



- ARZNEIMITTELBERICHT SÜDHESSEN –

Arzneimittelbericht Südhessen 1996-2000

Hydrologie in Hessen

Stand: April 2005

Arzneimittelbericht Südhessen

Bearbeitet vom Hessischen Landesamt für Umwelt und Geologie

Autor: Heike Greb

Entwurf und Durchführung des Messprogramms: Dr. Georg Berthold
Harald Rückert

Probenahme: ESWE-Institut, Wiesbaden
HLUG, Wiesbaden

Analytik der Wirkstoffe: Thomas A. Thernes
Roman W. Hirsch
Marcus Stumpf
Tanja Eggert
Bärbel F. Schuppert
Klaus Haberer

ESWE-Institut, Wiesbaden

Hydrologie in Hessen, Arzneimittelbericht 1996-2000

Telefon 0611-6939-0
Telefax 0611-6939555

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Problemstellung und allgemeine Übersicht	4
2	Beschreibung des Untersuchungsgebietes und Aufbau des Messnetzes	15
2.1	Beschreibung des Untersuchungsgebietes: Landnutzung, Hydrogeologie und Geologie	15
2.2	Beschreibung des Zustandes der oberirdischen Gewässer im Bereich der Probeentnahmestellen	20
2.3	Beprobte Messstellen in den Jahren 1996 bis 2000	22
2.4	Tabellarische Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen	24
3	Messergebnisse	25
3.1	Darstellung der Messergebnisse (nach Indikationsgruppen sowie den analytisch-chemischen Gruppen)	25
3.2	Grafische Darstellung der Messergebnisse für die Indikationsgruppen und Zusammenfassung der Ergebnisse	29
3.3	Messergebnisse der Einzelsubstanzen im Grundwasser und in den oberirdischen Gewässern	30
3.4	Leitparameter	
3.5	Einteilung der Wirkstoffkonzentrationen in Klassen für Grundwasser und oberirdischen Gewässer	38
4	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick	42
5	Anhang	44
5.1	Strukturformeln der untersuchten Wirkstoffe	44
5.2	Kartendarstellungen	48
5.3	Abbildungsverzeichnis	50
5.4	Tabellenverzeichnis	51
5.5	Literaturverzeichnis	52
5.6	Glossar	56

1 Problemstellung und allgemeine Übersicht

Der Arzneimittelbegriff

Der Begriff „Arzneimittel“ ist in Deutschland sehr umfassend definiert. Arzneimittel sind nach der Definition des zweiten Arzneimittelgesetzes (AMG) [1] von 1.976 Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung im menschlichen oder tierischen Körper

- Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen;
- Die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen;
- Vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe der Körperflüssigkeiten zu ersetzen;
- Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen;
- Die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers der seelische Zustände zu beeinflussen.

Im Untersuchungszeitraum (1996 – 2000) umfasste das Standardwerk „Arzneimittelverzeichnisse Deutschland“, die Rote Liste des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie [2], insgesamt 9.493 Präparate-Einträge mit 12.468 Darreichungsformen von 507 pharmazeutischen Unternehmen definiert.

Von den 9.493 Präparaten sind 4.743 verschreibungspflichtig, 4.284 apothekenpflichtig und 429 Präparate sind für den Verkauf außerhalb der Apotheken zugelassen. Die Gesamtzahl der Fertigarzneimittel teilt sich auf in 7.125 chemisch definierte Präparate, 1.297 Präparate pflanzlicher Herkunft und 432 Enzym-, Organ- und/oder mikroorganismenhaltige Präparate sowie 639 Homöopatika.

Die Rote Liste 2003 umfasst 9.449 Präparate-Einträge mit 12.189 Darreichungsformen von 526 pharmazeutischen Unternehmen.

In den Fertigarzneimitteln der Roten Liste [2] sind ca. 2.900 verschiedene arzneilich wirksame Substanzen verarbeitet. Das Verhältnis zwischen rezeptpflichtigen und „nur“ apothekenpflichtigen Arzneimitteln beträgt hier etwa 1:1.

Die nachfolgende Abb. 1 gibt einen kurzen Überblick über die Entwicklung auf dem Arzneimittelmarkt in Deutschland.

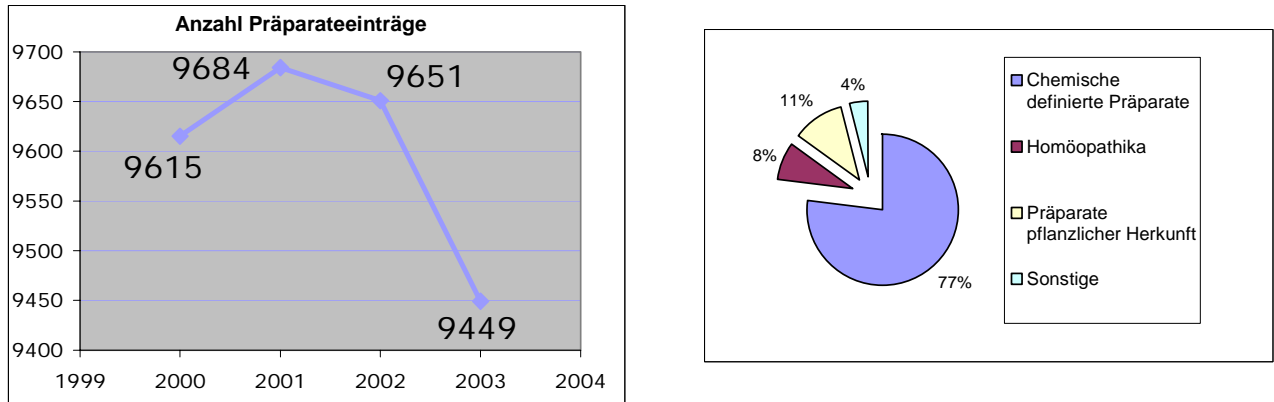


Abb. 1 Arzneimittelpräparate in Deutschland von 2000 bis 2003
(Quelle: Rote Liste, verändert)

Der deutsche Arzneimittelmarkt, der derzeit durch das Arzneimittelangebot im Internet noch unüberschaubarer wird, enthält eine Fülle von Arzneimitteln, die als Einzelwirkstoff, in Wirkstoffgemischen, in unterschiedlichen Darreichungsformen und unter den verschiedensten Produktbezeichnungen der einzelnen Hersteller zu haben sind.

Die Einzelwirkstoffe verteilen sich auf über 40 verschiedene Indikationsgruppen. Die jährlichen kassenärztlichen Verordnungen werden von SCHWABE und PFAFFENRATH [3] in einem Arzneimittelverordnungs-Report veröffentlicht. In diesem Report sind allerdings die rezeptfreien, also frei auf dem Markt käuflichen Arzneimittel sowie die verabreichten Pharmaka in den Krankenhäusern nicht erfasst. Beispielsweise betrug im Jahr 1996 der Anteil der Selbstmedikation 38% aller verkauften Packungen in Deutschland [4].

Somit können für die Berechnung möglicher Einträge von Pharmaka in die aquatische Umwelt nur Abschätzungen vorgenommen werden, da zum einen die genauen Produktionszahlen von Pharmaka bzw. die Menge des jährlichen Direkteinkaufs in der Apotheke fehlen und zum anderen unterschiedliche Angaben zum unveränderten Ausscheiden der Wirkstoffe aus dem Urin und Fäzes existieren [5].

Eine Übersicht über die Anzahl der Verordnungen pro Indikationsgruppe nach [3] wird in Tabelle 1 gegeben. Daraus wird ersichtlich, dass die jährlich verordneten Mengen pro Wirkstoff und Indikationsgruppe sehr unterschiedlich sind und außerdem die Höhe der verordneten Tagesdosen pro Wirkstoff erheblich variieren. Wie die Tabelle 1 zeigt, führt die Indikationsgruppe Analgetika / Antirheumatika die Rangliste der Verordnungen an. Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 1996, in welchem die Untersuchungen für die vorliegende Studie begannen.

Tabelle 1 Indikationsgruppen mit den häufigsten Verordnungen
[Quelle: [3], verändert]

Rang	Indikationsgruppe	Verordnungen 1996 (Mio.)
1	Analgetika / Antirheumatika	112,5
2	Antitussiva / Expektorantia	76,4
3	Beta-Rezeptorblocker/Ca Antagonisten/ACE-Hemmer	56,2
4	Magen-Darm-Mittel	52,3
5	Psychopharmaka	44,3
6	Antibiotika / Chemotherapeutika	42,3
7	Dermatika	42,2
8	Ophthalmika	35,1
9	Broncholytika / Antiasthmatica	30,3
10	Rhinologika	26,2
11	Sexualhormone und ihre Hemmstoffe	22,0
12	Koronarmittel	21,4
13	Antidiabetika	20,0
14	Mineralstoffpräparate	19,3
15	Hypnotika / Sedativa	18,7
16	Diuretika	17,1
17	Schilddrüsentherapeutika	16,7
18	Kardiaka	15,8
19	Antihypertonika	15,3
20	Venentherapeutika	14,7
21	Antimykotika	14,0
22	Urologika	12,4
23	Antidementiva (Nootropika)	12,1
24	Gynäkologika	11,9
25	Antiallergika	11,2
26	Mund- und Rachentherapeutika	10,9
27	Wundbehandlungsmittel	9,3
28	Corticoide (Interna)	8,1
29	Vitamine	8,0
30	Durchblutungsfördernde Mittel	7,9
31	Antiemetika / Antivertiginosa	7,1
32	Immuntherapeutika und Zytokine	6,3
33	Spasmolytika	6,0
34	Sulfonamide	6,0
35	Gichtmittel	6,0
36	Antihypnotik	5,4

Nachfolgend werden ausgewählte Indikationsgruppen näher beschrieben.

Analgetika

Für die Schmerzbehandlung werden die zentral wirkenden Opioide und die vorwiegend peripher wirkenden nichtopioiden Analgetika eingesetzt. Die opioiden Schmerzmittel sind allerdings nicht Gegenstand dieser Untersuchungen, weil ihre mengenmäßige Verordnung hinter den anderer Arzneiwirkstoffe liegt. Die nichtopioiden Analgetika wirken zusätzlich antipyretisch, einige auch entzündungshemmend [3].

Antibiotika

Antibiotika werden zur Therapie bakterieller Infektionen eingesetzt. Unter den im Jahr 1996 am häufigsten verordneten Arzneimittelwirkstoffen sind 91 Antibiotika und 16 Sulfonamidkombinationen. Die Antibiotika gehören zu den therapeutisch bedeutsamen Arzneimittelgruppen, die in der Humanmedizin erstmalig weniger verordnet wurden [3]. Auch in der Tierhaltung und der Veterinärmedizin werden große Mengen von Antibiotika als Veterinärarzneimittel und derzeit auch noch als Futterzusatzstoffe („Leistungsförderer“) eingesetzt, deren Mengen sich nicht mit der in diesem Bericht verwendeten Methode abschätzen lassen.

Antiepileptika

Die Arzneitherapie ist das wichtigste Verfahren zur Behandlung von Epilepsien. Entsprechend der derzeitigen Therapieempfehlungen konzentrieren sich die Verordnungen auf Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Mehr als die Hälfte der verordneten Tagesdosen entfällt auf den pharmakologischen Wirkstoff Carbamazepin [3].

Dieser Wirkstoff wird jedoch nicht nur zu Behandlung von Epilepsien eingesetzt. Auch bei der Behandlung von Manien (psychische Krankheit: affektive Psychose), bei Hypothyreose (Unterfunktion der Schilddrüse), Delirium Tremens (potentiell lebensbedrohende Komplikation im Alkoholentzug) sowie als Antikonvulsivum (zur Behandlung wiederholter tonischer oder klonischer muskulärer Krampfgeschehen) kommt Carbamazepin zum Einsatz [6]. Bei Tagesdosen für Carbamazepin zwischen 0,6 und 1,2 g/d ergeben sich für Deutschland jährliche Verordnungsmengen von ca. 80 t/a [7].

Antirheumatika und Antiphlogistika

In der Therapie rheumatischer Erkrankungen werden vorzugsweise nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt. Sie dienen dazu, den entzündlichen Prozess zurückzudrängen, die Beweglichkeit zu verbessern und vor allem auch den entzündlichen Schmerz zu vermindern. Die Antirheumatika haben unter den führenden Arzneimittelwirkstoffen einen großen Anteil. Bei den nichtstereoidalen Antiphlogistika dominiert weiterhin die Substanz Diclofenac mit weit mehr als der Hälfte der Verordnungen [3].

Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Hauptindikationen sind die arterielle Hypertonie, die koronare Herzkrankheit und tachykarde Herzrhythmusstörungen. Die Gesamtzahl der Verordnungen für Beta-Rezeptorenblocker nahm auch 1996 gegenüber dem Vorjahr zu, der Umsatz stieg um 12 % [3].

Bronchospasmolytika

Bronchospasmolytika werden zur Behandlung des Asthma bronchiale und des bronchitischen Syndroms eingesetzt. Bei beiden Erkrankungen ist es das Ziel, die reversible Bronchialobstruktion zu beseitigen. Weltweit scheint das Asthma bronchiale sowie seine Schweregrade zuzunehmen. Nach einem Anstieg in den Jahren 1994 und 1995 blieben die Verordnungen 1996 annähernd konstant. Unter den verordnungshäufigsten Arzneimitteln sind 1996 53 Bronchospasmolytika enthalten, vier mehr als im Vorjahr [3].

Hypnotika und Sedativa

Hypnotika werden vorwiegend zu symptomatischen Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt, finden aber auch bei der Behandlung von Angststörungen Verwendung. Es handelt sich hierbei überwiegend um Benzodiazepinderivate. Die Verordnungen dieser Substanzen haben in den letzten Jahren vor 1996 massiv zugenommen [7]

Hämorheologika

Hämorheologika werden zu Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen angewendet [7].

Lipidsenkende Mittel

Diese Arzneimittelgruppe wird zu Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt. Ein hoher Cholesterinspiegel im Blut kann zu koronaren Herzkrankheiten führen [7].

Röntgenkontrastmittel

Jodierte Röntgenkontrastmittel zeichnen sich durch eine hohe biochemische Stabilität aus und werden zu 90 % unverändert ausgeschieden. Detaillierte Verordnungsmengen sind in den Arzneimittelreports nicht beschrieben [7].

Zytostatika

In dem Segment der 1996 häufig verordneten Medikamente finden sich nur vier Zytostatika [3]. Sie werden zur Tumorthherapie eingesetzt. Da diese Substanzen vorwiegend in Krankenhäusern verabreicht werden, sollten sie auch bevorzugt in Krankenhausabwässern nachweisbar sein [7]. Vielfach werden die Ausscheidungen der Patienten jedoch auch gesammelt und anschließend gesondert entsorgt [7].

Antiseptika

Neben der intensiven Anwendung von Pharmaka in der Human- und Veterinärmedizin werden auch Desinfektionsmittel in großen Mengen in Krankenhäusern, Haushalten oder in der Tierhaltung eingesetzt. Da sie jedoch nicht zu den Arzneimitteln im Sinne des Arzneimittelgesetzes [1] gehören, sind die eingesetzten Mengen mit der in dieser Studie verwendeten Methode nicht abschätzbar.

Die in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführten Verordnungsmengen sind ein Kriterium für die Parameterauswahl. Die Verordnungsmengen [kg/a] wurden ermittelt durch Multiplikation der verordneten Tagesdosen / a [3] mit der Höhe einer einzelnen Tagesdosis [2].

Tabelle 2 Zusammenstellung der verordneten Tagesdosen pro Substanz und die daraus berechnete Verordnungsmengen (kg/Jahr), [7, verändert]

Substanz	Verordnete Tagesdosis 1995 in Mio	Tagesdosis in mg	berechnete Verordnungsmenge in kg/a
Betablocker			
Atenolol	183,9	50 – 100	9700000 – 19400000
Betaloxol	37,7	20 – 0	800000 – 1600000
Bisoprolol	97,7	5 – 10	500000 – 1000000
Celiprolol	34,0	200 – 300	6800000 – 10200000
Metoprolol	336,2	100 – 200	34000000 – 67000000
Nadolol		60 – 240	
Propranolol	50,2	80 – 320	4000000 – 16000000
Sotalol	97,0	80 – 320	7800000 – 31040000
Bronchospasmolytika			
Timolol	276,8	0,15 – 0,3	4200 – 83000
Clenbuterol	25,3	0,05	1250
Fenoterol	480,7	1	500000
Salbutamol	151,2	1 – 16	151000 – 2400000
Terbutalin	49,1	1 – 15	500000 – 735000
Lipidsenker			
Bezafibrat	57,3	400 – 600	23000000 – 34000000
Fenofibrat	58,6	200 – 300	12000000 – 18000000
Etofibrat	10,1	500 – 900	5000000 – 9000000
Etofyllinoclofibrat	9,2	500	4600000
Antiplogistika			
Didofenac	588,8	100 – 150	59000000 – 89000000
Ibuprofen	116,7	600 – 1.200	70000000 – 140000000
Indometacin	51,3	50 – 200	2500000 – 10000000
Acetylsalicylsäure	190,9	100 – 500	19000000 – 95000000
Paracetamol	144,2	500 – 3.500	72000000 – 505000000
Antibiotika			
Amoxicillin	34,0	750 – 2.250	25500000 – 76500000
Ampicillin	0,6	3.000 – 6.000	1800000 – 3600000
Phenoxymethylpenicillin	70,0	2.000	140000000
Bencylpenicillin	0,1	240 – 720	24000 – 72000
Sulfamethoxazol	41,6	400 – 1.600	16600000 – 66100000
Trimethoprim	41,6	80 – 360	3328000 – 15000000
Erythromycin	19,8	200 – 1.000	3960000 – 19800000
Roxihromycin	20,8	150 – 300	3200000 – 62400000
Clarithromycin	10,5	125 – 250	13000000 – 26250000
Minocyclin	8,0	100 – 200	800000 – 16000000
Doxycyclin	80,2	100 – 200	8000000 – 16000000
Antiepileptika			
Carbamazepin		600 – 1.200	Ca. 80000

In Tab. 2 wird belegt, dass die verordneten Wirkstoffmengen sehr stark variieren und teilweise erhebliche Größenordnungen auf Bundesebene erreichen.

Hierbei sind die in der Veterinärmedizin eingesetzten Mengen an Wirkstoffen nicht berücksichtigt, da diese weder in der Roten Liste noch in den Arzneimittelreports aufgeführt sind.

In Deutschland waren zum Stand 1999 im Bereich Veterinärmedizin ca. 200 Substanzen in ca. 3.000 Tierarzneimittelpräparaten zugelassen [22]. Der größte Teil dieser Tierarzneimittel sind Chemotherapeutika. Chemotherapeutika sind ein Sammelbegriff für synthetisch hergestellte, niedermolekulare Substanzen mit einer (weitgehend) selektiv schädigenden Wirkung auf Krankheitserreger [22]. Darüber hinaus werden derzeit noch bestimmte Antibiotika als „Leistungsförderer“ dem Tierfutter zugesetzt. Diese Futterzusatzstoffe gelten nicht als Veterinärarzneimittel. In der EU gibt es Bestrebungen, den Einsatz von Antibiotika als Futtermittelzusatzstoff zu verbieten. Ihr Einsatz ist bereits auf vier zugelassene Wirkstoffe eingeschränkt worden. Ab 2006 soll der Einsatz von Antibiotika als Futtermittelzusatzstoff ganz verboten sein [22].

Wirkungen von Arzneimitteln

Obgleich Arzneimittel zu den toxikologisch am besten untersuchten und charakterisierten Stoffen gehören, sind die Konsequenzen einer geringen, jedoch permanenten Exposition gegenüber Arzneimittelwirkstoffen humantoxikologisch (Rückstände in Trinkwasser) und ökotoxikologisch weitgehend unerforscht. Für Umweltkonzentrationen einzelner Wirkstoffe (z.B. Sexualhormone) sind schädliche Auswirkungen auf aquatische Organismen jedoch bereits experimentell bestätigt worden. Zu einigen hormonähnlichen Wirkungen liegen einige Literaturstudien vor [vgl. 16, 24]. Danach haben neben den natürlichen und synthetischen Hormonen viele der in der Umwelt anzutreffenden Arzneimittelwirkstoffe wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Clofibrinsäure im Tierversuch hormonähnliche Wirkungen gezeigt. Außer hormonell wirksamen Stoffen sind auch andere Wirkstoffgruppen wie z.B. Antibiotika und Zytostatika aufgrund ihrer spezifischen Wirkungen kritisch zu betrachten. Viele Antibiotika-Wirkstoffe werden heute in der Umwelt gefunden. Sie fördern die Resistenzbildung bei humanpathogenen Keimen. Dies kann unter Umständen dazu führen, dass bei der therapeutischen Anwendung dieser Mittel keine Wirkung mehr erzielt wird [4]. Im Bereich der Tiermedizin ist zusätzlich vor allem die Gruppe der Antiparasitika von ökotoxikologischem Interesse [16]. So kann derzeit nicht eindeutig beantwortet werden, inwieweit von Arzneimittelrückständen in der Umwelt und insbesondere im Grundwasser eine Gefährdung ausgeht. Da Medikamentenwirkstoffe im Grundwasser meist in sehr niedrigen Konzentrationen vorkommen, liegen sie sehr häufig weit unter den therapeutischen Dosen. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass diese Substanzen bereits in äußerst geringen Konzentrationen oder als „Arzneimittelstoffcocktail“ auf lange Sicht negative Wirkungen bei Mikroorganismen, bei Tieren oder beim Menschen hervorrufen können. Daher ist es notwendig, das Umweltverhalten von Arzneimittelwirkstoffen weiterhin zu untersuchen, um mögliche Langzeiteffekte und Gefährdungspotentiale für Mensch, Tier und Umwelt zu erkennen, vorherzusagen und zu vermeiden. Derzeit gibt es noch keine Grenzwertreglung für Medikamentenrückstände im Grundwasser. Daher werden in dieser Studie die Grenzwerte für Pflanzenschutzmittel als Richtwerte zugrunde gelegt, zumal viele der Pharmaka ähnliche chemische Strukturen wie Pflanzenschutzmittel aufweisen.

Geltende Zulassungsverfahren für Arzneimittel

Auf nationaler Ebene dürfen Fertigarzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland nur in den Verkehr gebracht werden, nachdem sie die zuständige Bundesoberbehörde gem. § 21 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) zugelassen oder gemäß § 38 Abs. 1 AMG registriert hat. Zulassungsbehörde für Humanarzneimittel ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das bis 1996 zuständige Bundesgesundheitsamt wurde aufgelöst und in das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte integriert. Die Überführung wird im BGA-Nachfolgegesetz vom 24.06.1994 (BGBl. I, 1994, S. 1416) geregelt, geändert am 29.10.2001 (BGBl. I, 2002, S. 2785) und am 06.08.2002 (BGBl. I, 2002, S.3086). (IH 03.09.2002). Für Sera, Impfstoffe, Testallergene, Testsera und Testantigene sowie für Blutzubereitungen ist das Paul-Ehrlich-Institut in Langen zuständig und Tierarzneimittel werden vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin in Berlin zugelassen. Im Rahmen der Prüfungen sind umfangreiche Untersuchungen über die Wirkung und Unbedenklichkeit der Produkte vorgeschrieben. Parallel dazu nimmt die Zahl der auf europäischer Ebene dezentral und zentral zugelassenen Arzneimittel ständig zu. Beim europäischen zentralen Zulassungsverfahren wird die Zulassung eines Arzneimittels nicht von einer nationalen Zulassungsbehörde, sondern von der Kommission in Brüssel erteilt. Der organisatorische Ablauf dieses Verfahrens wird von der EMEA in London durchgeführt. An der Prüfung der eingereichten Unterlagen sind die Wissenschaftler des BfArM ebenso wie die der anderen Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union beteiligt. Bei dem europäischen dezentralen Zulassungsverfahren handelt es sich um ein gegenseitiges Anerkennungsverfahren. Die bereits in einem anderen Mitgliedsstaat der Europäischen Union erteilte Zulassung muss innerhalb von 90 Tagen von den Zulassungsbehörden anderer Mitgliedsstaaten anerkannt werden, wenn nicht schwerwiegende Gründe entgegenstehen [25].

Vorgeschriebene Umweltprüfungen für Arzneimittel

Eine Umweltprüfung für Human- und Tierarzneimittel wurde erstmals durch die EU-Richtlinien 81/852/EWG und 93/39/EWG eingeführt. Die entsprechenden Regelungen wurden 1996 mit der 6. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) in deutsches Recht umgesetzt. Das AMG sieht im § 22 (3c) Prüfungen der Toxizität vor, die unter anderem einige Untersuchungen der ökotoxikologischen Eigenschaften beinhalten. Ergeben die Untersuchungen ein Risiko für die Umwelt, entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde nach § 28 AMG im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt über Auflagen zum Schutz der Umwelt [26]. Das europäische Arzneimittelrecht wurde im Herbst 2001 kodifiziert, was in den Richtlinien 2001/82/EWG und 2001/83/EWG für Tier- und Humanarzneimittel resultierte. Gleichzeitig wurde eine umfassende Reform des Arzneimittelrechtes (EU-Pharma Review) initiiert, die bis 2004 abgeschlossen sein soll. Mit dem Entwurf KOM 2001/2004 der EU-Kommission werden die Zulassungsbedingungen für Arzneimittel entscheidend geändert.

Das gilt für nationale Verfahren, in denen die Zulassung eines Arzneimittels in einem einzelnen EU-Mitgliedstaat beantragt wird, für dezentrale Verfahren, in denen die Zulassung aus einem Mitgliedstaat auf andere EU-Mitgliedstaaten ausgeweitet wird und für zentrale Verfahren, in denen die bei der Generaldirektion angesiedelte Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Unternehmen die Zulassung für den gesamten Markt der europäischen Union erteilen kann [26].

Jedoch nur auf den ersten Blick scheint durch die neue Richtlinie 2001/83/EG Art. 8 Abs. 3 lit.g die Umweltbewertung im Rahmen des Zulassungsverfahrens eines neuen Arzneimittels fest verankert. Dem Paragraphen nach sind dem Zulassungsantrag beizufügen: „...sofern zutreffend, Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produktes, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe der potentiellen Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt...“. Bei dieser Vorschrift handelt es sich um die einzige umweltbezogene Vorschrift im europäischen Humanarzneimittelrecht, die den Antragsteller verpflichtet, ihm bekannte, mögliche Umweltrisiken mitzuteilen. [16].

Aus dieser sehr allgemein gefassten Vorschrift kann jedoch kaum eine Verpflichtung des Antragstellers abgeleitet werden, umweltbezogene Prüfungen durchzuführen und die entsprechenden Prüfnachweise vorzulegen [27]. Zumal sich Art und Umfang der konkret zu erbringenden Angaben hinsichtlich der möglichen Umweltrisiken weder aus Art. 8 noch aus dem Anhang der Richtlinie 2001/83/EG ergeben. Ein europäisch abgestimmtes Konzept für die Prüfung der Ökotoxizität von Humanarzneimitteln ist bis heute nicht verabschiedet worden. Hinzu kommt, dass – mangels entsprechender Regelungen – diese Angaben letztendlich bei der Zulassungsentscheidung nicht berücksichtigt werden. Nach Art. 26 der Richtlinie kann die Genehmigung zwar versagt werden, wenn die Prüfung der Unterlagen ergibt, dass das Arzneimittel schädlich ist. Im Rahmen von Humanarzneimitteln umfasst der Begriff der Schädlichkeit jedoch nach einhelliger Ansicht lediglich die Schädlichkeit für die menschliche Gesundheit [16].

Umweltrisiken durch Arzneimittelwirkstoffe

Nach DIN 2000 [17], welche die Leitsätze für die zentrale Trinkwasserversorgung beinhaltet, ist „Trinkwasser unser kostbarstes Gut. Eine Veränderung bzw. Kontamination unseres Trinkwassers mit fremden Stoffen kann nicht hingenommen werden“. Aus diesem Ansatz heraus gab es in der Vergangenheit bereits Bestrebungen, eine mögliche Kontamination der Gewässer mit Arzneimittelrückständen zu untersuchen.

Vorkommen und Eintragspfade in die aquatischen Systeme

Arzneimittel werden in großen Mengen in der Veterinär- und Humanmedizin eingesetzt. Nach der Einnahme der Mittel verschwinden diese jedoch nicht aus der Umwelt. Humanarzneimittel gelangen, metabolisiert oder unverändert, mit den kommunalen Abwässern in die Kläranlagen und von dort aus in die Gewässer. Mengenmäßig ist dies nach dem heutigen Wissensstand der bedeutendste Eintrittspfad [20].

Aber nicht nur über die natürlichen Ausscheidungen des Menschen, sondern auch durch die Entsorgung von Medikamenten über die Toiletten gelangen die Wirkstoffe in das Abwasser. In den Klärwerken können die meist polaren organischen Substanzen zum Teil nur unzureichend aus dem Abwasser entfernt werden.

Nicht zu vernachlässigen ist auch der Eintrittspfad „Undichte Kanalisation – Grundwasser“. Bei solchen aus undichten Kanalleitungen in Grundwasser versickerten Arzneimitteln entfällt eine mögliche Reduktion der Wirkstoffe durch die Kläranlagen [23a]. Dieser Weg könnte in urbanen Räumen eine größere Bedeutung haben, da durchschnittlich von 5 – 10 % undichter Kanäle ausgegangen werden muss [23].

Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe (die bis 2006 noch bestimmte Antibiotika enthalten dürfen) gelangen dagegen normalerweise über die Gülle bzw. den Stallmist auf die Felder und können von dort aus durch Abschwemmung oder Versickerung in Oberflächengewässer bzw. ins Grundwasser gelangen [23a].

In den letzten Jahren wurde wiederholt über Ergebnisse aus Einzeluntersuchungen berichtet.

Die ersten Nachweise von Arzneimittelwirkstoffen in der aquatischen Umwelt erbrachten amerikanische Wissenschaftler Ende der 70er Jahre. [18] fanden beispielsweise Clofibrinsäure bis zu ca. 10 µg/l und Salicylsäure bis zu ca. 100 µg/l in den Abläufen des Big Blue Klärwerkes in Kansas City, USA. Erst Anfang der 90er Jahre wurde mit Befunden im Berliner Grund- und Trinkwasser [19] der Verbleib von Medikamentenrückständen in der Umwelt und die daraus resultierende mögliche Belastung des Trinkwassers thematisiert. STAN et al. untersuchten Trinkwasserproben aus allen Stadtteilen. In sämtlichen Proben wurde Clofibrinsäure gefunden. Es zeigte sich, dass die gefundenen Konzentrationen umso höher ausfielen, desto größer der von den Wasserwerken verwendete Anteil an Wasser aus Uferfiltration oder künstlicher Grundwasseranreicherung war. Es folgten weitere Untersuchungen zum Vorkommen von Arzneimitteln zunächst in Deutschland, später auch weltweit [5].

TERNES et al [9, 10] untersuchten das Verhalten von Carbamazepin, Diclofenac, Clofibrinsäure, Bezafibrat und Primidon in der Trinkwasseraufbereitung. Sie zeigten, dass eine Ozonierung und eine Filterung über einen Aktivkohlefilter geeignet sind, diese Wirkstoffe bei Bedarf aus dem Trinkwasser zu eliminieren. Weitere Untersuchungen aus Deutschland zeigen neue Einblicke in die Problematik. Nach HEBERER & STAN (1998) [20] wurden über 40 Arzneimittelwirkstoffe in Abwässern und Oberflächengewässern nachgewiesen. Kleine Vorfluter mit einem hohen Abwasseranteil waren besonders belastet. So fanden auch BERTHOLD et al. [21] Rückstände von Analgetika, Antirheumatika, Antiepileptika, β -Blockern und Lipidsenkern in den untersuchten Grund- und Oberflächengewässern. Diese Beobachtungen belegen, wie wichtig die Ermittlung eines möglichst repräsentativen und flächendeckenden Bildes der Umweltbelastung durch diese Stoffe ist.

So hat die 53. Umweltministerkonferenz (UMK) beschlossen, „im Rahmen von Untersuchungsprogrammen des Bundes und der Länder“ das Auftreten von Arzneistoffen aus der Verwendung von Human- und Tierarzneimitteln sowie pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen festzustellen [14]. Weiterhin wurde der Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (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 Eintrittspfaden aufgenommen werden [14]. Eine eigens hierfür eingerichtete Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit der Arzneimittelproblematik und veröffentlichte im Dezember 1998 einen umfassenden und viel beachteten Bericht zum Thema: „Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung“ [15]. Im Herbst 2003 hat der Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) seinen Abschlussbericht über die Ergebnisse des bundesweiten Untersuchungsprogramms „Arzneimittel in der Umwelt“ vorgelegt. Er enthält eine repräsentative Erfassung der durch Arzneimittelbelastungen hervorgerufenen Umweltbelastungssituation in Deutschland für die maßgeblichen Eintragspfade und Umweltkompartimente sowie Maßnahmevorschläge für die Verbesserung des derzeitigen Informationsstandes der in die Umwelt eingetragenen Mengen und möglichen arzneimittelbedingten Umweltrisiken. Es wurde festgestellt, dass Humanpharmaka häufig in Oberflächengewässern und vielfach in oberflächen- oder abwasserbeeinflussten Grundwässern in Summengehalten größer 1 µg/l auftreten, in Deponiesickerwässern teilweise in Konzentrationen von über 100 µg/l. Für Tierpharmaka konnten zwar keine repräsentativen Ergebnisse gefunden werden, Einzeluntersuchungen deuten aber auf erhebliche Antibiotikaeinträge in Böden und die Möglichkeit der Belastung des Grundwassers hin. Ergebnis des BLAC-Berichtes ist, dass ein erheblicher Teil der in Verkehr gebrachten Arzneistoffe in die Umwelt gelangt. Aufgrund des großen Defizits an vorhandenen ökotoxikologischen Daten der in der Umwelt registrierten Arzneimittelwirkstoffe sei jedoch nur eine unzureichende Bewertung der Auswirkungen auf die Ökologie von Gewässern und Böden möglich [16].

Untersuchungen in Hessen

Vor diesem Hintergrund wurden in Hessen in den letzten Jahren eine Anzahl von Untersuchungen zur Belastung der Abwässer, Fließgewässer, des Grundwassers und des Trinkwassers durchgeführt [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Dabei wurden eine Vielzahl von Arzneimittelrückständen in den untersuchten Grund- und Oberflächengewässern nachgewiesen.

Im Rahmen eines BMBF-Forschungsvorhabens wurden durch das ESWE-Institut in Zusammenarbeit mit der damaligen Hessischen Landesanstalt für Umwelt (HLfU) Untersuchungsprogramme durchgeführt [12].

In den Grund- und Oberflächengewässern konnten dabei Rückstände von Analgetika, Rheumatika, Lipidsenkern und Betablockern nachgewiesen werden. Insgesamt konnten von 55 analysierten Pharmawirkstoffen (einschließlich der iodierten Röntgenkontrastmittel) 36 in kommunalen Kläranlagenabläufen nachgewiesen werden und von neun untersuchten Metaboliten waren fünf detektierbar.

Zu den nachgewiesenen Stoffen zählen Antiphlogistika, Lipidsenker, Betablocker, Antibiotika, Röntgenkontrastmittel, Östrogene (natürliche und Kontrazeptiva) und ein Antiepileptikum. Zusätzlich wurden drei im medizinischen Bereich verwendete phenolische Antiseptika nachgewiesen. Die Belastungen der kommunalen Abläufe kann auch ohne Berücksichtigung der iodierten Röntgenkontrastmittel für die Summe der 29 nachgewiesenen Analyten über 10 µg/l liegen [13].

Der vorliegende Bericht beschreibt zusammenfassend die Ergebnisse des „Sondermessprogramms zur Untersuchung der Beeinflussung von oberflächennahem Grundwasser durch stark belastete kleinere Fließgewässer in Südhessen“. Es wurde durchgeführt in Zusammenarbeit mit dem Hessischen Landesamt für Umwelt und Geologie (damals Hessische Landesanstalt für Umwelt) und dem ESWE-Institut Wiesbaden.

Hierbei zeichnet das ESWE-Institut für die Auswahl der 63 untersuchten Wirkstoffe sowie deren Analytik verantwortlich. Die Auswahl erfolgte über die oben angegebene Formel. Ausgewählt wurden Wirkstoffe mit relativ hohen Anwendungsmengen. Detaillierte Informationen zur Analytik der Wirkstoffe sind nachzulesen bei THERNES et al. 1999 [7].

2 Beschreibung des Untersuchungsgebietes und Aufbau des Messnetzes

2.1 Beschreibung des Untersuchungsgebietes: Landnutzung, Hydrogeologie und Geologie

Das Untersuchungsgebiet liegt im südlichen Hessen, welches zum überwiegenden Teil das Hessische Ried umfasst. Darüber hinaus sind nördlich der Maingrenze noch Teile des Rhein-Main Gebietes einbezogen sowie der östliche Teil der Hanauer-Seligenstädter Senke.

Das Untersuchungsgebiet gehört zum nördlichen Teil des Oberrheingrabens, der mit einer Länge von 300 km und einer mittleren Breite von 40 km zu den markantesten geologischen Erscheinungen Europas gehört [28]. Während die pleistozänen Sande und Kiese im Norden und Nordosten des Gebietes eine Mächtigkeit von höchstens 30 m besitzen, erreichen sie im gesamten mittleren Bereich durchweg über 100 m und an der südlichen Grenze nördlich von Mannheim sogar 250 m. Diese quartären Ablagerungen gehen größtenteils auf die Sedimentation kaltzeitlicher Flussschotter des Rheins und seiner Nebenflüsse zurück.

Vor allem die oberen jungquartären, in den Kaltzeiten gebildeten sandig-kiesigen Ablagerungen sind sehr gut durchlässig und ein ausgezeichneter Porengrundwasserleiter. Vereinzelt sind allerdings tonige Schichten eingelagert, die mehr oder minder große Linsen bilden und örtlich, vor allem im Südteil des Untersuchungsgebietes, verschiedene Grundwasserstockwerke voneinander trennen. Vor allem die oberen und unteren Zwischenhorizonte führen hier großflächig zur Ausbildung drei übereinander liegender Grundwasserleiter. Weiträumig bestehen jedoch hydraulische Verbindungen über Verwerfungen und Lücken in den Tonlagen [29].

Die Ablagerungen im nördlichen Oberrheingraben bestehen überwiegend aus kalkreichen Sanden und Kiesen, die vom Rhein und z. T. auch vom Neckar sedimentiert wurden. Nördlich der Linie Trebur - Büttelborn – Weiterstadt bestehen die Sedimente dagegen aus weitgehend kalkfreien Mainschottern. Am Südostrand von Frankfurt/M. (Sachsenhausen) stehen lokal auch verkarstete miozäne Kalksteine an, die an die quartären Lockersedimente unmittelbar angrenzen [29].

Durch die mineralische Zusammensetzung der Sedimente wird auch die chemische Beschaffenheit des Grundwassers beeinflusst. So ist das Grundwasser im Oberrheingraben meist mittelhart bis hart und häufig eisenhaltig. Im Norden zwischen Mönchhof und Sprendlingen ist das Grundwasser dagegen weich und eisenfrei [29]. Da die verschiedenen Grundwässer miteinander in Verbindung stehen und außerdem laterale Grundwasserbewegungen in Richtung auf die Vorfluter oder Entnahmehäuser vorherrschen, bilden sich Übergangsbereiche der chemischen Beschaffenheit.

Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über die Hydrogeologie im Untersuchungsgebiet.

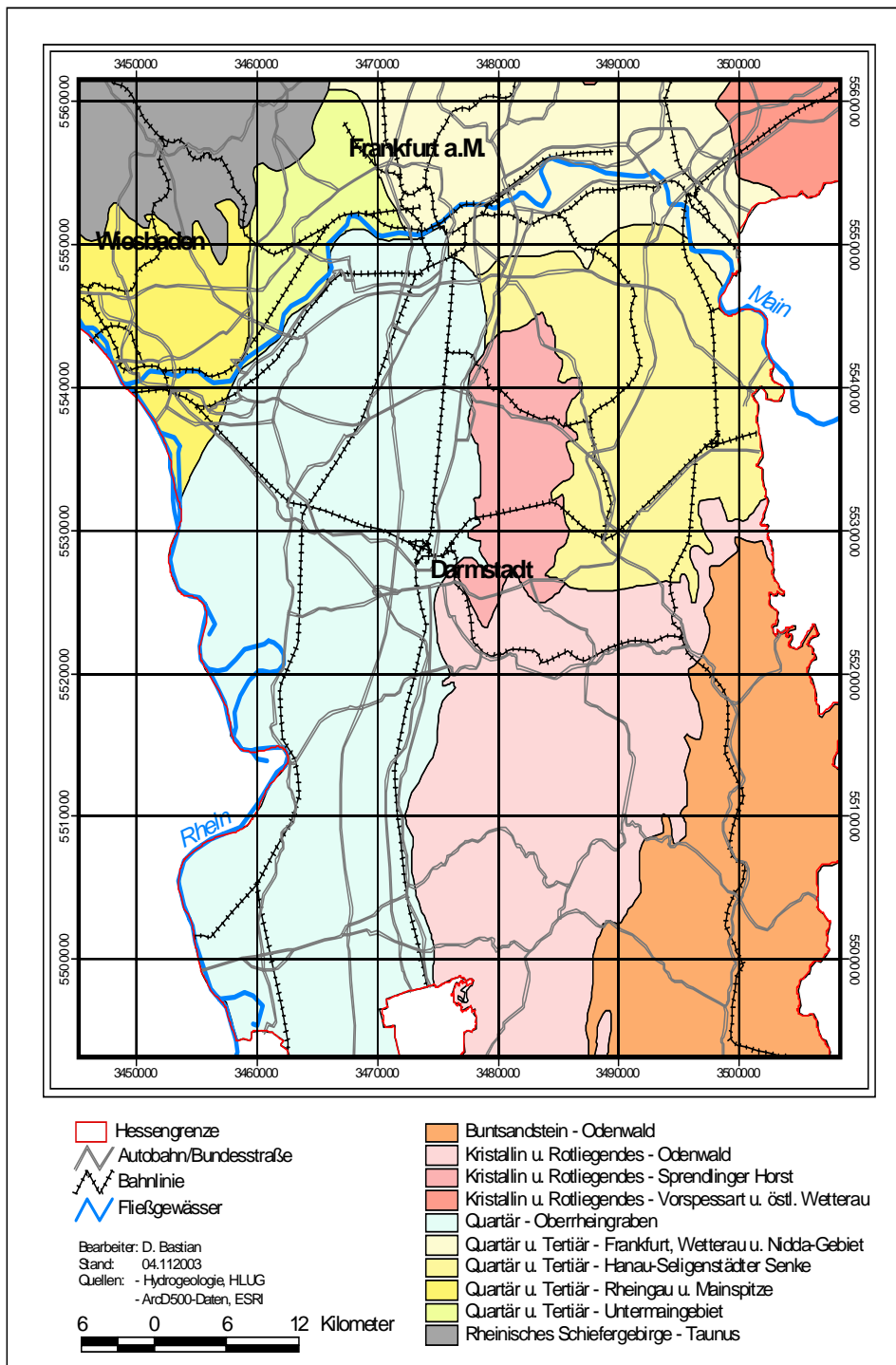


Abb.: 2 Hydrogeologie des Untersuchungsgebietes

Böden, Vegetation und Nutzung:

Die Böden des nördlichen Oberrheingrabens haben sich vor allem in Abhängigkeit von den unterschiedlichen fluvialen und äolischen Sedimenten entwickelt [31]. So sind auf gut durchlässigem entkalktem Material der Flugsandgebiete an der Oberfläche verbreitet Braunerden anzutreffen, während Parabraunerden nur auf kalkhaltigen Sanden vorkommen [32].

Auf den meist grundwasserbeeinflussten Hochflutlehmen der rezenten und ehemaligen Auenbereiche dominieren die Bodentypen Gley und Vega. Sind die Böden besonders stark durch das Grundwasser beeinflusst, haben sich auch Anmoorgleye und Niedermoore ausgebildet. Auf sehr kalkreichen Hochflutlehmen sind Kalkpaterrias verbreitet, während auf besonders tonreichen Lehmen Pelosole auftreten. Diese beiden Bodentypen sind häufig in den Altläufen des Neckars zu finden. Unter dem Einfluss von Stau- und Grundwasser haben sich in den Niederungen auch so genannte Feuchtschwarzerden entwickelt, die im Gebiet des Oberrheingrabens auch „Rheintal-Tschernoseme„ genannt werden [32].

Der nördliche Oberrheingraben stellt ein niederschlagsarmes Gebiet mit Jahresniederschlägen von 550 bis 700 mm dar. Nur im Osten kommt es wegen des Staufektes der Randgebiete zu höheren Niederschlägen. In Verbindung mit der Beckenlage und Höhen um 100 m über N.N. ergibt sich für das Untersuchungsgebiet das Gesamtbild eines klimatisch begünstigten Naturraums mit ca. 9,5°C Jahresmitteltemperatur [33]. Aufgrund der hohen Werte für die potentielle Verdunstung kommt es in den Sommermonaten in diesem Gebiet im langjährigen Mittel zu einer negativen klimatischen Wasserbilanz [34].

Aufgrund des günstigen Klimas sind im Oberrheingebiet auch eine Vielzahl von Sonderkulturen verbreitet. Besonders die Vorbergzone zum Odenwald hin diente früher ausgedehntem Weinbau, der vor allem im nördlichen Teil später durch Obstbau ersetzt wurde. Auf den trockenen und sandigen Flächen im Zentrum ist dagegen Spargelbau verbreitet.

Die folgende Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Landnutzung im Untersuchungsgebiet.

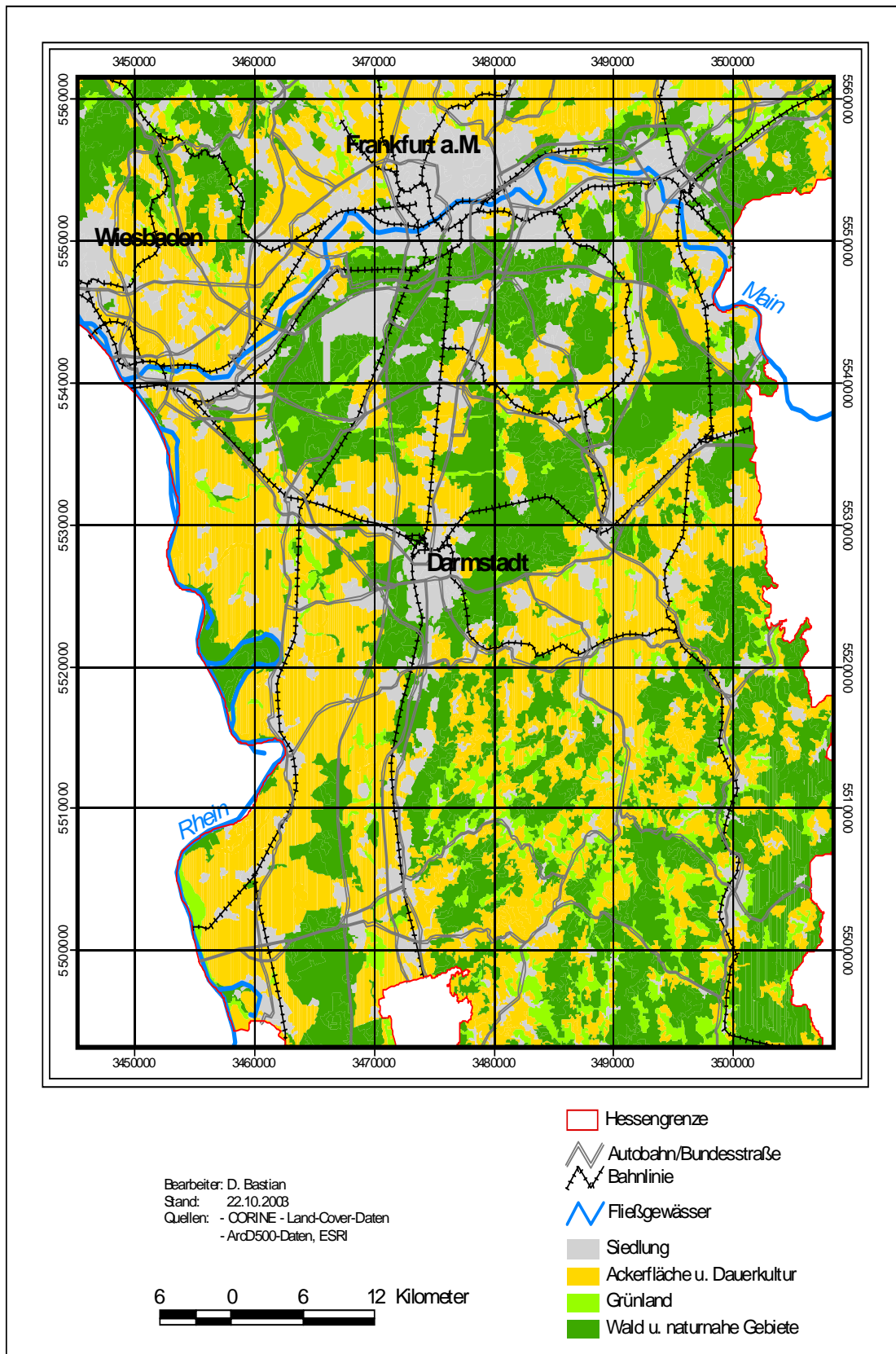


Abb. 3 Landnutzung im Untersuchungsgebiet

2.2 Beschreibung des Zustandes der oberirdischen Gewässer im Bereich der Probenahmestellen

Die nachfolgende Abbildung 4 gibt einen Überblick über die biologische Gewässergüte der oberirdischen Gewässer im Untersuchungsgebiet [35]. Dargestellt wird der Zustand der oberirdischen Gewässer im Jahr 1994 und 2000.

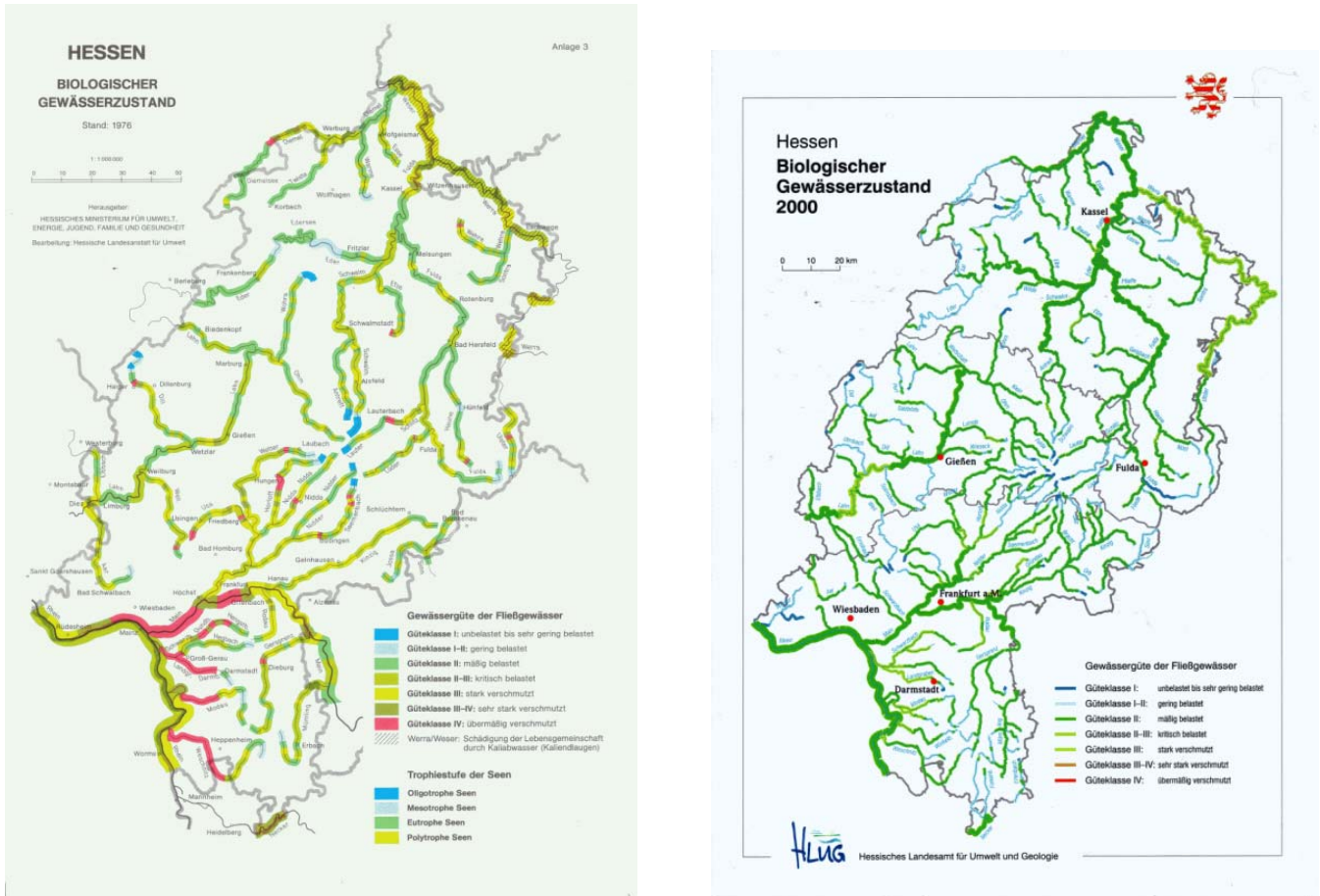


Abb. 4 Entwicklung des biologischen Gewässerzustands 1994 bis 2000

Die Verbesserung des biologischen Gewässerzustands in den letzten Jahren ist in Abb. 4 deutlich zu erkennen. Hauptursache hierfür ist, dass heute fast ausschließlich nur gereinigte Abwässer in die Vorfluter geleitet werden. Zudem ist der Wirkungsgrad bzw. die Ausbaustufe von Kläranlagen kontinuierlich optimiert worden. Allerdings wird aus Abb. 4 ersichtlich, dass gerade die Gewässer des südhessischen Raumes auch heute noch im Vergleich zu den anderen hessischen Gewässern als stark verschmutzt einzustufen sind.

Main

Der hessische Main war im Jahre 1994 mit Ausnahme zweier kurzer Fließstrecken bei Hanau und Frankfurt mit jeweils Güteklasse II in die Güteklasse II - III eingeordnet. Die Untersuchungen im April 2000 ergaben, dass der Fluss im gesamten hessischen Unterlauf den Kriterien der Güteklasse II entspricht.

Mainnebegewässer

Die **Nidda** konnte bei den Untersuchungen des Jahres 1994 von Rudingshain, wenig unterhalb der Quelle (das erste Fließstück wies die Güteklasse I - II auf) bis Bad Vilbel der Güteklasse II zugeordnet werden. Der Unterlauf, von Bad Vilbel bis zur Mündung in den Main, entsprach der Güteklasse II - III [36].

Die Untersuchungen im Sommer 1999 ergaben einen etwas anderen Befund. Der Fluss, der im Oberlauf (von der Quelle bis oberhalb der Kläranlage Ranstadt) weitgehend der Güteklasse I - II entspricht, ist von hier bis unterhalb Florstadt der Güteklasse II - III zuzurechnen. Im weiteren Verlauf (bis zur Mündung in den Main) entspricht das Gewässer der Güteklasse II.

Eine deutliche Verbesserung des biologischen Zustandes seit den letzten Untersuchungen im Jahr 1994 zeigt die **Rodau**. Das Gewässer, das vor sechs Jahren noch die Merkmale der Güteklassen III, streckenweise sogar die der Klasse III – IV zeigte, ist nunmehr über weite Strecken in die Güteklasse II, im übrigen in die Güteklasse II - III einzustufen [36].

Die **Gersprenz**, die trotz zahlreicher mechanisch-biologischer Kläranlagen bereits 1994 in die Güteklassen II (Quelle bis unterhalb Dieburg) und in die Klasse II - III (bis zur Mündung) eingestuft werden konnte, hat sich in den letzten fünf Jahren weiter verbessert. Abgesehen von einem kurzen Abschnitt unterhalb Babenhausen mit Güteklasse II - III ist das gesamte Gewässer in Güteklasse II einzustufen [36].

Rhein

Der Rhein war schon 1994 in Hessen ein weitgehend nur mäßig belastetes Gewässer. Die linke Rheinseite konnte von der Landesgrenze im Süden - etwa gegenüber von Lampertheim - bis zur nördlichen Landesgrenze in der Höhe von Lorchhausen in die Güteklasse II eingeordnet werden. Die rechte Flussseite war von der südlichen Landesgrenze bis unterhalb der Weschnitzmündung bei Biblis sowie von der Mainmündung bis Oestrich-Winkel in die Güteklasse II - III einzuordnen. Der Rest war wie die linke Seite in die Güteklasse II einzuordnen. Die aktuellen Untersuchungen des Frühjahrs 2000 ergaben für den Rhein im gesamten hessischen Verlauf auf beiden Flussseiten die Güteklasse II [36].

Kleine Rheinzulüsse

Die obere **Weschnitz** wurde 1994 bis unterhalb der Ortslage Mörlenbach der Güteklasse II zugeordnet. Nach einem kurzen Fließstück mit Klasse III konnte bis oberhalb Lorsch die Güteklasse II - III diagnostiziert werden. Von hier bis Biblis wurde dann wieder Güteklasse III ermittelt. Das letzte Fließstück (bis zur Mündung in den Rhein) entsprach 1994 den Merkmalen der Klasse II - III: Der Fluss wurde 1999 erneut untersucht, wobei sich ein anderer Befund ergab: Mit Ausnahme einiger Fließstrecken oberhalb Fürth im Odenwald, wo die Güteklasse I - II ermittelt werden konnte, und dem letzten Abschnitt von Biblis bis zur Mündung in den Rhein, wo die biologische Untersuchung Klasse III (stark verschmutzt) ergab, kann die gesamte Weschnitz (auf hessischem Gebiet) als mäßig belastet (Güteklasse II) eingestuft werden [36].

Die **Modau** stellte sich 1994 in weiten Bereichen (unterhalb Oberramstadt und von Pfungstadt bis zur Mündung in den Erfeldener Altrhein) als stark verschmutztes Gewässer mit der Güteklasse III dar. Die Untersuchungen des Jahres 1999 zeigten weitgehende Verbesserungen des biologischen Zustandes dieses Vorfluters. Neben nur mäßig belasteten Abschnitten (Güteklasse II) im Oberlauf und in der Ortslage von Darmstadt-Eberstadt stellt sich die Modau als kritisch belastetes Gewässer mit Güteklasse II - III dar [36].

Das Gewässersystem **Darmbach**, **Landgraben** und **Schwarzbach** bringt unter anderem das biologisch gereinigte Abwasser (kommunal und industriell (chemische Industrie)) der Stadt Darmstadt sowie das Abwasser der Stadt Groß-Gerau und der dortigen Zuckerfabrik zum Rhein. Das Bachsystem hat nur ein minimales Gefälle, in dem durch fehlende Turbulenzen der Sauerstoffeintrag sehr gering ist. Im Jahr 1994 war das Gewässer noch sehr stark bis übermäßig verschmutzt und stellte einen der letzten Abwasserschwerpunkte in Hessen dar. In den darauf folgenden fünf Jahren hat sich der Zustand zwar etwas gebessert, ist aber noch immer weit von dem erklärten Ziel der Güteklasse II entfernt. Darmbach und Landgraben sind nach der Untersuchung 1999 in die Güteklasse III einzuordnen, die Untersuchungen des Schwarzbachs ergaben, dass dieser Gewässerabschnitt "nur noch" kritisch belastet, das bedeutet der Güteklasse II - III zuzurechnen ist [36].

2.3 Beprobte Messstellen in den Jahren 1996-2000

Die im Rahmen des Arzneimittelmessprogramms durchgeführten Untersuchungen erstrecken sich über die Jahre 1996 - 2000.

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt die Lage der beprobten Messstellen.

Da der Abwasseranteil der beprobten Oberflächengewässer für die Menge der gefundenen Arzneimittelrückstände ausschlaggebend ist, ist in der Karte zusätzlich zu den Probeentnahmestellen auch die Lage der Kläranlagen verzeichnet.

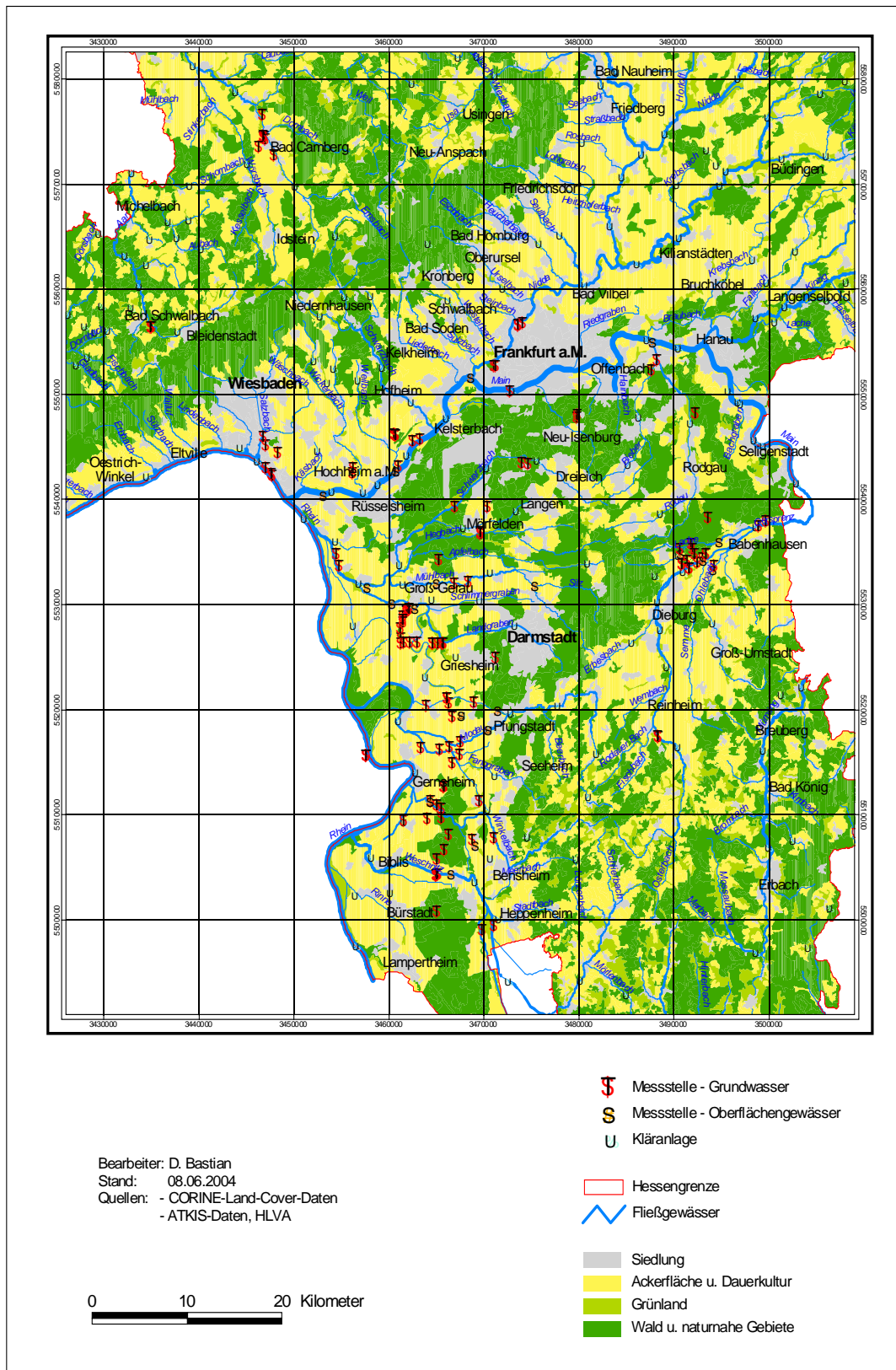


Abb. 5 **Übersicht über die Lage der Messstellen und der Kläranlagen**

Wie aus Abb. 5 ersichtlich wird, ist im Untersuchungsgebiet eine ausreichend Anzahl von Grundwassermessstellen vorhanden, die sich in unmittelbarer Nähe der oberirdischen Gewässer befinden. Gleichzeitig zeigt die Anzahl der Kläranlagen, dass eine Belastung der Vorfluter mit organischen Rückständen und damit auch Arzneimittelrückständen, zu erwarten ist

2.4 Tabellarische Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen

Die nachfolgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über Zeitpunkt und Anzahl der durchgeführten Untersuchungen pro Wirkstoff.

Tabelle 3 Untersuchungsumfang [Anzahl n/Jahr]

Indikationsgruppe	Wirkstoffname	1996	1997	1998	1999	2000/2001
Analgetika	Dimethylaminophenazon		35	42	52	26
	Phenazon		35	42	52	26
Antiepileptika	Carbamazepin		35	42	52	26
Betablocker	Atenolol			4	52	26
	Betaxolol	20	35	43	52	
	Bisoprolol	20	35	43	52	26
	Carazolol	20	35	43	3	
	Celiprolol			4	52	
	Metoprolol	20	35	43	52	26
	Nadolol	20	35	43	3	
	Propranolol	20	35	43	52	26
	Sotalol			4	52	
	Timolol	20	35	43	3	
Bronchospasmolytika	Clenbuterol	20	35	43	52	26
	Fenoterol	20	35	43	47	
	Salbutamol	20	35	43	52	26
	Terbutalin	20	35	3	52	
Desinfiziens	4-Chlorxylenol	20				
	Biphenylol	20				
	Bromophen	20				
	Chlorofen	20				
	Tetrabromkresol	20				
Hämorrheologikum	Pentoxifyllin		35	42	52	
Lipidsenker	Bezafibrat	46	87	96	106	26
	Clofibrat		35		17	
	Clofibrinsäure	46	87	104	114	64
	Etofibrat		35			
	Fenofibrat		35			
	Fenfibrinsäure	46	87	96	106	26
	Gemfibrozil	46	87	96	106	26
Psychopharmaka	Diazepam		35			26
Antirheumatika	Diclofenac	46	87	96	106	26
	Fenoprofen	46	87	96	106	1
	Ibuprofen	46	87	96	106	26
	Indometacin	46	87	96	106	26
	Ketoprofen	46	87	96	106	26
	Meclofenaminsäure	46	87	96	106	1
	Naproxen	46	87	96	106	26
	Tolfenaminsäure	46	87	96	106	1

Tab. 3 (Fortsetzung)

Indikationsgruppe	Wirkstoffname	1996	1997	1998	1999	2000/2001
Röntgenkontrastmittel	Diatrizaot			42	52	
	lomeprol			42	52	26
	lopamidol			42	52	26
	lopromid			42	52	26
	loxithalaminsäure			42	52	
Zytostatika	Cyclophosphamid		35	42	52	26
	Ifosfamid		35	42	52	26
Antibiotika	Tetracyclin		35			
	Chlortetracyclin		35			
	Doxycyclin		35			
	Oxytetracyclin		35			
	Phenoxymethylpenicillin		35			
	Oxacillin		35			
	Nafcillin		35			
	Cloxacillin		35			
	Methicillin		35			
	Dicloxyllin		35			
	Roxithromycin		35			6
	Clarithromycin		35			6
	Erythromycin		35			
	Sulfamethoxazol		35			6
	Sulfadimidin		35			6
Trimethoprim		35			6	
Chloramphenicol		35			6	

3 Messergebnisse

3.1 Darstellung der Messergebnisse (nach Indikationsgruppen sowie analytisch-chemischen Gruppen)

Zur Übersicht werden die Messergebnisse der Arzneimittelrückstände in den oberirdischen Gewässern und im Grundwasser nach Indikationsgruppen und chemischen Gruppen sortiert dargestellt. Die Wirkstoffe in einer chemischen Gruppe sind sich von ihrer Struktur sehr ähnlich und lassen daher auch ein ähnliches Verhalten in der Umwelt erwarten. Eine chemische Gruppe kann jedoch mehrere Indikationsgruppen umfassen (siehe Anhang: Strukturformeln).

In der folgenden Tabelle 4 werden die Untersuchungsergebnisse für die chemischen Gruppen und die Indikationsgruppen erläutert. Dargestellt werden die Anzahl der Messungen, die Anzahl der Analysen unter der Bestimmungsgrenze und die jeweilige Anzahl an positiven Befunden [%] in den analytisch-chemischen Gruppen und den Indikationsgruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die Ergebnisse sind außerdem aufgeschlüsselt nach Gewässertyp. Trendberechnungen wurden nicht durchgeführt, da der Untersuchungszeitraum zu kurz war.

Die erhaltenen Messergebnisse zeigen große Unterschiede hinsichtlich der Arzneimittelrückstände zwischen dem Grundwasser und den oberirdischen Gewässern. In den untersuchten oberirdischen Gewässern konnte nahezu das gesamte Spektrum der untersuchten Arzneimittel nachgewiesen werden. Allerdings ist die Schwankungsbreite der Arzneimittelrückstände in den oberirdischen Gewässern höher als die bei den Grundwässern. Der bei den Probenahmen herrschende Wasserabfluss und/oder eine zufällig auftretenden Spitzenbelastung von einzelnen Wirkstoffen können die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen außerordentlich beeinflussen. In den untersuchten Grundwässern wurden dagegen weniger hohe Konzentrationen an Arzneimittelrückständen nachgewiesen, da aufgrund der Bodenpassage nicht alle untersuchten Arzneimittel ins Grundwasser gelangen (hier herrschen große Unterschiede zwischen den analytisch-chemischen Gruppen hinsichtlich der daraus resultierenden unterschiedlichen Sorptions- und Abbaueigenschaften), ist das Spektrum der Arzneimittelrückstände im Grundwasser gegenüber dem der oberirdischen Gewässer geringer.

Tabelle 4 Messergebnisse nach Indikationsgruppen sowie analytisch-chemischen Gruppen

Chem. Gruppe	Indikationsgruppe	Anzahl N	Grundwasser			Oberirdische Gewässer			
			< BG	> BG	[%] positiv	Anzahl N	< BG	> BG	[%] positiv
Gruppe I	Betablocker	717	688	29		446	260	186	42
	Bronchospasmolytika	377	370	7	1,9	252	240	12	4,7
Gruppe II	Antirheumatika	2.268	2.210	58	2,5	509	358	151	29,6
	Lipidsenker	1.192	1.023	169	14,2	256	114	1442	55,4
Gruppe V	Analgetika	190	135	55	28,9	104	89	15	14,3
	Antiepileptika	95	61	34	35,8	52	15	37	71,2
	Hämorrheologika	75	75	0	0	52	47	5	9,6
	Zytostatika	194	194	0	0	116	116	0	0
	Psychopharmaka	41	40	1	2,4	15	15	0	0
Gruppe IV	Antibiotika	337	337	0	0	244	188	56	30
Sonstiges	Röntgenkontrastmittel	315	264	51	16,2	170	72	98	57,6

N = Anzahl der Analysen
BG = Bestimmungsgrenze

Gruppe I Bronchospasmolytika und Betablocker

Grundwasser

Wirkstoffe aus der Gruppe „Betablocker und Bronchospasmolytika“ konnten im Grundwasser während des gesamten Untersuchungszeitraumes nur in ca. 5 % der untersuchten Grundwässer nachgewiesen werden.

Oberirdische Gewässer

Bei der Untersuchung der oberirdischen Gewässer wurden - im Vergleich zum Grundwasser - wesentlich häufiger Betablocker gefunden (42 %). Die Untersuchung der oberirdischen Gewässer auf Bronchospasmolytika zeigte dagegen nur eine relativ geringe Anzahl von positiven Ergebnissen (4,7 %)

Betablocker und Bronchospasmolytika sind als Vertreter der chemisch-analytischen Gruppe I sehr ähnlich aufgebaut. Betablocker werden allerdings in wesentlich höheren Jahresdosen verschrieben. (siehe Tab. 2) und sind in der Untersuchung mit 10 Wirkstoffen vertreten, Bronchospasmolytika mit vier Wirkstoffen. Dies könnte die geringere Anzahl an positiven Befunden von Bronchospasmolytika gegenüber der Gruppe von Betablockern erklären.

Gruppe II Antirheumatika und Lipidsenker

Die Gruppe II zeichnet sich in chemischer Hinsicht durch eine relativ hohe Polarität aus, die eine wesentlich höhere Verlagerfähigkeit dieser Substanzen bedingt. Beide Indikationsgruppen waren in der Untersuchung mit 7 bzw. 8 Wirkstoffen vertreten.

Grundwasser

Die auf das Grundwasser bezogenen Analysenergebnisse der Untergruppe Antirheumatika belegen das erwartete Verhalten dieser Stoffgruppe im Untergrund recht deutlich. Der Anteil der positiven Analysen bei den Lipidsenkern liegt bei knapp 15 %. Der Anteil der als positiv verifizierten Antirheumatika ist dagegen mit 2,5 % eher als gering einzustufen.

Oberirdische Gewässer

In den oberirdischen Gewässern konnten Rückstände beider Vertreter der Gruppe II relativ häufig nachgewiesen werden. (Lipidsenker 55,4 % und Antirheumatika 29,6 %). Dies bedeutet, dass diese Stoffgruppen in oberirdischen Gewässern mit hoher Wahrscheinlichkeit anzutreffen sind.

Gruppe V Analgetika, Antiepileptika, Hämorheologika, Zytostatika und Psychopharmaka

Grundwasser

Die Vertreter der Gruppe V, insbesondere die Untergruppe der Antiepileptika und Analgetika wurden im gesamten Untersuchungszeitraum überdurchschnittlich oft in den Proben nachgewiesen. Mit 28,9 % positive Analysen für die Analgetika sowie sogar 35,8 % positive Analysen für das Antiepileptika sind diese Wirkstoffe die am häufigsten gefundenen Arzneimittelrückstände im Grundwasser. Die anderen Vertreter der Gruppe V dagegen (Hämorheologika, Psychopharmaka sowie Zytostatika) haben dagegen im Grundwasser nur eine untergeordnete Bedeutung.

Oberirdische Gewässer

In den oberirdischen Gewässern wurden Analgetika mit 14,3 % und Antiepileptika mit 71,2 % häufig nachgewiesen. Das Hämorheologikum; das Zytostatikum sowie das Psychopharmakum konnten in den oberirdischen Gewässern kaum nachgewiesen werden.

Die letztgenannten drei Indikationsgruppen waren in der Untersuchung jeweils nur mit einem Wirkstoff vertreten – im Gegensatz zu den Analgetika, welche mit zwei Wirkstoffen in der Untersuchung vertreten sind. Die pro Jahr verbrauchten Mengen an Analgetika lassen sich kaum abschätzen, da die Wirkstoffe auch rezeptfrei erhältlich sind.

Bei den Analgetika ist anzumerken, dass diese Wirkstoffgruppe – im Gegensatz zu allen anderen in dieser Studie untersuchten – höhere Anteile von positiven Befunden im Grundwasser aufweist als in den oberirdischen Gewässern. Dies spricht für eine hohe Persistenz und Grundwassergängigkeit dieser Substanzen. Bei der Betrachtung der Einzelwirkstoffe zeigt sich, dass dieser Effekt durch die Substanz Phenazon hervorgerufen wird.

Gruppe VI Antibiotika

Die Gruppe VI setzt sich aus verschiedenen Untergruppen zusammen wie die Tetracycline, die Penicilline und die Macrolid-Antibiotika.

Grundwasser

In den untersuchten Grundwässern wurden keine Antibiotikarückstände gefunden. Dies spricht dafür, dass diese Wirkstoffe in der Untergrundpassage recht vollständig sorbiert und anschließend relativ schnell abgebaut werden können.

Oberirdische Gewässer

In den oberirdischen Gewässern wurden dagegen bei ca. 30 % der Proben nennenswerte Antibiotikarückstände detektiert.

Gruppe SONSTIGE Desinfiziens und Röntgenkontrastmittel

Bei den Desinfiziens handelt es sich im strengen Sinne nicht um Arzneimittel, sondern um Substanzen, die z.B. in Krankenhäusern in großem Maßstab zur Desinfizierung von Flächen und Gegenständen eingesetzt werden. Sie wurden nur 1996 mit untersucht, um einen Überblick über ihr Auftreten im Grund- und Oberflächenwasser zu erhalten. Röntgenkontrastmittel können eher als ein „Arzneihilfsmittel“ aufgefasst werden. Da Röntgenkontrastmittel allerdings äußerst inert sind und in der Umwelt kaum Veränderungen erfahren, wurde diese Stoffgruppe in die Untersuchung aufgenommen.

Grundwasser

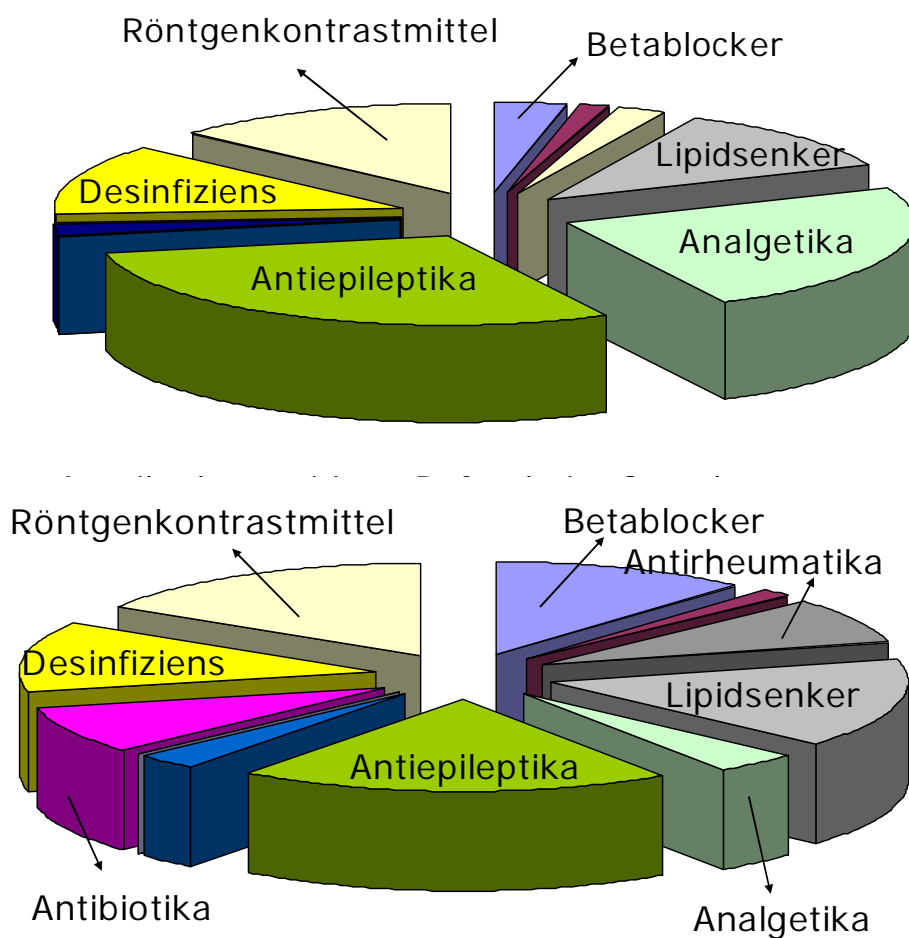
Sowohl die Desinfiziens als auch die Röntgenkontrastmittel konnten häufig im Grundwasser nachgewiesen werden. (Desinfiziens 15,5 % und Röntgenkontrastmittel 16,2 %)

Oberirdische Gewässer

Auch in den oberirdischen Gewässern gehören die Desinfiziens mit 45,5 % positiven Analysen und die Röntgenkontrastmittel mit sogar 57,6 % positiven Analysen zu den am häufigsten nachgewiesenen Substanzen.

3.2 Grafische Darstellung der Messergebnisse für die Indikationsgruppen und Zusammenfassung der Ergebnisse

In Abbildung 6 werden die Fundhäufigkeiten für das Grundwasser und die oberirdischen Gewässer visualisiert.



Anteile der positiven Befunde in oberird. Gewässern

Abb. 6 Anteile der positiven Befunde für die Indikationsgruppen in Grundwasser und in den oberirdischen Gewässern

Grundwasser

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass mit Ausnahme der Gruppe der Antibiotika alle untersuchten Arzneimittelgruppen nachgewiesen werden konnten. Im Grundwasser fallen insbesondere aus der Gruppe II die Lipidsenker, aus der Gruppe V die Analgetika und die Antiepileptika sowie aus der Gruppe „Sonstige“ die Röntgenkontrastmittel mit den höchsten Anteilen der positiven Funde auf. Diese vier Indikationsgruppen machen zusammen ca. 70 % aller positiven Befunde im Grundwasser aus (die Desinfiziens werden bei dieser Aufstellung außer Betracht gelassen, weil es sich bei ihnen nicht um Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes handelt).

Oberirdische Gewässer

In den oberirdischen Gewässern wurden die Lipidsenker, die Antiepileptika und die Röntgenkontrastmittel am häufigsten nachgewiesen. Zusätzlich konnten – im Gegensatz zu den Ergebnissen für das Grundwasser - die Betablocker häufig nachgewiesen werden. Auch die Antibiotika wurden in oberirdischen Gewässern überdurchschnittlich oft detektiert. Sie wurden allerdings nur 1997 in nennenswertem Umfang untersucht. Die Antirheumatika waren noch mit einem Anteil von ca. 8 % an den Gesamtfunden vertreten. Die Analgetika waren nur mit ca. 4 % Anteil an den Gesamtfunden nachweisbar, im Gegensatz zum Grundwasser, wo sie ca. 24 % der Gesamtfunde ausmachten. Die Indikationsgruppen Lipidsenker, Antiepileptika, Röntgenkontrastmittel, Betablocker, Antirheumatika und Antibiotika deckten in den oberirdischen Gewässern knapp 80% der Gesamtfunde ab.

Sowohl in den Grundwässern als auch in den oberirdischen Gewässern konnten Wirkstoffe aus den Gruppen Lipidsenker, Antiepileptika und Röntgenkontrastmittel prozentual besonders häufig nachgewiesen werden. Während bei den oberirdischen Gewässern die Indikationsgruppe Betablocker eine wichtige Rolle spielt, tritt diese im Grundwasser nicht in Erscheinung. Dagegen erhält man im Grundwasser häufiger positive Analgetikabefunde. Diese Substanzen sind offensichtlich aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften besonders gut in der Lage, das Grundwasser trotz Bodenpassage zu erreichen.

Die Ergebnisse belegen eindeutig, dass ein Eintrag von Arzneimittelrückständen aus den belasteten oberirdischen Gewässern bereits erfolgt ist bzw. das oberirdische Gewässer die wesentlichen Eintrittspfade für Arzneimittelrückstände in das Grundwasser darstellen.

3.3 Messergebnisse der Einzelsubstanzen im Grundwasser und in den oberirdischen Gewässern

Einzelsubstanzen Grundwasser

Während sich die bisherigen Ausführungen mit der Darstellung der nachgewiesenen Indikationsgruppen beschäftigten, sollen nun auch die Anteile der einzelnen Wirkstoffe aufgelistet werden. Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt auf, wie häufig (%) die einzelnen Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 5: Positive Befunde in den Untersuchungsjahren für Grundwasser

Wirkstoff	1996 pos. (%)	1997 pos. (%)	1998 pos. (%)	1999 pos. (%)	2000 pos. (%)
4-Chlorxylenol	11				
Atenolol			0	0	0
Betaxolol	0	0	0	0	0
Bezafibrat	9	14	16	7	16
Biphenylol	33				
Bisoprolol	22	10	4	3	4
Bromophen	0				
Carazolol	0	0	0	0	0
Carbamazepin		52	43	22	43
Celiprolol			0	6	0
Chlorofen	33				
Clenbuterol	0	0	0	9	0
Clofibrat		0		0	
Clofibrinsäure	34	37	41	45	41
Cyclophosphamid		0	0	0	0
Diatrizoat			39	22	39
Diazepam		0			
Diclofenac	14	18	16	15	16
Dimethylaminophenazon		14	17	3	17
Etofibrat		0			
Fenofibrat		0			
Fenofibrinsäure	3	3	1	0	1
Fenoprofen	0	0	0	0	0
Fenoterol	11	0	0	0	0
Gemfibrozil	0	0	0	0	0
Ibuprofen	9	5	3	0	3
Ifosfamid		0	0	0	0
Indometacin	3	1	0	0	0
lomeprol			0	6	0
lopamidol			42	22	42
lopromid			25	9	25
loxithalaminsäure			0	0	0
Ketoprofen	0	0	0	0	0
Meclofenaminsäure	0	0	0	0	0
Metoprolol	44	10	4	3	4
Nadolol	0	0	0	0	0
Naproxen	0	0	0	0	0
Pentoxifyllin		0	0	0	0
Phenazon		57	57	19	57
Propranolol	11	0	0	0	0
Salbutamol	0	0	0	6	0
Sotalol			0	22	0
Terbutlin	0	0	0	3	0
Tetrabromkresol	0				
Timolol	0	0	0	0	0
Tolfenaminsäure	0	0	0	0	0
Tetracyclin		0			
Chlortetracyclin		0			
Doxycyclin		0			
Oxytetracyclin		0			
Phenoxymethylpenicillin		0			
Oxacillin		0			
Nafcillin		0			
Cloxacillin		0			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Wirkstoff	1996 pos. (%)	1997 pos. (%)	1998 pos. (%)	1999 pos. (%)	2000 pos. (%)
Methicillin		0			
Dichoxacillin		0			
Roxithromycin		0			
Clarithromycin		0			
Erythromycin		0			
Sulfamethoxazol		0			
Sulfadimidin		0			
Trimethoprim		0			
Chloramphenicol		0			

In der nachfolgenden Tabelle 6 werden die Ergebnisse für das Grundwasser statistisch zusammengefasst. Anzahl, Maximalwert, Minimalwert sowie der Mittelwert der positiven Befunde [%] werden wirkstoffbezogen dargestellt.

Tabelle 6: Minimalwert, Maximalwert und Mittelwert der positiven Befunde [%] im Grundwasser über die Untersuchungsjahre

Wirkstoff	Anzahl N	Min pos./Jahr (%)	Max pos./Jahr (%)	Mittelwert Pos./Jahr (%)
4-Chlorxylenol	9	11	11	11
Atenolol	56	0	0	0
Betaxolol	86	0	0	0
Bezafibrat	292	7	16	12
Biphenylol	9	33	33	33
Bisoprolol	106	3	22	9
Bromophen	9	0	0	0
Carazolol	57	0	0	0
Carbamazepin	96	22	52	40
Celiprolol	36	0	6	2
Chlorofen	9	33	33	33
Clenbuterol	106	0	9	2
Clofibrat	34	0	0	0
Clofibrinsäure	344	34	45	40
Cyclophosphamid	96	0	0	0
Diatrizoat	55	22	39	33
Diazepam	41	0	0	0
Diclofenac	292	14	18	16
Dimethylaminophenazon	96	3	17	13
Etofibrat	21	0	0	0
Fenofibrat	21	0	0	0
Fenofibrinsäure	292	0	3	2
Fenoprofen	272	0	0	0
Fenoterol	83	0	11	2
Gemfibrozil	292	0	0	0
Ibuprofen	292	0	9	4
Ifosfamid	96	0	0	0
Indometacin	292	0	3	1
lomeprol	56	0	6	2
lopamidol	76	22	42	35

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Anzahl N	Min pos./Jahr (%)	Max pos./Jahr (%)	Mittelwert Pos./Jahr (%)
Iopromid	76	9	25	20
Ioxithalaminsäure	56	0	0	0
Ketoprofen	292	0	0	0
Meclofenaminsäure	272	0	0	0
Metoprolol	106	3	44	13
Nadolol	57	0	0	0
Naproxen	292	0	0	0
Pentoxifyllin	76	0	0	0
Phenazon	96	19	57	47
Propranolol	106	0	11	2
Salbutamol	106	0	6	1
Sotalol	56	0	22	7
Terbutlin	86	0	3	1
Tetrabromkresol	9	0	0	0
Timolol	57	0	0	0
Tolfenaminsäure	272	0	0	0
Tetracyclin	21	0	0	0
Chlortetracyclin	21	0	0	0
Doxycyclin	21	0	0	0
Oxytetracyclin	21	0	0	0
Phenoxymethylpenicillin	21	0	0	0
Oxacillin	21	0	0	0
Nafcillin	21	0	0	0
Cloxacillin	21	0	0	0
Methicillin	21	0	0	0
Dichoxacillin	21	0	0	0
Roxithromycin	21	0	0	0
Clarithromycin	21	0	0	0
Erythromycin	21	0	0	0
Sulfamethoxazol	21	0	0	0
Sulfadimidin	21	0	0	0
Trimethoprim	21	0	0	0
Chloramphenicol	21	0	0	0

Die höchsten prozentualen Anteile bei Funden von Arzneimittelrückständen im Grundwasser entfallen auf das Antiepileptikum Carbamazepin, das Analgetikum Phenazon und den Lipidsenker Clofibrinsäure. Die Desinfiziens Biphenylol und Chlorofen wurden nur 1996 untersucht, haben aber dort mit über 20 bzw. 30 % Anteil bei den positiven Funden eine deutliche Präsenz im Grundwasser. Die Röntgenkontrastmittel Iopamidol, Iopromid sowie Diatrizoat wurden erst ab 1998 untersucht, von diesem Zeitpunkt an stellen diese Wirkstoffe ebenfalls einen wesentlichen Anteil bei den positiven Funden. Hier sind auch noch der Lipidsenker Bezafibrat sowie das Antirheumatikum Diclofenac zu nennen. Sie sind über den gesamten Untersuchungszeitraum mit Anteilen von etwa 10 bis 20 % vorhanden. Dagegen konnten Antibiotikawirkstoffe im Grundwasser in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen werden. Das Jahr 1998 gibt einen guten Überblick über den Stand der Grundwasserbelastung mit Arzneimittelrückständen, da einerseits bereits viele Messstellen in das Untersuchungsprogramm integriert waren und außerdem Wirkstoffe mit untersucht wurden, die 1996 und 1997 noch nicht im Untersuchungsprogramm aufgenommen waren.

Einzelsubstanzen oberirdische Gewässer

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt, wie häufig (%) die einzelnen Arzneimittelwirkstoffe in den oberirdischen Gewässern nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 7: Positive Befunde in den Untersuchungsjahren für die oberirdischen Gewässer

Wirkstoff	1996 pos. (%)	1997 pos. (%)	1998 pos. (%)	1999 pos. (%)	2000 pos. (%)
4-Chlorxylenol	64				
Atenolol				89	17
Betaxolol	55	0	0	0	
Bezafibrat	100	71	84	89	100
Biphenylol	91				
Bisoprolol	82	21	26	47	0
Bromophen	0				
Carazolol	18	29	0		
Carbamazepin		71	89	53	100
Celiprolol				95	
Chlorofen	73				
Clenbuterol	0	0	0	0	0
Clofibrat		0		0	
Clofibrinsäure	73	79	84	84	60
Cyclophosphamid		0	0	0	0
Diatrizoat			89	84	
Diazepam		0			0
Diclofenac	91	86	89	89	100
Dimethylaminophenazon		0	0	5	67
Etofibrat		0			
Fenofibrat		0			
Fenofibrinsäure	55	0	26	21	0
Fenoprofen	0	0	0	0	
Fenoterol	18	0	0	0	
Gemfibrozil	73	21	21	26	0
Ibuprofen	82	14	47	37	0
Ifosfamid		0	0	0	0
Indometacin	91	57	53	0	0
lomeprol				47	67
lopamidol			78	63	83
lopromid			78	58	100
loxithalaminsäure			17	0	
Ketoprofen	0	0	0	0	0
Meclofenaminsäure	0	0	0	0	
Metoprolol	91	86	84	79	67
Nadolol	73	0	0		
Naproxen	73	29	68	68	20
Pentoxifyllin		0	16	11	
Phenazon		29	37	16	83
Propranolol	82	71	21	21	17
Salbutamol	18	0	0	32	0
Sotalol				84	83
Terbutlin	0	0	0	11	
Tetrabromkresol	0				
Timolol	45	0	0		
Tolfenaminsäure	0	0	0	0	
Tetracyclin		0			
Chlortetracyclin		0			
Doxycyclin		0			
Oxytetracyclin		0			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Wirkstoff	1996 pos. (%)	1997 pos. (%)	1998 pos. (%)	1999 pos. (%)	2000 pos. (%)
Phenoxyethylpenicillin		0			
Oxacillin		0			
Nafcillin		0			
Cloxacillin		0			
Methicillin		0			
Dlchloxacillin		0			
Roxithromycin		71			17
Clarithromycin		50			33
Erythromycin		93			
Sulfamethoxazol		93			50
Sulfadimidin		0			0
Trimethoprim		64			50
Chloramphenicol		0			0

In der Tabelle 8 werden, wie beim Grundwasser, die Ergebnisse für die oberirdischen Gewässer statistisch zusammengefasst.

Tabelle 8: Minimalwert, Maximalwert und Mittelwert der positiven Befunde [%] im oberirdischen Gewässern über die Untersuchungsjahre

Wirkstoff	Anzahl N	Min pos./Jahr (%)	Max pos./Jahr (%)	Mittelwert Pos./Jahr (%)
4-Chlorxylenol	11	64	64	64
Atenolol	25	17	89	53
Betaxolol	63	0	55	14
Bezafibrat	68	71	100	89
Biphenylol	11	91	91	91
Bisoprolol	69	0	82	35
Bromophen	11	0	0	0
Carazolol	44	0	29	16
Carbamazepin	58	53	100	78
Celiprolol	19	95	95	95
Chlorofen	11	73	73	73
Clenbuterol	69	0	0	0
Clofibrat	18	0	0	0
Clofibrinsäure	68	60	84	76
Cyclophosphamid	58	0	0	0
Diatrizoat	37	84	89	87
Diazepam	20	0	0	0
Diclofenac	68	86	100	91
Dimethylaminophenazon	58	0	67	18
Etofibrat	14	0	0	0
Fenofibrat	14	0	0	0
Fenofibrinsäure	68	0	55	20
Fenoprofen	63	0	0	0
Fenoterol	61	0	18	5
Gemfibrozil	68	0	73	28
Ibuprofen	68	0	82	36
Ifosfamid	58	0	0	0

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Anzahl N	Min pos./Jahr (%)	Max pos./Jahr (%)	Mittelwert Pos./Jahr (%)
Indometacin	68	0	91	40
lomeprol	25	47	67	57
lopamidol	43	63	83	75
lopromid	43	58	100	79
loxithalaminsäure	37	0	17	9
Ketoprofen	68	0	0	0
Meclofenaminsäure	63	0	0	0
Metoprolol	69	67	91	81
Nadolol	44	0	73	24
Naproxen	68	20	73	52
Pentoxifyllin	52	0	16	9
Phenazon	58	16	83	41
Propranolol	69	17	82	42
Salbutamol	69	0	32	10
Sotalol	25	83	84	84
Terbutlin	63	0	11	3
Tetrabromkresol	11	0	0	0
Timolol	44	0	45	15
Tolfenaminsäure	63	0	0	0
Tetracyclin	14	0	0	0
Chlortetracyclin	14	0	0	0
Doxycyclin	14	0	0	0
Oxytetracyclin	14	0	0	0
Phenoxyethylpenicillin	14	0	0	0
Oxacillin	14	0	0	0
Nafcillin	14	0	0	0
Cloxacillin	14	0	0	0
Methicillin	14	0	0	0
DIchoxacillin	14	0	0	0
Roxithromycin	20	17	71	44
Clarithromycin	20	33	50	42
Erythromycin	14	93	93	93
Sulfamethoxazol	20	50	93	72
Sulfadimidin	20	0	0	0
Trimethoprim	20	50	64	57
Chloramphenicol	20	0	0	0

In den oberirdischen Gewässern liegt – im Gegensatz zum Grundwasser – eher ein „Nebeneinander“ einer Vielzahl von Substanzen vor. Die untersuchten Betablocker wurden alle gefunden, am häufigsten die Wirkstoffe Metoprolol und Propranolol. Die Betablocker Sotalol und Celiprolol wurden erst 1999 untersucht, waren aber dann auch in über 80 % aller untersuchten Proben vorhanden. Die Bronchospasmolytika konnten nicht in jedem Jahr nachgewiesen werden. Die meisten Funde eines Bronchospasmolytikums gab es 1999 für Salbutamol mit 32 % positiven Analysen. Bei den Antirheumatika sind es die Wirkstoffe Diclofenac , Ibuprofen, Indometacin und Naxopren , die relativ häufig in den oberirdischen Gewässern auffielen. Bei den genannten Substanzen waren die Untersuchungsergebnisse teilweise zu über 90 % positiv. Die Lipidsenker der Gruppe II (Bezafibrat ,Clofibrinsäure , Fenofibrinsäure und Gemfibrozil) waren sehr häufig in den untersuchten oberirdischen Gewässern zu finden. Die Lipidsenker der Gruppe V (Clofibrat, Etofibrat und Fenofibrat) konnten da-

gegen nicht in oberirdischen Gewässern nachgewiesen werden. Das Antiepileptikum Carbamazepin wurde ab 1997 mit untersucht und war ab diesem Zeitpunkt ebenfalls sehr oft in den untersuchten oberirdischen Gewässern zu finden. Das Hämorrhheologikum Pentoxyfyllin, das Psychopharmakum Diazepam und die beiden untersuchten Zytostatika spielen bei den Funden von Arzneimittelrückständen in den oberirdischen Gewässern nur eine sehr untergeordnete Rolle. Bei den Antibiotika sind es ausschließlich die Macrolid-Antibiotika, wie z.B. das Erythromycin, welche häufig in den untersuchten oberirdischen Gewässern nachgewiesen werden konnten. Andere Antibiotika wie die Penicilline oder die Sulfonamide konnten in keinem Fall in den Proben nachgewiesen werden. Die Wirkstoffanalysen aus den Bereichen der Desinfiziens und der Röntgenkontrastmittel waren bis auf Bromofen und Tetrabromkresol häufig positiv.

3.4 Leitparameter

Leitparameter sind Wirkstoffe, die ein chemisch ähnliches Verhalten aufweisen wie andere Untersuchungsparameter ihrer Substanzklasse (z.B. bezüglich ihrer Stabilität und Polarität). Leitparameter werden in der Analytik als Indikatoren für eine Vielzahl von Substanzen verwendet. Dadurch wird der analytische Aufwand zunächst erleichtert. Die entsprechenden Proben werden, um eine aufwendige Analyse einer Vielzahl von Stoffen zu vermeiden, zunächst nur auf eine kleinere Gruppe von so genannten Leitsubstanzen hin untersucht. Eine bestimmte Leitsubstanz repräsentiert eine ganze Anzahl weiterer Substanzen. Erst wenn eine Leitsubstanz positiv ist, werden weitere Analysen an der entsprechenden Probe vorgenommen. An dieser Stelle soll der Versuch unternommen werden, anhand der gefundenen Ergebnisse Leitsubstanzen herauszukristallisieren. Als Leitsubstanzen eignen sich die Wirkstoffe, die einerseits aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften stellvertretend für ihre chemische Gruppe sind, die auf der anderen Seite aber auch besonders häufig in dem Probenmaterial vorhanden sind. So ergeben sich aus den vorliegenden Ergebnissen für die einzelnen Wirkstoffgruppen folgende Leitparameter:

Tabelle 9: Leitparameter der Indikationsgruppen für das Grundwasser und die oberirdischen Gewässer

Indikationsgruppen	Grundwasser Leitparameter		Oberirdische Gewässer Leitparameter	
	Analgetika	Phenazon		Erythromycin
Antibiotika			Carbamazepin	
Antiepileptika	Carbamazepin		Diclofenac	Ibuprofen
Antirheumatika	Diclofenac		Metoprolol	Propranolol
Betablocker	Metoprolol		Biphenylol	Chlorofen
Desinfiziens	Biphenylol	Chlorofen	Clofibrinsäure	Bezafibrat
Lipidsenker	Clofibrinsäure	Bezafibrat	Iopamidol	Diatrizoat
Röntgenkontrastmittel	Iopamidol	Diatrizoat		

Blau Gruppe I
 Grün Gruppe II
 Grau Gruppe V
 Lila Gruppe VI
 Gelb Sonstige

Gemäß den bisher vorgestellten Ergebnissen können für das Grundwasser und die oberirdischen Gewässer in etwa die gleichen Leitparameter verwendet werden. Für die oberirdischen Gewässer kommt lediglich noch aus der Gruppe VI-Antibiotika das Erythromycin hinzu, für Grundwasser aus der Gruppe der Analgetika das Phenazon. Zusätzlich eignet sich für die oberirdischen Gewässer noch die Wirkstoffe Ibuprofen (Antirheumatika) sowie Propranolol (Betablocker).

3.5 Einteilung der Wirkstoffkonzentrationen in Klassen für Grundwasser und die oberirdischen Gewässer

Die bisherigen Auswertungen bezogen sich überwiegend auf das Vorhandensein bzw. das Nichtvorhandensein der Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser und in den oberirdischen Gewässern. Nun sollen auch die gefundenen Absolutkonzentrationen der Wirkstoffe in den Grund- und oberirdischen Gewässern dargestellt werden. Es wurden vier Klassen gebildet von $[0 \mu\text{g/l}]$, $[>0 - 0,1 \mu\text{g/l}]$, $[>0,1 - 0,5 \mu\text{g/l}]$ bis $[>0,5 \mu\text{g/l}]$. Da bisher in den entsprechenden Richtlinien noch keine verbindlichen Grenzwerte für Arzneimittelwirkstoffe eingearbeitet sind, werden die Grenzwerte für Pflanzenschutzmittel zugrunde gelegt, zumal viele Arzneimittel chemisch ähnliche Strukturen aufweisen wie Pflanzenschutzmittel. Die im 5-jährigen Mittel gefundenen Absolutkonzentrationen pro Wirkstoff werden den einzelnen Klassen zugeordnet und die jeweiligen Anzahlen – getrennt nach Grundwasser und oberirdischen Gewässern – gegenübergestellt.

Tabelle 10: Einteilung der Wirkstoffkonzentrationen in Klassen für Grundwasser und die oberirdischen Gewässer

Grundwasser

Analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Substanz	< BG	0 – 0,1	>0,1 – 0,5	>0,5	
Gruppe I	Betablocker	Atenolol	37				
		Betaxolol	87				
		Bisoprolol	81	5		1	
		Carazolol	57				
		Celiprolol	35	2			
		Metoprolol	79	7	1		
		Nadolol	57				
		Propranolol	86	1			
		Sotalol	30	4	3		
	Timolol	57					
	Bronchospasmolytika	Clenbuterol	84	1		2	
		Fenoterol	83	1			
		Salbutamol	85	2			
		Terbutalin	86	1			
Gruppe II	Antirheumatika	Diclofenac	229	29	14	1	
		Fenoprofen	273				
		Ibuprofen	264	9			
		Indometacin	271	2			
		Ketoprofen	273				
		Meclofenaminsäure	273				
		Naproxen	273				
		Tolfenaminsäure	273				
	Lipidsenker	Bezafibrat	242	22	9		
		Clofibrinsäure	195	60	46	25	
		Fenofibrinsäure	269	4			
		Gemfibrozil	273				
	Gruppe V	Analgetika	Dimethylaminophenazon	69	4	3	1
			Phenazon	46	15	11	5
Antiepileptikum		Carbamazepin	49	13	11	4	
Hämorheologikum		Pentoxifyllin	77				
Lipidsenker		Clofibrat	34				
		Etofibrat	21				
		Fenofibrat	21				
Psychopharmakum		Deazepam	21				
Zytostatika		Cyclophosphamid	77				
		Ifosfamid	77				
Gruppe IV	Antibiotika	Chloramphenicol	21				
		Chlortetracyclin	21				
		Clarithromycin	21				
		Cloxacillin	21				
		Dicloxacillin	21				
		Doxycyclin	21				
		Erythromycin	21				
		Methicillin	21				
		Nafcillin	21				
		Oxacillin	21				
		Oxytetracyclin	21				
		Phenoxymethylpenicillin	21				
		Roxithromycin	21				
		Sulfadimidin	21				
		Sulfamethoxazol	21				
		Tetracyclin	21				
Trimethoprim	21						

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Substanz	< BG	0 – 0,1	>0,1 – 0,5	>0,5
Sonstige	Desinfiziens	4-Clorxylenol	8	1		
		Biphenylol	6	3		
		BHromophen	9			
		Chlorofen	6	3		
		Tetrabromkresol	9			
	Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat	41	6	7	3
		Iomeprol	35	1		1
		Iopamidol	40	3	11	3
		Iopromid	48	7		2
		Ioxithalaminsäure	57			

Grundwasser, Werte in µg/l, BG = Bestimmungsgrenze

oberirdische Gewässer

Analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Substanz	< BG	0 – 0,1	>0,1 – 0,5	>0,5
Gruppe I	Betablocker	Atenolol	2	9	8	
		Betaxolol	57	5	1	
		Bisoprolol	37	10	10	6
		Carazolol	38	5	1	
		Celiprolol	1	8	9	1
		Metoprolol	10	14	27	12
		Nadolol	36	8		
		Propranolol	36	14	10	3
		Sotalol	3	2	5	9
	Timolol	39	4	1		
	Bronchospasmolytika	Clenbuterol	63			
		Fenoterol	59	2		
		Salbutamol	55	8		
		Terbutalin	61	2		
Gruppe II	Antirheumatika	Diclofenac	7	8	34	14
		Fenoprofen	63			
		Ibuprofen	36	16	11	
		Indometacin	35	22	6	
		Ketoprofen	63			
		Meclofenaminsäure	63			
		Naproxen	25	29	9	
		Tolfenaminsäure	63			
	Lipidsenker	Bezafibrat	9	14	26	14
		Clofibrinsäure	12	31	19	1
		Fenofibrinsäure	48	9	6	
		Gemfibrozil	43	12	6	2
Gruppe V	Analgetika	Dimethylaminophenazon	51	1		
		Phenazon	38	10	3	1
	Antiepileptikum	Carbamazepin	15	5	17	15
	Hämorrhheologikum	Pentoxifyllin	47	5		
	Lipidsenker	Clofibrat	18			
		Etofibrat	14			
		Fenofibrat	14			
	Psychopharmakum	Diazepam	14			
	Zytostatika	Cyclophosphamid	52			
		Ifosfamid	52			

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Substanz	< BG	0 – 0,1	>0,1 – 0,5	>0,5
Gruppe IV	Antibiotika	Chloramphenicol	14			
		Chlortetracyclin	14			
		Clarithromycin	7	5	2	
		Cloxacillin	14			
		Dicloxacillin	14			
		Doxycyclin	14			
		Erythromycin	1	4	8	1
		Methicillin	14			
		Nafcillin	14			
		Oxacillin	14			
		Oxytetracyclin	14			
		Phenoxymethylpenicillin	14			
		Roxithromycin	4	8	2	
		Sulfadimidin	14			
		Sulfamethoxazol	1	1	8	4
		Tetracyclin	14			
		Trimethoprim	5	6	3	
Sonstige	Desinfiziens	4-Clorxylenol	4	7		
		Biphenylol	1	8	2	
		BHromophen	11			
		Chlorofen	3	8		
		Tetrabromkresol	11			
	Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat	5	2	13	17
		Iomeprol	10	5	4	
		Iopamidol	11	8	14	4
		Iopromid	12	7	14	4
		Ioxithalaminsäure	34	3		

Oberirdische Gewässer, Werte in µg/l, BG = Bestimmungsgrenze

Im Grundwasser fielen besonders der Lipidsenker Clofibrinsäure, das Antiepileptikum Carbamazepin sowie das Analgetika Phenazon mit häufig ermittelten Konzentrationen jenseits von 0,1 µg/l auf.

Mögliche Gründe hierfür sind:

- 1) überdurchschnittlich hohe Verordnungsmengen der Wirkstoffe
- 2) große biochemische Stabilität der Substanzen, die dadurch weitgehend unmetabolisiert wieder aus dem menschlichen Organismus ausgeschieden werden
- 3) vergleichsweise große Polarität dieser Substanzen, daher gut grundwassergängig

In den oberirdischen Gewässern waren der Betablocker Metoprolol, das Antirheumatika Diclofenac, der Lipidsenker Clofibrinsäure und das Antiepileptikum Carbamazepin mit überdurchschnittlich häufig ermittelten Wirkstoffkonzentrationen in den beiden höchsten Klassen vertreten.

Gegenüber dem Grundwasser waren in den untersuchten oberirdischen Gewässern deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen vorhanden.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Ergebnisse

In dem vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse des „Sondermessprogramms zur Beeinflussung von oberflächennahem Grundwasser durch stark belastete kleinere Fließgewässer“ dargestellt.

Es zeigte sich, dass Arzneimittelrückstände sowohl im Grundwasser als auch in den oberirdischen Gewässern nachgewiesen werden konnten. Die gefundenen Mengen liegen allerdings weit unter den therapeutischen Dosen.

In den oberirdischen Gewässern konnte ein größeres Spektrum an Wirkstoffen nachgewiesen werden als im Grundwasser. Aber auch im Grundwasser sind bereits einige Rückstände von Medikamenten vorhanden. Damit decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen vorangegangener Studien. Als positives Ergebnis der Untersuchungen ist zu vermerken, dass im Grundwasser keine Rückstände der untersuchten Antibiotika gefunden werden konnten.

Als Leitparameter zur Untersuchung des Grundwassers eignen sich das Analgetika Phenazon, das Antiepileptika Carbamazepin, das Antirheumatika Diclofenac, der Betablocker Metoprolol, die Desinfiziens Biphenylol und Chlorofen, die Lipidsenker Clofibrinsäure und Bezafibrat sowie die Röntgenkontrastmittel Iopamidol und Diatrizat.

Zur Untersuchung der oberirdischen Gewässer kommen aufgrund des hier vorhandenen größeren Spektrums noch das Antibiotika Erythromycin, das Antirheumatika Ibuprofen und der Betablocker Propranolol hinzu. Das Analgetika Phenazon spielt bei den positiven Funden in den oberirdischen Gewässern nur eine untergeordnete Rolle, scheint sich aber schneller im Grundwasser anzureichern als andere Wirkstoffe.

Ausblick

Weiterer Forschungsbedarf im Hinblick auf Arzneimittelrückstände in den Gewässern besteht in den Bereichen: Mögliche Einflüsse von Arzneimittelrückständen auf das Ökosystem sowie mögliche Beeinträchtigungen für den Menschen durch die Langzeitaufnahme von Arzneimittelkonzentrationen im Niedrigdosisbereich.

Auch das Verhalten (Persistenz, Abbauverhalten) von Arzneimittelrückständen und deren Metaboliten im Boden und in den Gewässern muss weiter untersucht werden. Denkbare Auswirkungen von Arzneimittelrückständen sowie deren Metabolite auf aquatische Systeme könnten sein:

- Funktionen störend (z.B. bakterientoxisch in Kläranlagen)
- Beeinflussung der natürlichen Lebensgemeinschaften (z.B. Wirkungen auf Algen und Fische)
- Langlebig und persistent (schwer abbaubar und in der Lage ins Grundwasser zu gelangen)
- Unerwünschte Veränderungen von Mikroorganismen (z.B. Resistenzbildung von Bakterienstämmen gegen Antibiotika)

Was kann sonst noch getan werden zum Schutz der aquatischen Systeme?

- Routinemäßige Durchführung weiterer Überwachungsprogramme für Arzneimittelwirkstoffe, auch für die in der Tierhaltung verwendeten Wirkstoffe
- Erarbeiten von Leitsubstanzen
- Bessere Zusammenarbeit und Informationsaustausch zwischen Arzneimittelherstellern und Kontrollbehörden z.B. wegen der Analytik der Wirkstoffe und Umwandlung in die Metaboliten
- Weitere human- und ökotoxikologische Tests für die Leitsubstanzen, um ihr Gefährdungspotential besser abschätzen zu können
- Festlegung von Richt- oder Grenzwerten für die Leitsubstanzen
- Einarbeitung dieser Leitsubstanzen in die entsprechenden Überwachungsrichtlinien wie z.B. Trinkwasserverordnung (TrinkwV), Rohwasseruntersuchungsverordnung (RUV) , Eigenkontrollverordnung (EKVO)
- Einhaltung dieser Grenzwerte von den Betreibern der kommunalen Kläranlagen z.B. durch Aktivkohlefilterung, Verdünnung von belastetem Wasser, weitere Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet: „Elimination von Arzneimittelwirkstoffen aus Kläranlagen“
- Einschränkung der Verwendung von Arzneimittelwirkstoffen sowie arzneilich wirksamen Futterzusatzmitteln bei der Massentierhaltung

5 Anhang

5.1 Strukturformeln

Gruppe I

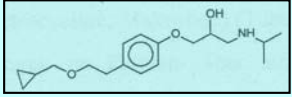
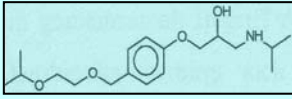
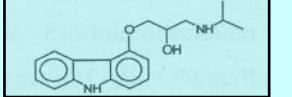
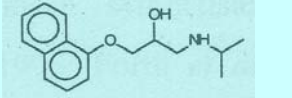
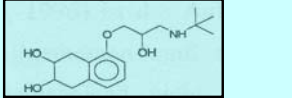
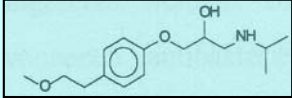
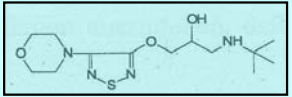
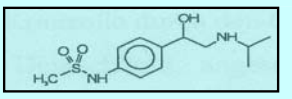
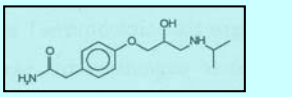
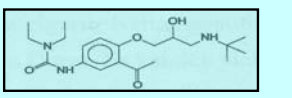
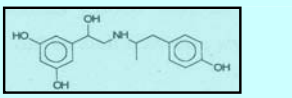
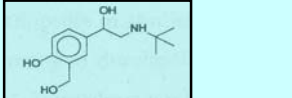
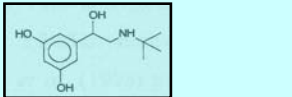
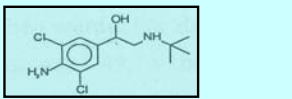
Chemisch-analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Wirkstoff	Strukturformel
Gruppe I	Betablocker	Betaxolol	
		Bisoprolol	
		Carazolol	
		Metoprolol	
		Nadolol	
		Popanolol	
		Timolol	
		Sotalol	
		Atenolol	
	Celiprolol		
	Bronchospasmolytika	Clenbuterol	
		Fenoterol	
		Salbutamol	
		Terbutalin	

Abb. 7: Analytisch – chemische Gruppe I [7]

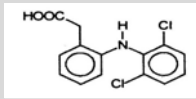
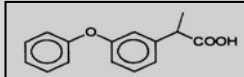
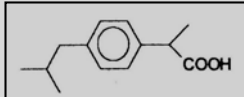
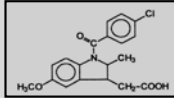
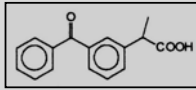
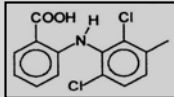
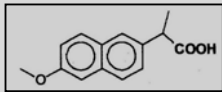
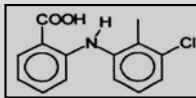
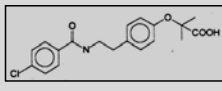
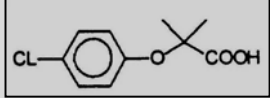
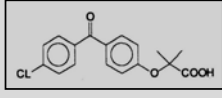
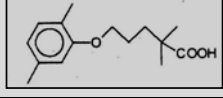
Chemisch-analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Wirkstoff	Strukturformel
Gruppe II	Antirheumatika	Diclofenac	
		Fenoprofen	
		Ibuprofen	
		Indometacin	
		Ketoprofen	
		Meclofenaminsäure	
		Naproxen	
		Tolfenaminsäure	
	Lipidsenker	Bezafibrat	
		Clofibrinsäure	
		Fenofibrinsäure	
		Gemfibrozil	

Abb. 8: Analytisch - chemische Gruppe II [7]

Gruppe V:

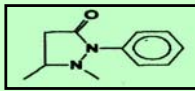
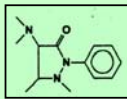
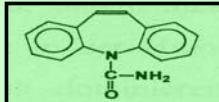
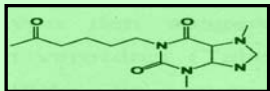
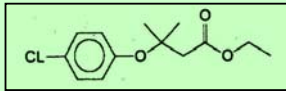
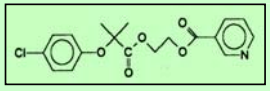
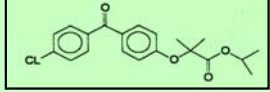
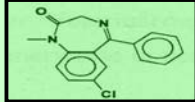
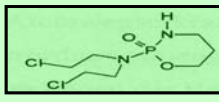
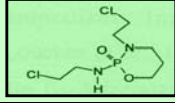
Chemisch-analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Wirkstoff	Strukturformel
Gruppe V	Analgetika	Phenazon	
		Dimethylaminophenazon	
	Antiepileptikum	Carbamazepin	
	Hämorrheologikum	Pentoxifyllin	
	Lipidsenker	CLofibrat	
		Etofibrat	
		Fenofibrat	
	Psychopharmakum	Diazepam	
	Zytostatika	Cyclophosphamid	
		Ifosfamid	

Abb. 9: Analytisch - chemische Gruppe V [7]

Sonstiges

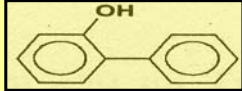
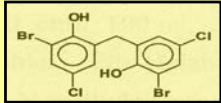
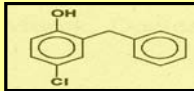
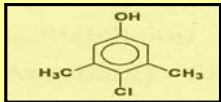
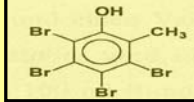
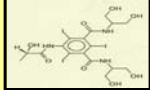
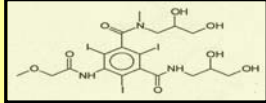
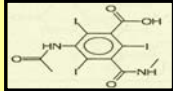
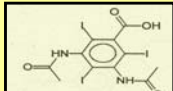
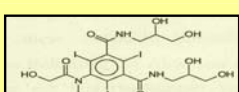
Chemisch-analytische Gruppe	Indikationsgruppe	Wirkstoff	Strukturformel
Sonstiges	Desinfiziens	Biphenylol	
		Bromophen	
		Chlorofen	
		4-Chlorxylenol	
		Tetrabromkresol	
	Röntgenkontrastmittel	Iopamidol	
		Iopromid	
		Ioxithalaminsäure	
		Diatrizoat	
		Iomeprol	

Abb.10: Analytisch – chemische Gruppe „SONSTIGE“ [7]

5.2 Kartendarstellungen

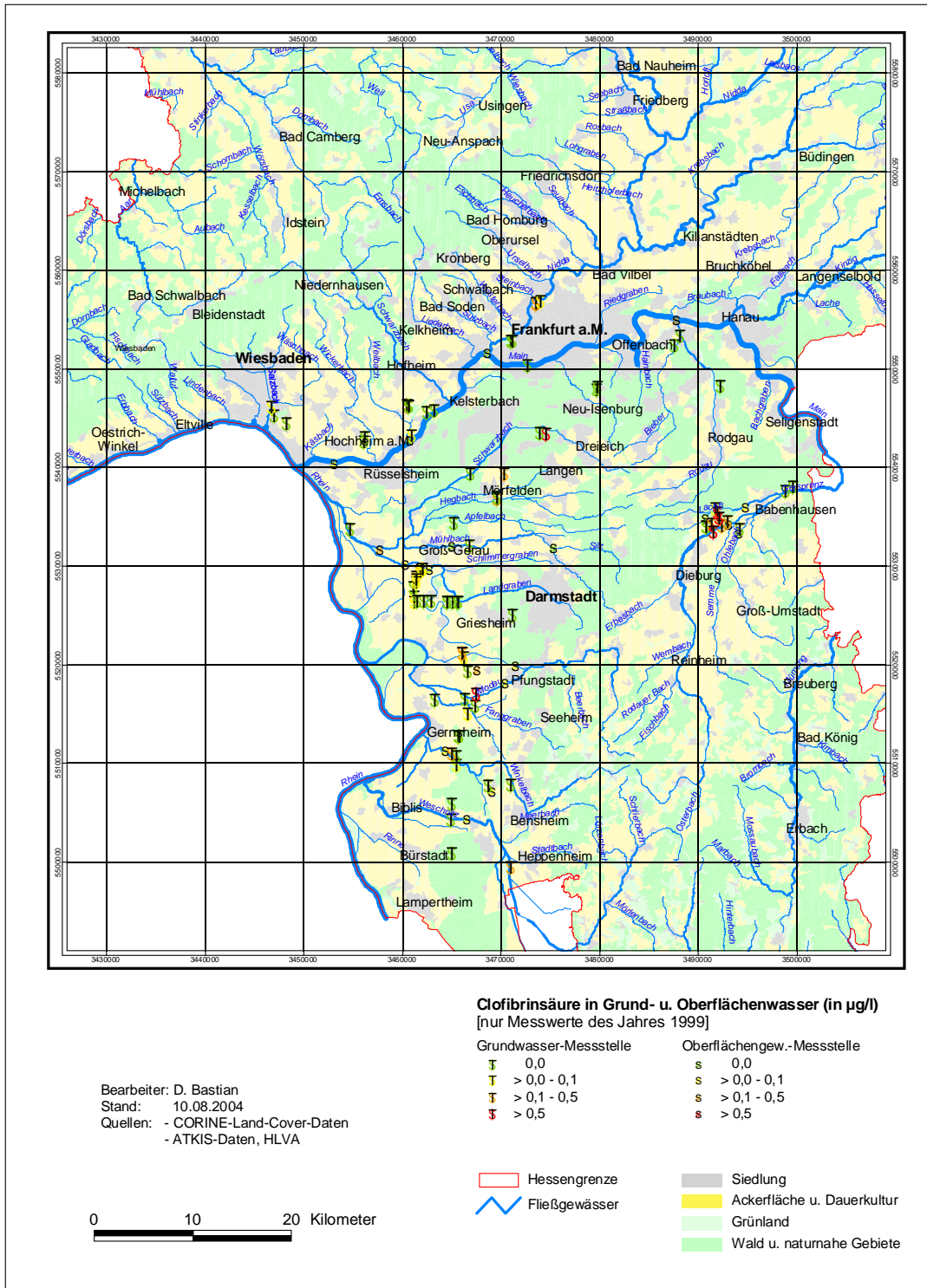


Abb. 11: Kartendarstellung von Clofibrinsäurefunden

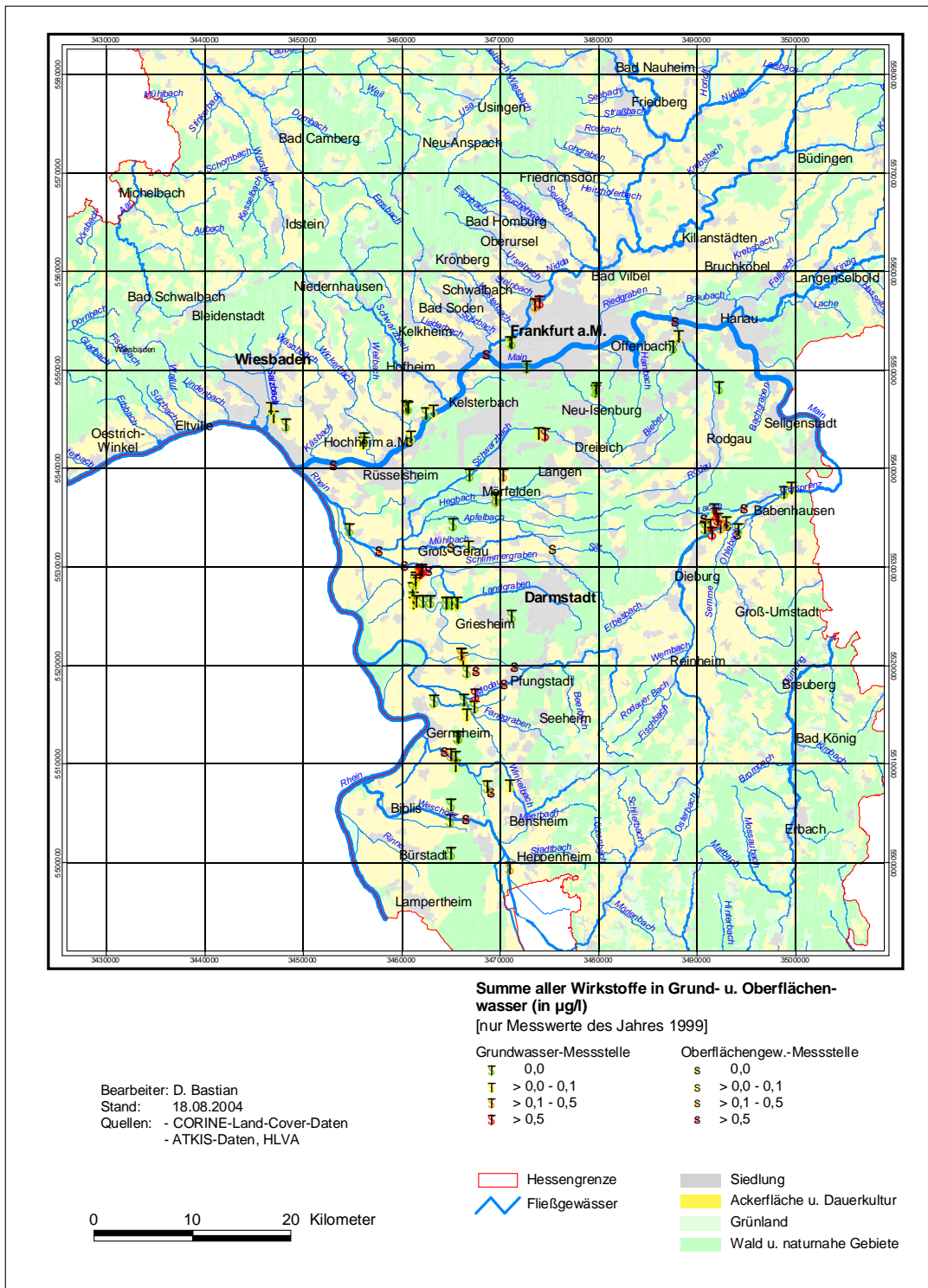


Abb. 12: Kartendarstellung der Summe von Arzneimittelfunden

5.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Entwicklung auf dem Arzneimittelmarkt in Deutschland
- Abbildung 2 Hydrogeologie des Untersuchungsgebietes
- Abbildung 3 Landnutzung im Untersuchungsgebiet
- Abbildung 4 Entwicklung des biologischen Gewässerzustands 1994 bis 2000
- Abbildung 5 Übersicht über die Lage der Messstellen und der Kläranlagen
- Abbildung 6 Anteile der positiven Befunde für die Indikationsgruppen in Grundwasser und in den oberirdischen Gewässern
- Abbildung 7 Informationen zu den aus der chemisch-analytischen Gruppe I untersuchten Wirkstoffen
- Abbildung 8 Informationen zu den aus der chemisch-analytischen Gruppe II untersuchten Wirkstoffen
- Abbildung 9 Informationen zu den aus der chemisch-analytischen Gruppe V untersuchten Wirkstoffen
- Abbildung 10 Informationen zu den aus der chemisch-analytischen Gruppe „Sonstiges“ untersuchten Wirkstoffen
- Abbildung 11 Kartendarstellung von Clofibrinsäurefunden
- Abbildung 12 Kartendarstellung der Summe von Arzneimittelfunden

5.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Indikationsgruppen mit den häufigsten Verordnungen
Tabelle 2	Zusammenstellung der verordneten Tagesdosen pro Substanz
Tabelle 3	Untersuchungsumfang [Anzahl n/Jahr]
Tabelle 4	Messergebnisse nach Indikationsgruppen sowie analytisch-chemischen Gruppen
Tabelle 5	Positive Befunde in den Untersuchungsjahren für Grundwasser
Tabelle 6	Minimalwert, Maximalwert und Mittelwert der positiven Befunde [%] im Grundwasser über die Untersuchungsjahre
Tabelle 7	Positive Befunde in den Untersuchungsjahren für die oberirdischen Gewässer
Tabelle 8	Minimalwert, Maximalwert und Mittelwert der positiven Befunde [%] in den oberirdischen Gewässern über die Untersuchungsjahre
Tabelle 9	Leitparameter der Indikationsgruppen für das Grundwasser und die oberirdischen Gewässer
Tabelle 10	Einteilung der Wirkstoffkonzentrationen in Klassen für Grundwasser und die oberirdischen Gewässer

5.5 Literaturverzeichnis

- [1] Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln Arzneimittelgesetz (AMG 1976), Stand: Neu gefasst durch Bek. v. 11.12.1998 I 3586, zuletzt geändert durch Art. 8 § 1 G v. 6. 8.2002)
- [2] Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), Herausgeber: Rote Liste® Service GmbH, ROTE LISTE® Buch 1996 bis 2004
- [3] ULRICH SCHWABE; DIETER PAFFRATH (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Reports 1996 und 1997
- [4] GLAESKE, G (1998): Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt ? – Konsequenzen unter Berücksichtigung des Arzneimittelverbrauchs. – In: Hessische Landesanstalt für Umwelt (Hrsg.): Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? – Schriftenreihe der Hessische Landesanstalt für Umwelt 254, S. 71-74, Wiesbaden
- [5] MERSMANN, PETRA: Transport- und Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und ungesättigten Zone, Dissertation am Institut für Angewandte Geowissenschaften der Technischen Universität Berlin, Fakultät VI, Berlin 2003
- [6] Medizinisches Lexikon Buchstabe C: http://www.orthopedishop.de/glossar/glossar_wort-CARBAMAZEPIN/carbamazepin.html, Zugriff am 05.07.2004
- [7] THOMAS A. THERNES, ROMAN W. HIRSCH, MARCUS STUMPF, TANJA EGGERT, BÄRBEL F. SCHUPPERT, KLAUS HABERER: Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt, März 1999
- [8] GEORG BERTHOLD, PETER SEEL, HARALD RÜCKERT, BENEDIKT TOUSSAINT, THOMAS THERNES (1998): Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer. - In: Arzneimittel in Gewässern (Fachtagung im Landesmuseum Wiesbaden, 4. Juni 1998). Hessische Landesanstalt für Umwelt, Wiesbaden
- [9] THOMAS A. THERNES, MARTIN MEISENHEIMER, HELFRIED WELSCHU. R.D. WILKEN: Verhalten von Pharmaka in der Trinkwasseraufbereitung, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, (Poster)

- [10] THOMAS A. THERNES, MARTIN MEISENHEIMER, HELFRIED WELSCHU, R.D. WILKEN: Verhalten von Pharmaka in der Trinkwasseraufbereitung, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, aus: Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 1999 im Kolpinghaus Regensburg: Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis, Seite 402-406
- [11] THOMAS A. THERNES, BÄRBEL SCHUPPERT, ROMAN HIRSCH, MARCUS STUMPF UND KLAUS HABERER: Vorkommen von Pharmaka und Antiseptika in der aquatischen Umwelt, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, aus: Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 1997: Kurzfassung der Vorträge, Seite 98-102
- [12] THOMAS A. THERNES: Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen, aus: Arzneimitteln in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umwelt, Wiesbaden, 1998, Seite 21-28
- [13] THOMAS A. THERNES, MARCUS STUMPF, BÄRBEL SCHUPPERT UND KLAUS HABERER: Simultane Bestimmung von Antiseptika und sauren Pharmaka in Abwasser und Fließgewässern, Vom Wasser 90. Band, Seite 295-309, 1998
- [14] Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC): „Arzneimittel in der Umwelt“ Entwurf Messprogramm Koordinierungsgruppe des BLAC im Auftrag der UMK Stand 26.09.01
- [15] BLAC (1998): Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) Bericht an die 50. Umweltministerkonferenz (UMK)
- [16] UFZ-Umweltforschungszentrum: Umweltauswirkungen von Arzneimitteln Bestandsaufnahme und Reformbedarf, UFZ-Diskussionspapiere; 5/2004, Leipzig
- [17] Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN 2000
- [18] HIGNITE, C & AZARNOFF, D.L. (1977): Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. – Life Sciences 20: 337-342
- [19] STAN, H.-J. HEBERER, TH. & LINKENHÄGNER, M. (1994): Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System – Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser? – Vom Wasser 83: 57-68.

- [20] HEBERER, T. & STAN, H.J. (1998) Arzneimittelrückstände im aquatischen System. Wasser & Boden, 50. Jahrgang, 4/1998
- [21] GEORG BERTHOLD, PETER SEEL, HARALD RÜCKERT, BENEDIKT TOUSSAINT, THOMAS THERNES (1998): Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer. - In: Arzneimittel in Gewässern (Fachtagung im Landesmuseum Wiesbaden, 4. Juni 1998). Hessische Landesanstalt für Umwelt, Wiesbaden
- [22] Landesumweltamt Brandenburg: Tierarzneimittel in der Umwelt, Studien und Tagungsberichte, Band 29, Schriftenreihe des Landesumweltamtes, Brandenburg, ISSN 0948 – 0838
- [23a] Schriftenreihe der Hessischen Landesanstalt für Umwelt, Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz Heft 254/98: Fachtagung "Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt ?"
- [23] MARCUS STUMPF, THOMAS A. THERNES, KLAUS HABERER, PETER SEEL U. WOLFRAM BAUMAN: Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern, Vom Wasser, 86. Band, 1996
- [24] GROMMELT/SCHÖNAUER: Hormonaktive Substanzen im Wasser – Gefahr für Gewässer und Mensch, 2001, BUND (Hrsg.) S.4 und 11 ff; weitere Nachweise in: Rat von Sachverständigen für Umweltfragen (SRU), Umweltgutachten 2004, Band I, Mai 2004, Tz. 491 ff.
- [25] Homepage des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): <http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/aender/index.php>, Zugriff am 05.07.2004
- [26] Mitteilungsblatt der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie, 8. Jahrgang 2002/ Nr. 4 – Arzneimittel in der Umwelt – Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte
- [27] GÄRTNER, Rechtliche Regelungen zu den Umweltauswirkungen von Arzneimitteln, in: Hessische Landesanstalt für Umwelt (Hrsg.), Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt ?, 1998, Heft 254/98, S. 59 (60)].
- [28] GEYER, O. F. & GWINNER, M. P. (1991): Geologie von Baden-Würthemberg, 4. Auflage: 441 S; Stuttgart (Schweizerbart)
- [29] DIETRICH, D., FINKENWIRTH, A. HÖLTING, H. KAUFMANN, E. RAMBOW, D. SCHARFF, H. J. STENGEL-RUTKOWSKI, W. & WIEGAND, K. (1991): Hydrogeologisches Kartenwerk Hessen 1:300.000. -, Geol. Hessen, ,95:83 S.; Wiesbaden

- [30] BERTHOLD, G., PAPE, W.-P. v. & TOUSSAINT, B. (1996): Geogene und natürliche Grundwasserbeschaffenheit im Hessischen Ried .- Hess. L.-Anst. f. Umwelt:45 S.; Wiesbaden
- [31] DIRK BASTIAN: Potentielle Grundwassergefährdung durch Versauerung im Hessischen Ried Eine GIS-Modellierung zur Ermittlung von Gefährdungspotentialen, Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz Heft 269, 1999, Schriftenreihe der Hessischen Landesanstalt für Umwelt
- [32] SEMMEL, A. (1983): Grundzüge der Bodengeografie – 2. Aufl: 123 S., Stuttgart (Teubner)
- [33] KLAUSING, O. (1988): Die Naturräume Hessens – mit einer Karte der naturräumlichen Gliederung 1:200.000 – Schriftenreihe der Hessischen Landesanstalt für Umwelt, 67: 43 S., Wiesbaden
- [34] Hessische Landesanstalt für Umwelt [Hrsg.]: Ermittlung der Grundwasserneubildung aus Niederschlag im Hessischen Ried.- Hessische Landesanstalt für Umwelt: 36 S.; Wiesbaden
- [35] Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie, Gewässergütekarten Biologischer Gewässerzustand 1994 und 2000
- [36] Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie, Umweltatlas 2003

5.6 Glossar

Analgetika	Arzneimittel, die zur Schmerzbekämpfung eingesetzt werden (teils auch Schmerzbekämpfung bei Rheuma)
Antibiotika	Große Gruppe chemisch sehr unterschiedlicher Wirkstoffe, die wachstumshemmende oder toxische Wirkungen auf Mikroorganismen haben. Das erste Antibiotika war Penicillin.
Antiepileptika	Wirkstoffe zur Behandlung von Epilepsien
Antiphlogistika	Werden bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Aus pharmakologischen Gründen und auch wegen des ähnlichen Anwendungsgebietes nicht von den Antirheumatika zu trennen, werden aber in der roten Liste separat geführt.
antipyretisch	fiebersenkend
Antirheumatika	siehe ---> Antiphlogistika
Antiseptika	Desinfektionsmittel, die in Krankenhäusern und Arztpraxen aber auch bei der Tierhaltung eingesetzt werden
Betablocker	Spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Sie hemmen durch Blockade der β -Rezeptoren die Funktion des Nervensystems in allen Organen, die mit Betarezeptoren ausgestattet sind. Typische Vertreter sind Propranolol und Atenolol
Betarezeptor	„Andockstellen,, für die Hormone des --->adrenergen Systems. Durch die entsprechenden Hormone kommt es zu einer Wirkung auf das lymphatische Nervensystem, welches sich je nach Organ z.B. in erhöhter Herzfrequenz, Zusammenziehen der Gefäßmuskulatur oder erhöhte Reninausschüttung in der Niere auswirken kann
Betarezeptorenblocker	siehe ---> Betablocker

Bronchospasmolytika	Sie sind den ---> Betarezeptorenblockern chemisch sehr ähnlich, sie blockieren jedoch nicht die β -Rezeptoren sondern bestimmte Rezeptoren in der Lunge und den Bronchien, wodurch eine Erweiterung von verengten und verkrampften Bronchialkapillaren erreicht wird. Die B. werden daher zur Behandlung von Asthma u.ä. eingesetzt.
Darreichungsform	Die Art, in der das Medikament verabreicht wird, .z.B. als Tabletten, Tropfen, Injektion usw.
Desinfiziens	siehe ---> Antiseptika
Diagnostika	Wirkstoffe, die nicht zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden sondern als Hilfsstoffe beim Einsatz von Verfahren zur Krankheitserkennung z.B. ---> Röntgenkontrastmittel
Hämorrhheologika	Werden zur Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt
Hormon	Überträger- und Botenstoff, der schon in kleinsten Mengen, d.h. im Mikrogramm - Bereich, an einem Organ eine starke und nachhaltige Wirkung entfalten kann
Homöopatika	Arzneimittelzubereitungen aus dem Bereich der Naturheilkunde. Sie sind oft sehr stark verdünnt. Ihre Wirksamkeit ist nicht unumstritten.
Hypertonie	Bluthochdruck, eine Indikation für den Einsatz von ---> Betarezeptorenblockern
Hypnotika	Wirkstoffe, die als Beruhigungsmittel, als Schlafmittel und bei Angstzuständen eingesetzt werden
Indikationsgruppe	Gruppe der Arzneimittel die jeweils eine ganz bestimmte, gewünschte medizinische Wirkung hat z.B. ---> Betarezeptorenblocker oder --->Lipidsenker. In der Roten Liste sind alle Indikationsgruppen mit den dazugehörigen Medikamenten aufgeführt.
Lipid	Eine uneinheitliche Gruppe von natürlichen Substanzen mit unterschiedlicher chemischer Struktur. Im Körper z.B. als Teil der Zellmembran, als Depotfett in Form von ---> Triglyceriden oder als ---> Cholesterin

Lipidsenker	Wirkstoffe, die das ---> Cholesterin und andere Blutfettwerte wie z.B. Triglyceride senken. Dies wirkt der vorzeitigen Arterienverkalkung entgegen und ist daher eine vorbeugende Maßnahme gegen Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen u.s.w.
Metabolit	Medikamente werden vom Körper oft nicht unverändert ausgeschieden sondern chem. verändert, z.B. werden polare funktionelle Gruppen in den Wirkstoff eingefügt. Dies geschieht in der Leber. Diese Ausscheidungsprodukte werden M. genannt.
opioid	siehe ---> Opiate
Opiate	Eine der zwei Klassen von schmerzstillenden Medikamenten. Die Gruppe enthält Morphium und zahlreiche andere synthetische Verbindungen
Phsychofarmaka	Medikamente, die die Psyche beeinflussen, z.B. ---> Hypnotika
Phytopharmaka	Medikamente, die pflanzliche Wirkstoffe enthalten
Röntgenkontrastmittel	Biochemisch sehr stabile Verbindungen, die als Hilfsstoffe beim Röntgen verwendet werden.
Triglyceride	Lagerform der Fettsäuren im menschlichen Fettgewebe
Wirkstoffgemisch	Kombination verschiedener Wirkstoffe in einem Arzneipräparat
Zytostatika	Arzneimittel, die zur Chemotherapie bei Tumorerkrankungen eingesetzt werden, oft mit schweren Nebenwirkungen wie Blutungsneigung und Übelkeit