrückständen aus dem Trinkwasser beschreiben Schmidt et al. (2006) die Präsenz von Diclofenac, Ibuprofen, **Gemfibrozil**, **Bezafibrat**, **Clofibrinsäure** und **Carbamazepin** im Rahmen der Aufbereitung von Trinkwasserproben in zwei deutschen Wasserwerken. Trotz des Nachweises von z.T. hohen Konzentrationen von Clofibrinsäure, Ibuprofen, Gemfibrozil, Fenoprofen und Diclofenac in Kölner Oberflächen- und Teichwässern, waren acht von Jux et al. (2002) vermessene Trinkwasserproben frei von diesen Wirkstoffen. Ähnliches gilt für die Untersuchungen von Hirsch et al. (1996), die in praktisch allen untersuchten Abwasser- und Fließgewässerproben (n = 25 und n = 24) die β-Blocker **Metoprolol** (Medianwert Abwasser 732 ng/L, Medianwert Fließgewässer 31 ng/L) und **Propranolol** (Medianwert Abwasser 166 ng/L, Medianwert Fließgewässer 7 ng/L) nachweisen konnten, in 16 Trinkwasserproben jedoch keine Rückstände dieser Wirkstoffe fanden.

Schweizer Seewasserwerke haben Zürichseewasser und das von ihnen aufbereitete Trinkwasser auf Rückstände von 83 verschiedenen Arzneimitteln wie Antibiotika, Hormone und Röntgenkontrastmittel untersuchen lassen, wobei sich zeigte, dass geringe Mengen des Antibiotikums **Sulfamethoxazol** sowie vier Röntgenkontrastmittel im Zürichsee vorhanden waren. Die Aufbereitungsanlagen der Wasserwerke entfernten die Substanzen jedoch wirkungsvoll, so dass im Trinkwasser keine Rückstände mehr nachgewiesen werden konnten (Kantonales Labor Zürich 2004).

Bei einer indirekten täglichen Exposition des Menschen gegenüber Arzneimittelwirkstoffen aus dem Trinkwasser wird davon ausgegangen, dass das Risiko für den Menschen eher unerheblich ist, da die Differenz zwischen wirksamer therapeutischer Dosis und toxischer Dosis mit unerwünschten Nebenwirkungen in Deutschland über den Konsum von Trinkwasser bisher nicht überschritten wurde (Webb et al. 2003). Die Berechnungen der Autoren ergeben in der Mehrzahl der Fälle Wirkstoff-

aufnahmen, die um den Faktor 100 bis 100.000 unterhalb einer therapeutischen Dosis liegen. Untersuchungen zu den Effekten einer chronischen Exposition von 'Nicht-Ziel-Personen' mit Pharmakawirkstoffen im Niedrigdosisbereich liegen derzeit jedoch nicht vor. Kümmerer (2004a) sieht besonderen Handlungsbedarf bei CMR-Stoffen mit karzinogenem, mutagenem und fortpflanzungsgefährdendem Potential. Besondere Aufmerksamkeit ist neben den Zytostatika vor allem den Antibiotika (Resistenzbildung), den iodierten Röntgenkontrastmitteln (Beitrag zu erhöhter AOX-Fracht) sowie Schwermetallen in Desinfektions- und Konservierungsmitteln zu widmen (Khachatourians 1998, Gilliver et al. 1999, Chee-Sanford et al. 2001, Kümmerer 2004a).

2.4 Charakterisierung der Eintragspfade von Arzneimittelwirkstoffen in die aquatische Umwelt und quantitative Zuordnung

Arzneimittelwirkstoffe gelangen vorwiegend über die behandelten Abwässer aus kommunalen Kläranlagen oder unbehandelten Einleitungen (z.B. sekundär durch Übertritte in Grund- und Oberflächenwasser über die Klärschlammverwertung in der Landwirtschaft und über Sickerwässer nicht adäquat gesicherter Deponien) in das aquatische Milieu.

2.4.1 Einträge über Klärschlammverwertung

Von den in Deutschland pro Jahr anfallenden 3 Mio. Tonnen Klärschlamm werden 44% in der Landwirtschaft als Düngemittel und ca. 11% im Landschaftsbau verwendet (Rönnfahrt et al. 2002). Auf diese Weise kann primär sowohl eine Kontamination der terrestrischen Umwelt als auch sekundär (über Grundwasserinfiltration) der aquatischen Umwelt mit Arzneimittelwirkstoffen, aber auch anderen Schadstoffen erfolgen, weshalb in der Schweiz das Ausbringen von Klärschlämmen auf landwirtschaftliche Nutzflächen seit dem 01.05.2003 verboten ist.

2.4.2 Einträge über Leckagen im kommunalen Kanalsystem

Nach Erhebungen der Abwassertechnischen Vereinigung ist davon auszugehen, dass in Deutschland 15–25% des städtischen Abwassers über Leckagen im kommunalen Kanalnetz in den Untergrund versickern (ATV 1998) und dort zu einer Kontamination des Grundwassers u.a. mit Arzneimittelrückständen führen können. Hötzl und Eisenwirth (2002) berechneten anhand des Übertritts der Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure und Iotalaminsäure (gemessene Werte in Abwasser- und Grundwasserproben zwischen 66 bis 840 µg/L) aus dem Abwasser der Stadt Rastatt in das Grundwasser, dass sich bei inertem Verhalten beider Wirkstoffe ein Verdünnungsverhältnis mit dem Faktor 8–12 (Grundwasser gegenüber Abwasser) ergab. Daraus schlossen die Autoren, dass an der Messstelle ca. 10% des Grundwassers aus Abwasserversickerungen stammte. In Deutschland versickern nach Eisenwirth (2000) jährlich mehrere 100 Millionen Liter Abwasser aus undichten Abwasserkanälen. Da es zu einer Infiltration von unerwünschten Problemstoffen in das Grundwasser kommen kann, ist durch diese Defekte auch ein Gefährdungspotential für die Trinkwassergewinnung gegeben.

2.4.3 Einträge über kommunales Abwasser

Das kommunale Abwasser setzt sich als Misch- und Schmutzwasser aus häuslichen, industriellen, gewerblichen und sonstigen Einleitungen (z.B. Randgemische aus der Landwirtschaft, Baustellen, Fassaden- und Tunnelreinigung, Deponien, Fischzuchtanlagen sowie unvermischem verschmutztem Niederschlagswasser) sowie Regenwasser zusammen. Nach Berechnungen der Hansestadt Hamburg (2004) kommt der mengen-

mäßig größte Anteil des Schmutzwassers durch Einleitungen aus Haushalten und Kleingewerben zustande (ca. 50%). Regenwasser macht ca. 17%, eintretendes Grundwasser ca. 7–14%, industrielles Schmutzwasser ca. 7–10% und Randgemische ca. 3–7% des Abwasseranteils aus.

Nach Sacher et al. (2002) sowie Zwiener und Frimmel (2004) ist das Auftreten von Arzneimittelwirkstoffen in Grund- und Oberflächengewässern unmittelbar mit der Abwasserbeeinflussung korreliert, so dass Substanzen, die sich in Kläranlagen zu- und -abläufen nachweisen lassen, in aller Regel, wenn auch in geringeren Konzentrationsbereichen, ebenfalls in Grund- und Oberflächengewässern detektierbar sind.

In Baden-Württemberg wurden ca. 180 Proben aus 105 Grundwassermessstellen auf Arzneimittelwirkstoffe untersucht, wobei Wirkstoff-Konzentrationen zwischen 10 ng/L und 1 µg/L in ca. einem Drittel der Proben nachgewiesen werden konnten. Ferner wurde die Fließgewässerbelastung mit Arzneimittelwirkstoffen überprüft. Alle untersuchten Gewässer enthielten eine Vielzahl von Arzneimittelwirkstoffen im Konzentrationsbereich zwischen 10 ng/L und über 1 µg/L, was wiederum sehr gut mit dem Abwasseranteil des jeweiligen Gewässers korrelierte. In den untersuchten Fließgewässern und Grundwässern wurden die folgenden Substanzen am häufigsten nachgewiesen: Metoprolol, Sotalol, Carbamazepin, Diclofenac, Sulfamethoxazol, Dehydrato-Erythromycin, Iopamidol, Iomeprol und Amidotrizoesäure (Sacher et al. 2002).

2.4.4 Einträge über Krankenhausabwässer und anderen medizinischen Einrichtungen

Krankenhausabwässer sowie Abwässer aus anderen medizinischen Einrichtungen und Altenheimen werden entsprechend der Abwasserverordnung der kommunalen Abwasserreinigung zugeführt. Eine rechtliche Verpflichtung zur Vorbehandlung dieser Abwässer gibt es derzeit nicht (Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg 2004). Da der Mensch als Konsument von Humanarzneimitteln als Hauptverursacher der Kontamination des aquatischen Milieus gilt¹, gelten Krankenhäuser in verstärktem Maße als Verursacher von Arzneimittelrückständen, die sich im kommunalen Abwasser nachweisen lassen. Da bestimmte Arzneimittel bevorzugt im Klinikbereich, andere wiederum vor allem von niedergelassenen Ärzten/Ärztinnen verordnet und über Apotheken an Privatpersonen abgegeben werden (Feldmann 2005; vgl. hierzu auch Tab. 8), sollte dies bei der Betrachtung von Abwasserströmen aus medizinischen Einrichtungen berücksichtigt werden. Zu den vorwiegend in Krankenhäusern verwendeten Arzneimitteln gehören vor allem Zytostatika und ausgewählte Antibiotika, aber auch Röntgenkontrastmittel (Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft 2004, Kümmerer 2004b, Feldmann 2005). Chinolone (z.B. Ciprofloxacin, Ofloxazin, Norfloxacin), Sulfonamide (z.B. Sulfamethoxazol, Trimethoprim), Tetracycline (z.B. Doxycyclin), Lincosamide (z. B. Clindamycin) und Makrolide (z.B. Erythromycin) stellen die in Krankenhäusern am häufigsten verwendeten Antibiotika dar (Universitätsklinikum Freiburg 2002, Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft 2004, Kümmerer 2004b, Feldmann 2005). Von den in Deutschland 1998 im Bereich der Humanmedizin verwendeten ca. 412 t Antibiotika wurde ungefähr ein Viertel (105 t) in Krankenhäusern verbraucht (Kümmerer 2000).

¹ Jährlicher Verbrauch an Wirkstoffen von 30.000 t in der Humanmedizin gegenüber 2.500 t in der Veterinärmedizin in Deutschland (LfU Bayern 2005).

Tab. 8: Verkaufsmengen ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe an Krankenhäuser und Apotheken (nach BLAC 2003)

Wirkstoff	Verkaufsmenge 2001 Krankenhaus in kg	Verkaufsmenge 2001 Apotheke in kg	Verkaufsmenge 2001 gesamt in kg
Amidotrizoesäure	59.539,8	1.147,0	60.686,8
Bezafibrat	309,2	33.166,5	33.475,6
Carbamazepin	4.094,3	83.510,6	87.604,9
Clofibrat	0	2,3	2,3
Diclofenac	4.657,4	81.143,3	85.800,7
Erythromycin	1.279,0	17.920,0	19.199,0
lomeprol	83.377,0	0	83.377,0
Iopromid	63.786,5	269,0	64.055,5
Metoprolol	1.873,8	91.100,6	9.2974,4
Phenazon	13,4	24.829,9	24.843,2
Sotalol	458,9	26.190,3	26.649,2
Sulfamethoxazol	6.539,2	47.061,1	53.600,3

Obwohl Krankenhausabwässer gemessen am gesamten Arzneimittelbeitrag über das kommunale Abwasser vergleichsweise geringe Wirkstofffrachten aufweisen (Kümmerer 2006), finden sich hier vor allem mehrfach antibiotikaresistente Keime, da dort verstärkt neuere Präparate zum Einsatz gebracht werden. Gelangen diese nun gemeinsam mit den Bakterien, die sich gerade in der Initialphase einer Resistenzentwicklung befinden, in den kommunalen Abwasserstrom, wird dies die Wirksamkeitsdauer auch neuerer Antibiotika erheblich verringern (Eichler 2006), denn die kommunale Abwasserbehandlung beinhaltet keine Desinfektionsschritte, was bei der Einleitung oder Versickerung der Kläranlagenabläufe in die Gewässer von Relevanz sein könnte. Ferner betrifft eine Resistenzentwicklung nicht nur den Erwerb einer sekundären Antibiotikaresistenz durch Mutation, sondern auch den horizontalen Gentransfer durch Genübertragung mittels Plasmiden, Phagen, Transposonen und über unspezifische Aufnahme freier DNA. In einer von Tomasz (2006) publizierten Arbeit konnte für Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* gezeigt werden, dass 14 von 18 vorhandenen Antibiotikaresistenzen durch horizontalen Gentransfer entstanden waren. Nach Untersuchungen von Giger et al. (2003) lässt sich in Krankenhausabwässern eine höhere Anzahl antibiotikaresistenter Bakterien als in Haushaltsabwässern nachweisen, weshalb für Abwasseremissionen aus Krankenhäusern ein Risiko für Resistenzbildungen gegeben ist, da sich hohe Konzentrationen an Antibiotika darin befinden (Siegrist 2003).

Das Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg (2004) beziffert diese im Mittel auf 0,5 mg/L in unbehandelten Krankenhausabwässern. Hartmann et al. (1998) identifizierten das Fluorchinolon Ciprofloxazin als Ursache erhöhter Mutagenitätswerte, die in einem Krankenhausabwasser in der Schweiz gemessen wurden.

Aufgrund ihrer kanzerogenen, mutagenen und fruchtschädigenden Eigenschaften kommt den Zytostatika trotz vergleichsweise geringer Verwendungsmengen (hauptsächlich im Klinikbereich) von 250–400 kg/a in Deutschland (Kümmerer und Al-Ahmad 1998) aufgrund potentieller Risiken für 'Nicht-Ziel-Personen und -Organismen' ebenfalls eine Bedeutung zu (Kümmerer 2004b). In Deutschland werden jährliche Durchschnittskonzentrationen von Zytostatika im Bereich einiger ng/L im Zulauf von Kläranlagen (gemessene Tageshöchstwerte lagen bei bis zu 4 µg/L) und unterhalb von 1 ng/L in Oberflächengewässern angenommen (Kümmerer 2000). Berechnungen großer Kliniken ergaben, dass im Mittel Zytostatikakonzentrationen von 0,03 mg/L im Abwasser auftreten können (Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg 2004). Im Zu-

und Ablauf einer kommunalen Kläranlage mit Krankenhausabwässern konnten Steger-Hartmann (1995) und Steger-Hartmann et al. (1997) Cyclophosphamid und Ifosfamid mit bis zu 60 ng/L nachweisen (direkt im Klinikabwasser im Konzentrationsbereich von 20 ng/L bis 4,5 µg/L). Experimentelle Untersuchungen ergaben eine geringe biologische Abbaubarkeit für die meisten Wirkstoffe aus dieser Substanzgruppe (z.B. Al-Ahmad und Kümmerer 2001), eine Elimination über Adsorption an aktivierten Klärschlamm wird nur für einige wenige Wirkstoffe (Mitoxantron, Epirubicin) angenommen (Kümmerer 2004b).

Halogenhaltige Röntgenkontrastmittel werden mehrheitlich in Krankenhäusern für bildgebende Verfahren eingesetzt und vom Patienten in kurzer Zeit (weniger als 24 Stunden), primär über den Urin, ausgeschieden, was zu hohen AOX-Konzentrationen in Klinik- und letztlich kommunalen Abwässern führt. Bis zu 3 µg/L an jodierten Röntgenkontrastmitteln konnten Ternes und Hirsch (2000) im Ablauf kommunaler Kläranlagen, bis zu 0,3 µg/L in Oberflächengewässern und bis zu 0,07 µg/L im Trinkwasser nachweisen.

2.4.5 Einträge über Abwasser aus Privathaushalten

Nach einer Recherche des Bayerischen Landesamts für Wasserwirtschaft (2004) werden nur 10% der ärztlich verordneten Arzneimittel im Krankenhaus verabreicht, weshalb davon auszugehen ist, dass die im Abwasser auftretenden Humanpharmakawirkstoffe zum größten Teil aus den Privathaushalten stammen. Hier sind die **Ausscheidung von Arzneimittelwirkstoffen über Urin und Faeces** bei sachgemäßer Verwendung sowie die unsachgemäße Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel über die **Toiletten** ausschlaggebend. Während der BLAC davon ausgeht, dass Arzneistoff-Emissionen überwiegend durch bestimmungsgemäßen Gebrauch über die Ausscheidung in das Abwasser in Oberflächengewässer und angrenzende Grundwasserressourcen in die Umwelt gelangen (BLAC, 2003), gaben nach einer Konsumentenbefragung in der Frankfurter Fußgängerzone durch Zimmer et al. (2000) ungefähr ein Drittel der befragten Personen an, verordnete oder frei verkäufliche Medikamente, die nicht mehr im Gebrauch sind, nicht in der Apotheke zu entsorgen. 92% von 571 befragten Apothekenkunden hingegen gaben an, überzählige Medikamente auch in der Apotheke zu entsorgen. Eine bevölkerungsrepräsentative Umfrage (1977 befragte Personen) durch Schubert und Götz (2006) hat ergeben, dass eine Entsorgung von Medikamentenresten über Haushaltspülwasser eine verbreitete Praxis darstellt (vgl. auch den Beitrag von Götz und Keil 2007 in dieser Ausgabe, S. 180–188).

2.4.6 Einträge über Deponie-Sickerwässer

Die nicht der Verbrennung unterzogenen Hausmüllanteile führten in der Vergangenheit zur Kontamination von Deponie-Sickerwässern bei älteren, nicht adäquat gesicherten Anlagen, so dass Wirkstoffe in Konzentrationen von 1–20 µg/L nachgewiesen werden konnten (Schneider et al. 2001). Aus diesem Grund gelten zumindest die Sickerwässer älterer städtischer Mülldeponien ebenfalls als Quelle für Grundwasserkontaminationen mit Pharmakawirkstoffen. Breidenich (2003) untersuchte in Sickerwässern von fünf Mülldeponien im Raum Aachen stichprobenartig zwölf Arzneimittelwirkstoffe. Die Probenahme erfolgte in der Regel während der Wintermonate, weshalb, wie der Autor betont, davon auszugehen ist, dass das in dieser Zeit größere Aufkommen von Niederschlägen mit einer größeren Sickerwassermenge und folglich mit einer größeren Verdünnung, als im Sommer oder Herbst einhergeht. Auffällig hohe Konzentrationen wurden für die Wirkstoffe Clofibrinsäure (von <0,01–10 µg/L), Ibuprofen (von 0,07–9,5 µg/L) Carbamazepin (von 0,8–5,2 µg/L) sowie Phenazetin (1,3–4,7 µg/L) gefunden. In Grundwasserproben, die nachgelagert einer abgeschlossenen Mülldeponie genommen wurden, konnten Carbamazepin (von 0,85–2,1 µg/L), Clofibrinsäure (von 0,7–1,3 µg/L), Ibuprofen (von 0,07–0,19 µg/L) und Diclofenac (von 0,2–0,37 µg/L) nachgewiesen werden. Einträge dieser Art müssen der Entsorgung von Medikamenten über den Hausmüll zugerechnet werden.

2.4.7 Einträge über Industrieabwässer

Punktueller Einträge von Arzneimittelwirkstoffen sind auch über Industrieabwässer von Arzneimittelherstellern zu erwarten. Hohe Konzentrationen von Phenazon und Dimethylaminophenazon von bis zu 0,95 µg/L im Mainwasser (Ternes 2001), welches als Vorfluter einer Industriekläranlage eines Produzenten diente, waren ein Indiz für diese Annahme. Ferner waren in anderen untersuchten Fließgewässern die Konzentrationen für beide Analgetika um eine Größenordnung niedriger.

3 Diskussion der Ergebnisse

Ungeachtet der Tatsache, dass sich viele pharmazeutische Wirkstoffe mit Aufbereitungsmethoden der (Ab)wassertechnologie in der kommunalen Kläranlage und im Wasserwerk entfernen lassen (vgl. z.B. IWW 2006), sollte zur Gewährleistung einer gleich bleibend guten Trinkwasserqualität versucht werden, die Kontamination von Gewässern mit diesen Stoffen so gering wie möglich zu halten, statt sie mit aufwendiger Technik nachträglich zu entfernen.

Dabei sollten potentielle Maßnahmen in erster Priorität an der Quelle der Kontamination ansetzen, um arzneimittelhaltige Abwasserströme schon am Ort ihrer Entstehung möglichst frühzeitig abzufangen. Auf diesem Wege können die Einträge in Grund-, Quell-, und Oberflächenwasser minimiert werden, um eine Kontamination des Rohwassers für die Trinkwassergewinnung möglichst gering zu halten. Nach Ansicht der Wasserversorger sollten bei der Trinkwassergewinnung idealer Weise natürliche und naturnahe Verfahren bei der Wasseraufbereitung ausreichen (BGW, 2006) – die aktuelle Gewässerbelastung lässt einen Verzicht des Einsatzes von 'End-of pipe'-Techniken (z.B. Ozonierung, Aktivkohle- und Membranfiltration) jedoch derzeit nicht zu, obwohl dieser von den Wasserversorgern letztlich nicht angestrebt wird (Paul Eckert, Stadtwerke Düsseldorf AG, pers. Mitteilung).

Leckagen im kommunalen Kanalnetz, die zur Kontamination des Grundwassers beitragen, können nur über entsprechende

Sanierungsmassnahmen für das beschädigte Kanalsystem gehoben werden. Ähnliches trifft für die Sicherung älterer Hausmülldeponien ohne ausreichende Isolations- und Abscheidungsanlagen für Deponie-Sickerwässer zu. Für neue Deponieanlagen mit integriertem Sickerwasserspeicher ist eine Reinigung der Wässer vorgesehen. Aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Sickerwässern mit organischen Inhaltsstoffen unterschiedlichster Art wird zur Reinigung eine Kombination diverser Verfahrensschritte empfohlen (Bayerisches Landesamt für Umwelt 2003). Letztere schließen Membran- und Aktivkohlefiltration, Ozonierung und Photooxidation ein, so dass viele Arzneimittelwirkstoffe in derart behandelten Sickerwässern von diesen Maßnahmen mitefasst und wahrscheinlich keine zusätzlichen und gesonderten Aktivitäten erfordern würden.

Klärschlamm kann für das Oberflächen- und Grundwasser eine Eintragsquelle für eine Vielzahl von Problemstoffen, einschließlich Humanpharmakawirkstoffe, werden, sofern er auf landwirtschaftliche Nutzflächen ausgebracht wird. Über die Grundwasserinfiltration kann Klärschlamm zur Kontamination des Trinkwassers beitragen. Daher sind Überlegungen, die alternative Entsorgungsmöglichkeiten (z.B. thermische Verwertung) von Klärschlamm in Betracht ziehen, wünschenswert. Letztlich wäre es eine fehlgeleitete Strategie, auf der einen Seite die Reinigungsverfahren in der Abwasserbehandlung so zu perfektionieren, dass möglichst viele Pharmakarückstände und weitere Schadstoffe dem wässrigen Milieu durch Adsorption an Klärschlamm entzogen werden, um diese anschließend, durch Verwendung in der Landwirtschaft und im Landschaftsbau in den hydrologischen Kreislauf zurückzuführen.

Abwasseremissionen aus Krankenhäusern, sonstigen medizinischen Einrichtungen und Altenheimen stellen Punktquellen mit hohen Konzentrationen ausgewählter Humanpharmakarückstände dar. Hier bietet sich eine gesonderte Behandlung der Abwässer vor der Einbringung in das kommunale Mischkanalsystem an. Ob dies eher über die modernen Techniken (Advanced Oxidation Processes, Membranbioreaktoren, Aktivkohlefiltration), die auch im Rahmen der zentralen (Ab)wasserbehandlung in der Erprobung bzw. bereits im Einsatz sind, oder über dezentrale Maßnahmen (z.B. Urinseparation) oder über eine Kombination von dezentraler Vorbehandlung und zentraler Nachbehandlung realisiert werden sollte, ist für den Einzelfall und im Hinblick auf den Kostenfaktor zu prüfen.

4 Schlussfolgerungen

Betrachtet man ausschließlich die technischen Aspekte des Problemfeldes, so lässt sich feststellen, dass unter Berücksichtigung von Nachhaltigkeitskriterien (z.B. Reinhaltung des Trinkwassers, Schutz von Biotopen und Biozöosen, Abfallverwertung und Recycling, Ressourcenschonung) und ökonomischen Aspekten moderner Abwasserbeseitigungskonzepte eine Auswahl und (sinnvolle) Kombination spezifischer Abwasserreinigungs- und Trinkwasseraufbereitungstechnologien erforderlich ist (Püttmann et al. in Bearbeitung). Dabei sollte auch überprüft werden, in welchen Fällen die Implementierung dezentraler Anwendungen vorteilhafter als die Nutzung zentraler Techniken erscheint. Für die Implementierung und Integration dezentraler Maßnahmen wie die Stoffstromseparation und die Einführung einer Trennkanalisation (wo immer möglich) spricht letztlich, dass 'aufkonzentrierte' Abwasserströme technisch betrachtet effektiver zu reinigen sind. Allerdings ist die alleinige Separation von Teilströmen nicht geeignet, um Arzneimittelrückstände zu entfernen (Strompen et al. 2003). Die Separati-

on dient ausschließlich der Herstellung wässriger Fraktionen mit hohen Arzneimittelwirkstoffkonzentrationen, die sich sekundär durch die Anwendung technischer Verfahren effektiver entfernen lassen als bei gemischtem Abwasser in einer herkömmlichen kommunalen Kläranlage mit vergleichsweise niedrigen Wirkstoffkonzentrationen. So sollten z.B. im Rahmen eines nachhaltigen Abwasserkonzepts für die 'Lambertsmühle' die technische, wirtschaftliche und soziale Machbarkeit von Teilstrombehandlungen und eine getrennte Schließung der Wasser- und Nährstoffkreisläufe sowie der Umgang mit der Problematik von Pharmakawirkstoffen und Hormonmimetika im Abwasser untersucht werden (Oldenburg et al. 2002, Wupperverband 2003). Als Resultat ihrer Untersuchungen empfehlen die Autoren im Hinblick auf die Präsenz von Pharmakawirkstoffen und endokrin wirksamen Stoffen im Urin eine sechsmonatige Speicherung und Einarbeitung in den Oberboden vor der Aussaat, falls eine landwirtschaftliche Nutzung vorgesehen ist, um auf diese Weise einen weiteren Abbau der Fremdstoffe zu gewährleisten. Letztlich liegen jedoch kaum Daten zur Abbaubarkeit von Arzneimittelwirkstoffen aus den separierten Teilstromen vor. Im Zulauf des Gelbwasserspeichers konnten Carbamazepin (1,5–4,8 µg/L), Clofibrinsäure (2,9–9,1 µg/L) Diclophenac (0,6–67 µg/L), Fenoprofen (0,4–3,6 µg/L) und Ibuprofen (1,2–720 µg/L) nachgewiesen werden. Im nachgeschalteten Gelbwasserspeicher waren Carbamazepin (0,8–6,5 µg/L), Clofibrinsäure (5,3–21 µg/L) Diclophenac (0,4–34 µg/L), Fenoprofen (0,4–4,8 µg/L) und Ibuprofen (1,6–161 µg/L) ebenfalls detektierbar. Im Zu- und Ablauf der Pflanzenkläranlage wurden ferner Konzentrationen von Carbamazepin (Zulauf 3,5 µg/L, Ablauf 0,04–2,0 µg/L), Diclophenac (Zulauf 0,24 µg/L, Ablauf 0,8 µg/L) und Ibuprofen (Zulauf 0,15 µg/L, Ablauf 0,03–0,09 µg/L) gemessen.

Da es unrealistisch ist, selbst mit einem gut gewählten Maßnahmenkatalog an technischen Möglichkeiten alle bisher in der Umwelt nachgewiesenen Humanpharmakawirkstoffe gleichermaßen zu erfassen und zu entfernen (vgl. z.B. Ternes et al. 2002, Clara et al. 2005) scheint bei den zentralen Verfahren zur Abwasserreinigung- und Trinkwasseraufbereitung zunächst eine Fokussierung auf die Eliminierung ausgewählter Substanzen/Substanzgruppen, z.B. anhand der vorgestellten Priorisierungslisten, empfehlenswert. Für eine Vielzahl an pharmazeutischen Wirkstoffen liegen bereits Ergebnisse aus Laborversuchen oder Pilotanlagen zur Beurteilung der Effizienz zusätzlicher, über die über konventionelle Verfahren hinausgehende Reinigungsmaßnahmen, vor. Kritisch betont werden sollte jedoch, dass ein derartiges Vorgehen ausschließlich zweckmäßige Argumente in den Vordergrund stellt und (öko-)toxikologische Fragen, z.B. nach chronischen Effekten von Wirkstoffen sowie den Schutz von Ökosystemen bestenfalls zweitrangig behandelt.

Vor dem Hintergrund, dass es die 'Methode der Wahl' zur Entfernung von Pharmakawirkstoffen aus dem (Ab-)Trinkwasser nicht gibt, ist die Diskussion zu den Vor- und Nachteilen verschiedener Techniken eher von pragmatischen Aspekten geprägt. So verfügen viele Wasserwerke, die Oberflächenwasser aufbereiten, unabhängig von der 'Pharmakaproblematik' bereits über eine Aktivkohlefiltration und/oder Ozonierungsanlage, mit denen sich ein breites Spektrum von Wirkstoffen aus dem Trinkwasser entfernen lässt. Für die Abwasseraufbereitung werden wiederum andere technische Maßstäbe gesetzt und andere Verfahren favorisiert. Vor dem Hintergrund der hohen Kosten, die die Aufbereitung von (Ab-)Trinkwasser über 'end-of-pipe-Techniken' verursacht, wird ferner versucht, langfristige Konzepte

(z.B. Stoffstromseparation und Vermeidung einer Kontamination schon an der Quelle des Eintrags), die sowohl auf Technik aber auch auf Änderung des Konsumverhaltens und die Entwicklung weniger persistenter pharmazeutischer Wirkstoffe zielen, zu erarbeiten (vgl. unten).

5 Empfehlungen und Ausblick

Prinzipiell lässt sich feststellen, dass die Problematik einer unerwünschten Kontamination des aquatischen Milieus mit Arzneimittelwirkstoffen nicht allein durch technische Maßnahmen zu lösen ist, sondern vielmehr einen integrativen Ansatz erfordert, der das breite Spektrum problemrelevanter Handlungsfelder erfasst und dabei zugleich die Handlungsoptionen und Handlungsrestriktionen der relevanten Akteure berücksichtigt. Das vom BMBF im Rahmen des Forschungsschwerpunkts 'Sozial-ökologische Forschung' geförderte, transdisziplinäre Forschungsprojekt *start* (Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser; www.start-project.de) versucht, über die Synthese von technischen, verhaltens- und wirkstofforientierten Handlungsstrategien, Möglichkeiten für eine nachhaltige Problemlösung aufzuzeigen. Im Rahmen des Projektes soll im Austausch mit Praxispartnern u.a. überprüft werden, inwiefern innovative oder bisher kaum verwendete technische Verfahren kurzfristig in der Abwasserreinigung bzw. Trinkwasseraufbereitung ergänzend eingesetzt werden können. In einer eher mittelfristigen Perspektive untersucht der verhaltensorientierte Strategieansatz, wie sich Verschreibungspraktiken, Gebrauchs- und Entsorgungsmuster von Ärzten, Apothekern und Patienten im Sinne einer höheren Sensitivität für die Belange des Gewässer- und Umweltschutzes verbessern lassen. Inwieweit langfristig Innovationsprozesse in einer nachhaltigen Pharmazie zur Substitution problematischer Wirkstoffe durch solche führen können, die zugleich auf Wirksamkeit beim Menschen und auf die Abbaubarkeit in der Umwelt hin optimiert sind, ist Gegenstand des Wirkstoffansatzes von *start*.

Danksagung. Die Autoren danken dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), das diesen Beitrag im Rahmen des Förderschwerpunktes 'Sozial-ökologische Forschung' unterstützt hat. Den anonymen Gutachtern/Gutachterinnen und unserem Kollegen Dr. Florian Keil (ISOE, Frankfurt) danken wir für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und die konstruktiven Kommentare.

Literatur

- Adler P, Steger-Hartmann T, Kalbfus W (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogenen Steroide in Wässern des süd- und mitteldeutschen Raumes. *Acta Hydrochim Hydrobiol* 29, 227–241
- Al-Ahmad A, Kümmerer K (2001): Biodegradation of anti-neoplastics vindesine, vinristine and vinblastine, and toxicity against bacteria in the aquatic environment. *Cancer Det Prev* 25, 102–107
- Apel P, Koschorrek J (2005): EU-Leitfaden für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Arzneimittel in der Umwelt – Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt. Dessau, UBA-Texte 29/05
- ARGE ELBE (2003): Arzneistoffe in Elbe und Saale. Wassergütestelle Elbe, Hamburg
- ATV (1998): Der Zustand der Kanalisation in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der ATV-Umfrage 1997. ATV-Information, Hennef
- Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft (2004): Arzneimittel in der Umwelt. Schlussbericht F + E-Vorhaben 200-2002. München, Materialien Nr. 114

- Bayerisches Landesamt für Umwelt (2003): Behandlung von Deponiesickerwässern in Bayern. Grundlagen, Forschung und Praxis. 1. Nachdruck. Bayerisches Landesamt für Umwelt, Augsburg
- Bayerisches Landesamt für Umwelt (2004): Arzneimittel in der Umwelt. Schlussbericht F+E-Vorhaben 2000-2002, München
- Bayerisches Landesamt für Umwelt (2005): Arzneistoffe in der Umwelt. <http://www.bayern.de/lfu/umwberat/data/chem/stoff/arznei_2005.pdf>, 30.1.2007
- Breidenich N (2003): Arzneimittel in Deponiesickerwässern. In FEL e.V.: Stuttgart (Hrsg.): Organische Spurenstoffe im Wasser – kleine Konzentrationen – große Wirkung? Kommissionsverlag Oldenbourg, Industrieverlag München (Stuttgarter Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft (73). Hydrochemisches und Hydrobiologisches Kolloquium, Stuttgart. S 25–35
- BGW (Bundesverband der deutschen Gas- und Wasserwirtschaft e.V.) Berlin und Brüssel (2006): Positionierung zu Stoffspuren. Positionspapier. Berlin, November 2006
- BLAC (Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit) (2003): Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK) am 19./20. November 2003 in Hamburg. (Hrsg. Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Umwelt und Gesundheit im Auftrag des BLAC)
- Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, Pomati F, Calamari D, Zuccato E (2006): Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol* 40, 3577–363
- Chee-Sanford JC, Aminov RI, Krapac JJ, Garrigues-Jeanjean N, Mackie RI (2001): Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities. *Appl Environ Microbiol* 67, 1494–1502
- Clara M, Strenn B, Gans O, Martinez E, Kreuzinger N, Kroiss H (2005): Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Wat Res* 39, 4797–4807
- Eichler W (2006): Literaturstudie zu Eigenschaften und Vorkommen von Antibiotika, Bakterien und antibiotikaresistenten Bakterien, insbesondere im Abwasser und in Kläranlagen, sowie bekannte und mögliche Verfahren zu Detektion, Quantifizierung und unschädlicher Entsorgung. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, Fachbereich 61 – Kommunales und Industrielles Abwasser, Essen
- EMA/CHMP (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMA/CHMP/SWP/4447/00. EMA, London
- Daughton CG, Ternes TA (1999): Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ Health Perspect* 107, 907–938
- Eiswirth M (2000): Leckortung – Künftige Herausforderungen und Lösungen. *Entsorgungs-Praxis* 18, 52–57
- Feldmann F (2005): Modellberechnungen zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser und Beurteilungsmöglichkeiten ihres ökotoxikologischen Gefährdungspotentials. Dissertation an der Fakultät Prozesswissenschaften, Technische Universität Berlin
- Giger W, Alder A, Gelet E, Kohler H, McArdell C, Molnar E, Phram Thi N, Siegrist H (2003): Antibiotikaspuren auf dem Weg von Spital- und Gemeindeabwasser in die Fließgewässer: Umweltanalytische Untersuchungen über Einträge und Verhalten. Tutzing Symposium Deutschland
- Gilliver MA, Bennett M, Begon M, Hazel SM, Hart CA (1999): Enterobacteria: antibiotic resistance found in wild rodents. *Nature*. 401, 233–234
- Götz K, Keil F (2007): Medikamentenentsorgung in privaten Haushalten: Ein Faktor bei der Gewässerbelastung mit Arzneimittelwirkstoffen? *UWSF – Z Umweltchem Ökotox* 19 (3) 180–188
- Hanisch B, Abbas B, Kratz W, Schüürmann G (2004): Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem. Bewertungsansatz zur Abschätzung des ökotoxikologischen Risikos von Arzneimittelrückständen. *UWSF – Z Umweltchem Ökotox* 16, 223–238
- Hansestadt Hamburg (2004): Beseitigung von kommunalen Abwasser in Hamburg. Lagebericht 2003/2004. <www.abwasser.hamburg.de>, 12.07.2006
- Hartmann A, Alder AC, Koller T, Widmer R (1998): Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital waste water. *Environ Toxicol Chem* 17, 383–393
- Heberer T (2002): Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicology Letters* 131, 5–17
- Heberer T, Dünnebier U, Reich C, Stan HJ (1997): Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant. *Fresenius Environ Bull* 6, 438–443
- Heberer T, Schmidt-Bäumler K, Stan H-J (1998): Occurrence and Distribution of Organic Contaminants in the Aquatic System in Berlin. Part I: Drug Residues and other Polar Contaminants in Berlin Surface and Groundwater. *Acta Hydrochim Hydrobiol* 26, 272–278
- Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz KL (1996): Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt. *Vom Wasser* 87, 263–274
- Hötzl H, Eiswirth M (2002): Abwasser im urbanen Grundwasserleiter: Stoffeintrag, Umsetzungen und Gefährdungspotential. Arbeitsbericht der DFG-Forschergruppe und der Universität Karlsruhe zum DFG-SFB 'Gefährdungspotential von Abwasser aus undichten Kanälen für Boden und Grundwasser'
- IWW Rheinisch Westfälisches Institut für Wasserforschung gGmbH (2006): Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt-Literaturstudie. Kurzfassung des Abschlussberichtes im Auftrag des LU NRW. Mülheim a.d. Ruhr
- Jux U, Baginski RM, Arnold H-G, Krönke M, Seng P (2002): Detection of pharmaceutical contaminations of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings. *Int J Hyg Environ Health* 205, 393–398
- Kantonales Labor Zürich (2004): Trinkwasser aus dem Zürichsee – keine Arzneimittel nachweisbar. <<http://www.klz.ch/aktuelles/printversion.cfm?id=41>>, 27.07.2006
- Khachatourians GG (1998): Agricultural use of antibiotics, and the evolution and transfer of antibiotic resistant bacteria. *J Canadian Medical Assoc* 159, 1129–1136
- Kümmerer K (2000): Abbau von Arzneimitteln in Testsystemen und Möglichkeiten zur Emissionsreduktion. In: Weigert B, Steinberg C, Brüggemann R (Hrsg.), Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen. Schriftenreihe Wasserforschung 6, 165–177
- Kümmerer K (2004a): Pharmaceuticals in the environment – Scope of the book and introduction. In: Kümmerer K (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, effects and risks. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S 28–44
- Kümmerer K (2004b): Emissions from medical care units. In: Kümmerer K (Hrsg.), Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, effects and risks. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S 28–44
- Kümmerer K (2006): Bedeutung von Kliniken als Quelle des Eintrags in die Umwelt. In: Umweltministerium Baden-Württemberg (2006): Arzneimittel – Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden. Dokumentation zum Kongress am 17. Mai 2006, Stuttgart
- Kümmerer K, Al-Ahmad A (1998): The cancer risk for humans related to cyclophosphamide and ifosfamide excretions emitted into surface water via hospital effluents. *Cancer Det Prev* 22, 136
- LfU Bayern (2005): Arzneistoffe in der Umwelt. BayLfU 2005-PS1. Bayerisches Landesamt für Umweltschutz, Augsburg. 12 Seiten
- Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg (2004): Stellungnahme des Ministeriums zur parlamentarischen Anfrage 'Schadstoffbelastung und gesundheitsgefährdendes Potenzial von Klinikabwässern.' Drucksache 13/3631, 07.10.2004
- Nentwig G (2007): Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part II. The antidepressant drug fluoxetine. *Arch Environ Contam Toxicol* 52, 163–170
- Oetken M, Nentwig G, Löffler D, Ternes T, Oehlmann J (2005): Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine. *Arch. Environ Contam Toxicol* 49, 353–361
- Oldenburg M, Bastian A, Londong J, Niederste-Hollenberg J (2002): Nährstofftrennung in der Abwassertechnik am Beispiel der 'Lamberts-mühle'. *gwf Wasser – Abwasser* 143, 314–319
- Püttmann W, Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U (2007): In praxi: Technische Verfahren zur Reduktion von Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser. Manuskript in Bearbeitung

- Rönnefahrt I (2005): Verbrauchsmengen in der Bewertung des Umwelt-
risikos von Humanarzneimitteln. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Arz-
neimittel in der Umwelt – Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen
Sie das Umweltbundesamt. Dessau, UBA-Texte 29/05
- Rönnefahrt I, Koschorreck J, Kolossa-Gehring M (2002): Arzneimittel in
der Umwelt. Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte.
Mitteilungsblatt der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie
8 (4) 6–9
- 'Rote Liste'® (2003): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließ-
lich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Rote Liste
Service GmbH, Frankfurt am Main, ISBN 3-87193-268-X
- Rurainski RD, Theiss HJ, Zimmermann W (1977): Über das Vorkommen
von natürlichen und synthetischen Östrogenen im Trinkwasser. GWF
– Wasser/Abwasser 118, 287–291
- Sacher F, Lochow E, Bethmann D, Brauch HJ (1998): Vorkommen von
Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern. Vom Wasser 90,
233–243
- Sacher F, Gabriel S, Metzinger M, Stretz A, Wenz M, Lange FT, Brauch
H-J, Blankenhorn I (2002): Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser –
Ergebnisse eines Monitoring-Programmes in Baden-Württemberg. Vom
Wasser 99, 183–196
- Sattlberger R (1999): Arzneimittelrückstände in der Umwelt – Bestands-
aufnahme und Problemdarstellung. Report R-162. Umweltbundesamt,
Wien. ISBN 3-85457-510-6
- Schmidt CK, Brauch H-J, Jekel M (2006): Die Entfernbarkeit polarer
Spurenstoffe in der Trinkwasseraufbereitung. Vortrag im Rahmen der
Messeveranstaltung 'WASSER BERLIN', 3–7 April 2006 in Berlin.
<[http://www.wasserchemische-gesellschaft.de/Seiten_deutsch/
Publikation.html](http://www.wasserchemische-gesellschaft.de/Seiten_deutsch/Publikation.html)>, 8.1.2007
- Schneider C, Möhle E, Stenz G, Krauß P, Metzger JW (2001): Arzneimit-
tel in Siedlungsabfällen und in Deponiesickerwässern, Müll und Ab-
fall. Poster, Universität Stuttgart, Institut für Siedlungswasserbau. <http://www.iswa.uni-stuttgart.de/ch/poster/jt01_deponie.pdf>
- Schubert S, Götz K (2006): Arzneimittelentsorgung in privaten Haushal-
ten. Ergebnisse einer repräsentativen Befragung. Institut für Sozial-
ökologische Forschung (ISOE), Frankfurt am Main. <[http://www.start-
project.de/downloads/start-Entsorgungsstudie-2006.pdf](http://www.start-project.de/downloads/start-Entsorgungsstudie-2006.pdf)>, 21.05.2007
- Schwabe U, Paffrath D (2004): Arzneiverordnungsreport 2004. Springer
Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Schwaiger J, Ferling H, Mallow U, Wintermayr H, Negele RD (2004):
Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac.
Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow
trout. *Aquat Toxicol* 68, 141–150
- Siegrist H (2003): Mikroverunreinigungen – Abwasserentsorgung vor neu-
en Anforderungen? *EAWAG News* 29, 7–10
- Stackelberg PE, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Henderson AK,
Reissman DB (2004): Persistence of Pharmaceutical Compounds and
Other Organic Wastewater Contaminants in a Conventional Drinking
Water Treatment Plant *Sci Total Environ*. 329, 99–113
- Stan HJ, Heberer T, Linkerhänger M (1994): Vorkommen von Clofi-
brinsäure im aquatischen System – führt die therapeutische Anwen-
dung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser.
Vom Wasser 83, 57–68
- Statistischen Ämter des Bundes und der Länder (2004): Umwelt – Öff-
entliche Wassergewinnung. <[http://www.statistik.baden-wuerttemberg.
de/Statistik-Portal/de_jb10_jahrtabu1.asp](http://www.statistik.baden-wuerttemberg.de/Statistik-Portal/de_jb10_jahrtabu1.asp)>, 7.12.06
- Steger-Hartmann T (1995): Analytik und Ökotoxikologie klinikspezi-
fischer Abwasserinhaltsstoffe mit Schwerpunkt auf die Zytostatika
Cyclophosphamid und Ifosfamid. Dissertation Universität Freiburg
- Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Hartmann A (1997): Biological
degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water.
Ecotoxicol Environ Saf 36, 174–179
- Stockholm County Council (2006): Environmentally classified pharma-
ceuticals. Stockholm
- Strompen S, Werres F, Balsaa P, Overath H (2003): Analytik polarer
Arzneimittelrückstände in Urinproben einschließlich der Entwicklung
der hierzu notwendigen adäquaten Verfahren mittels GC-MS/MS. In:
Wupperversand (2003): Das Projekt Lambertsmühle: Zukunftsfähiges
Abwassermanagement im ländlichen Raum? Schlussbericht. Wuppertal
- Stumpf M, Ternes T, Haberer K, Baumann W (1996): Nachweis von na-
türlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließ-
gewässern. *Vom Wasser* 87, 251–261
- Stumpf M, Ternes T, Haberer K, Baumann W (1998): Isolierung von
Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten der
aquatischen Umwelt. *Vom Wasser* 91, 291–303
- Ternes T (1998): Occurrence of drugs in German sewage treatment plants
and rivers. *Water Research* 32, 3245–3260
- Ternes T (2000): Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen
Systemen. *Schriftenreihe Wasserforschung* 6, 23–33
- Ternes T (2001): Vorkommen von Pharmaka in Gewässern. *Wasser &
Boden* 53, 9–14
- Ternes TA, Hirsch R (2000): Occurrence and behavior of X-ray contrast
media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environ Sci
Technol* 34, 2741–2748
- Ternes TA, Hirsch RW, Stumpf M, Eggert T, Schuppert BF, Haberer K
(1999): Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen Diag-
nostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt. Forschungsbericht
für das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und
Technologie. Referenznummer 02WU9567/3
- Ternes TA, Stumpf M, Mueller J, Haberer K, Wilken RD, Servos M (2001):
Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment
plants. *Investigations in Germany, Canada and Brazil. Sci Total Environ*
225, 81–90
- Ternes TA, Meisenheimer M, McDowell D, Sacher F, Brauch H-J, Haist-
Gulde B, Preuss G, Wilme U, Zulei-Seibert N (2002): Removal of
pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ Sci Technol*
36, 3855–3863
- Ternes TA, Siegrist H, Berthold G (2005): Arzneimittelrückstände ein
Problem für die nächste Generation? Eine zusammenfassende Betracht-
ung. In: Umweltbundesamt (Hrsg), Arzneimittel in der Umwelt – Zu
Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt. Des-
sau, UBA-Texte 29/05
- Tomasz A (2006): Weapons of microbial drug resistance abound in soil
flora. *Science* 311, 342–343
- Triebskorn R, Casper H, Heyd A, Eikemper R, Köhler H-R, Schwaiger J
(2004): Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug
diclofenac. Part II: Cytological effects in liver, kidney, gills and gut of
rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat Toxicol* 68, 151–166
- Umweltbundesamt (2003): UBA Forschungsvorhaben Mengenermittlung
und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Um-
weltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG
(FKZ 299 67 401/1). Berlin, UBA F&E-Bericht
- Universitätsklinikum Freiburg (2002): Leitfaden – Stoffstrombezogenes
Wasser-/Abwassermanagement in europäischen Krankenhäusern. Schluss-
berichts zum EU-Projekt LIFE (ENV/D/000455), 25.11.2002
- Webb S, Ternes T, Gilbert M, Olejniczak K (2003): Indirect human
exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters*
142, 157–167
- Wenzel A, Schmitz A, Schäfers C, Böhmer W (1999): Nebenwirkungen
von Kontrazeptiva – Umweltrelevante Konzentrationen von Ethinyl-
estradiol beeinträchtigen die Befruchtungsfähigkeit von Fischen. Jah-
resbericht 1999, IUCT – Fraunhoferinstitut für Umweltchemie und
Ökotoxikologie, S 49–52
- Wiegel S, Aulinger A, Brockmeyer R, Harms H, Löffler J, Reincke
H, Schmidt R, Stachel B, von Tümpling W, Wanke A (2004): Phar-
maceuticals in the River Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 57,
107–126
- Wupperversand (2003): Das Projekt Lambertsmühle: Zukunftsfähiges
Abwassermanagement im ländlichen Raum? Schlussbericht, 88 Seiten
- Zimmer A, Graeser U, Wakobinger A, Kreuter J (2000): Rücklauf von
Alt-Arzneimitteln in hessischen Apotheken. *Pharm Ztg* 2000
- Zwiener C, Frimmel FH (2004): Residues of clofibrac acid, ibuprofen
and diclofenac in the aquatic environment and their elimination in
sewage treatment and drinking water production. In: Kümmerer K
(Hrsg), *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, effects and
risks*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S 121–132

Eingegangen: 5. Februar 2007

Akzeptiert: 26. Juli 2007

OnlineFirst: 27. Juli 2007