

Robert SATTELBERGER

Reports

R-162

ARZNEIMITTELRÜCKSTÄNDE IN DER UMWELT

Bestandsaufnahme und Problemdarstellung

Autor & Projektleitung

Robert Sattelberger

Projektmitarbeit

Bettina Götz

Sigrid Scharf

Dank

Univ. Prof. Dr. Franz Allerberger für fachliche Ergänzungen und Durchsicht des Manuskriptes.

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber: Umweltbundesamt GmbH, Spittelauer Lände 5, A-1090 Wien

Druck: Riegelnik, 1080 Wien

© Umweltbundesamt GmbH, Wien, 1999
Alle Rechte vorbehalten (all rights reserved)
ISBN 3-85457-510-6

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG.....	5
SUMMARY	8
1 EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	11
2 HUMANARZNEIMITTEL.....	13
2.1 Sonderstudie des IMS (Institut für medizinische Statistik) über den Arzneimittelwirkstoffverbrauch in Österreich	15
2.2 Verursacher der Arzneimittelinträge in Gewässer und Entsorgung	16
2.3 Analgetika (Antiphlogistika, Antirheumatika)	20
2.4 Antibiotika	25
2.5 Diagnostika für bildgebende Verfahren (Kontrastmittel)	32
2.6 Beta-Blocker (β -Adrenozeptor-Antagonisten)	35
2.7 Bronchodilatoren und β_2 -Sympathomimetika	37
2.8 Sexualhormone und Analoga	39
2.9 Lipidsenker	43
2.10 Psychopharmaka, Antiepileptika und Nootropika	47
2.11 Zytostatika und zytostatisch wirksame Hormone	50
2.12 Weitere wichtige Arzneimittelwirkstoffgruppen	56
3 ARZNEIMITTEL UND FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE IN DER LANDWIRTSCHAFTLICHEN NUTZTIERHALTUNG	61
3.1 Landwirtschaftliche Nutztierhaltung in Österreich	63
3.2 Verursacher und Eintragspfade in die Umwelt	64
3.3 Veterinär-Arzneimittel in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung	65
3.4 Futtermittelzusatzstoffe (Leistungs-, Wachstumsförderer)	75
3.5 Hormone und β -Agonisten in der Tiermast	80
3.6 Antiphlogistika.....	82
3.7 Artgerechte Haltung von landwirtschaftlichen Nutztieren.....	83
4 ARZNEIMITTEL IN DER TEICHWIRTSCHAFT	84
4.1 Situation in Österreich.....	85
4.2 Fischkrankheiten.....	87
4.3 Arzneimittelapplikationsarten bei Fischen	89
4.4 Desinfektionsmittel und Antiparasitika als externe Fischtherapeutika.....	90
4.5 Fütterungsarzneimittel	91
4.6 Biologische Teichwirtschaft	94

5	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND EMPFEHLUNGEN	96
5.1	Prioritätensetzung.....	97
5.2	Vorgangsweise beim Umweltmonitoring auf Arzneistoffe (Expositionsanalyse).....	99
5.3	Risikominderungsmaßnahmen	100
6	AUSWAHL VON RECHTSVORSCHRIFTEN	102
6.1	Österreich	102
6.2	EU.....	102
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	104
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	110
9	ANHANG 1.....	111
10	ANHANG 2.....	112
11	ANHANG 3.....	113
12	ANHANG 4.....	114
13	ANHANG 5.....	116

Zusammenfassung

Arzneimittel werden in großen Mengen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Nach Applikation werden diese Stoffe mit dem Urin und Kot ausgeschieden und gelangen so in die Umwelt. Weitere mögliche Quellen für Umweltbelastungen mit Arzneistoffen ist die unsachgemäße Entsorgung dieser Stoffe und die Belastung durch die industrielle Produktion. Diese Kontaminationsquellen haben nach dem derzeitigen Stand des Wissens jedoch nur eine geringe Bedeutung.

Mit Stand Jänner 1999 waren in Österreich 10.495 Arzneyspezialitäten, mit insgesamt ca. 1.800 Einzelwirkstoffen, zugelassen (Quelle: Österreichische Apothekerkammer, IMS). Die Verbrauchsmengen von Arzneistoffen in Österreich sind durchaus beträchtlich, wie nachfolgende Aufstellung zeigt. Unter „Arzneimittelwirkstoffverbrauch“ sind die Verkaufsmengen des Großhandels an Apotheken, Hausapotheken und an Krankenhäuser zu verstehen.

Arzneimittelwirkstoffverbrauch (> 5.000 kg) in Österreich nach Indikationsgruppen im Jahr 1997.

Indikationsgruppe	Verbrauch in kg
Analgetika (Schmerz- und Migränemittel)	163.373
Röntgenkontrastmittel	53.739
Antibiotika (systemisch)	49.264
Husten- und Erkältungsmittel	45.706
Antidepressiva und Psychotonika	30.706
Antidiabetika	28.763
Antirheumatika (systemisch)	22.369
Neuroleptika, Tranquilizer und Hypnotika	19.089
Herztherapeutika	18.988
Antirheumatika (topisch)	14.416
Antiepileptika	13.302
Lipidsenker	11.096
Bronchodilatoren und Antiasthmatica	9.357
Gichtmittel	9.072
Beta-Blocker (Blutdrucksenker)	7.626
Kalziumantagonisten (Blutdrucksenker)	6.054

Quelle: IMS (1998)

In der landwirtschaftlichen Tierproduktion werden fallweise auch pharmakologisch wirksame Stoffe als Bestandteil von Tierfuttermitteln eingesetzt. Diese Substanzen dienen zur Leistungs- bzw. Wachstumssteigerung in der Tiermast (antibiotische Leistungsförderer) bzw. zur Krankheitsprophylaxe (Kokzidiostatika).

Rückstände von Humanarzneimitteln gelangen vorwiegend über kommunale Kläranlagen in das Kompartiment Wasser. Der Eintragspfad der Veterinärpharmaka bzw. der pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffe ist different zu betrachten. Diese Substanzen werden mit der Gülle bzw. dem Stallmist auf landwirtschaftlich genutzte Flächen gebracht, wo sie indirekt durch Abschwemmung oder Versickerung in Gewässer verfrachtet werden können.

Neuere Untersuchungen aus Deutschland belegen das Vorkommen von über 40 Arzneistoffen in Abwässern von Kläranlagen und Oberflächengewässern. Nach dem derzeitigen Wissensstand sind Arzneistoffe aus der Humanmedizin wie Lipidsenker, Analgetika, β -Blocker und Antiepileptika in Oberflächengewässern weit verbreitete Kontaminanten.

Eine umfassende Risikoabschätzung über mögliche Auswirkungen von Arzneimittelrückständen in der Umwelt ist derzeit nur beschränkt möglich, da in der Literatur kaum valide Daten über die ökotoxischen Wirkungen von Arzneistoffen und deren Metaboliten vorhanden sind. Die meisten publizierten Daten beziehen sich auf die akute Toxizität von aquatischen Organismen. Die chronischen Wirkungen von Arzneistoffen in den Umweltkompartimenten Wasser/Boden sowie mögliche neuro- und endokrintoxische Effekte sind noch weitgehend unbekannt.

Die Exposition der Umwelt mit in der Human- und Veterinärmedizin bzw. Tiermast eingesetzten Antibiotika stellt im Hinblick auf das Auftreten von Resistenzen (Widerstandsfähigkeit von Mikroorganismen gegen Antibiotika) humanpathogener Keime einen eigenen Problemkreis dar.

Der medizinische und gesellschaftliche Wert von Arzneistoffen ist unumstritten, dennoch sollten die enormen Informationsdefizite systematisch aufgearbeitet werden. Ein erster Schritt besteht darin, betroffene Umweltkompartimente wie Oberflächengewässer, Grundwasser und Boden auf Rückstände dieser Stoffe zu untersuchen (Expositionsanalyse) und auch die möglichen Umwelteintragspfade wie Kläranlagen und die Intensivtierhaltung einer näheren Untersuchung zuzuführen. Dazu ist es notwendig, in Form einer Prioritätensetzung aus der Fülle der in der Human- und Veterinärmedizin bzw. der Tiermast eingesetzten Wirkstoffe eine Auswahl zu treffen.

Im vorliegenden Bericht wird ein Überblick über den derzeitigen Wissensstand gegeben und eine österreichspezifische Prioritätensetzung von Arzneistoffen und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen mit möglicher Umwelrelevanz durchgeführt. Die Auswahl erfolgte aufgrund der Verbrauchsmengen (Humanarzneimittel), Einsatzgebiete, ökotoxischen Eigenschaften (soweit Daten vorhanden) und aufgrund der aus der Literatur bekannten Expositionsdaten von Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern.

Die als prioritär zu betrachtenden Humanarzneistoffe stammen aus den verschiedensten Wirkstoffgruppen. Im Hinblick auf mögliche negative Umweltauswirkungen sind Antibiotika, Psychopharmaka, Zytostatika und Arzneistoffe mit hormoneller Wirkung (Sexualhormone, zytostatische Hormone) besonders beachtenswert.

In der landwirtschaftlichen Tierproduktion sind die Wirkstoffgruppen der Antibiotika und Antiparasitika inkl. der Kokzidiostatika von besonderer Umwelrelevanz. Bezüglich dieser Wirkstoffe, nämlich Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe, besteht noch zusätzlich die Problematik, daß detaillierte Angaben über Verbrauchsmengen derzeit nicht zugänglich sind. Dies erschwert naturgemäß eine begründete Prioritätensetzung im Bereich der Einzelwirkstoffe.

Der Einsatz von Arzneistoffen in der österreichischen Teichwirtschaft scheint verhältnismäßig gering zu sein. Auch hier sind die verbrauchten Substanzmengen nicht bekannt. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß derzeit in Österreich - bis auf zwei Vakzinen - keine für Fischkrankheiten indizierten Arzneimitteln zugelassen sind. Es wurde daher in diesem Bericht auf eine Prioritätensetzung verzichtet. Die Palette der in der Teichwirtschaft potentiell einsetzbaren Therapeutika ist jedoch recherchiert worden.

Antibiotika werden auch im nichtmedizinischen Bereich (landwirtschaftlicher Gartenbau, Reinigung von Ölleitungen) verwendet.

Das Umweltbundesamt veranstaltete im Februar und März 1999 zwei Fachgespräche zum gegenständlichen Thema mit etwa 25 Teilnehmern aus Behörden, Industrie, Landwirtschaft und Wissenschaft. In diesen Gesprächsrunden wurde die Problematik aus der Sicht des Umweltbundesamtes dargestellt sowie die Intention des Projektes und die fachlichen Schwerpunkte der vorliegenden Studie präsentiert. Die Teilnehmer hatten Gelegenheit zum Meinungsaustausch und konnten ihren eigenen Standpunkt darlegen. Ausführlich ist über die rechtliche Situation, die österreichspezifische Datenlage und die weitere Vorgangsweise diskutiert worden.

Seitens des Umweltbundesamtes sind einschlägige Kontrollen auf Rückstände von ausgewählten Arzneistoffen im Abwasser von Kläranlagen, in Oberflächengewässern und der Gülle, geplant.

Weitere Schritte zur umfassenden Beurteilung der Umweltauswirkungen von Arzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen sowie das Erarbeiten von Risikominderungsmaßnahmen sollten sinnvollerweise auf EU-Ebene, in Zusammenarbeit mit Industrie, Landwirtschaft und Wassernutzern, erfolgen.

Summary

Drugs are used in large quantities in human and veterinary medicine. After they are administered, these substances are excreted from the body with the urine and faeces and end up in the environment. Other potential sources of environmental pollution with pharmaceutical substances are the improper disposal of these substances and pollution arising from industrial production, both, however, of minor importance according to the current level of knowledge.

In January 1999, the number of registered drugs in Austria was 10,495 with a total of about 1,800 individual active ingredients (source: Austrian Apothekerkammer, IMS). The consumption of pharmaceutical substances in Austria is considerable as the quantities indicated in the list below show. The heading “consumption of pharmaceutical substances” refers to the wholesale quantities sold to pharmacies, family medicine cabinets and hospitals.

Consumption of pharmaceutical substances (>5 000 kg) in Austria by indication group in 1997.

Indication group	Consumption in kg
Analgesics (painkillers and migraine medications)	163,373
X-ray contrast media	53,739
Antibiotics (systemic)	49,264
Cough and cold medications	45,706
Antidepressants and psychotonics	30,706
Anti-diabetic medications	28,763
Anti-rheumatic medications (systemic)	22,369
Antipsychotics, tranquilisers and sedatives	19,089
Therapeutic heart drugs	18,988
Anti-rheumatic medications (topical)	14,416
Anti-epileptic medications	13,302
Lipid-lowering agents	11,096
Broncho-dilators and anti-asthmatic medications	9,357
Gout medications	9,072
Beta-blockers (blood pressure lowering agents)	7,626
Calcium antagonists (blood pressure lowering agents)	6,054

Source: IMS (1998)

In animal farming, pharmacologically active substances are sometimes used as components of animal foodstuffs. The intention of their use is to enhance performance and growth of the animals for fattening (antibiotic performance enhancers) and to prevent diseases (anticoccidia).

Residues of drugs used in human medicine end up in the compartment water mainly via the municipal sewage system. Environmental releases of pharmaceutical substances used in veterinary medicine are different. The substances are spread onto agricultural land together with manure and dung from where they may be transported into water indirectly via run-off or leaching.

Recent investigations in Germany have proved the presence of more than 40 drugs in the wastewater of sewage systems and in surface waters. According to the current level of knowledge, pharmaceutical substances used in human medicine such as lipid-lowering agents, analgesics, beta-blockers and anti-epileptic medications are common contaminants in surface waters.

An extensive risk assessment of the potential impact of the residues of drugs in the environment is currently only possible with limitations since hardly any valid data exists in the literature on the ecotoxic effects of drugs and their metabolites. Most of the data concerns the acute toxicity of aquatic organisms. The chronic effects of drugs on the environmental compartments soil/water as well as their potential neuro- and endocrine-toxic effects remain largely unknown.

The exposure of the environment to the antibiotics used in human and veterinary medicine and for animal fattening is a problem in itself if incidents of resistance (the ability of microorganisms to withstand antibiotics) of human pathogenic germs are considered.

The medical and social value of drugs is undoubted. However, there is an enormous information deficit that needs to be systematically dealt with. As a first step, an investigation for the presence of residues of drugs in affected environmental compartments such as surface waters, groundwater and soil takes place (exposure analysis). Also, potential pathways of environmental releases such as sewage systems and intensive animal farming are submitted to a detailed investigation. Given the large number of substances used in human and veterinary medicine and animal fattening, it is necessary to set priorities.

In the present report, a general view of the current level of knowledge is given and Austria-specific priorities are set for drugs and pharmacologically active additives to animal foodstuffs that are potentially relevant for the environment. The choices are based on the quantities sold (human medicine), fields of application, ecotoxic properties (depending on the availability of data) and exposure data on sewage system outlets and surface waters taken from the relevant literature.

The drugs used in human medicine, which are the first priority, are derived from very different groups of active ingredients. With regard to potentially adverse effects on the environment, antibiotics, drugs for treating mental illnesses, cytostatic drugs and drugs with hormonal action (sexual hormones, cytostatic hormones) have to be considered.

In animal farming, the active ingredients of antibiotics and antiparasitics including anticoccidia are of relevance for the environment. With these substances, i.e. drugs used in veterinary medicine and pharmacologically active foodstuff additives, the problem is that detailed data on their consumption is currently not accessible. This makes a well-founded choice of priorities among the individual active ingredients more difficult.

The use of drugs in fish farming seems to be relatively small. There is no information about the quantities used in this field. It should be noted that, with the exception of two vaccines, no drugs indicated for fish diseases are registered in Austria. In this report, no priorities have therefore been set in this field. The range of therapeutic drugs that could be used in fish farming has been researched.

Apart from medicine, antibiotics are also used in other fields (agrarian horticulture, cleaning of oil pipes).

In February and March 1999, the Federal Environment Agency held two conferences concerned with the topic of drugs with about 25 participants from authorities, industry, agriculture and science. At these conferences, the problems were described from the Federal Environment Agency's point of view, and the intention of the project and the technical focuses of the study were presented. The participants had the opportunity to exchange opinions and to pres-

ent their own points of view. The legal situation and the specific data situation in Austria as well as the way forward were discussed in detail.

The Federal Environment Agency intends to carry out specific investigations to determine the presence of residues from selected drugs in the wastewater of sewage systems, in surface waters and in manure.

It makes sense that further steps to assess the overall environment impact of pharmaceutical substances and foodstuff additives as well as the development of measures to reduce the risks should take place at EU level, in co-operation with industry, agriculture and water users.

1 EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Arzneistoffe werden in großen Mengen in der Humanmedizin eingesetzt. Über kommunale Abwässer und Kläranlagen gelangen sie in Oberflächengewässer und ins Grundwasser. Auch der Einsatz von Tierarzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung und Teichwirtschaft gilt als Mitverursacher von Arzneimittelrückständen in der Umwelt. Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe gelangen üblicherweise mit der Gülle und dem Stallmist auf Felder und können so durch Abschwemmung in Oberflächengewässer bzw. durch Versickerung ins Grundwasser gelangen.

Abgesehen von der Problematik, ob Arzneimittelrückstände in Gewässern eine eventuelle Gefährdung für Mensch und Umwelt darstellen, sind diese Kontaminationen als (Fäkal)-Indikatoren für eine anthropogen bedingte Gewässerverschmutzung und eine nicht wasserschonende landwirtschaftliche Nutztierproduktion anzusehen. Gemäß BERTHOLD et al. (1998) sind Arzneimittelrückstände in Oberflächengewässern nicht als vereinzelt auftretende Verunreinigungen, sondern als ubiquitäre Kontaminationen aufzufassen.

Die Notwendigkeit des Einsatzes von Arzneimitteln steht außer Frage, daraus kann jedoch nicht abgeleitet werden, daß die Kontamination der Umwelt mit Arzneimittelrückständen aus der Sicht des nachhaltigen Umweltschutzes vorbehaltlos akzeptiert werden muß. Für die Beurteilung möglicher nachteiliger Wirkungen von Arzneistoffen in der Umwelt und für die Festlegung von zukünftigen Risikominderungsmaßnahmen fehlen derzeit die wissenschaftlichen Grundlagen. Erst nach Erarbeiten dieser Grundlagen, wie Expositions- und Wirkungsdaten, können zielgerichtete Maßnahmen zur Abwendung oder Minimierung einer eventuellen Umweltgefährdung durch Arzneimittelrückstände getroffen werden.

Im Hinblick auf mögliche Umweltauswirkungen sind folgende Wirkstoffgruppen besonders zu beachten:

- **Antibiotika (Chinolone, Makrolide, Sulfonamide, Tetracycline):** Möglichkeit der Resistenzbildung bzw. von gentoxischen Wirkungen. Funktionsbeeinträchtigungen von Kläranlagen sind ebenfalls denkbar.
- **Arzneistoffe mit hormonellen Wirkungen (Sexualhormone und Analoga, zytostatisch wirksame Hormone usw.):** Möglichkeit von endokrintoxischen Wirkungen, die sich auch auf mehrere Generationen auswirken könnten.
- **Psychopharmaka (Antiepileptika, Neuroleptika, Psychotonika, Sedativa):** Möglichkeit von neurotoxischen Wirkungen, Verhaltensveränderungen und Enzyminduktion.
- **Zytostatika:** Hohes toxisches Potential (zytotoxische, mutagene und kanzerogene Wirkung, Reproduktionstoxizität).

Im Jänner 1999 waren in Österreich insgesamt 10.495 Arzneispezialitäten zugelassen, davon 9.550 Humanpräparate und 945 Veterinärpräparate. Diese Arzneimittelwirkstoffe sind in 7.455 Monopräparaten und 3.040 Kombinationspräparaten enthalten (ÖSTERR. APOTHEKERKAMMER, 1999). Sie beruhen auf ca. 1.800 Einzelwirkstoffen (IMS, 1998).

Neuere Untersuchungen insbesondere aus Deutschland belegen in eindrucksvoller Weise die Problematik. So wurden in Deutschland bereits über 40 Arzneimittelwirkstoffe inkl. Metaboliten in Abwässern von Kläranlagen und Oberflächengewässern nachgewiesen (HEBERER & STAN, 1998). Vor allem kleine Fließgewässer mit einem hohen Abwasseranteil erwiesen sich als besonders mit Arzneimittelrückständen belastet.

Nach dem derzeitigen Wissensstand (TERNES, 1998) müssen

- *Lipidsenker* (Bezafibrat und Gemfibrozil),
- *Lipidsenker-Metaboliten* (Clofibrin- und Fenofibrinsäure),
- *Analgetika/Antiphlogistika* (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin und Naproxen),
- *β-Blocker* (Metoprolol und Propranolol),
- *Antiepileptika* (Carbamazepin)

als ubiquitär verbreitete Kontaminanten von Oberflächengewässern angesehen werden.

Die Untersuchungsergebnisse aus Deutschland über die Belastungen des Grundwassers mit Arzneimittelrückständen (BERTHOLD et al., 1998; HIRSCH et al., 1999) ergeben im wesentlichen folgendes Bild: In den untersuchten Grund- und Rohwässern wurden vor allem Rückstände von Analgetikawirkstoffen (Diclofenac, Ibuprofen, Phenazon), Antiepileptika (Carbamazepin), β-Blockern (Bisoprolol, Metoprolol) und Lipidsenkern (Bezafibrat, Clofibrinsäure) nachgewiesen, während Antibiotika nicht bzw. nur vereinzelt Sulfonamide detektiert wurden. Die Mehrzahl aller untersuchten Grund- und Rohwässer weisen deutlich niedrigere Arzneimittelwirkstoffgehalte als 1 µg/l auf.

Im Trinkwasser wurden die meisten in Oberflächengewässern nachgewiesenen Pharmaka bisher nicht oder nur im unteren ng-Bereich detektiert.

Eine mögliche Gefahr stellen auch die Antibiotikaresistenzen dar. Sowohl die Qualität des Einsatzes als auch die Menge der eingesetzten Antibiotika sind entscheidende Faktoren für die Entstehung und Verbreitung von bakteriellen Resistenzen. Die Übertragung von resistenten Erregern aus dem Veterinärbereich zum Mensch, über den Pfad der tierischen Lebensmittel, gilt nach heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen als sehr wahrscheinlich.

Insgesamt ist die Relevanz einer chronischen Belastung der Umwelt mit Arzneimittelrückständen aus der Sicht des Umweltschutzes als hoch einzustufen. Das Wissen über die Verbreitung und Wirkung von Arzneimittelrückständen in der Umwelt ist derzeit ungenügend, obgleich seit dem Jahre 1993 zahlreiche Forschungsergebnisse, überwiegend aus Deutschland, publiziert worden sind.

Zur Bewältigung dieser Problematik ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Umweltschutzexperten mit der Human- und Veterinärmedizin, der Pharmaindustrie und der Landwirtschaft erforderlich.

Im vorliegende Bericht soll ein Überblick über den derzeitigen Wissensstand gegeben werden. Weiters sollen die Grundlagen für eine österreichspezifische Prioritätensetzung von Arzneistoffen und pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen mit möglicher Umweltrelevanz erarbeitet, Wissenslücken identifiziert, sowie Maßnahmen zur Risikominderung aufgezeigt werden.

2 HUMANARZNEIMITTEL

Die in der Apotheke oder beim Hausarzt erhältlichen *Arzneimittel* werden gemäß Arzneimittelgesetz (AMG, BGBl. Nr. 185/1983) als *Arzneispezialitäten* bezeichnet. Arzneispezialitäten sind Arzneimittel, die im voraus stets in gleicher Zusammensetzung hergestellt und unter der gleichen Bezeichnung in einer zur Abgabe an den Verbraucher oder Anwender bestimmten Form in Verkehr gebracht werden (Quelle: AMG).

Eine Arzneispezialität (Arzneimittel) besteht aus den Arzneistoffen und den Hilfsstoffen. Arzneistoffe sind Wirkstoffe, die zur Behandlung von Erkrankungen dienen. Unter Arzneimitteln versteht man bestimmte Zubereitungsformen von Arzneistoffen, die zur Anwendung bei Menschen und Tieren dienen (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997).

Gemäß des Spezialitäten-Informationssystem (SIS) des Österreichischen Apothekerverlages waren im Jänner 1999 insgesamt 10.495 Arzneispezialitäten zugelassen, davon 7.455 Monopräparate und 3.040 Kombinationspräparate. Ca. 80 % dieser Präparate sind rezeptpflichtig, 9 % davon sind Veterinärpräparate. In diesen über 10.000 Arzneispezialitäten sind etwa 1.800 Wirkstoffe enthalten (IMS, 1998).

Zum Stichtag 31. Dezember 1998 versorgten 1.065 öffentliche Apotheken, 18 Filialapotheken, 51 Krankenhausapotheken und 993 hausapothekenführende Ärzte die Bevölkerung mit Arzneimitteln (ÖSTERREICHISCHE APOTHEKERKAMMER, 1999). Im Oktober 1997 waren im Heilmittelverzeichnis der österreichischen Sozialversicherung 2.789 Arzneispezialitäten angeführt. Die 10 verordnungstärksten Indikationsgruppen im niedergelassenen Bereich (1997) sind aus nachfolgender Tabelle ersichtlich.

Tab. 1: Die 10 verordnungstärksten Indikationsgruppen im niedergelassenen Bereich in Österreich (1997).

INDIKATIONSGRUPPE	ANTEIL IN %
Kardiovaskulär wirksame Pharmaka (Antihypertensiva)	12,5
Gefäßtherapeutika (Lipidsenker, Antithrombotika)	10,6
Antirheumatika (nichtsteroidale Antiphlogistika)	7,1
Antibakterielle Therapie (Antibiotika)	6,8
Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquilizer)	6,6
Magen-, Darmtherapeutika (Antacida, Spasmolytika, Laxantien)	6,1
Dermatologika (Kortikosteroide, nichtsteroidale Topika)	4,1
Herztherapeutika (Antiarrhythmika, Herzglykoside, Nitrovasodilatoren)	4,0
Asthmamittel (Bronchodilatoren, Glukokortikoide, Theophyllin)	3,5
Sexualhormone (Gestagene, Östrogene, Anabolika)	3,3

Quelle: Hauptverband der österr. Sozialversicherungsträger, 1998

1995 verbrauchte der Österreicher durchschnittlich 19 Packungen von Arzneimitteln. Der Verbrauch steigt ab dem sechzigsten Lebensjahr steil an und beträgt z.B. für die Altersgruppe der 70 bis 79jährigen 54 Arzneimittelpackungen (ÖSTERREICHISCHE APOTHEKERKAMMER, 1999). Vergleichsweise sei hier der durchschnittliche Arzneimittelverbrauch im

Jahr 1993 für Frankreich mit 51 Arzneipackungen je Einwohner und für die Niederlande mit 11 Packungen je Einwohner angeführt, wobei der Arzneimittelverbrauch in Österreich um ein Drittel unter dem EU-Schnitt von 24 Packungen liegt (CLEMENT et al., 1995).

Die verbrauchsmäßig führenden Arzneimittelsubstanzen in Österreich (ohne Antiseptika und Desinfektionsmittel, pflanzliche und tierische Produkte, Mineralien, Metalle und Vitamine) sind aus Tab. 2 ersichtlich.

Tab. 2: Verbrauchsmäßig führende Arzneimittelwirkstoffe in Österreich (1997).

Substanz	Indikationsgruppe	Verbrauchsmenge in kg
Acetylsalizylsäure	Analgetikum	78.454
Paracetamol	Analgetikum	35.075
Metformin	Antidiabetikum	26.377
Sucralfat	Antazidum	23.721
Piracetam	Nootropikum	22.070
Pentoxifyllin	Vasodilatator	17.909
Propyphenazon	Analgetikum	13.306
Mefenaminsäure	Analgetikum	13.170
Amoxicillin	Antibiotikum	11.558
Ammonium sulfobituminat	Dermatikum	10.719

Quelle: IMS, 1998

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich betont, daß zwischen hohen Arzneimittelverbrauchsmengen und einer Gefährdung von Mensch und Umwelt kein direkter Zusammenhang besteht. Hohe Verbrauchsmengen von Arzneimittelwirkstoffen sind jedoch ein Hinweis auf eine mögliche Exposition eines Arzneimittelwirkstoffs in der Umwelt.

Aus der Präsenz eines Fremdstoffes in einem Umweltmedium kann nicht automatisch eine Gefährdung für Mensch und Umwelt abgeleitet werden. Erst die genaue Kenntnis, in welchen Mengen Arzneimittelwirkstoffe in die Umwelt eingetragen werden, in welchen Konzentrationen sie in den verschiedenen Umweltkompartimenten vorhanden sind (*Expositionsanalyse*) und welche toxischen Wirkungen diese Stoffe auf Mensch und Umwelt haben (*Wirkungsanalyse*), ermöglicht eine fundierte und umfassende *Risikobewertung*. Sie ist die Basis und Entscheidungsgrundlage für die politische und administrative Umsetzung von Maßnahmen zur Abwendung und Minimierung einer Gefährdung von Mensch und Umwelt (*Risikominderungsmaßnahmen*).

Aufgrund des *Vorsorgeprinzips* sollte jedoch die Kontamination unserer Umwelt mit Fremdstoffen so klein wie möglich gehalten werden. Dies gilt insbesondere auch für Arzneimittelwirkstoffe, da das Wissen über Umweltverhalten und ökotoxische Eigenschaften dieser Stoffe noch weitgehend lückenhaft ist.

Eine Kontamination des Trinkwassers mit Rückständen aus Arzneistoffen ist auch aus hygienischer Sicht strikt abzulehnen, da Arzneimittelreste als anthropogen bedingte fäkale Kontaminationen (Fäkalindikatoren) von Gewässern und Trinkwasser angesehen werden können.

2.1 Sonderstudie des IMS (Institut für medizinische Statistik) über den Arzneimittelwirkstoffverbrauch in Österreich

Das Umweltbundesamt hat im Juli 1998 dem IMS den Auftrag über die Ermittlung des Verbrauchs von ausgewählten Arzneimittelwirkstoffen in Österreich erteilt.

Alle in diesem Bericht zitierten Verbrauchsangaben von Arzneimittelwirkstoffen beruhen auf Verkaufsdaten des Großhandels an Apotheken, Hausapotheken, Einkaufsdaten der Apotheken direkt vom Hersteller sowie auf Arzneimittelleinkäufen von Krankenhäusern. Die Angaben erfolgen in kg für das Jahr 1997, wobei teilweise auf volle Kilogramm gerundet wurde. Die in diesem Bericht angegebenen Verbrauchszahlen können somit von den tatsächlich konsumierten Wirkstoffmengen abweichen.

Das Institut für medizinische Statistik (Pharmadat Markforschungs GmbH) ist in Österreich seit 1962 tätig und befaßt sich mit der wissenschaftlichen Erfassung und Auswertung von Daten im Bereich des Gesundheitswesens.

Die IMS-Datenbank beruht auf folgenden zwei quartalsweise erscheinenden Berichten:

- **DPMÖ** (*Der pharmazeutische Markt Österreich*)

Im DPMÖ werden Verkaufsdaten des Großhandels an Apotheken (Abdeckung 98 %) und Hausapotheken (Abdeckung 100 %) sowie Einkaufsdaten der Apotheken direkt vom Hersteller (Stichprobe von 120 Apotheken) erfaßt. Nicht beinhaltet sind Veterinärpharmaka.

- **DPMÖK** (*Der pharmazeutische Markt Österreich – Klinikbereich*)

Im DPMÖK scheinen die Arzneimittelkäufe von 106 österreichischen Krankenhäusern, Spitälern und Kliniken auf. Die Abdeckung beträgt rund 65 %.

2.2 Verursacher der Arzneimitteleinträge in Gewässer und Entsorgung

2.2.1 Arzneimittelindustrie

Punktförmige Einträge durch die Arzneimittelproduktion sind mengenmäßig, so der derzeitige Stand des Wissens, vernachlässigbar (RÖMBKE et al., 1996; HEBERER & STAN, 1998).

Es existieren für die Produktion von Arzneimitteln strenge internationale Richtlinien und Überwachungsmaßnahmen, so daß mit relevanten Umwelteinträgen höchstens nach Störfällen in der Produktion und bei Unfällen zu rechnen ist.

Allerdings fand TERNES (1998) relativ hohe Konzentrationen von Cabamazepin, Diclo-fenac, Phenazon und Dimethylaminophenazon im Rhein und Main. Der Autor vermutet, daß auch industrielle Abwässer der Pharmaindustrie an diesen hohen Werten mitbeteiligt sein könnten.

Gemäß GEISLER (1999) gibt es in Österreich etwa 35 Industriebetriebe, die sich mit der Produktion von Arzneimitteln beschäftigen.

2.2.2 Krankenanstalten

Üblicherweise haben Krankenanstalten keine eigene Abwasserbehandlung. Das anfallende Krankenhausabwasser gelangt so über das Kanalnetz in die jeweilige kommunale Kläranlage. Spezielle Vorkehrungen werden nur bei hochdosierten Zytostatikabehandlungen getroffen (z. B. im AKH-Wien), wo der anfallende Harn extra gesammelt wird.

Krankenhausabwässer gleichen in bezug auf die wichtigsten Abwasserparameter weitgehend kommunalem Mischabwasser. Der personenbezogene Wasserverbrauch pro Bett und Tag ist jedoch mit durchschnittlich 415 Liter gegenüber dem Verbrauch im Haushalt (150 bis 300 Liter pro Person und Tag) deutlich höher (RÖMBKE et al., 1996).

1996 gab es in Österreich 328 Krankenanstalten mit ca. 75.000 systematisierten Betten (ÖSTAT, 1998). Einen Überblick über die Anzahl der Krankenanstalten und Betten in den Bundesländern gibt nachfolgende Tabelle.

Tab. 3: Anzahl der Krankenanstalten und Betten in den Bundesländern (Stand: Dezember 1995).

Bundesland	Anzahl der Krankenanstalten	Anzahl der Betten (tatsächlich aufgestellt)
Burgenland	7	1.743
Kärnten	23	5.290
Niederösterreich	51	11.363
Oberösterreich	40	11.108
Salzburg	32	5.099
Steiermark	54	11.444
Tirol	20	4.891
Vorarlberg	41	3.189
Wien	62	20.736

Quelle: ÖSTAT (1998)

2.2.3 Kommunale Kläranlagen

Viele Pharmaka werden regelmäßig und in großen Mengen in der Humanmedizin eingesetzt. Über die Abwässer von kommunalen Kläranlagen gelangen humanmedizinische Arzneimittelrückstände in die aquatische Umwelt. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist dies der mengenmäßig bedeutendste Eintragspfad (HEBERER & STAN, 1998).

Arzneistoffe werden von Mensch und Tier in unveränderter Form, als Metaboliten oder in Form von Konjugaten ausgeschieden. Die Biotransformation von Pharmaka im menschlichen und tierischen Organismus läuft üblicherweise in zwei Phasen ab:

A) Phase-I-Reaktionen: In dieser Reaktion wird das Pharmakon oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert (Phase-I-Metaboliten).

B) Phase-II-Reaktionen: Durch Koppelung der unveränderten Ausgangssubstanz oder eines durch die Phase-I-Reaktion entstandenen Metaboliten mit Glucuronsäure bzw. Schwefelsäure entstehen Konjugatverbindungen (Phase-II-Metaboliten). Diese Konjugate sind meist biologisch inaktiv und besser wasserlöslich als die Ausgangssubstanz.

Die vom Menschen ausgeschiedenen Arzneimitteln gelangen nun über das kommunale Abwassersystem in die Kläranlagen. Sie sind dort zahlreichen Umwandlungs- und Abbauprozessen ausgesetzt. Kommunale Kläranlagen sind in der Regel nicht in der Lage, biologisch schwer abbaubare bzw. nicht an Klärschlamm adsorbierbare Arzneimittelrückstände gänzlich zu eliminieren bzw. zurückzuhalten (BERTHOLD et al., 1998).

Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten, wie Xenobiotika (Pharmaka) in der Kläranlage abgebaut werden können:

1. Die Substanz wird *vollständig mineralisiert*, also zu anorganischen Substanzen mittels der Tätigkeit von Mikroorganismen abgebaut. Dies stellt den Idealfall dar.
2. Die Substanz wird *teilweise abgebaut*, es entstehen zahlreiche Abbauprodukte (Metaboliten), die andere Eigenschaften als die Ausgangssubstanz aufweisen können.
3. Die Substanz wird *nicht abgebaut*, ist also persistent und gelangt unverändert in die Umwelt. Hat sie darüber hinaus noch lipophile Eigenschaften, kann sie sich in erheblichem Ausmaß in Klärschlamm und Sedimenten anreichern.

Via Kläranlagenabfluß und Klärschlamm gelangen die Arzneimittelrückstände in Oberflächengewässer, auf Deponien und landwirtschaftliche Flächen. Durch Abschwemmung (run-off) bzw. Versickerungsvorgänge besteht die Möglichkeit einer Kontamination des Grund- und Trinkwassers.

2.2.4 Entsorgung

Die Abfall-Schlüsselnummern **53502** (*Produktionsabfälle der Arzneimittelerzeugung*) und **53510** (*Arzneimittel, wassergefährdend, schwermetallhaltig*) sind im „Katalog gefährlicher Abfälle“ (ÖNORM S 2101) enthalten, nicht jedoch die Nummer **53501** (*Altmedikamente, nicht wassergefährdend, ohne Zytostatika*).

Nicht wassergefährdende Altmedikamente sind somit als „*nicht gefährliche Abfälle*“ eingestuft. Dies bedeutet, daß Arzneimittel aus Haushalten, sogenannte Altmedikamente, als Hausmüll gelten. Zurückzuführen ist die Regelung auf eine EU-Richtlinie (94/904 EWG), nach der Altarzneimittel oder -reste nicht mehr als besonders überwachungsbedürftiger Abfall einzustufen sind.

Wassergefährdende Arzneimittel bzw. Produktionsabfälle der Arzneimittelerzeugung sind in thermischen Verwertungs- und Behandlungsanlagen zu verbrennen. Nicht wassergefährdende Altmedikamente können thermisch behandelt oder nach Vorbehandlung deponiert werden.

Tab. 4: Primärabfälle in Tonnen (Primärabfälle sind extern entsorgte gefährliche Abfälle. Vom Erzeuger innerbetrieblich behandelte Abfälle werden nicht zu den Primärabfällen gerechnet). SN= Schlüsselnummer.

SN	Abfallbezeichnungen gemäß ÖNORMEN S 2100 und S 2101	1994	1995	1996
53501	Altmedikamente, nicht wassergefährdend, ohne Zytostatika	701	810	791
53502	Produktionsabfälle der Arzneimittelerzeugung (vorwiegend Filtrerrückstände, gebrauchte Aktivkohle und verunreinigte Lösemittel)	156	215	316
53510	Arzneimittel, wassergefährdend, schwermetallhaltig (z.B. Blei, Cadmium, Zink, Quecksilber, Selen) und Zytostatika	49	62	54

Quelle: DREIER (1998)

Über das Umwelt- und Deponieverhalten bzw. über die ökotoxischen Wirkungen der meisten Arzneistoffe ist nichts oder nur sehr wenig bekannt. So vermuten BERTHOLD et al. (1998), daß punktuelle hohe Belastungen des deutschen Grund- und Rohwassers mit Lipidsenker- und Antirheumatikarückständen durch austretendes Deponiesickerwasser verursacht werden. Auch eine Verunreinigung des Grundwassers durch undichte Kanalisationsanlagen wird von diesen Autoren diskutiert.

Nachfolgend der wörtliche Text des Kapitels 4.4.1. der ÖNORM S 2104 (Ausgabe: 1999-02-01) „Abfälle aus dem medizinischen Bereich“:

4.4.1 Abfälle von Arzneimitteln (Abfall-Schlüssel-Nrn. 53501 und 53510 g)

Das Gefährdungspotential von Arzneimitteln ist aus der bekannten Zusammensetzung (Signatur) abzuleiten. Arzneimittel, soweit sie sortiert sind und aufgrund ihrer bekannten Zusammensetzung kein Gefahrenkriterium gemäß Festsetzungsverordnung erfüllen, sind als nicht gefährliche Abfälle unter der Abfall-Schlüssel-Nr. 53501 einzustufen. Grundsätzlich sind nicht identifizierte Arzneimittel als gefährliche Abfälle einzustufen.*

Arzneimittel, wassergefährdend, schwermetallhaltig (z. B. Blei, Cadmium, Zink, Quecksilber, Selen), Zytostatika und unsortierte Arzneimittel (Abfall-Schlüssel-Nr. 53510 g).

Beispiele für ausstufbare schwermetallhaltige Abfälle von Arzneimitteln sind:

- Haarwaschpräparate mit Cadmium und Selen
- Vitaminpräparate, Mineralstoffe, Infusionslösungen oder sonstige Aufbaumittel und Antidiabetika mit Zink
- Augentropfen mit Quecksilber als Konservierungsmittel
- Bleipflaster und bleihaltige Salben

Mit Zytostatika behaftete Abfälle (z. B. restentleerte Gebinde und Schlauchsysteme, Tupfer, Einmalschürzen, Einmalhandschuhe, Aufwischtücher) können wie Abfälle gemäß 4.2 entsorgt werden.

ANMERKUNG: *Der Umgang mit Zytostatika ist primär ein arbeitsmedizinisches Problem.*

**Festsetzungsverordnung = BGBl. Nr. 227/1997, Verordnung über die Festsetzung von gefährlichen Abfällen und Problemstoffen (Festsetzungsverordnung 1997).*

Umfrage: „Die private Arzneimittel-Entsorgung“

Die Österreichische Apothekerkammer hat vom Institut für Markt- und Sozialanalysen (IMAS INTERNATIONAL) im Jahre 1996 das Verhalten der österreichischen Bevölkerung bezüglich der Entsorgung von „Rest-Medikamenten“ untersuchen lassen. Befragt wurden 1.073 Personen ab dem Alter von 16 Jahren in ganz Österreich.

Auf die Gesamtbevölkerung gerechnet werden pro Kopf und Jahr **1,4 befüllte Medikamentenpackungen** weggeworfen. 60 % der 1,4 entsorgten Medikamenten-Packungen enthielten nur mehr ein Viertel oder noch weniger ihres Inhaltes.

Die angebrauchten Medikamentenpackungen wurden folgendermaßen entsorgt:

- Apotheke: 43 %
- Sondermüllsammlung: 29 %
- Abgabe bei der Gemeinde/Magistrat: 14 %
- Hausmüll: 14 %

Zusammenfassend ist aus der Befragungsstudie ableitbar, daß der **Hausmüll** gemäß dieser Studie mit **0,2 Packungen** pro Österreicher und Jahr belastet wird, wobei diese Packungen meistens maximal zu einem Viertel befüllt sind. Die Indikationen der unverbrauchten Medikamente waren überwiegend Grippe sowie Erkältungskrankheiten, allgemeine Schmerzzustände und Rheuma. Die Hauptgründe, die Medikamentenpackung nicht voll aufzubreuchen waren, daß sich der Patient wieder gesund gefühlt hat, ein durchgeführter Therapiewechsel und Nebenwirkungen des Medikamentes.

2.3 Analgetika (Antiphlogistika, Antirheumatika)

Analgetika gehören zu den am meisten eingesetzten Arzneimitteln in der Humanmedizin. Ihr Wirkungsspektrum umfaßt analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkungskomponenten. Ihr eigentlicher Wirkungsmechanismus beruht auf einer Blockade der Synthese von Prostaglandinen, hormonähnlichen Substanzen, die wesentlich an Schmerz, Fieber und entzündlichen Reaktionen beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol sind Wirkstoffe, die in den gängigen rezeptfreien Schmerzmitteln enthalten sind. Die anderen Wirkstoffe werden meist bei rheumatischen Erkrankungen, Entzündungen, Weichteilerkrankungen, Koliken usw. eingesetzt.

Tab. 5: Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika mit relevanten Verbrauchsmengen im Jahr 1997.

Analgetika (Antiphlogistika, Antirheumatika)	Verbrauchsmenge in kg
Acetylsalicylsäure	78.454
Paracetamol	35.075
Mefenaminsäure	13.170
Propyphenazon	12.768
Salicylsäure	9.572
Ibuprofen	6.696
Diclofenac	6.143
Naproxen	4.631
Metamizol	4.020
Phenacetin	2.492
Dexibuprofen	2.475
Lonazolac	446
Phenylbutazon	400
Acemetacin	268

Quelle: IMS (1998)

Die Strukturformeln dieser Substanzen sind aus Anhang 1 und Anhang 3 ersichtlich.

2.3.1 Vorkommen in Kläranlagen

STUMPF et al. (1996) haben in Deutschland eine umfassende Untersuchung von Arzneimittelrückständen durchgeführt. Die Ergebnisse bezüglich Analgetika/Antirheumatika sind in Tab. 6 zusammengefaßt.

Den höchsten Medianwert (0,75 µg/l) der untersuchten Analgetika/Antirheumatika in Kläranlagenabläufen wies der Wirkstoff Diclofenac auf, der auch in Konzentrationen größer 1 µg/l in verschiedenen deutschen Fließgewässern nachgewiesen werden konnte.

Tab. 6: Analgetikakonzentrationen in den Abläufen von 39 verschiedenen deutschen Kläranlagen. BG: 0,05 µg/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 1 µg/l	Medianwert (µg/l)	Maximalwert (µg/l)
Ibuprofen	5	0,26	3,35
Diclofenac	7	0,75	1,59
Acetylsalicylsäure	2	0,13	1,51
Indometacin	0	0,27	0,52
Ketoprofen	0	0,18	0,38
Fenoprofen	0	n.n.	n.n.

Quelle: STUMPF et al. (1996)

STUMPF et al. (1998) untersuchten auch eingehend die Metaboliten des Antirheumatikums Ibuprofen in Zu- und Abläufen deutscher Kläranlagen. Es stellte sich heraus, daß die beiden Phase-I-Metaboliten des Ibuprofens, Ibuprofen-Carboxy und Ibuprofen-Hydroxy bedeutsamer waren als die Muttersubstanz selbst. Für den Metaboliten Ibuprofen-Carboxy betrug die höchste mittlere Konzentration im *Zulauf* 8,9 µg/l, für Ibuprofen-OH 6,7 µg/l und für die Ausgangssubstanz 4,3 µg/l. Die Angaben beziehen sich auf eine kommunale Kläranlage, in der über einen Zeitraum von 5 Tagen jeweils 24 h-Mischproben untersucht wurden.

Die Konzentrationen von Ibuprofen und seinen Metaboliten im *Ablauf* von zehn untersuchten Kläranlagen sind aus Tab. 7 ersichtlich:

Tab. 7: Ibuprofen- und Metabolitenkonzentration in den Abläufen von 10 verschiedenen deutschen Kläranlagen (24 h - Mischproben). BG: 0,05 µg/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben > BG	Medianwert (µg/l)	Maximalwert (µg/l)
Ibuprofen	10	0,34	1,9
Ibuprofen-OH	10	0,92	5,96
Ibuprofen-COOH	10	0,14	0,26

Quelle: STUMPF et al. (1998)

Im Kläranlagenablauf dominierte eindeutig der Metabolit Ibuprofen-Hydroxy, der auch in den untersuchten Fließgewässern mit einem Medianwert von 0,34 µg/l höher war, als die Konzentrationen von Ibuprofen und Ibuprofen-Carboxy mit ca. 0,02 µg/l. Die Autoren betonen, daß die Spitzenwerte insbesondere in kleinen Fließgewässern mit hohem Abwasseranteil gefunden wurden.

TERNES (1998) bestätigt in seiner Untersuchung die Ergebnisse vorhergehender Untersuchungen. Die Antiphlogistika Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Ketoprofen und Phenazon wurden in Konzentrationen bis max. 1,6 µg/l im Abwasser von Kläranlagen gefunden.

Auch in den Untersuchungen von MÖHLE et al. (1999) konnte Diclofenac mit Spitzenkonzentrationen bis 6 µg/l im Abwasser kommunaler Kläranlagen nachgewiesen werden.

2.3.2 Vorkommen in Fließgewässern

SACHER et al. (1998) untersuchten zahlreiche deutsche Fließgewässer (z. B. Rhein, Main, Elbe) auf Arzneimittelwirkstoffe. Die Analgetika Phenazon, Diclofenac und Ibuprofen waren regelmäßig in den untersuchten Fließgewässern nachzuweisen.

Tab. 8: Analgetika und Antiphlogistika im Rhein. BG: 5 bis 25 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > BG	90%-Perzentil Wert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Phenazon	9/50	290	370
Diclofenac	38/49	190	300
Indometacin	5/50	< BG.	30
Ibuprofen	4/49	< BG	12
Fenoprofen	0/36	n.n.	n.n.
Ketoprofen	0/36	n.n.	n.n.
Phenacetin	0/50	n.n.	n.n.

Quelle: SACHER et. al. (1998)

Im Rhein wurden bei Wiesbaden/Mainz von STUMPF et al. (1998) 0,06 µg/l des Metaboliten Ibuprofen-OH nachgewiesen, während Ibuprofen und Ibuprofen-COOH nicht oberhalb ihrer Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/l detektiert werden konnten.

TERNES (1998) fand in deutschen Fließgewässern ebenfalls überwiegend Rückstände von Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin und Naproxen (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Rückstände von Antiphlogistika in deutschen Fließgewässern (Naproxen n = 20; Phenazon n = 26; übrige Wirkstoffe n = 43). BG: 0,01 µg/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben > BG	Medianwert (µg/l)	Maximalwert (µg/l)
Diclofenac	43	0,15	1,20
Ibuprofen	35	0,07	0,53
Indometacin	35	0,04	0,20
Naproxen	20	0,070	0,39
Ketoprofen	5	n. n.	0,12
Phenazon	21	0,024	0,95
Acetylsalicylsäure	17	n. n.	0,34

Quelle: TERNES (1998)

2.3.3 Vorkommen im Trinkwasser

In der von STUMPF et al. (1996) durchgeführten Untersuchung von deutschen Trinkwässern zeigte sich, daß der Großteil der untersuchten Analgetikawirkstoffe nicht nachweisbar war. In acht Trinkwasserproben konnten Diclofenac und Ibuprofen im Konzentrationsbereich von 1 bis 6 ng/l bzw. 1 bis 3 ng/l nachgewiesen werden (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Analgetika in 25 untersuchten Trinkwässern verschiedener Trinkwassergewinnungsanlagen. BG: 1 bis 10 ng/l

Wirkstoffe	Anzahl der Proben mit Konz. > 10 ng/l	90%-Perzentil Wert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Diclofenac	0	2	6
Ibuprofen	0	1	3
Acetylsalicylsäure	0	n.n.	n.n.
Indometacin	0	n.n.	n.n.
Fenoprofen	0	n.n.	n.n.
Ketoprofen	0	n.n.	n.n.

Quelle: STUMPF et al. (1996)

HEBERER et al. (1997) untersuchten 17 Grundwasserbrunnen einer Trinkwassergewinnungsanlage in Deutschland. Folgende Analgetika und Antiphlogistika konnten nachgewiesen werden:

- Diclofenac (max. 380 ng/l)
- Ibuprofen (max. 200 ng/l)
- Phenazon (max. 1.250 ng/l)
- Propyphenazon (max. 1.465 ng/l)

Gemäß BERTHOLD et al. (1998) sind im Grund- und Rohwasser vor allem das Analgetikum Phenazon und sein Metabolit Dimethylaminophenazon von Relevanz.

Einen Überblick der ökotoxikologischen Wirkungen einiger Analgetika ist aus dem Anhang 5 ersichtlich.

2.3.4 Sonderfall: Koffein

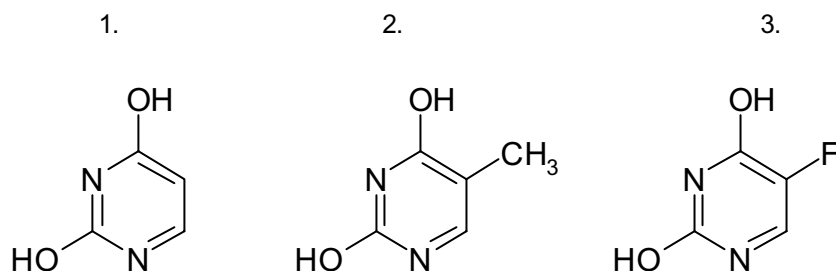


Abb. 1: Strukturformeln des Koffeins (1), Theophyllins (2) und Theobromins (3).

Koffein, ein Xanthinderivat, ist in zahlreichen Arzneispezialitäten und natürlich in vielen Erfrischungsgetränken enthalten. Im AUSTRIA-CODEX waren mit Stand Jänner 1999 64 koffeinhaltige Arzneispezialitäten aufgelistet.

In den üblich applizierten Dosen von 50 bis 200 mg wirkt die Substanz vorwiegend auf die Großhirnrinde. Hauptausscheidungsprodukte im menschlichen Urin sind die Metaboliten Di- und Monomethylxanthin sowie Trimethyl-, Dimethyl- und Monomethylharnsäure (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997).

PRÖSCH & PUCHERT (1998) untersuchten 19 deutsche Flüsse auf ihre Koffeingehalte. Koffein erwies sich als ubiquitärer Wasserkontaminant, der überwiegend oberhalb von 0,05 µg/l, in einigen Fällen mit Spitzenwerten über 1 µg/l, nachgewiesen werden konnte.

Es wird vermutet, daß Koffein nur langsam biologisch abbaubar ist und von ökotoxikologischer Relevanz sein könnte. Die Autoren schließen aus Ihren Befunden, daß insgesamt bei der Koffeinproblematik aus umwelthygienischer Sicht Forschungsbedarf besteht.

2.4 Antibiotika

2.4.1 Übersicht und Wirkung

Tab. 11: Antibiotika mit relevanten Verbrauchsmengen im Jahr 1997.

ANTIBIOTIKA	VERBRAUCHSMENGE IN kg
Beta-Lactame	
Amoxicillin	11.558
Penicillin V	9.071
Cefalexin	1.963
Clavulansäure	1.715
Penicillin G	1.339
Piperacillin	872
Cefazolin	662
Ampicillin	643
Mezlocillin	414
Chinolone (Gyrasehemmer)	
Ciprofloxacin	1.418
Norfloxacin	1.193
Ofloxacin	340
Folsäureantagonisten/Sulfonamide	
Sulfamethoxazol	963
Glykopeptide	
Vancomycin	102
Lincosamide	
Clindamycin	1.396
Makrolide	
Clarithromycin	2.743
Erythromycin	1.131
Tetrazykline	
Doxycyclin	667
Minocyclin	228
Andere Antibiotika	
Trimethoprim (Diamino-benzylpyrimidin)	905
Fosfomycin	373

Quelle: IMS (1998)

Antibiotika sind Substanzen, die zur Chemotherapie von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Antibiotika i. e. S. umfassen eigentlich nur die Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen (Schimmelpilze, Bakterien) biologischen Ursprungs mit hemmender oder abtötender Wirkung auf andere Mikroorganismen.

Man unterscheidet zwischen

- bakterizider (abtötender) und
- bakterostatischer (hemmender) Wirkung.

Die wesentlichen Angriffspunkte der Antibiotika im Stoffwechsel von Mikroorganismen sind:

- Hemmung der Zellwandsynthese (z. B. β -Lactame)
- Hemmung der Proteinsynthese (z. B. Tetracycline, Makrolide)
- Hemmung der Nucleinsäuresynthese (z. B. Sulfonamide, Gyrasehemmer)
- Beeinflussung der Permeabilität der Zytoplasmamembran (Polypeptid-Antibiotika)

Die in Österreich verbrauchsmäßig wichtigsten Antibiotika gehören folgenden Wirkstoffgruppen an:

- **β -Lactam-Antibiotika** (*Carbapeneme, Cephalosporine, Penicilline, Monobactame*):

Den β -Lactam-Antibiotika gemeinsam ist ihre einheitliche Grundstruktur, die durch einen viergliedrigen β -Lactamring gekennzeichnet ist. Der Wirkungstyp der β -Lactam-Antibiotika ist bakterizid. Das Toxizitätspotential gegenüber Säugern ist gering. Amoxicillin, das mengenmäßig bedeutendste Antibiotikum in Österreich, gehört zu den Aminopenicillinen und weist ein breites Wirkungsspektrum auf. Dieses Penicillin hat den Vorteil von geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen aufgrund seiner hohen Resorptionsquote (bis 80 %). Amoxicillin wird in einem Dosisbereich von 3 bis 6 g pro Tag verabreicht.

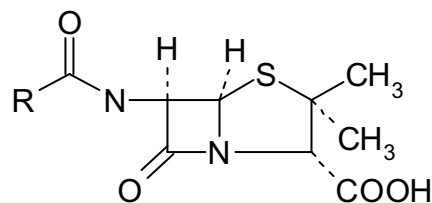


Abb. 2: Grundstruktur der Penicilline.

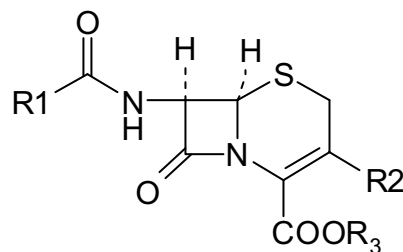


Abb. 3: Grundstruktur der Cephalosporine.

- **Chinolone/Gyrasehemmer** (*Ciprofloxacin, Fleroxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin*):

Gyrasehemmer sind Antibiotika, die zunehmend Bedeutung in der Humanmedizin erlangen. Sie sind Abkömmlinge der Chinoloncarbonsäure. Der Name leitet sich aus ihrem Wirkungsmechanismus ab, nämlich der DNA-Gyrase-Hemmung. Die DNA-Gyrase, die zur Gruppe der Topoisomerasen II gehört, ist unter anderem für die Entspiralisierung der DNA verantwortlich (Bildung von m-RNA). Ciprofloxacin (500 bis 700 mg täglich) und Norfloxacin (800 mg täglich) sind die Leitsubstanzen der Gyrasehemmer der 2. Generation. Ihre Einsatzgebiete sind Harnwegs-, Atemwegs- und Augeninfektionen sowie Chlamydien-, Mykoplasmeninfektionen und andere atypische Erreger.

Eine neue Substanz dieser Gruppe ist das Trovafloxacin mit guter Wirkung bei durch Pneumokokken bedingten Atemwegserkrankungen.

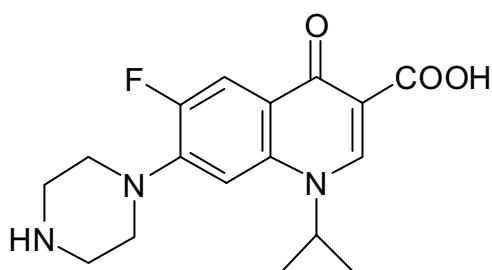


Abb. 4: Strukturformel des Ciprofloxacins.

- **Folsäureantagonisten** (*Sulfadiazin, Sulfalen, Sulfamethoxazol*):

Sulfonamide, Amide der Sulfanilsäure, sind für Säuger weitgehend untoxisch. Der Wirkungstyp dieser Substanzen ist bakteriostatisch. Aufgrund der Zunahme resistenter Erregerstämme ist jedoch die humanmedizinische Anwendung dieser Substanzen rückläufig. Sulfonamide werden meist in Kombination mit Trimethoprim verabreicht. Die wichtigste Kombination ist Sulfamethoxazol (1,6 bis 2,4 g täglich) mit 80 bis 160 mg Trimethoprim zur Behandlung von Harn- und Atemwegsinfektionen.

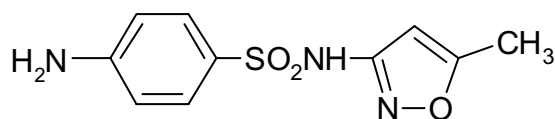


Abb. 5: Strukturformel des Sulfamethoxazols.

- **Glykopeptide** (*Vancomycin*):

Vancomycin ist ein bakterizid wirkendes, hochgereinigtes Antibiotikum aus *Streptomyces orientalis*. Die bakterizide Wirkung beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Zellwandbiosynthese. Außerdem beeinträchtigt es die Permeabilität der Bakterienzellmembran und die RNS-Synthese. Möglicherweise sind es diese verschiedenen Angriffspunkte des Wirkstoffes am Zielorganismus, die das Fehlen einer Resistenz gegenüber Vancomycin erklären (Quelle: Lilly, Wien). Da das Antibiotikum oral kaum resorbiert wird, ist eine parenterale (i. m., i. v.) Verabreichung erforderlich. Die mittlere Tagesdosis beträgt 2 g als intravenöse Infusion. Bei oraler Verabreichung ist Vancomycin ausschließlich zur Behandlung der Kolitis geeignet.

- **Lincosamide** (*Clindamycin, Lincomycin*):

Lincosamide sind Reservetherapeutika bei Infektionen, bei denen Penicilline und Makrolide nicht angewandt werden können. Clindamycin (0,6 bis 1,2 g täglich) ist wirkungsstärker als Lincomycin und wird bis zu 90 % resorbiert.

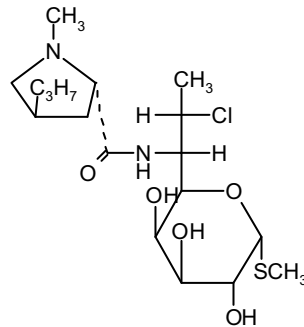


Abb. 6: Strukturformel des Clindamycins.

- **Makrolide** (*Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Josamycin, Roxithromycin, Spiramycin*):

Kennzeichen dieser Gruppe ist der makrozyklische Laktonring. Sie werden bei Infektionen, die gegen Penicilline oder Tetracycline resistent sind, eingesetzt. Die durchschnittliche Tagesdosis von Clarithromycin beträgt 500 mg.

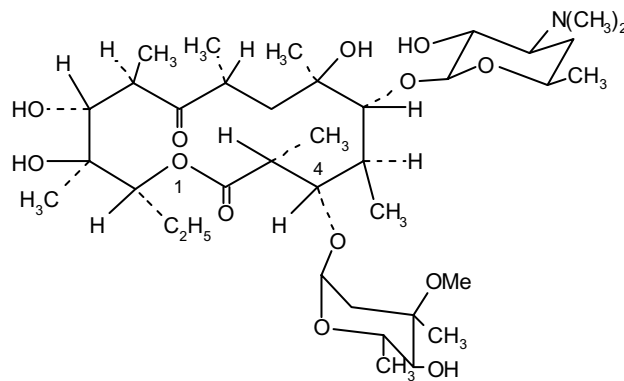


Abb. 7: Strukturformel des Erythromycins.

- **Tetracycline** (*Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Oxytetracyclin*):

Es handelt sich um Breitspektrum-Antibiotika mit einheitlicher chemischer Grundstruktur aus vier Sechseringen. Tetracycline wirken bakteriostatisch. Doxycyclin wird fast vollständig aus dem Darm resorbiert. Die mittlere Tagesdosis beträgt 100 bis 200 mg. Hauptanwendungsgebiet der Tetracycline sind intrazelluläre Infektionen (z. B. Bronchitiden, Akne).

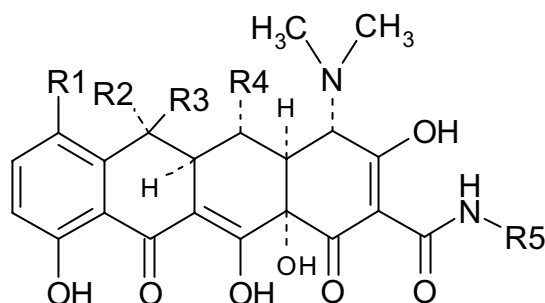


Abb. 8: Grundstruktur der Tetracycline.

Die β -Lactame sind die verbrauchsstärkste Antibiotikagruppe in Österreich. Auch in der Verbrauchsbilanzierung des KH Lainz (MACKWITZ & SCHEMITZ, 1997), war die Gruppe der β -Lactame mit einem Verbrauch von 618 kg (1996) eindeutig dominierend. Die in diesem Krankenhaus am häufigsten eingesetzten β -Lactame waren Ceftazidim (258 kg) gefolgt von Amoxicillin (120 kg), Penicillin V (40 kg) und Piperacillin (37 kg). In der Gruppe der Lincosamide war der Wirkstoff Clindamycin (25 kg), bei den Aminoglykosiden Gentamicin (18 kg) mengenmäßig vorherrschend. Die selben Autoren schätzen die Antibiotikagesamtkonzentration im Abwasser des KH Lainz auf 4,5 $\mu\text{g/l}$, bei einer angenommenen Ausscheidungsrate von 100 %.

2.4.2 Vorkommen in der Umwelt

In einer Literaturzusammenstellung von HALLING-SÖRENSEN et al. (1998) wurden für einige Antibiotika (Penicilline, Sulfamethoxazol, Tetracyclin) Konzentrationen in Fließgewässern von < 25 ng/l bis 1 $\mu\text{g/l}$ angeführt.

Intensivere Erhebungen über die Konzentrationen der Antibiotika in den einzelnen Umweltmedien gibt es seit kurzer Zeit aus Deutschland und der Schweiz.

HIRSCH et al. (1999) entwickelten ein analytisches Screeningverfahren (BG: 0,02 bis 0,05 $\mu\text{g/l}$) für 18 Antibiotikawirkstoffe in unterschiedlichen wässrigen Matrices. Sie untersuchten in Deutschland mehrere Kläranlagenabläufe, Flüsse, Drainagegräben und Grundwasserproben. Nur fünf der 18 untersuchten Antibiotika konnten häufig sowohl in Kläranlagenabläufen, als auch in oberirdischen Gewässern detektiert werden. Dies waren folgende Wirkstoffe:

- Erythromycin-H₂O (Makrolid; dehydrierter Metabolit des Erythromycins)
- Clarithromycin (Makrolid)
- Roxithromycin (Makrolid)
- Sulfamethoxazol (Sulfonamid)
- Trimethoprim (Folsäureantagonist)

Tab. 12: Antibiotikawirkstoffe in deutschen Oberflächengewässern (Clarithromycin n = 33; übrige Wirkstoffe n = 52). BG: 0,02 µg/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben > 0,1 µg/l	Mittelwert (µg/l)	Maximalwert (µg/l)
Clarithromycin	6	n.n.	0,26
Erythromycin-H ₂ O	28	0,15	1,70
Roxithromycin	13	n.n.	0,56
Chloramphenicol	0	n.n.	0,06
Sulfamethoxazol	9	0,03	0,48
Trimethoprim	5	n.n.	0,20

Quelle: HIRSCH et al. (1999)

Die höchste Konzentration in Kläranlagenabläufen erreicht der Erythromycin-Metabolit mit einem Median von 2,5 µg/l (Spitzenwerte bis 6,0 µg/l). In den untersuchten Fließgewässern dominierte ebenfalls der Metabolit Erythromycin-H₂O (Mittelwert: 0,15 µg/l; Max.: 1,7 µg/l), die anderen Antibiotikakonzentrationen lagen im Bereich unter 0,2 µg/l.

Fünf Kläranlagenabläufe und 14 Wasserproben aus oberirdischen Gewässern wurden auch auf Tetracyclin- und Penicillinrückstände untersucht. In keiner der Proben konnten Rückstände nachgewiesen werden. Die Autoren vermuten, daß Tetracycline nicht gelöst im Wasserkörper vorliegen, sondern an Schwebstoffe und Sediment gebunden werden. Die Penicilline wurden wahrscheinlich wegen ihrer instabilen β-Lactam-Ringstruktur abgebaut. In den untersuchten Grundwasserproben waren nur in seltenen Fällen Belastungen mit Antibiotika nachweisbar. In vier Proben konnten Rückstände von Sulfonamiden (Sulfamethoxazol, Sulfmethazin) gefunden werden.

HARTMANN et al. (1998) ermittelten für den Gyrasehemmer Ciprofloxacin einen Konzentrationsbereich von 3 bis 87 µg/l im Abwasser eines Krankenhauses. Die Autoren vermuten eine geringe Bioabbaubarkeit dieses Wirkstoffes und der anderen Fluorchinolone (Gyrasehemmer der 2. Generation). Die Chinolone, insbesondere Ciprofloxacin, sollen hauptsächlich für das gentoxische Potential des Krankenhausabwassers verantwortlich sein.

2.4.3 Verhalten in der Umwelt

Die Antibiotika Flumequine, Oxolinsäure, Oxytetracyclin und Sulfadiazin erwiesen sich in künstlichem marinen Sediment als weitgehend stabil. Die toxische Wirkung dieser Antibiotika, mit der Ausnahme von Oxytetracyclin, korrelierte mit ihrer Persistenz (SAMUELSEN et al., 1994).

AL-AHAMAD & KÜMMERER (1998) untersuchten ausgewählte Antibiotika im Closed Bottle Test (OECD 301 D). Penicillin G wurde bis zu 35 % abgebaut (nach Testverlängerung auf 40 Tage). Cefotiam wurde bis zu 10 %, Metronidazol bis 7 % abgebaut. Ciprofloxacin, Ofloxacin und Sulfamethoxazol wiesen auch nach Testverlängerung keinen Abbau auf. Somit sind alle untersuchten Antibiotika als biologisch nicht leicht abbaubar einzustufen.

Ein Überblick der ökotoxikologischen Wirkungen einiger Antibiotika ist aus dem Anhang 5 ersichtlich.

2.4.4 Resistenz

Unter Resistenz von Mikroorganismen versteht man allgemein die Widerstandsfähigkeit gegen Antibiotika. Man unterscheidet zwischen der *primären (natürlichen) Resistenz*, als natürlicher Eigenschaft des Keimes, und der *sekundären (erworbenen) Resistenz*. Bei der erworbenen Resistenz handelt es sich um Mutation von „Erregern“ während der Anwendung eines Antibiotikums. Die Mikroorganismen haben sozusagen gelernt, sich der Wirkung der Antibiotika zu entziehen. Auch die *interbakterielle* Weitergabe, also die Übertragung von Resistenzgenen zwischen den Bakterien durch Resistenzplasmide und Transposone (DNA-Abschnitte, die an anderen Stellen des Genoms eingefügt werden können), beschleunigt die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen nachhaltig.

Von einer *Kreuzresistenz* wird gesprochen, wenn eine Resistenz gegen zwei oder mehrere Antibiotika vorliegt, die untereinander chemisch verwandt sind und/oder den gleichen Wirkungsmechanismus besitzen (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997). Die größten Probleme bilden Mikroorganismen, die gegen Antibiotika aus verschiedenen Wirkstoffklassen resistent geworden sind (CHRIST, 1998).

Nach Meinung von Prof. DDr. Wolfgang Graninger (Univ. Klinik, AKH-Wien) sind Problemkeime hauptsächlich im Krankenhausbereich, insbesondere auf Intensivstationen, zu finden. Hier treten multiresistente Keime auf, die auch den Einsatz von neuen Antibiotika erforderlich machen. Im extramuralen Bereich sollte der Einsatz von neuen breit wirksamen Antibiotika für banale Infekte weitgehend vermieden werden, um nicht auch in Österreich zusehends Probleme mit multiresistenten Keimen, Pilzinfektionen und einer zerstörten Darmflora zu bekommen (Quelle: Ärzte-Woche, 18/11/1998: Sonderbericht: „Brauchen wir neue Antibiotika“)

Die Frage der ökologischen Auswirkungen einer ubiquitären Verbreitung von resistenten, pathogenen und apathogenen Mikroorganismen ist derzeit kaum schlüssig beantwortbar, da es noch große Wissenslücken gibt.

Denkbar wären Veränderungen von Mikroorganismenpopulationen in qualitativer und quantitativer Hinsicht, was möglicherweise zu Störungen im Bodenleben (Nitrifikation, Gülleabbau) und zu Veränderungen der Artenzusammensetzung der Belebtschlammzönose führen könnte. Eine Erhöhung der Anzahl von resistenten Sedimentbakterien könnte auch eine negative Beeinflussung des anaeroben Abbaus von Substanzen im Flußsediment nach sich ziehen.

2.5 Diagnostika für bildgebende Verfahren (Kontrastmittel)

2.5.1 Übersicht und Wirkung

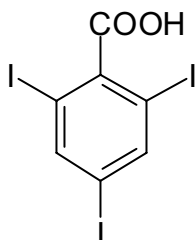


Abb. 9: Strukturformel der 2,4,6-Triiodbenzoesäure.

Die meisten jodhaltigen Röntgenkontrastmittel sind Derivate der 2,4,6-Triiodbenzoesäure bzw. der Triiodphenylpropionsäure. Neben den jodhaltigen Mitteln wird vorwiegend Bariumsulfat zur röntgenologischen Darstellung des Magen-Darmtraktes eingesetzt. Zur röntgenologischen Darstellung von Hohlräumen des Körpers ist ein hoher Jodgehalt der Kontrastmittel erforderlich, da nur so eine entsprechende Kontrastwirkung erzielt werden kann.

Bei den Derivaten der Triiodbenzoesäure unterscheidet man zwischen monomeren (z. B. Iopamidol) und dimeren (z. B. Iotrolan) Verbindungen.

Tab. 13: Diagnostika für bildgebende Verfahren (Kontrastmittel) mit relevanten Verbrauchsmengen im Jahr 1997.

Diagnostika für bildgebende Verfahren (Kontrastmittel)	Verbrauchsmenge in kg
Barium(sulfat)	22.172
Iopamidol	8.828
Iopromid	5.386
Iodixanol	4.002
Iopentol	3.207
Ioversol	3.203
Amidotrizoesäure	2.476
Iohexol	1.478

Quelle: IMS (1998)

MACKWITZ & SCHEMITZ (1997) untersuchten in einer Studie für den Krankenanstaltenverband der Stadt Wien unter anderem den Verbrauch an Röntgenkontrastmitteln des Krankenhauses Lainz. Neben Barium wurden hauptsächlich jodhaltige Kontrastmittel eingesetzt. Im Jahr 1996 etwa 1.300 kg, was einem Jodverbrauch von 627 kg entspricht. Die häufigsten verwendeten Jodverbindungen waren Iopamidol, Iohexol und Iopentol. Weiters wurden im Jahr 1996 767 kg Bariumsulfat verbraucht.

Die gebräuchlichen jodhaltigen Kontrastmittel beinhalten 140 bis 380 mg Jod pro ml. Die maximale Harnkonzentration beim Menschen wird innerhalb einer Stunde nach Applikation erreicht. Röntgenkontrastmittel werden sehr schnell (< 24 h) über den Urin (ca. 98 %) und Fäzes (ca. 2 %) ausgeschieden. Dies führt zu sehr hohen AOX-Konzentrationen (AOX: *Adsorbable Organic halogens*; X = Cl, I, Br; Summe der Konzentration aller aus einer Wasserprobe an Aktivkohle adsorbierbaren organischen Halogen-Verbindungen) im Patientenurin von 7.000 bis 13.000 mg/l (SCHRÖDER et al., 1999).

Es existieren in der älteren Literatur vereinzelt Daten zur akuten aquatischen Toxizität von Röntgenkontrastmitteln, die auf ein geringes Gefährdungspotential für aquatische Organismen schließen lassen. Es wurde jedoch bereits lange vermutet, daß jodhaltige Röntgenkontrastmittel das Potential haben, den AOX-Wert von Krankenhausabwässern zu erhöhen. Diese Annahme wird von neueren deutschen Publikationen (HAISS et al., 1998; SCHRÖDER et al., 1999) eindeutig bestätigt.

Insbesondere der AOI kann gemäß HAISS et al. (1998) in einigen Fällen einen Anteil von > 50 % am AOX erreichen. Verantwortlich dafür sind in erster Linie die Röntgenkontrastmittel. In dieser Studie wurden auch die konzentrationsbezogenen AOX-Tagesgänge von fünf Teilstromen des Landeskrankenhauses Graz untersucht. In Graz tragen überwiegend chlororganische Verbindungen zum AOX im Krankenhausabwasser bei (AOCl (mittlere Tageskonzentration): 0,52 mg/l). Ausgehend von einem Verdünnungsfaktor 1:100 würde dies eine AOX-Konzentration von 5,2 µg/l im kommunalen Abwasser bedeuten. Die Autoren nehmen für ein ungereinigtes kommunales Abwasser AOX-Konzentrationen von 50 bis 200 µg/l an.

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, daß im Teilstrom 2 des Landeskrankenhauses Graz erhöhte AOI-Werte (AOI bezogen auf Chlor: > 6 mg/l), insbesondere gegen Mitternacht auftraten. Die Autoren vermuten, daß diese Belastung durch die Entleerung von Urinsammelgefäßen katheterisierter Patienten zustande kommt.

In einer weiteren Studie von SCHRÖDER et al. (1999) bezüglich AOX-Frachten im Abwasser des Klinikums der Stadt Minden (Deutschland) zeigte sich ebenfalls, daß Röntgenkontrastmittel Hauptverursacher der AOX-Belastung des Abwassers sind. Die Bilanzierung ergab folgende Prozentanteile an der jährlichen AOX-Fracht:

- Röntgenkontrastmittel: 85 %
- Reinigungs- und Desinfektionsmittel: ca. 9 %
- Arzneimittelwirkstoffe (insbesondere Diclofenac, Cefachlor): ca. 6 %

Daraus folgern die Autoren, daß bei einer angestrebten Verringerung der AOX-Fracht im Krankenhausabwasser den Röntgenkontrastmitteln eine besondere Bedeutung zukommt. Als wirksamste Risikominderungsmaßnahme wird die separate Sammlung und Entsorgung des AOX-belasteten Patientenurins diskutiert.

Die TU-Berlin analysierte Berliner Gewässer auf Röntgenkontrastmittelrückstände (FLÖSER (Hrsg.), 1998). Die Oberflächengewässer unterhalb des Ablaufs einer Kläranlage mit Einleitungen aus Krankenhäusern wiesen AOI-Konzentrationen bis zu 70 µg/l auf. Der Tegeler-See, der teilweise mit Abwasser von Kläranlagen belastet ist, hatte eine AOI-Konzentration von 15 µg/l. Das Uferfiltrat -Trinkwasser war mit bis zu 7 µg/l AOI belastet.

2.5.2 Vorkommen, Umweltverhalten und ökotoxische Eigenschaften

STEGE-HARTMANN et al. (1998) untersuchten das Umweltverhalten und die ökotoxischen Eigenschaften von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Es wurden folgende Röntgenkontrastmittel getestet:

- Megluminamidotrizoat (ionisch, monomer)

- Iohexol (nichtionisch, monomer)
- Iotrolan (nichtionisch, dimer)
- Iopromid (nichtionisch, monomer)

Alle untersuchten Substanzen erwiesen sich als gut wasserlöslich, als *nicht leicht abbaubar* (OECD Screening Test) und wiesen keine bioakkumulierenden Eigenschaften auf. Untersuchungen von Iopromid in Modellkläranlagen ergaben jedoch einen Primärabbau von über 70 %, was vermuten läßt, daß auch andere Röntgenkontrastmittel einem Primärabbau (mit Verlust der Seitenketten) unterliegen könnten. Die Mineralisation der Substanzen mit einer entsprechenden Iodfreisetzung wurde nicht beobachtet.

Iopromid und Iotrolan erwiesen sich in den akuten Toxizitätstests mit Goldorfen (48 h) und Zebraabrlingen (96 h) als nicht toxisch (NOEC \geq 10 g/l). Die chronische Toxizitätsprüfung mit dem Wasserfloh (22 Tage) ergab für Iopromid und Iotrolan NOEC-Werte \geq 1.000 mg/l, womit diese Substanzen für Wasserflöhe ebenfalls als untoxisch einzustufen sind.

Im akuten Toxizitätstest mit Wasserflöhen (48 h) hatten die Röntgenkontrastmittel Megluminamidotrizoat und Iohexol ebenfalls keine toxischen Wirkungen (NOEC \geq 100 mg/l).

In Kurzzeittests mit Grünalgen, Leuchtbakterien und dem Bakterium *Pseudomonas putida* erwiesen sich die untersuchten Röntgenkontrastmittel als untoxisch.

Die Autoren schätzen die Umweltkonzentration (PEC) von Iopromid in Oberflächengewässern auf $< 2 \mu\text{g/l}$. Erste Untersuchungen im Ablauf einer Berliner Kläranlage ergaben Maximalwerte um $9 \mu\text{g/l}$. Weiters sollte der Beitrag aller weiteren Röntgenkontrastmittel maximal zu einer Vervierfachung der geschätzten Iopromidkonzentration führen. Der „Sicherheitsabstand“ zwischen den zu erwartenden Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und den Toxizitätswerten ist daher sehr groß.

STEGGER-HARTMANN et al. (1998) sind daher der Meinung, daß von Rückständen der Röntgenkontrastmittel keine Gefährdung für die aquatischen Organismen ausgeht.

Untersuchungen von KALSCH (1999) zum Abbauverhalten der Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure (Diatrizoat) und Iopromid zeigten, daß eine Mineralisierung nicht stattfindet und weitgehend stabile jodhaltige Metaboliten gebildet werden. Die Hauptmetaboliten der Amidotrizoesäure wurden als 3-Azetylamino-5-Amino-2,4,6-Triiodbenzoat und als 3,5-Diamino-2,4,6-Triiodbenzoat (Endprodukt des aeroben Abbaues) identifiziert. Der Autor vermutet, daß diese beiden Metaboliten in Oberflächengewässern stabil sind und nicht im Sediment gebunden werden. Das Abbauverhalten von Iopromid konnte nicht vollständig geklärt werden, jedoch bildet auch diese Substanz stabile hydrophile Metaboliten.

Die Frage, ob die bei Umwandlungsprozessen entstehenden Metaboliten der Röntgenkontrastmittel eine ökotoxische Relevanz haben, ist noch nicht geklärt.

Gemäß dem Vorsorgeprinzip ist weiterhin Handlungsbedarf gegeben, da aufgrund der Stabilität und des Akkumulationspotentials der Verbindungen eine Gefährdung von Mensch und Umwelt nicht ausgeschlossen werden kann. SPREHE et al. (1999) berichten, daß 3 bis 10 % der gesamten AOX-Fracht der deutschen kommunalen Kläranlagen allein durch die im Krankenhaus eingesetzten Röntgenkontrastmittel verursacht werden.

2.6 Beta-Blocker (β -Adrenozeptor-Antagonisten)

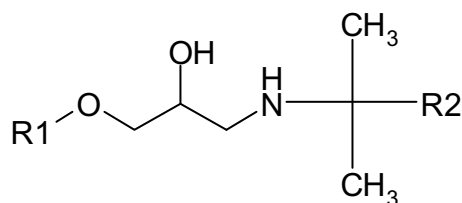


Abb. 10: Grundstruktur der β -Rezeptorenblocker.

Die β -Blocker haben eine einheitliche chemische Grundstruktur bestehend aus einer Ethanolaminkomponente und einem aromatischen bzw. heteroaromatischen Rest. Muttersubstanz aller β -Blocker ist das Dichlorisoprenalin. Man unterscheidet zwischen nichtselektiven β -Blockern (z. B. Sotalol) und den „kardioselektiven“ β_1 -Blockern (z. B. Metoprolol, Atenolol).

Eine ähnliche chemische Struktur wie die β -Blocker weisen die Bronchospasmodika (z. B. Salbutamol, Fenoterol) auf.

β -Blocker hemmen kompetitiv die adrenerge Wirkung der Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin). Die Haupteinsatzgebiete dieser Substanzen liegen in den Indikationen Hypertonie, koronare Herzkrankheiten (Angina pectoris), Herzrhythmusstörungen und Glaukom.

Die Strukturformeln der wichtigsten β -Blocker sind aus Anhang 2 ersichtlich.

Tab. 14: Beta-Blocker mit mengenmäßig relevantem Verbrauch im Jahr 1997.

Beta-Blocker	Verbrauchsmenge in kg
Metoprolol	2.442
Atenolol	1.339
Sotalol	1.083
Esmolol	1.083
Celiprolol	441
Propranolol	216

Quelle: IMS (1998)

HIRSCH et al. (1996) untersuchten in Deutschland 25 Kläranlagenabläufe, Fließgewässer und Trinkwässer auf diese Substanzen. Im Ablaufwasser der Kläranlagen dominierte der Wirkstoff Metoprolol (Median: 732 ng/l), der auch in Österreich den höchsten Verbrauchswert aufweist. Metoprolol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert und überwiegend renal eliminiert. Die β -Blocker Atenolol und Sotalol, mit Verbrauchsmengen über 1 t in Österreich, wurden von dieser Studie nicht erfasst. Die Eliminationsrate der untersuchten β -Blocker war während der Kläranlagenpassage sehr hoch und lag zwischen 66 und 96 %. Im Zulauf der Kläranlage lagen die Konzentrationen der β -Blocker im μg -Bereich.

Tab. 15: β -Blocker in deutschen Kläranlagenabläufen ($n = 25$). BG: 25 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 100 ng/l	Medianwert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Metoprolol	23	732	2.200
Propranolol	20	166	286
Bisoprolol	6	57	370
Nadolol	0	26	57
Timolol	0	6	10
Betaxolol	4	< BG	181
Carazolol	3	< BG	117

Quelle: HIRSCH et al. (1996)

Auch in den Fließgewässern dominierte der Wirkstoff Metoprolol (Median: 31 ng/l), gefolgt von Propranolol (Median: 27 ng/l) (siehe Tab. 16).

Tab. 16: β -Blocker in deutschen Fließgewässern ($n = 24$). BG: 3 bis 5 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 10 ng/l	Medianwert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Metoprolol	21	31	1.540
Propranolol	10	7	98
Bisoprolol	7	6	124
Timolol	2	6	10
Betaxolol	1	6	28
Carazolol	3	< BG	124
Nadolol	0	< BG	9

Quelle: HIRSCH et al. (1996)

Im Trinkwasser (16 Proben; BG: 1 bis 5 ng/l) konnten die in Tab. 15 und Tab. 16 angeführten Wirkstoffe nicht nachgewiesen werden. Offensichtlich ist die Trinkwasseraufbereitung mit Flockung, Sandfiltration oder Aktivkohlefiltration effizient genug, um diese Stoffe zu eliminieren.

Auch TERNES (1998) fand vorwiegend die β -Blocker Metoprolol und Propranolol in deutschen Fließgewässern (Median: 45 bzw. 12 ng/l), während die Wirkstoffe Carazolol, Timolol, Betaxolol und Bisoprolol nur vereinzelt detektiert werden konnten.

Im Grund- und Rohwasser wurden vor allem die Wirkstoffe Metoprolol und Bisoprolol gefunden (BERTHOLD et al., 1998).

Die ökotoxikologische Relevanz dieser Expositionsdaten ist aufgrund fehlender Wirkungsdaten weitgehend ungeklärt. In der Übersichtsarbeit von HALLING-SORENSEN et al. (1998) wird die akute Daphnientoxizität von Propranolol mit LC50-Werten von 3,1 bis 17,7 mg/l angegeben.

2.7 Bronchodilatoren und β_2 -Sympathomimetika

Die starken *Bronchodilatoren (Spasmolytika)* Theophyllin und Aminophyllin (Theophyllin-Athylendiamin) sind die am häufigsten eingesetzten Medikamente bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Sie wirken wahrscheinlich über die Erhöhung der cAMP-Konzentration (cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat) aufgrund einer Hemmung eines Enzymes, der Phosphodiesterase. Sie werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, davon 10 % in unveränderter Form (Quelle: BYK Österreich Pharma).

Die Konzentration von Theophyllin im Oberflächenwasser wird auf < 1 $\mu\text{g/l}$ geschätzt (HEBERER 1998).

β_2 -Sympathomimetika aktivieren als Adrenozeptor-Agonisten vorwiegend die β_2 -Rezeptoren. Diese relative Selektivität bewirkt eine weitgehende Reduktion der kardialen Nebenwirkungen. In ihrer chemischen Struktur sind sie den β -Blockern sehr ähnlich. Ihr Anwendungsbereich in der Medizin ist vielseitig:

- bei Asthma bronchiale zur Erweiterung der Bronchien (Broncholytika).
- bei drohenden Frühgeburten zur Wehenhemmung, wobei als Tokolytika therapeutisch die β_2 -Sympathomimetika-Wirkstoffe Fenoterol und Hexoprenalin eingesetzt werden.
- bei Herzrhythmusstörungen insbesondere Bradykardien.
- bei Durchblutungsstörungen.

Das Haupteinsatzgebiet der β_2 -Sympathomimetika ist vor allem die Therapie des Asthma bronchiale. Sie führen zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und steigern die Flimmerbewegung der Zilien.

Tab. 17: Bronchodilatoren und β_2 -Sympathomimetika mit relevanten Verbrauchsmengen im Jahr 1997.

BRONCHODILATOREN UND β_2 -SYMPATHOMIMETIKA	VERBRAUCHSMENGE IN kg
Bronchodilatoren (Spasmolytika)	
Theophyllin	7.455
Aminophyllin	1.617
β_2-Sympathomimetika	
Salbutamol	63
Terbutalin	23
Bambuterol (Prodrug von Terbutalin)	13
Fenoterol	10

Quelle: IMS (1998)

In der schon erwähnten Studie von HIRSCH et al. (1996) wurden vier β_2 -Sympathomimetika untersucht. Terbutalin und Salbutamol waren sowohl bezüglich der Fundhäufigkeit als auch in der Höhe der gefundenen Konzentrationen die vorherrschenden Substanzen im Abwasser der Kläranlagenabläufe (siehe Tab. 18).

Tab. 18: β_2 -Sympathomimetika in deutschen Kläranlagenabläufen ($n = 25$). BG: 25 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 100 ng/l	Medianwert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Terbutalin	2	65	115
Salbutamol	1	48	174
Clenbuterol	1	< BG	181
Fenoterol	0	< BG	67

Quelle: HIRSCH et al. (1996)

In Fließgewässern waren die Konzentrationen der β_2 -Sympathomimetika bedeutend geringer (< BG bis 9 ng/l).

Tab. 19: β_2 -Sympathomimetika in deutschen Fließgewässerproben ($n = 24$). BG: 3 bis 5 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 10 ng/l	Medianwert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Terbutalin	0	< BG	9
Fenoterol	0	< BG	8
Clenbuterol	0	< BG	< BG
Salbutamol	0	< BG	< BG

Quelle: HIRSCH et al. (1996)

TERNES (1998) konnte β_2 -Sympathomimetika wie Fenoterol, Salbutamol und Clenbuterol vereinzelt und ebenfalls nur in sehr geringen Konzentrationen in deutschen Fließgewässern nachweisen.

2.8 Sexualhormone und Analoga

Die Ovarien und die Hoden sind die Bildungsstätten der Sexualhormone, die zur Gruppe der Steroidhormone gehören. Neben den natürlichen Sexualhormonen kommen auch zahlreiche synthetische Steroidhormonderivate in Arzneimitteln zum Einsatz, wie in der Antibaby-Pille (Ethinylöstradiol) oder in den Anabolika (Metenolonacetat).

Der mengenmäßige Anteil der Sexualhormone, die als Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden, ist im Vergleich zu den Mengen, die sich natürlicherweise im Harn und Fäzes von Mensch und Tier befinden, sehr gering. Eine Umweltrelevanz von natürlichen Sexualhormonen, die aus Arzneimitteln stammen, ist wahrscheinlich nicht gegeben. Anders zu bewerten sind künstliche Sexualhormone und deren Derivate. Als Beispiel sei hier das Ethinylöstradiol erwähnt, das als Xenöstrogen Gegenstand intensiver internationaler Forschungsvorhaben wurde. Es kann schon in geringsten Konzentrationen (ng-Bereich) biologische Wirkungen bei Fischen hervorrufen (PURDOM et al., 1994; SCHWEINFURTH et al., 1997).

Tab. 20: Verbrauchsmengen ausgewählter Sexualhormone und Analoga im Jahr 1997.

Sexualhormone und Analoga	Verbrauchsmengen in kg
17- β -Östradiol (Östrogen)	60
Andere Östradiole (z. B. Valerate, Hemihydrate)	20
Prasteronenantat (Androgen/Anabolikum)	39
Dydrogesteron (Gestagen)	36
Norethisteron (Gestagen)	32
Testosteron (Androgen)	24
Medrogeston (Gestagen)	20
Medroxyprogesteron (Gestagen)	20
Danazol (Antigonadotropin)	18
Konjugierte Östrogene	11
Mesterolol (Androgen/Anabolikum)	9
Ethinylöstradiol (Östrogen)	4

Quelle: IMS (1998)

2.8.1 Östrogene

Östrogene sind weibliche Sexualhormone, die für die Regulation der Reproduktion und für die Ausprägung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich sind.

Die wichtigsten Indikationen der natürlichen Sexualhormone sind Östrogenmangel infolge einer Ovarialinsuffizienz bzw. im Klimakterium und die Amenorrhö (Ausbleiben der monatlichen Regelblutung). Sie werden in Depotform (Östradiolester wie Östradiolvalerat) und als oral wirksame Östrogene (Ethinylöstradiol) in der Humanmedizin eingesetzt. Östradiolvalerat wird intramuskulär verabreicht und besitzt eine Wirkungsdauer von mehreren Wochen.

Das wichtigste Östrogen ist das 17- β -Östradiol mit den Hauptmetaboliten Östron und Östriol. Sie werden in der Leber zu Östrogen-Sulfateestern oder Östrogen-Glucuroniden konjugiert und in dieser Form mit dem Urin ausgeschieden.

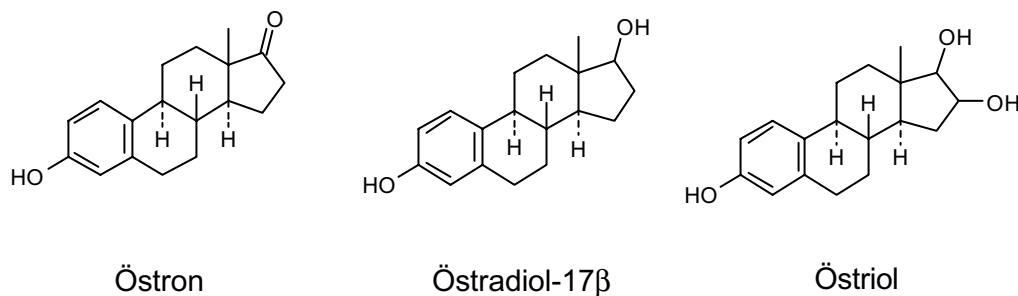
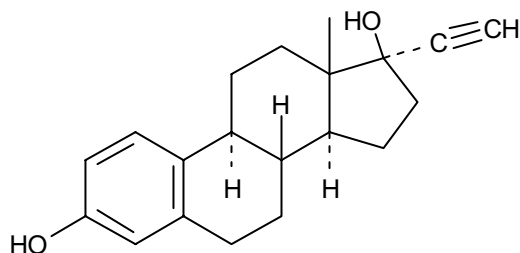


Abb. 11: Strukturformeln der weiblichen Sexualhormone.

Die in Oberflächengewässern gemessenen Konzentrationen (17- β -Estradiol bis 5,5 ng/l; Östron bis 3,4 ng/l) der natürlichen Sexualhormone bewegen sich in einem Bereich, in dem Wirkungen auf das Hormonsystem von aquatischen Organismen nicht gänzlich ausgeschlossen werden können (BELFROID et al., 1999). Bei der simultanen Exposition von männlichen Regenbogenforellen mit je 25 ng/l 17- β -Östradiol und Östron, war eine signifikante Induktion der Vitellogeninsynthese (Vitellogenin = Vorstufe des weiblichen Dotterproteins) feststellbar (ENVIRONMENT AGENCY, 1997). STAHLSCHEMIDT-ALLNER et al. (1998) fanden jedoch bei einer semistatischen Exposition mit 500 ng/l 17- β -Östradiol keine verstärkte Induktion der Vitellogeninsynthese in juvenilen Goldorfen. Die selben Autoren sind der Meinung, daß eine Gefährdung von aquatischen Wirbeltieren durch natürliche Sexualhormone unwahrscheinlich ist, da diese in Oberflächengewässern sehr schnell biologisch inaktiviert werden.

2.8.2 Ethinylöstradiol



17 α -Ethinylöstradiol

Abb. 12: Strukturformel des 17- α Ethinylöstradiols.

Durch die Einführung einer Ethinylgruppe in Position 17- α des Östradiolmoleküls erhält man eine Östrogenderivat, das in der Leber nur eingeschränkt metabolisiert wird und daher oral gut wirksam ist. In unveränderter Form werden bis zu 18 % im Harn und bis zu 10 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Harn kann der Anteil an Ethinylöstradiol in der Glucuronid-

Konjugatform bis zu 85 % betragen. Die wichtigsten Metaboliten sind Östradiol, Östriol, 2-Hydroxy- und 16-Hydroxy-Ethinylöstradiol (Quelle: Janssen-Cilag Pharma, Wien).

Hauptanwendungsgebiet von Ethinylöstradiol ist die orale Konzeptionsverhütung. Die in oralen Kontrazeptiva enthaltene Menge Ethinylöstradiol bewegt sich im Bereich von 20 bis 30 µg pro Tablette. Die relative östrogene Potenz von Ethinylöstradiol ist etwa 10 mal größer als die von 17-β-Östradiol (ENVIRONMENT AGENCY, 1997).

Ethinylöstradiol besitzt eine geringe Wasserlöslichkeit. Seine Glucuronid-Konjugatform, Hauptausscheidungsprodukt beim Menschen, ist jedoch besser wasserlöslich. Es wird vermutet, daß die Konjugate unter Umweltbedingungen von Mikroorganismen hydrolytisch gespalten werden, womit Ethinylöstradiol, wieder in seiner biologisch wirksamen Form vorliegen würde (SCHWEINFURTH et al., 1997; SCHWEINFURTH & LÄNGE, 1998).

Aus den bisher vorliegenden ökotoxikologischen Untersuchungen geht hervor, daß Fische sehr empfindlich auf Ethinylöstradiol reagieren. PURDOM et al. (1994) und andere Wissenschaftler beobachteten eine deutliche Induktion der Vitellogeninsynthese bei männlichen Regenbogenforellen bei einer Konzentration ab 0,5 ng Ethinylöstradiol/l. In einer Lebenszyklusstudie an der Fettkopffbrasse wurde eine NOEC (No Observable Effect Concentration) von 1 ng/l für Ethinylöstradiol ermittelt (SCHWEINFURTH & LÄNGE, et al., 1998). Nach einer Abschätzung dieser Autoren beträgt die PEC (Predicted Environmental Concentration) für Oberflächengewässer in Deutschland etwa 0,5 ng/l Ethinylöstradiol (einschließlich der Metaboliten) bzw. 0,1 ng/l für das freie Ethinylöstradiol.

BELFROID et al. (1999) fanden Ethinylöstradiol-Konzentrationen in Abflüssen von kommunalen und industriellen Kläranlagen in Holland, die sich im Bereich der analytischen Nachweisgrenze von 0,3 bis 1,8 ng/l bewegten. In Fließgewässern wurden vereinzelt Ethinylöstradiol-Maximalwerte bis 4,3 ng/l gefunden. Meistens lagen die Werte jedoch unter der Nachweisgrenze des Ethinylöstradiols von 0,1 bis 0,3 ng/l.

2.8.3 Gestagene

Gestagene werden im allgemeinen Sprachgebrauch als Schwangerschaftshormone bezeichnet. Progesteron ist das wichtigste natürliche Gestagen. Es ist für die Erhaltung der Schwangerschaft unbedingt erforderlich. Progesteron ist wie Östradiol zur oralen Gabe nicht geeignet, da es in der Leber schnell abgebaut wird. Progesteron wird vorwiegend über den Harn als Glucuronid ausgeschieden. Die länger bzw. oral wirksamen Gestagene leiten sich vom Testosteron und Nortestosteron ab, die durch zusätzliche Einführung von Hydroxyl-, Methyl- und Ethinylgruppen metabolisch stabilere Verbindungen darstellen.

Das synthetische Gestagen *Norethisteron* ist neben Ethinylöstradiol der wichtigste Wirkstoff in der Anti-Baby-Pille. Die Einzeldosen liegen im Bereich von 0,5 bis 1 mg.

Dydrogesteron wird in einer Dosierung von 20 mg pro Tag beim prämenstruellen Syndrom (schmerzhafte Menstruation) eingesetzt. *Medrogeston* und *Medroxyprogesteron* werden zur Hormonsubstitution in der Postmenopause bzw. beim fortgeschrittenen Uterus- und Mammakarzinom verwendet.

Dydrogesteron wird vollständig in die aktive Verbindung Dihydrodydrogesteron umgewandelt. Die Exkretion erfolgt vorwiegend über die Nieren (73 %) in Form von Glucuroniden. Dydrogesteron und seine Metaboliten haben weder östrogene noch androgene Wirkung (Quelle: Solvay Pharma, Holland).

2.8.4 Androgene

Die Hoden sind die Bildungsstätte der natürlichen männlichen Sexualhormone. Das wichtigste in den Leydigischen Zwischenzellen gebildete Androgen ist das Testosteron. Es reguliert die Spermienproduktion, führt zur Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale, erhöht die Libido und zeigt anabole Wirkung.

Sowohl Testosteron als auch Androstendion können in Erfolgsorganen zur 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt werden.

Die Testosteronproduktion beträgt etwa 7 mg pro Tag (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997). Im Plasma ist es zu etwa 98 % an sexualhormon-bindendes Globulin gebunden. Die Ausscheidung erfolgt über den Harn in Form von Glucuroniden und Schwefelsäurekonjugaten.

Da auch Testosteron schnell in der Leber abgebaut wird und daher oral weitgehend unwirksam ist, sind durch entsprechende Molekülveränderungen (5α -H-Konfiguration, 1α -Methylgruppe) oral wirksame Androgenderivate synthetisiert worden (z. B. Mesterolone, Testosteronundecanoat). Die Hauptindikationen von Testosteron und seinen Derivaten sind die Substitutionstherapie bei Androgen- und Eiweißmangel (Anabolika), Klimakterium virile und das Mammakarzinom.

Prasteronenantat, ein anaboles Androgen, wird parenteral in Verbindung mit Estradiolvalerat zur Behandlung klimakterischer Beschwerden eingesetzt.

Danazol (400 bis 800 mg täglich) ist ein Gonadotropin-Synthesehemmer mit geringen androgenen und anabolen Eigenschaften. Hauptanwendungsgebiet dieser Substanz ist die Endometriose.

2.9 Lipidsenker

Ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blut gilt als der wichtigste Risikofaktor der Arteriosklerose. Zur Prophylaxe und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen werden Lipidsenker eingesetzt. Man unterscheidet im wesentlichen, abgesehen von den Nikotinsäurederivaten, drei Gruppen:

- **Fibrate (Aryloxyalkancarbonsäurederivate)**

Die wichtigsten Clofibrat-Analoga sind Bezafibrat, Fenofibrat und Gemifibrozil. Die Tagesdosen liegen im Bereich von 250 bis 900 mg. Die Hauptmetaboliten von Clofibrat, Etofibrat und Fenofibrat sind *Clofibrinsäure* und die *Fenofibrinsäure*. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend (> 60 %) über den Harn in Form von Glucuroniden.

Clofibrat, die Muttersubstanz dieser Wirkstoffgruppe, und Etofibrat werden in Österreich nicht bzw. nur mehr in geringen Mengen (< 70 kg) eingesetzt. Clofibrat ist mit dem Pesticidwirkstoff MCPP (MECOPROP) chemisch eng verwandt. MCPP ist ein im Getreideanbau häufig eingesetztes Herbizid gegen zweikeimblättrige Samenunkräuter. Im österreichischen Grundwasser wurde es nur vereinzelt - 14 positive Funde aus 6.614 untersuchten Proben - nachgewiesen (SATTELBERGER et al., 1996).

Pharmakokinetik des Bezafibrats (Quelle: Roche, Wien): Im Harn sind 50 % der verabreichten Dosis als unverändertes Bezafibrat und 20 % in Form von Glucuroniden nachweisbar. Als Hauptmetabolit wurde Hydroxy-Bezafibrat identifiziert.

- **Ionenaustauscherharze**

Colestyramin ist ein Ionenaustauscher mit großer Bindungskraft zu Gallensäuren. Die Gallensäuren werden fest in der polymeren Netzstruktur gebunden und dann mit dem nicht resorbierbaren Colestyramin ausgeschieden. Die orale Dosierung ist sehr hoch und beträgt 12 bis 24 g täglich.

- **Statine (Cholesterin-Synthesehemmer, CSE-Hemmer)**

Diese neue Wirkstoffgruppe gewinnt in der Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen zunehmend an Bedeutung. Ihre Wirkung beruht auf einer Blockade des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin. Die Tagesdosen betragen 0,1 bis 80 mg. Die Ausscheidung erfolgt über die Fäzes (60 bis > 95 %) und den Harn (< 5 bis 30 %) (KOSTNER, 1998).

Die Strukturformeln der wichtigsten Lipidsenker sind aus Anhang 1 ersichtlich.

Neben den Analgetika sind die Fibrate, Derivate der Aryloxyalkancarbonsäuren, bezüglich ihrer Exposition in Kläranlagen und Gewässern die am besten dokumentierte Wirkstoffgruppe.

Zahlreiche neuere Untersuchungen insbesondere aus Deutschland beschäftigen sich mit ihrem Vorkommen im Abwasser, in Oberflächengewässern und im Trinkwasser (STAN et al., 1994; STUMPF et al., 1996 ; SACHER et al., 1998).

Tab. 21: Lipidsenker mit relevantem Verbrauch im Jahr 1997.

LIPIDSENKER	VERBRAUCHSMENGE IN kg
Fibrate	
Bezafibrat	4.474
Gemfibrozil	1.173
Fenofibrat	1.160
Etofyllinclofibrat	548
Ionenaustauscherharz	
Colestyramin	2.032
Statine (CSE-Hemmer)	
Simvastatin	208
Pravastatin	112

Quelle: IMS (1998)

2.9.1 Vorkommen in Fließgewässern und Kläranlagen

Von SACHER et al. (1998) wurden zahlreiche Fließgewässer in Deutschland auf Lipidsenker-rückstände untersucht. Bezafibrat konnte an allen Probenahmestellen im Rhein nachgewiesen werden (siehe Tab. 22).

Tab. 22: Lipidsenker-Rückstände im Rhein. BG: 5 bis 25 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > BG	90 %-Percentil Wert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Bezafibrat	26/49	49	210
Clofibrinsäure	13/50	43	200
Gemfibrozil	9/36	32	110
Fenofibrat	0/50	n.n.	n.n.

Quelle: SACHER et al. (1998)

STUMPF et al. (1996) untersuchten 39 verschiedene Kläranlagenabläufe auf Lipidsenker (siehe Tab. 23). Dominierende Substanz war das Bezafibrat (Median: 2,61 µg/l), während die Lipidsenker Clofibrat, Etofibrat und Fenofibrat nicht nachgewiesen werden konnten. Allerdings werden diese Lipidsenker zum überwiegenden Teil in Form der Clofibrinsäure bzw. der Fenofibrinsäure ausgeschieden.

Auch TERNES (1998) analysierte kommunale Kläranlagen und Fließgewässer auf Rückstände von Lipidsenkern und deren Metaboliten (siehe Tab. 24). Die Wirkstoffe Bezafibrat und Gemfibrozil sowie die Metaboliten Clofibrinsäure bzw. Fenofibrinsäure waren die dominierenden Substanzen. Verglichen mit den Konzentrationen in den Kläranlagenabläufen finden sich in den Fließgewässern um den Faktor 5 bis 10 geringere Konzentrationen.

Tab. 23: Lipidsenker-Rückstände in den Abläufen verschiedener Kläranlagen in Deutschland (n= 39).
BG: 0,05 bis 0,25 µg/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 1 µg/l	Medianwert (µg/l)	Maximalwert (µg/l)
Bezafibrat	37	2,61	4,56
Gemfibrozil	2	0,30	1,46
Clofibrinsäure	1	0,27	1,56
Fenofibrinsäure	1	0,27	1,19

Quelle: STUMPF et al. (1996)

Tab. 24: Lipidsenker- und Metabolitenkonzentrationen in den Abläufen von 49 kommunalen Kläranlagen (n = 49) und Flüssen (n = 22) in Deutschland. BG: 0,05 bis 0,25 µg/l

Wirkstoff	Medianwert Kläranlagen-ablauf (µg/l)	Maximalwert Kläranlagen-ablauf (µg/l)	Medianwert Fließgewässer (µg/l)	Maximalwert Fließgewässer (µg/l)
Bezafibrat	2,2	4,6	0,35	3,1
Gemfibrozil	0,4	1,5	0,052	0,51
Fenofibrat	n. n.	0,03	n. n.	n. n.
Etofibrat	n. n.	n. n.	n. n.	n. n.
Clofibrat	n. n.	n. n.	n. n.	n. n.
Clofibrinsäure (Metabolit von Clofibrat und Etofibrat)	0,36	1,6	0,066	0,55
Fenofibrinsäure (Metabolit von Fenofibrat)	0,38	1,2	0,045	0,28

Quelle: TERNES (1998)

2.9.2 Vorkommen im Roh- und Trinkwasser

In den von STUMPF et al. (1996) untersuchten 25 Trinkwässern unterschiedlicher Herkunft (siehe Tab. 25) war der Lipidsenker-Metabolit Clofibrinsäure die dominierende Substanz, die in 16 von 25 Proben nachgewiesen werden konnte.

Tab. 25: Lipidsenker-Rückstände in deutschen Trinkwässern (n = 25). BG: 1 bis 25 ng/l

Wirkstoff	Anzahl der Proben mit Konz. > 10 ng/l	Medianwert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Clofibrinsäure	6	1	70
Bezafibrat	1	n.n.	27
Fenofibrinsäure	0	n.n.	n.n.
Gemfibrozil	0	n.n.	n.n.

Quelle: STUMPF et al. (1996)

In der Untersuchung von BERTHOLD et al. (1998) wurden 77 Grund- und Rohwassermeßstellen beprobt. Die Metaboliten Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure sowie der Lipidsenker Bezafibrat wurden am häufigsten detektiert.

SACHER et al. (1998) untersuchten einen Zubringerfluß des Bodensees auf Clofibrinsäurerückstände. 50 % aller untersuchten Proben enthielten Clofibrinsäure. Die höchsten nachgewiesenen Konzentrationen lagen unter 0,1 µg/l.

2.9.3 Umwelteigenschaften und Ökotoxizität

Clofibrinsäure ist als hochmobil und als weitgehend stabil in der aquatischen Umwelt einzustufen (BUSER & MÜLLER, 1997). KOPF (1997) untersuchte die Daphnientoxizität des Clofibrinsäureethylesters. Im akuten Daphnientest (24h) erwies sich diese Substanz als wenig toxisch (EC 50: 28,2 mg/l). Im Daphnien-Reproduktionstest (21-Tage) wurde für den Clofibrinsäureethylester eine NOEC von 10 µg/l ermittelt.

Gemäß diesem Befund wäre der Sicherheitsabstand zwischen der zu erwartenden Umweltkonzentration der Clofibrinsäure in Oberflächengewässern (PEC = 0,1 µg/l) und der NOEC für Daphnien von 10 µg/l ausreichend, so daß von Lipidsenkerrückständen wahrscheinlich keine akute Gefahr für die aquatische Umwelt ausgeht.

2.10 Psychopharmaka, Antiepileptika und Nootropika

Die Psyche beeinflussende Pharmaka sind sowohl von ihrer Wirkung als auch von ihrer chemischen Struktur her eine sehr heterogene Gruppe (siehe Tab. 26). Die *Antiepileptika* oder *Antikonvulsiva* werden zwar nicht direkt zu den Psychopharmaka gezählt, sind aber mit diesen chemisch eng verwandt. *Nootropika* sind Wirkstoffe, die über eine Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels Gedächtnis, Konzentrationsvermögen, Aufmerksamkeit usw. verbessern sollen. Ihre Wirksamkeit bei Hirnleistungsstörungen ist jedoch umstritten (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997).

Tab. 26: Einteilung der Psychopharmaka.

GRUPPE	SYNONYME	HAUPTINDIKATIONEN
Neuroleptika	Neuroplegika, Psycholeptika, Major Tranquilizer	Schizophrenie, Manie, org. Psychosyndrome, Erregungs- und Angstzustände, Alkoholentzugssyndrom
Antidepressiva		Depressionen
Tranquillantien	Tranquilizer, Minor Tranquilizer, Ataraktika	Neurosen, psychovegetative Störungen, Angstzustände
Psychotonika	Stimulantien, Psychoanaleptika, Psychoenergetika	Apathie, Müdigkeit
Psychomimetika	Psychodysleptika, Psycholytika, Psychotoxika, Phantastika, Halluzinogene, Eidetika	(Experimentelle) Erzeugung von Modellpsychosen.

Quelle: MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997

Tab. 27: Psychopharmaka, Antiepileptika und Nootropika mit relevantem Verbrauch im Jahr 1997.

PSYCHOPHARMAKA, ANTIEPILEPTIKA, NOOTROPIKA	VERBRAUSMENGE IN kg
Psychopharmaka	
Lithiumacetat, -carbonat (Antidepressivum)	2.381
Meprobamat (Tranquilizer, Muskelrelaxans)	2.150
Prothipendyl (Neuroleptikum)	601
Amitriptylin (Antidepressivum)	594
Diazepam (Tranquilizer)	125
Antiepileptika	
Carbamazepin	6.334
Valproinsäure, Natrium-valproat	3.275
Oxcarbazepin	958
Primidon	809
Nootropika	
Piracetam	22.070

Quelle: IMS (1998)

Beschreibung der Einzelsubstanzen:

- **Lithiumsalze** werden zur Phasenprophylaxe bei manisch-depressiven Erkrankungen verwendet. In den meisten Fällen ist eine jahrelange Lithiumbehandlung erforderlich. Die Ausscheidung erfolgt unverändert über den Harn.
- **Meprobramat** ist ein Glykol-Derivat, das muskelrelaxierende und stark beruhigende bzw. schlafanstoßende Wirkung hat. Über 90 % werden im Harn nach Hydroxylierung in Form von Glucuronidkonjugaten ausgeschieden.
- Das schwach bis mittelstark potente Neuroleptikum **Prothipendyl** gehört chemisch zu den Azaphenothiazinen und hat ein breites Indikationsspektrum:
 1. Psychomotorische Unruhe- und Erregungszustände
 2. Juckende Dermatosen, Neurodermatitis (Antihistaminikawirkung)
 3. Erbrechen (antiemetische Wirkung)

Prothipendyl wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und über Harn und Fäzes ausgeschieden (Quelle: Astra Medica Arzneimittel, Wien).

- **Diazepam**, besser bekannt unter den Handelsnamen Valium®, ist der wichtigste Vertreter der Benzodiazepine. Die Hauptmetaboliten dieses Tranquilizers sind Demethyldiazepam, Temazepam, Oxazepam und das Konjugat Oxazepam-Glucuronid. Die Ausscheidung erfolgt über den Harn. TERNES (1998) konnte Diazepam in geringer Konzentration bis 40 ng/l im Abflußwasser einiger kommunalen Kläranlagen in Deutschland nachweisen, nicht jedoch in Oberflächengewässern.
- **Carbamazepin**, ein Dibenzazepin-Derivat, ist Basistherapeutikum bei Epilepsieerkrankungen und ist mit dem Antidepressivum Opipramol chemisch verwandt (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997). Nur 2 bis 3 % der Substanz werden unverändert im Harn ausgeschieden. Eigentliche Wirksubstanz ist das Carbamazepin-10,11-epoxid, das zum inaktiven trans-Diol-Derivat, Hauptmetabolit beim Menschen, umgewandelt wird. Weitere Umwandlungsprodukte sind monohydroxilierte Verbindungen und N-Glucuronide des Carbamazepins (Quelle: Novartis Pharma, Wien).

SACHER et al. (1998) konnten diese Substanz als Dauerbelastung in Rhein-Main (100 bis 200 ng/l), Donau (< 100 ng/l) und Neckar feststellen.

Tab. 28: Carbamazepin in Rhein und Elbe. BG: 20 ng/l

Meßstelle (Anzahl der Proben)	Anzahl der Proben mit Konz. > BG	50 %-Perzentil Wert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Rhein (n = 161)	138	290	2.100
Elbe (n = 35)	3	< BG	170

Quelle: SACHER et al.(1998)

Die Autoren betonen die auffallend hohen Konzentrationen von Carbamazepin im Rhein und die Tatsache, daß diese Substanz eine permanente Belastung für diese Gewässer darstellt. Möglicherweise sind neben den Abwässern der kommunalen Kläranlagen auch Produktionsabwässer der Pharmaindustrie dafür verantwortlich. Auch im Rheinuferfiltrat (Rohwasser) konnte diese Substanz festgestellt werden (90 %-Perzentil: 360 ng/l), was auf eine unvollständige Entfernung während der Bodenpassage hinweist.

TERNES (1998) stellte fest, daß Carbamazepin in kommunalen Kläranlagen nur zu einem geringen Teil, etwa 7 %, eliminiert wird. Die von diesem Autor angegebenen hohen Medianwerte in Kläranlagenabläufen (2,1 µg/l) bzw. Fließgewässern (0,25 µg/l) bestätigen die ubiquitäre Präsenz von Carbamazepin in diesen Medien. Auch MÖHLE et al. (1999) konnten in allen Abwasserproben von kommunalen Kläranlagen (n = 32) Carbamazepin nachweisen.

- **Valproinsäure**, eine Dipropylelessigsäure, ist neben Carbamazepin die zweitwichtigste Substanz in der Mono- und Kombinationstherapie der Epilepsie. Etwa 20 % der Substanz werden über die Nieren in Form von Glucuroniden ausgeschieden, ein sehr geringer Teil unverändert. Die Tagesdosen sind relativ hoch und betragen bis 2.400 mg pro Tag.
- **Primidon** gehört zur Gruppe der Desoxybarbiturate und wird aufgrund seiner antikonvulsiven Eigenschaften als Antiepileptikum eingesetzt. Die wichtigsten Metaboliten des Primidons sind Phenobarbital und Phenyläthylmalonamid. MÖHLE et al. (1999) fanden im Ablauf kommunaler Kläranlagen maximale Primidonkonzentrationen von 670 ng/l.
- **Piracetam** ist Standardtherapeutikum beim hirnorganischen Psychosyndrom (Demenz). Piracetam wirkt hauptsächlich durch Aktivierung des Phosphatidstoffwechsels (z. B. Lecithine, Kephaline). Piracetam wird vollständig und unverändert über die Nieren ausgeschieden.

2.11 Zytostatika und zytostatisch wirksame Hormone

Zytostatika führen zur Schädigung bzw. Zerstörung von Tumorzellen. Diese hohe zytotoxische Wirkung ist oft sehr unspezifisch und kann zu massiven Nebenwirkungen führen, insbesondere bei Geweben mit hoher Zellteilungsrate (Knochenmark, Magen- und Darm-schleimhaut, Haarwurzel). Die Angriffspunkte der Zytostatika auf das Zellwachstum und die Zellteilung sind vielfältig. Die wichtigsten Wirkungsgruppen sind:

- **Mitosehemmstoffe** (z. B. *Vinblastin*, *Vincristin*) hemmen die Zellteilung durch Blockade des Spindelapparates (Kernspindel).

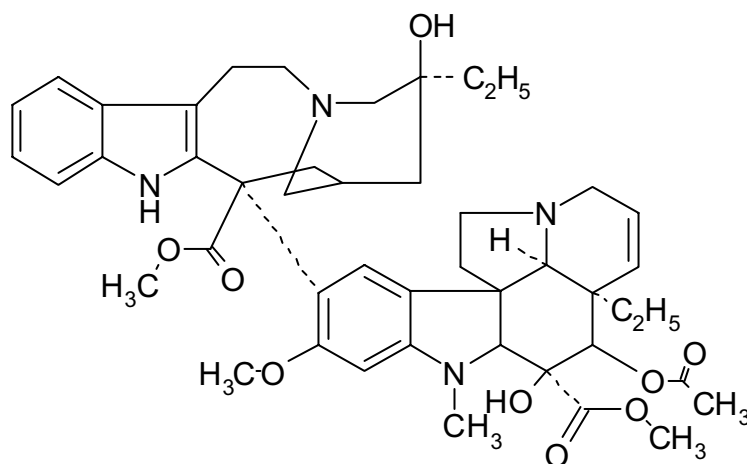


Abb. 13: Strukturformel des Vinblastins.

- **Alkylierende Zytostatika** (z. B. *Cyclophosphamid*, *Ifosfamid*, *Carboplatin*) bewirken eine Alkylierung von Nukleinsäuren. Dadurch wird die Nukleinsäuren-Reduplikation und damit die Zellteilung beeinträchtigt (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997).

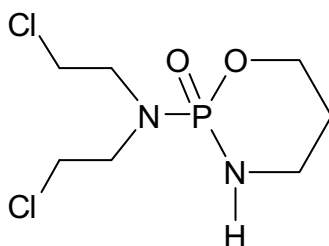


Abb. 14: Strukturformel des Cyclophosphamids.

- **Antimetaboliten** (z. B. *Fluorouracil, Methotrexat*) blockieren oder verändern Stoffwechselprozesse und wichtige Enzyme (Folsäureantagonisten, Antagonisten von Purin- und Pyrimidin-Basen).

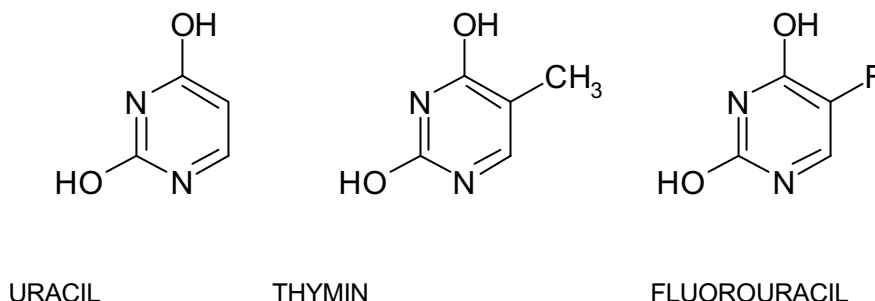


Abb. 15: Strukturformel der Pyrimidinbasen Uracil bzw. Thymin und des Fluorouracils.

- **Hormone und Hormonantagonisten** (z. B. *Flutamid, Tamoxifen*) wirken nur bei Tumorarten (z. B. Mamma- und Prostatakarzinom), deren Wachstum hormonabhängig ist. Sie haben also eine gänzlich andere Wirkungsweise als die eigentlichen Zytostatika. Die wichtigsten Vertreter sind das Antiöstrogen Tamoxifen (Verdrängung der körpereigenen Östrogene durch Bindung an die Östrogenrezeptoren) und die Antiandrogene Flutamid und Cyproteronacetat.

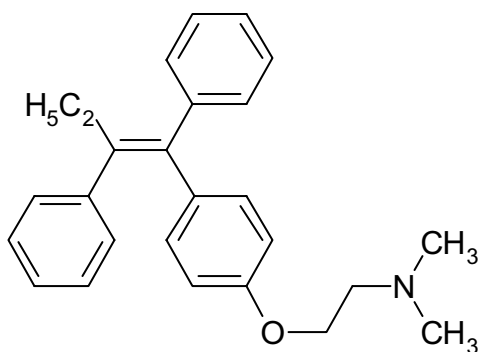


Abb. 16: Strukturformel des Tamoxifens.

2.11.1 Verbrauchsmäßig führende Zytostatika

Tab. 29: Wirkstoffmengen ausgewählter Zytostatika und zytostatisch wirksamer Hormone im Jahr 1997.

ZYTOSTATIKA UND ZYTOSTATISCHE HORMONE	VERBRAUCHSMENGE IN kg
Zytostatika	
Fluorouracil	119
Hydroxycarbamid	106
Estramustin	59
Cyclophosphamid	39
Gemcitabin	29
Ifosfamid	18
Methotrexat	6
Dacarbazin	3
Carboplatin	3
Cisplatin	1
Zytostatische Hormone	
Flutamid (Antiandrogen)	410
Tamoxifen (Antiöstrogen)	159
Medroxyprogesteron (Gestagen)	100
Cyproteron (Antiandrogen, Gestagen)	56
Aminoglutethimid (Antiöstrogen, Aromatase-Hemmer)	35
Bicalutamid (Antiandrogen)	8
Fosfestrol (Östrogen, Stilbenderivat)	4

Quelle: IMS (1998)

2.11.2 Beschreibung der Einzelsubstanzen

- **Fluorouracil (5-FU)** ist mengenmäßig das bedeutendste Zytostatikum in Österreich. 5-FU ist ein Antimetabolit, der essentiell in die DNA- und RNA-Synthese eingreift (Nukleinsäure-Antagonist). Es wird bei zahlreichen Tumorarten, insbesondere bei Colon-, Rektum- und Magentumoren, eingesetzt. Ca. 15 % des 5-FU werden unverändert renal eliminiert, über 60 % als CO₂ abgeatmet (Quelle: Sanova Pharma, Wien).
- **Hydroxycarbamid** wird als Reservetherapeutikum beim Versagen alkylirender Substanzen angewendet (KUSCHINSKY & LÜLLMANN, 1978). Der Wirkstoff ist in Österreich offensichtlich extramural nicht verfügbar, da kein registriertes Präparat mit diesem Wirkstoff im AUSTRIA-CODEX (1999) aufscheint.

- **Estramustin** ist eine chemische Verbindung aus 17- β -Östradiol und Norstickstoff-Lost, die beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom indiziert ist, insbesondere bei auf eine Hormontherapie nicht mehr ansprechenden Tumoren.
- **Cyclophosphamid** gehört zu den alkylierenden Substanzen. Cyclophosphamid stellt eine Prodrug dar, die eigentlich alkylierende Verbindung ist N,N-Bis(2-chlorethyl)-phosphorsäure-diamid. Der Wirkstoff wird bei zahlreichen Tumorformen (Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, Ovarial-, Mamma- und Bronchialkarzinom) und Autoimmunkrankheiten eingesetzt. Cyclophosphamid und seine Metaboliten (Phosphoramid-Lost, Carboxyphosphamid) werden vorwiegend renal ausgeschieden.
- **Gemcitabine**, eine hoch zytotoxische Substanz, ist ein DNA-Syntheseinhibitor der beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und dem Pankreaskarzinom eingesetzt wird. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere. Der primäre, im Harn vorkommende inaktive Metabolit ist das 2'-Deoxy-2', 2'-difluoruridin (dFdU) (Quelle: Eli Lilly, Wien).
- **Ifosfamid** gehört wie das Cyclophosphamid zu den alkylierenden Substanzen und ist mit diesem chemisch verwandt (strukturisomere Substanz). Haupteinsatzgebiete sind zahlreiche Tumorformen wie Bronchialkarzinome, Mammakarzinome, Ovarialkarzinome u. a. m. Es wird überwiegend mit dem Harn ausgeschieden. Die wichtigsten zytotoxisch inaktiven Metaboliten sind 4-Keto-Ifosfamid und 4-Carboxyl-Ifosfamid. Ifosfamid ist mutagen. Für Regenbogenforellen (LC50 (96h) > 1.000 mg/l) und Daphnien (NOEC (24h) = 100 mg/l) erwies sich Ifosfamid als akut untoxisch (Quelle: Asta Medica Arzneimittel, Wien).

MACKWITZ & SCHEMITZ (1997) untersuchten in einer Studie für den Krankenanstaltenverband der Stadt Wien den Zytostatikaverbrauch des Krankenhauses Lainz. Nach in dieser Studie gemachten Angaben wurden im KH Lainz im Jahr 1996 ca. 17,9 kg Zytostatikawirkstoffe verbraucht. Zytostatika und zytostatische Hormone mit hohen Verbrauchsmengen (> 0,5 kg/Jahr) in diesem Krankenhaus sind aus nachfolgender Tabelle ersichtlich.

Tab. 30: Verbrauch von Zytostatika (> 0,5 kg/Jahr) und zytostatisch wirksamen Hormonen im Krankenhaus Lainz (1996).

ZYTOSTATIKA UND ZYTOSTATISCHE HORMONE IM KH LAINZ	VERBRAUSMENGE IN kg
Zytostatika	
Fluorouracil	8,6
Gemcitabin	2,2
Cyclophosphamid	1
Ifosfamid	0,8
Zytostatische Hormone	
Medroxyprogesteron (Antiandrogen, Gestagen)	1
Flutamid (Antiandrogen)	0,8

Quelle: MACKWITZ & SCHEMITZ (1997)

Die im KH Lainz im Verbrauch führenden Zytostatika sind auch österreichweit die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe. In relevanten Mengen, jedoch unter < 0,5 kg/Jahr, wurden noch Hydroxycarbamid (0,3 kg/Jahr), Estramustin (0,19 kg/Jahr) und Aminoglutethimid (0,16 kg/Jahr) im KH Lainz eingesetzt.

2.11.3 Vorkommen und Verhalten in der Umwelt

Die humanmedizinische Anwendung der Zytostatika stellt für Abwässer den bedeutendsten Eintragspfad dar. Über das Vorkommen von Zytostatika in Kläranlagenabflüssen und Oberflächengewässern gibt es gemäß RÖMBKE et al. (1996) noch wenig Daten.

STEGER-HARTMANN (1995) untersuchte das Umweltverhalten und Vorkommen von Cyclophosphamid und Ifosfamid in Kläranlagen in Deutschland. Beide Zytostatika sind in der Umwelt weitgehend persistent, gut wasserlöslich und wahrscheinlich im Boden hochmobil. Messungen im Zu- und Ablauf kommunaler Kläranlagen, in die Abwässer der untersuchten Klinik gelangten, ergaben Konzentrationen von Cyclophosphamid und Ifosfamid bis 60 ng/l. Die Konzentrationen beider Zytostatika direkt im Klinikabwasser lagen jedoch deutlich höher, nämlich im µg-Bereich.

In einer weiterführenden Studie dieses Autors (STEGER-HARTMANN, 1997) wurden Abbauversuche mit Cyclophosphamid (CP) durchgeführt, sowie dessen Gentoxizität bestimmt. Weiters wurden die Konzentration im Zu- und Ablauf kommunaler Kläranlagen und im Abwasser eines Krankenhauses untersucht. Im Krankenhausabwasser wurden CP-Konzentrationen von 0,020 bis 4,5 µg/l ermittelt. Im Zulauf der kommunalen Kläranlage, mit Abwassereinleitungen von sechs Krankenhäusern, schwankten die CP-Konzentrationen stark, von kleiner der Nachweisgrenze (NG = 6 ng/l) bis 143 ng/l. Die Werte sind allerdings analytisch nicht abgesichert. Im Kläranlagenablauf wurden CP-Konzentrationen im Bereich von 6 bis 17 ng/l ermittelt. CP erwies sich in Konzentrationen bis 1 g/l als nicht gentoxisch. Das Zytostatikum erwies sich in beiden Abbautests (OECD 302B und modifizierter OECD 303A) als schwer abbaubar, hatte aber keine negativen Wirkungen auf die Mikroorganismen des Belebtschlammes.

SCHECKER et al. (1998) untersuchten die Elimination des Zytostatikums Ifosfamid in einer Modelldeponie (Lysimeter). Erst nach Erreichen der methanogenen Phase (anaerober Bereich) sank die Ifosfamidkonzentration im Sickerwasser ab, so daß die Ausgangskonzentration an Ifosfamid nach etwa 100 Tagen zu 50 % aus dem Sickerwasser eliminiert war. Die Autoren schließen aus ihren Untersuchungen, daß dieses Zytostatikum nur in geringem Umfang mit dem Sickerwasser ausgetragen wird und die Ablagerung von mit Ifosfamid kontaminiertem Krankenhausmüll nicht zu einer Gefährdung der Umwelt führt. Sie vermuten, daß die für Ifosfamid gewonnenen Ergebnisse auf Cyclophosphamid übertragbar sind.

Platinhaltige Zytostatika enthalten Platin in Form von Komplexverbindungen mit Platin als Zentralatom. Gemäß IMS (1998) betrug der österreichische Verbrauch an Carboplatin und Cisplatin im Jahr 1997 3,8 kg. KÜMMERER et al. (1999) untersuchten die Platinemissionen aus verschiedenen europäischen Krankenhäusern, unter anderem auch die des Landeskrankenhauses Graz. Die tägliche durchschnittliche Platinkonzentration im Abwasser der europäischen Krankenhäuser betrug < 10 bis 601 ng/l (Graz: 200 ng/l). Es werden in dieser Studie Vergleiche mit den Platinemissionen aus dem Autoverkehr angestellt. Im Jahr 1996 sollen nach Berechnungen der Autoren die Platinemissionen aus allen österreichischen Krankenhäusern max. 4,545 kg, die aus dem Autoverkehr jedoch 11,55 kg betragen haben. Die Platinkonzentrationen im Zufluß diverser kommunaler Kläranlagen in Europa lagen immer unter der Nachweisgrenze von 10 ng/l.

2.11.4 Zytostatisch wirksame Hormone

Diese Wirkstoffe werden bei Tumoren eingesetzt, die ein hormonabhängiges Wachstum aufweisen. Dies sind vor allem das Mamma-, Prostata- und Uteruskarzinom. Allerdings müssen die Tumorzellen noch Hormonrezeptoren besitzen.

- **Flutamid** und **Cyproteron** (Antiandrogen, Gestagen): Cyproteron ist ein Androgenrezeptor-Antagonist, der sich vom Progesteron ableitet und daher auch eine starke gestagene Wirkung besitzt. Hauptindikationen sind das Prostatakarzinom, Hirsutismus (verstärkte männliche Behaarung bei Frauen) und schwere Akne vulgaris.

Dem Flutamid fehlt die gestagene Wirkung und die steroidale Struktur. Es wird beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom eingesetzt.

- **Tamoxifen** (Antiöstrogen): Der Stilben-Abkömmling blockiert die östrogene Wirkung durch Bindung an die Östrogenrezeptoren. Tamoxifen wird zur Behandlung des Mammakarzinoms in einer täglichen oralen Dosierung von 20 bis 40 mg eingesetzt.
- **Medroxyprogesteron** (Gestagen): Die Wirkung dieser Substanz beruht wahrscheinlich auf den antiöstrogenen Effekten, die zur verminderten Östrogenbildung und Abnahme der Östrogenrezeptoren der Tumorzellen führen (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997). Medroxyprogesteron ist beim Endometriumkarzinom und beim fortgeschrittenen Mamma- und Prostatakarzinom indiziert. Die Dosierung beträgt bis zu 1 g täglich oral.
- **Aminoglutethimid** (Antiöstrogen, Aromatasehemmer): Der Wirkstoff blockiert durch Hemmung des Aromatase-Enzymkomplexes die Bildung von Östrogenen aus Androgenen. Die Folge ist eine Senkung des Östradiol- und Östronblutspiegels. Hauptindikation ist das metastasierende Mammakarzinom nach der Menopause. 90 bis 97 % der verabreichten Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, überwiegend unverändert. Die wichtigsten Metaboliten sind das N-Acetylamino-glutethimid und N-Hydroxylaminoglutethimid (Quelle: Novartis Pharma, Wien)
- **Bicalutamid** (Antiandrogen): Ist ein nicht-steroidales Antiandrogen und wirkt als Androgenrezeptor-Antagonist. Es besitzt keine eigene hormonelle Wirksamkeit. Hauptindikation ist das fortgeschrittene Prostatakarzinom.
- **Fosfestrol** (Östrogen): Fosfestrol, ein Diethylstilbestrol-diphosphat, wird rasch nach Applikation in das zytostatisch aktive Diethylstilbestrol übergeführt. Hauptindikation ist das fortgeschrittene Prostatakarzinom. Es wird langsam, in Form von konjugierten Metaboliten, ausgeschieden.

Über die Umweltexposition und ökotoxischen Wirkungen der zytostatisch wirksamen Hormone ist nichts bekannt.

2.12 Weitere wichtige Arzneimittelwirkstoffgruppen

In Tab. 31 ist ein Überblick über die Verbrauchsmengen ausgewählter weiterer Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 1997 gegeben.

Tab. 31: Verbrauchsmengen ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 1997.

ARZNEIMITTELWIRKSTOFFE MIT UNTERSCHIEDLICHEN INDIKATIONEN	VERBRAUCHSMENGEN IN kg
Antazida	
Sucralfat (Aluminium-Saccharose-Sulfat)	23.721
Antidiabetika	
Metformin (Biguanid-Derivat)	26.378
Acarbose (Pseudotetrasaccharid)	1.290
Gliclazid (Sulfonylharnstoff-Derivat)	789
Antihypertonika (ACE-Hemmer)	
Captopril	957
Enalapril	623
Lisinopril	450
Verapamil	381
Antiparasitika/Anthelminthika/Antiprotozoika	
Metronidazol (Antiprotozoikum)	818
Pyrantel (Anthelminthikum)	127
Mefloquin (Antiprotozoikum)	81
Mebendazol (Anthelminthikum)	28
Pyrvinium Base (Anthelminthikum)	13
Lindan (Akarizid)	12
Diuretika	
Furosemid (Schleifendiuretikum)	1.883
Spironolacton (Aldosteronantagonist)	955
Hydrochlorothiazid (Dihydrobenzothiadiazin)	632
Antitussiva/Expektorantien	
Acetylcystein (Aminosäurederivat)	7.152
Guaifenesin (Guajakolglycerinäther)	1.645
Ambroxol (Hauptmetabolit des Bromhexins)	782
Codein	317
Gichttherapeutika	
Allopurinol (Hypoxanthin-Isomer)	8.984
Nitro-Verbindungen und Vasodilatoren	
Pentoxifyllin (Vasodilatator)	17.909
Isosorbid Mononitrat (Nitro-Verbindung)	1.399

Tab. 31 (Fortsetzung): Wirkstoffmengen ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 1997.

ARZNEIMITTELWIRKSTOFFE MIT UNTERSCHIEDLICHEN INDIKATIONEN	VERBRAUCHSMENGEN IN kg
Nitro-Verbindungen und Vasodilatoren	
Isosorbid Dinitrat (Nitro-Verbindung)	579
Aminophyllin (Vasodilatator)	745
Kalziumantagonisten	
Verapamil	3.162
Diltiazem (Benzothiazepinderivat)	1.442
Nifedipin (Dihydropyridin)	764

2.12.1 Antazida

Antazida sind Substanzen, die bei Übersäuerungserscheinungen des Magens und deren Folgen (Sodbrennen, Gastritis, Ulzera) verabreicht werden. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Magnesium- und Aluminiumverbindungen wie Aluminiumhydroxid, Magnesiumoxid und -hydroxid, Magnesiumcarbonat, Aluminium-Magnesiumhydroxid-sulfathydrat, und Aluminium-Magnesiumhydroxid-carbonathydrat.

Insgesamt sind im medizinischen Bereich im Jahr 1997 22.056 kg Aluminium und 69.908 kg Magnesium verbraucht worden (IMS, 1998).

Sucralfat, eine basische Aluminium-Saccharose-Sulfat-Verbindung (1 g Sucralfat entspricht 190 mg Aluminium), wird ebenfalls in großen Mengen in Österreich (1997: 23.721 kg) verwendet. Ulcogant bildet mit basischen Gewebsproteinen und mit dem Magenschleim Komplexverbindungen. Außerdem stimuliert Ulcogant die physiologische Mukosaprotektion (Zellregeneration, Schleimproduktion, Mukosadurchblutung) und erhöht auch dadurch die Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut. Ulcogant wird in nur sehr geringem Ausmaß resorbiert. (Aluminium < 0,1 %) (Quelle: Merck, Wien).

2.12.2 Antidiabetika

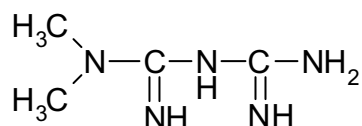


Abb. 17: Strukturformel des Metformins.

Metformin ist ein orales Antidiabetikum, das im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen keine Insulinfreisetzung bewirkt. Die tägliche Dosierung beträgt 0,5 bis 3 g. Metformin ist nur bei Typ-II-Diabetes (nicht-insulinpflichtiger Diabetes) induziert. Metformin wird im Körper nicht metabolisiert und nahezu vollständig über die Niere ausgeschieden.

Acarbose besteht aus einer Cyclohexenaminkomponente, die mit drei Glucosemolekülen verknüpft ist. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der intestinalen Alpha-Gluconidasen, die zu einer verzögerten Kohlenhydrateresorption im Dünndarm führt. Acarbo-

se wird nur zu einem geringen Teil (< 2 %) resorbiert, jedoch im Darm hydrolisiert, was zur Bildung von Pseudotrisacchariden führt. Acarbose und die Spaltprodukte werden rasch und vollständig über die Nieren ausgeschieden. 51 % der Dosis werden innerhalb 96 h in den Fäzes wiedergefunden (Quelle: Bayer Austria, Wien).

2.12.3 Antihypertonika (ACE-Hemmer)

Die ACE-Hemmer (Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer) bewirken durch Hemmung der Bildung von Angiotensin II, einer blutdrucksteigernden Substanz, eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes. Sie werden daher zur Therapie der Hypertonie und bei Herzinsuffizienz eingesetzt.

Captopril, der Hauptvertreter dieser Substanzgruppe, wird vorwiegend renal, weitgehend unverändert, ausgeschieden. Mit Ausnahme von Captopril und Lisinopril handelt es sich bei den anderen ACE-Hemmern um Vorstufen (Prodrugs), aus denen durch Esterhydrolyse die eigentlichen Wirksubstanzen entstehen (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997).

2.12.4 Antiparasitika/Antihelminthika/Antiprotozoika

Metronidazol ist ein Nitroimidazol-Derivat mit bakterizider Wirkung und breitem Wirkungsspektrum gegen Protozoen (Amöbiasis, Trichomoniasis, Lamblien usw.). Metronidazol wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Im Urin erscheinen als Ausscheidungsprodukte neben der Muttersubstanz auch Metaboliten, die durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung entstehen. Der Anteil an unverändertem Metronidazol an der Gesamtausscheidung beträgt rund 20 % (Quelle: Biochemie, Kundl).

Pyrantel ist ein Pyrimidinanalog, das zu einer Lähmung der Wurmmuskulatur führt.

Die Hauptindikationen sind der Einfach- und Mehrfachbefall des Gastrointestinaltrakts durch folgende Parasiten:

1. Enterobius (Oxyura) vermicularis (Madenwurm)
2. Ascaris lumbricoides (Spulwurm)
3. Ancylostoma duodenale (Hakenwurm)
4. Necator americanus (Hakenwurm)
5. Trichostrongylus colubriformis et orientalis (Fadenwurm)

Pyrantel wird als Pamoat praktisch nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Hauptmenge wird unverändert mit dem Stuhl, ein kleiner Teil, etwa 7 %, metabolisiert und mit dem Harn ausgeschieden (Quelle: Pfizer Corporation Austria, Wien).

2.12.5 Diuretika

Furosemid, Prototyp der sogenannten Schleifendiuretika, hat eine Sulfanilamidstruktur und eine starke natrium-, chlorid- und wasserausscheidende Wirkung. Hauptwirkort von Furosemid im Nierenkörperchen ist die Henlesche-Schleife (Name!). Die wichtigsten Indikationen sind Ödeme, Herz- und Niereninsuffizienz und die Hypertonie. Furosemid wird zu etwa 70 % aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und hauptsächlich als unveränderte Substanz eliminiert. Bei normaler Nierenfunktion werden ungefähr 12 % der verabreichten Dosis mit der Galle ausgeschieden; mit zunehmender Nierenschädigung steigt die Ausscheidung über die Galle kompensatorisch auf bis über 60 % an (Quelle: Hoechst Marion Roussel, Wien).

Spironolacton, ein Steroid, blockiert in den Nierentubuli und im Sammelrohr die Bindung von Aldosteron an dessen Rezeptor. Aldosteron ist das wichtigste Mineralocorticoid, verantwortlich für die Elektrolyt- und Wasserhaushaltsregulation. Spironolacton ist bei Ödemen indiziert, insbesondere bei Patienten mit Aszites und Leberzirrhose. Es führt zu einer Steigerung der Natriuresis und Diuresis bei gleichzeitiger Erhaltung von Kalium und Magnesium im Organismus. Die Hauptmetaboliten sind das 7 α -Thiomethylspironolacton und das Canrenon bzw. die Canrenoinsäure. Die Ausscheidung von Spironolacton und seinen Metaboliten erfolgt zu etwa gleichen Teilen über Harn und Fäzes (Quelle: Roche, Austria Wien).

2.12.6 Expektorantien

Expektorantien sind Substanzen für die beschleunigte Entfernung von Bronchialsekret aus den Bronchien und der Trachea. Gemäß MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING (1997) soll der therapeutische Wert vieler dieser Wirkstoffe zweifelhaft sein.

Acetylcystein, ein Aminosäureabkömmling, erniedrigt die Viskosität des Bronchialschleims durch Spaltung von Disulfidbrücken der Glykoproteine der Schleimmoleküle. Hauptmetabolit ist das Cystein, eine Aminosäure, weiters werden in der Leber Diacetylcystin und Cystin gebildet. Die Ausscheidung erfolgt über Urin und Fäzes.

Guaifenesin (Guajakol-Glycerinäther) wirkt sekretolytisch und fördert das Aushusten durch Viskositätsverminderung der Bronchialsekrete bei gleichzeitiger Steigerung der Zilienmotilität. Guaifenesin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, metabolisiert und im Urin ausgeschieden.

Ambroxol ist der Hauptmetabolit von Bromhexin. Bromhexin selbst wird in Österreich fast nicht mehr eingesetzt (1997: 34 kg). Ambroxol bewirkt eine verstärkte Sekretbildung und mukoziliäre Clearance, die zum erleichterten Abhusten des Bronchialsekrets führt. 90 % werden in Form von Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure) und Glucuroniden ausgeschieden (MUTSCHLER & SCHÄFER-KORTING, 1997).

Codein (Methylmorphin) und **Dihydrocodein** werden als Antitussiva, Analgetika und auch als Substitutionsmittel für Drogenabhängige eingesetzt. Dihydrocodein und Hydrocodon, das in der Kläranlage hauptsächlich durch Oxidation aus Dihydrocodein entsteht, wurden im Abwasser kommunaler Kläranlagen mit Spitzenkonzentrationen von 3,6 bzw. 1,94 $\mu\text{g/l}$ nachgewiesen (MÖHLE et al., 1999).

2.12.7 Gichttherapeutika

Urikostatika sind für die Dauerbehandlung der Gicht indiziert, da sie die Harnsäurebildung vermindern. **Allopurinol**, ein Isomer des Hypoxanthins, ist das mengenmäßig wichtigste Urikostatikum am österreichischen Markt. Der Wirkstoff ist ein Hemmer der Xanthinoxidase, die Hypoxanthin über Xanthin zu Harnstoff oxidiert. Diese Hemmung führt zu einer vermehrten Ausscheidung dieser Stoffe im Harn, was letztendlich zur Senkung des Harnsäurespiegels führt. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 300 mg. Die eigentlich wirksame Substanz ist der Hauptmetabolit Oxipurinol (Alloxanthin). 10 bis 30 % werden unverändert als Allopurinol über die Nieren ausgeschieden (Quelle: Stada Arzneimittel).

2.12.8 Herztherapeutika und Vasodilatoren

Die medikamentöse Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen erfolgt unter anderem mit vasodilatierenden Substanzen, die auch die Fließeigenschaften des Blutes verbessern können. Leitsubstanz dieser Wirkstoffgruppe ist das **Pentoxifyllin**. Die Substanz wird renal überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden. Es sind bisher sieben Metaboliten identifiziert worden, der wichtigste ist das 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin. Dieser Metabolit ist wirksam wie die Ursprungssubstanz (Quelle: Klinge Pharma, Wien).

SACHER et al. (1998) gelangen in jüngster Zeit der Nachweis dieser Substanz in deutschen Fließgewässern mit Maximalwerten bis 0,26 µg/l.

Tab. 32: Pentoxifyllin im Rhein und Elbe. BG: 25 ng/l

Meßstelle (Anzahl der Proben)	Anzahl der Proben mit Konz. > BG	90 %-Percentil Wert (ng/l)	Maximalwert (ng/l)
Rhein (n = 50)	3	< BG	190
Elbe (n = 35)	10	150	260

Quelle: SACHER et al.(1998)

Auch MÖHLE et al. (1999) gelang der Nachweis dieser Substanz im Abwasser kommunaler Kläranlagen in Deutschland. Pentoxifyllin wurde in neun der 32 untersuchten Proben detektiert.

Die Nitroverbindungen **Isosorbid-dinitrat** bzw. **Isosorbid-5-mononitrat** sind wichtige Arzneistoffe zur Behandlung von Herzkoronargefäßerkrankungen. Die Hauptmetaboliten, nämlich Isosorbid-5-mononitrat-glucuronid und Isosorbidglucuronid, werden vorwiegend renal ausgeschieden.

2.12.9 Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten, auch als Kalziumkanalblocker bezeichnet, bewirken eine Erniedrigung der Kontraktilität des Herzens und eine Tonusminderung der glatten Gefäßmuskulatur. Ihr Haupteinsatzgebiet liegt im Bereich koronarer Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen und der Hypertonie.

Die wichtigsten Vertreter der Kalziumantagonisten sind Wirkstoffe vom *Dilitazem-Typ* und *Verapamil-Typ*. **Verapamil** wird fast vollständig metabolisiert und vorwiegend renal ausgeschieden. **Dilitazem**, ein Bezothiazepinderivat, wird in der Leber metabolisiert und nur der geringe Teil von 0,2 bis 4,0 % unverändert im Harn ausgeschieden (Quelle: BYK Österreich Pharma, Wien).

3 ARZNEIMITTEL UND FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE IN DER LANDWIRTSCHAFTLICHEN NUTZTIERHALTUNG

Die Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere erfolgt zur Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, und Eiern. Im wesentlichen konzentriert sich die Nutztierhaltung in Österreich auf Schweine, Rinder (Milchkühe, Mastrinder), Schafe, Hühner (Legehennen, Masthühner) und Puten.

Charakterisiert ist die Intensivproduktion bzw. Massentierhaltung von Nutztieren durch:

1. Hohe Besatzdichte (hohe Tierzahl pro Fläche)
2. Konzentration der Bestandsgrößen (hohe Tierzahl pro Tierhalter)
3. Einsatz von leistungsfähigen Nutzierrassen mit einseitigen Leistungsmerkmalen
4. Prophylaktischen Einsatz von Antibiotika bzw. Antikokzidien zur Sicherung der wirtschaftlichen Rentabilität

Im wesentlichen ist die landwirtschaftliche Nutztierproduktion eine Veredelungswirtschaft, in der überwiegend pflanzliche Futtermittel in tierische Lebensmittel umgewandelt werden.

In der landwirtschaftlichen Nutztierproduktion erfolgt der Einsatz von Tierarzneimitteln zur *Prophylaxe* (beim Absetzen der Ferkel, Einstallen von Schweinen usw.) und zur *Therapie* von Krankheiten. Weiters werden Antibiotika in niedriger Dosierung (ca. 1/100 der therapeutischen Dosis) im Futter, als Bestandteil von *antibiotischen Leistungsförderern*, verabreicht.

Die Erkrankungshäufigkeit der Nutztiere wird wesentlich von Faktoren wie Tierhaltung, Zucht und der Fütterung beeinflusst (VON DER EMDE, 1997). Auch weite Tiertransporte sind als zusätzlicher Streßfaktor zu berücksichtigen.

- **Tierhaltung:** Besondere Risikofaktoren für Infektionskrankheiten stellen die zu hohe Besatzdichte, ungeeignetes Stallklima, mangelndes Hygienemanagement, falsche Bodenbeschaffenheit und der Kontakt mit Tieren verschiedener Herkunftsbestände dar. Ein klassisches Beispiel ist die Dysenterie der Schweine, eine bakterielle Erkrankung, die als typische „*Faktorenkrankheit*“ gilt. Sie wird mit klinischen Krankheitszeichen erst dann relevant, wenn zusätzliche Einflüsse wie Stallwechsel, Transportstreß, Futterwechsel und ungünstiges Stallklima auf die Nutztiere einwirken (ANONYM, 1998).
- **Zucht:** An der Entstehung von Krankheiten (z. B. Atemwegserkrankungen bei Schweinen) können auch Nutzierrassen mit einseitigen Leistungsmerkmalen, also von Nutztieren, die unter betriebswirtschaftlich optimierten Produktionsbedingungen einen höchstmöglichen Gewinn garantieren sollen, mitbeteiligt sein.
- **Fütterung:** Die tiergerechte Fütterung ist für die Gesundheit der Tiere von großer Bedeutung. In der Intensivtierhaltung werden vielfach ballaststoff- und strukturarme Futtermittel angeboten, woraus ernährungsbedingte Erkrankungen resultieren können.

Im Jänner 1999 waren in Österreich 945 Veterinär-Präparate zugelassen (ÖSTERREICHISCHE APOTHEKERKAMMER, 1999).

Die Zulassung der Tierarzneimittel erfolgt nach dem Arzneimittelgesetz (BGBl. Nr. 185/1983, i. d. g. F.), die der antibiotischen Leistungsförderer und der Kokzidiostatika nach dem Futtermittelgesetz 1993 (BGBl. Nr. 905/1993).

In Österreich sind gemäß VON DER EMDE (1997) Angaben über die bei Nutztieren eingesetzten Pharmakamengen nicht verfügbar. Eine Publikation jüngeren Datums (ALLERBERGER & WÜRZNER, 1998) berichtet über den Verbrauch von antibiotischen Zusatzstoffen in der österreichischen Nutztierhaltung.

HALLING-SORENSEN et al. (1998) publizierte Daten über den Verbrauch (1995) von Veterinärpharmaka und von Leistungsförderern in Dänemark. Für therapeutische Zwecke in der Nutztierproduktion wurden etwa 50 t Antibiotika eingesetzt. Von antibiotischen und anderen Leistungsförderern wurden folgende Mengen verbraucht:

Tab. 33: Verbrauch an antibiotischen und anderen Leistungsförderern in Dänemark im Jahr 1995.

ANTIBIOTISCHE UND ANDERE LEISTUNGSFÖRDERER	VERBRAUCHSMENGE IN KG
Tylosinphosphat	52.275
Olaquinox	16.213
Zink-Bacitracin	7.910
Avoparcin	5.690
Monesin-Natrium	5.007
Virginiamycin	2.590
Avilamycin	1.665
Salinomycin-Natrium	850

Quelle: HALLING-SORENSEN et al. (1998)

3.1 Landwirtschaftliche Nutztierhaltung in Österreich

Bezüglich der regionalen Verteilung der landwirtschaftlichen Nutztierbestände ergibt sich folgendes Bild (siehe Tab. 34):

- **Niederösterreich:** größter Hühnerbestand aller Bundesländer, hoher Schweinebestand
- **Oberösterreich:** größter Rinder- und Schweinebestand aller Bundesländer
- **Steiermark:** sehr hoher Schweine- und Rinderbestand
- **Burgenland:** größter Putenbestand aller Bundesländer
- **Tirol:** größter Schafbestand aller Bundesländer

Tab. 34: Die wichtigsten Nutztierarten in Österreich nach Bundesländern im Jahr 1997.

BUNDESLÄNDER	RINDER	SCHWEINE	SCHAFE	HÜHNER	TRUTHÜHNER
Burgenland	31.205	117.538	6.384	396.440	220.495
Kärnten	200.309	199.664	53.844	1.232.388	120.104
Niederösterreich	522.118	1.057.686	61.665	4.559.021	172.197
Oberösterreich	658.386	1.201.240	56.250	3.217.821	139.893
Salzburg	167.771	24.556	32.622	164.155	1.112
Steiermark	368.307	1.022.936	62.390	4.019.705	37.402
Tirol	186.967	37.545	97.067	174.878	315
Vorarlberg	62.753	17.811	13.101	184.215	1.431
Wien	124	901	332	1.025	61
ÖSTERREICH	2.197.940	3.679.876	383.655	13.949.648	693.010

Quelle: ÖSTAT (1998a)

Der Tierbestand in Österreich konzentriert sich vor allem auf die in nachfolgender Tabelle ersichtlichen Bezirke. Die Tendenz geht dahin, daß immer weniger Tierhalter immer größere Tierbestände aufweisen.

Tab. 35: Österreichische Bezirke mit hohen Tierkonzentrationen (Angabe der durchschnittlichen Anzahl der GVE pro Hektar landwirtschaftlicher Nutzfläche).

Bundesland (durchschnittliche GVE* pro ha)	Bezirke mit GVE* pro ha $\geq 1,5$
Oberösterreich (1,5)	Braunau am Inn (1,6), Grieskirchen (1,9), Kirchdorf an der Krems (1,6), Perg (1,5), Ried i. Innkr. (1,6), Schärding (1,7), Vöcklabruck (1,5), Wels-Land (2,1)
Steiermark (1,2)	Deutschlandsberg (1,5), Feldbach (2,6), Fürstenfeld (1,7), Hartberg (1,6), Leibnitz (2,1), Radkersburg (2,2)
Niederösterreich (0,8)	Amstetten (1,9), St. Pölten (1,5), Melk (1,5), Wiener Neustadt (1,5)

Quelle: VON DER EMDE, 1997

*: **GVE**= *Großvieheinheit*. Als Berechnungsgrundlage wird das Lebendgewicht einer Kuh mit 500 kg herangezogen. Beispiele: Stiere und Ochsen: 1,0 GVE; Mastschweine ab 50 kg: 0,3 GVE; Hähne, Mastkühen und Jungmasthühner: 0,008 GVE.

3.2 Verursacher und Eintragspfade in die Umwelt

Unter den Sammelbegriff *Tiergesundheitsprodukte* sind folgende Produktgruppen zusammengefaßt:

- Veterinärarzneimittel
- Futtermittelzusatzstoffe
- Hygieneprodukte für Haus- und Nutztiere (z. B. Ohrclips, Anti-Floh-Halsbänder)

Tiergesundheitsprodukte (Anti-Floh-Halsbänder, Bade-, Sprüh- und Aufgußlösungen, Ohrclips), die ausschließlich prophylaktischen Zwecken dienen, um Krankheitserreger und Parasiten abzuwehren bzw. unschädlich zu machen und nur auf gesunder Haut angewendet werden, sind gemäß österreichischem Arzneimittelgesetz (AMG; BGBl. Nr. 185/1983) „keine Arzneimittel“. Sie sind aber gemäß § 11 Abs. b dieses Gesetzes meldepflichtig.

Die Marktanteile für Tiergesundheitsprodukte in Deutschland verteilen sich folgendermaßen (RUPALLA, 1998):

- Futterzusatzstoffe und Leistungsförderer: 39 %
- Antibiotika: 17 %
- Impfstoffe und Diagnostika: 17 %
- Antiparasitika: 11 %
- Sonstige: 15 %

Ein Großteil der Tiergesundheitsprodukte wird in der Nutztierhaltung eingesetzt. Im Gegensatz zu Tieren im Freizeitbereich, wo normalerweise nur einzelne Tiere behandelt werden (Einzeltieranwendung), ist in der Nutztierproduktion die Behandlung einer größeren Anzahl von Tieren (Herdenbehandlung) erforderlich.

Rückstände von Tiergesundheitsprodukten aus der Nutztierhaltung erreichen über die *Gülle* (Gemisch aus tierischen Ausscheidungen, Einstreu, Futtermittelresten und Wasser), *Jauche* (Flüssigfraktion der Gülle mit überwiegendem Anteil an tierischem Harn) oder *Mist* direkt die Umwelt. Über die mit diesen Substraten behandelten landwirtschaftlichen Nutzflächen, können Arzneimittelrückstände über Versickerung ins Grundwasser bzw. über Abschwemmung in Oberflächengewässer gelangen. Es besteht somit ein wesentlicher Unterschied zu den Arzneistoffresten aus Humanpharmaka, die hauptsächlich über kommunale Kläranlagen in Gewässer gelangen und nur über den Umweg der Klärschlammausbringung Böden kontaminieren können.

Abwasseremissionen aus der Massentierhaltung werden in der Verordnung „Begrenzung von Abwasseremissionen aus der Massentierhaltung (AEV Massentierhaltung)“, BGBl. Nr. 349/1997, geregelt.

3.3 Veterinär-Arzneimittel in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung

Veterinärmedizinische wichtige Arzneimittelgruppen sind vor allem die Antibiotika, Antiparasitika, hormonell wirksame Substanzen, Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen (Anti-phlogistika) und lokale Therapeutika für Haut, Euter und Augen.

Aus der nachfolgenden Aufstellung sind diejenigen Wirkstoffe ersichtlich, für die in der EU Höchstmengen in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs festgelegt worden sind (VO 508/1999/EG).

Die in dieser EU-Verordnung angeführten Wirkstoffe repräsentieren weitgehend das Spektrum der in der österreichischen Nutztierproduktion eingesetzten Veterinärwirkstoffe.

Tab. 36: *Pharmakologisch wirksame Stoffe, für die Rückstandshöchstmengen in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs festgesetzt sind (Anhang I und III der VO 508/1999/EG).*

Antibiotika	
Aminoglykoside	Aminosidin*, Apramycin*, Dihydrostreptomycin*, Gentamicin*, Neomycin*, Spectinomycin*, Streptomycin*
Ansamycine	Rifaximin
Benzolsulfonamide	Clorsulon*
Cephalosporine	Cefazolin, Cefquinom, Ceftiofur
Chinolone	Danofloxacin, Decoquinat*, Difloxacin, Enrofloxacin, Flumequin*, Marbofloxacin*, Sarafloxacin
Diaminopyrimidin-Derivate	Baquiloprim, Trimethoprim
Florfenicole	Florfenicol, Thiamphenicol
β-Lactamase-Inhibitoren	Clavulansäure*
Makrolide	Erythromycin*, Josamycin*, Spiramycin, Tilmicosin, Tylosin
Penicilline	Amoxicillin, Ampicillin, Benzylpenicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Oxacillin, Penethamat (Benzylpenicillin)
Pleuromutiline	Valnemulin
Polymyxine	Colistin
Sulfonamide	Alle Stoffe der Sulfonamidgruppe (z. B. Sulfaclozin, Sulfamidin, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxin)
Tetracycline	Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin
Antiparasitika	
Acyl-Harnstoff-Verbindungen	Teflubenzuron
Avermectine	Abamectin, Doramectin, Eprinomectin, Ivermectin, Moxidectin,
(Pro)-Benzimidazole	Albendazol, Albendazolsulphoxid*, Febantel, Febendazol, Flubendazol, Netobimin*, Oxfendazol, Oxibendazol, Thiabendazol, Triclabendazol
Formamidine	Amitraz

Tab. 36 (Fortsetzung): Pharmakologisch wirksame Stoffe, für die Rückstandshöchstmengen in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs festgesetzt sind (Anhang I und III der VO 508/1999/EG).

Antiparasitika	
Iminophenylthiazol-idine	Cymiazol
Organophosphatverbindungen	Azamethiphos*, Diazinon
Pyrethroide	Cyfluthrin*, Flumethrin
Salicylsäure-Derivate	Closantel
Tetrahydroimidazole	Levamisol
Triazin-Derivate	Toltrazuril
Antiadrenergika	
	Carazolol
Antiphlogistika	
Arylpropionsäure-Derivate	Carprofen*, Vedaprofen
Enolsäure-Derivate	Meloxicam*
Fenamate	Tolfenaminsäure
Glukokortikoide	
	Dexamethason
Sedativa	
Butyrophenone	Azaperon
β₂-Sympathomimetika	
	Clenbuterol*

Quelle: Anhang I und III der VO 508/1999/EG

Anmerkung: * Für diese Substanzen wurde nur eine vorläufige Höchstmenge festgesetzt.

Ein Überblick der ökotoxischen Wirkungen einiger Veterinär-Pharmakawirkstoffe ist aus Anhang 5 ersichtlich.

3.3.1 Antibiotika

Antibiotika werden heute überwiegend synthetisch hergestellt. Die ursprüngliche Unterteilung in synthetisch gewonnene Chemotherapeutika und Antibiotika biologischen Ursprungs (Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen), ist weitgehend verlassen worden.

Antibiotika werden in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung zur *Prophylaxe*, *Therapie* und zur *Leistungsförderung* eingesetzt:

- **Prophylaxe:** Hier werden Antibiotika appliziert, wenn noch keine klinischen Krankheits-symptome vorhanden sind. Die Einstallprophylaxe bei Ferkeln gegen Dysenterie und Pneumonie ist ein Anwendungsgebiet, in dem Antibiotika prophylaktisch eingesetzt werden.
- **Therapie:** LÖSCHER et al. (1997) unterteilen Antibiotikawirkstoffe in drei Gruppen, nämlich Antibiotika der 1. Wahl, Wirkstoffe der 2. Wahl (Einsatz bei Therapieversagen und bei Vorliegen von Resistenzen) und der 3. Wahl (Einsatz nur bei speziellen Indikationen).
- **Leistungsförderung:** Die sogenannten Leistungsförderer enthalten Wirkstoffe mit antibiotischem Potential, die dem Tierfutter zugesetzt werden. Sie sind aus rechtlicher Sicht jedoch keine Arzneimittel, sondern unterliegen dem Futtermittelgesetz 1993 (BGBl. Nr. 905/1993). Die in Österreich zugelassenen antibiotischen Leistungsförderer sind in der Anlage 3 der Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994) angeführt.

Einen Überblick über die in Österreich in der Nutztierhaltung eingesetzten Antibiotikawirkstoffe bietet die Aufstellung in Tab. 37.

Tab. 37: Wichtige Antibiotika in der österreichischen Nutztierhaltung.

Aminoglykoside	Apramycin, Dihydrostreptomycin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Spectinomycin, Streptomycin
Cephalosprine	Cefazolin, Cefalexin, Cefotaxim, Cefquinom, Ceftiofur, Cefoxitin,
Chloramphenicole	Florfenicol
Chinolone (Gyrasehemmer)	Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin (Verbrauch von Enrofloxacin in Österreich 1997: 425 kg*)
Diaminopyrimidinderivate	Baquiloprim, Trimethoprim
Lincosamide	Clindamycin, Lincomycin
Makrolide	Erythromycin, Spiramycin, Tilmicosin, Tylosin
Nitroimidazole	Dimetridazol, Metronidazol
Nitrofurane	Furazolidon
Penicilline	Ampicillin, Amoxicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Oxacillin, Penicilline (Amino-, Benzyl-, Phenoxy-)
Pleuromutiline	Tiamulin
Polypeptide (Polymyxine)	Colistin, Polymyxin B
Sulfonamide	Formosulfathiazol, Sulfaclozin, Sulfadimidin, Sulfamethoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxin, Sulfalen, Sulfanilamid
Tetracycline	Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin

Quelle: AUSTRIA-CODEX (1999); * ALLERBERGER & WÜRZNER (1998)

3.3.1.1 Fütterungsarzneimittel

Fütterungsarzneimittel sind Arzneimittel, die aus einer amtlich zugelassenen Arzneimittelvornischung und aus einem für diese Vornischung geeigneten Futtertyp besteht. Fütterungsarzneimittel-Vornischnungen stellen rezept- und apothekenpflichtige Arzneispezialitäten dar.

Das Arzneimittelgesetz (BGBl. Nr. 185/83) definiert Fütterungsarzneimittel-Vornischnungen als Arzneimittel, die Futtermittel im Sinne des Futtermittelgesetzes enthalten und dazu bestimmt sind, zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln verwendet zu werden.

Fütterungsarzneimittel werden zur Prophylaxe und Therapie von insbesondere bakteriell bedingten Bestandserkrankungen und zur Streßprohylaxe in Rinder-, Schweine- und Geflügelbeständen eingesetzt.

Die Problematik des Einsatzes von Fütterungsarzneimitteln ist folgendermaßen zu charakterisieren:

- Es besteht durch diese Applikationsweise das erhebliches Risiko einer *Unterdosierung* von antibakteriellen Wirkstoffen und der damit einhergehenden Gefahr, bakterielle Resistenzen zu provozieren. Zum Beispiel kann die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe durch verschiedene Faktoren (verminderte Resorption, verzögerte Freisetzung) beeinträchtigt sein. Weiters ist es denkbar, daß es zu Wirkstoffmindergehalten durch eine Entmischung und Zersetzung der Wirkstoffe bzw. Bindung an Futterbestandteile kommt.
- Die Möglichkeit einer *Dosisanpassung* (Schrotschußprinzip) ist begrenzt.
- Fallweise besteht die Gefahr einer *Verschlechterung der Schmackhaftigkeit* des Futters.

Zum Einsatz kommen vorwiegend Wirkstoffe aus der Gruppe der **Tetracycline** (Chlortetracyclin, Oxytetracyclin), **Sulfonamide** (Sulfadimidin, Sulfamethoxazol) und das **Trimethoprim**. Weiters können noch andere Antibiotika wie Tiamulin (Pleuromutilin), Tylosin (Makrolide), Antiparasitika wie Febantel (Benzimidazole) und Ivermectin (Avermectin) in Fütterungsarzneimittel-Vornischnungen enthalten sein.

Einen Überblick von in Österreich zugelassenen Fütterungsarzneimittel-Vornischnungen gibt nachfolgende Tabelle.

Tab. 38: Auswahl von in Österreich zugelassenen Fütterungsarzneimittel-Vornischnungen.

Name des Präparates	Wirkstoffe und WS-Gehalt (in g) (bez. auf 100 g des Mittels)	Hauptanwendungsgebiete	Tierart,-kategorie
Anitrisulf-Pulver für Tiere	Trimethoprim (1,5) Sulfadimidin (7,5)	Therapie und Prophylaxe bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs-, Urogenital- und Verdauungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Rinder, Schafe, Schweine (jede Alters- und Nutzungsgruppe)
Anioxysul-Pulver für Tiere	Oxytetracyclin (7) Sulfadimidin (4)	Therapie und Prophylaxe bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs-, und Verdauungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Rinder, Schafe, Schweine (jede Alters- und Nutzungsgruppe)
Chevibull-Pulver für Tiere	Chlortetracyclin (4) Sulfadimidin (3)	Therapie bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs- und Verdauungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Rinder

Tab. 38 (Fortsetzung): Auswahl von in Österreich zugelassenen Fütterungsarzneimittel-Vormischungen.

Name des Präparates	Wirkstoffe und WS-Gehalt (in g) (bez. auf 100 g des Mittels)	Hauptanwendungsgebiete	Tierart,-kategorie
Chevicut-Pulver für Tiere	Chlortetracyclin (20)	Therapie bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs- und Verdauungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Rinder, Schweine, Geflügel, Kaninchen
Chevi-Mulin-Pulver für Schweine	Oxytetracyclin (8) Tiamulinhydrogenfumarat (2,5)	Therapie und Prophylaxe von Infektionen des Atmungs- und Verdauungstraktes bzw. der Gelenke, Vorbeuge bei Streßsituationen	Schweine
Chevi-Trim-Pulver	Trimethoprim (12) Sulfamethoxazol (28)	Therapie bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs-, Urogenital- und Verdauungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Rinder, Schweine
Chevi-Tyl-Pulver für Tiere	Tylosin-tartrat (20)	Therapie infektiöser Erkrankungen des Atmungs- und Verdauungstraktes	Schweine, Geflügel, Truthühner
Chevicalf-Pulver für Tiere	Chlortetracyclin (4,2) Sulfadimidin (4)	Therapie bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs- und Verdauungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Rinder, Schweine
Furatim-Pulver für Tiere	Furazolidon (8)	Bakteriell bedingte Enteritiden und Pneumonien bei Schweinen. Prophylaxe des Absetzdurchfalles	Schweine (Ferkel)
Intermycin mit Vitaminen-lösliches Pulver für Tiere	Chlortetracyclin (5,5)	Therapie bakteriell bedingter Erkrankungen des Atmungs- und Verdauungstraktes, bakteriell bedingte Aufzuchtkrankheiten der Küken, Vorbeuge bei Streßsituationen	Geflügel, Schweine, Kälber
Oxytetra-Mix-Pulver für Tiere	Oxytetracyclin (20)	Therapie und Prophylaxe bakteriell bedingter Allgemeininfektionen und des Atmungstraktes, Vorbeuge bei Streßsituationen	Schweine, Geflügel, Kaninchen
Prophylax-Pulver für Schweine	Oxytetracyclin (10) Sulfamethoxazol (10) Trimethoprim (2) Febantel (0,4)	Einstellprophylaxe	Schweine
Ivomec-Prämix-Pulver für Schweine	Ivermectin (0,6)	Antiparasitikum (Magen- und Darmrundwürmer, Lungenwürmer, Läuse, Räude milben)	Schweine

Quelle: AUSTRIA-CODEX (1999)

RASSOW & SCHAPER (1996) untersuchten im Zeitraum 1990 bis 1994 den Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in Deutschland in der Region Weser-Ems. Hauptindikation für die Erteilung tierärztlicher Herstellungsaufträge für Fütterungsarzneimittel bei Schweinen, Hühnern und Puten war die Infektionsprophylaxe. Bei der Hühnermast wurden hauptsächlich die Wirkstoffe Arsanilsäure, Furazolidon, Kupfersulfat und Tetracycline eingesetzt. Bei Puten dominierten die Tetracycline, während bei Jung- und Legehennen Cholinchlorid zur Fettleberprophylaxe sowie die Antibiotika Amprolium und Neomycin im Vordergrund standen. Bei Schweinen kamen hauptsächlich Tetracycline, Sulfonamide und Furazolidon zur Anwendung.

3.3.1.2 Antibiotikarückstände in Gülle, Boden und Oberflächengewässern

Antibiotika gelten in der Gülle und im Boden als gut biologisch abbaubar. Eine Ausnahme stellen die Aminoglykoside (z. B. Streptomycin) und Sulfonamide dar (VON DER EMDE, 1997; BÖHM, 1996). Sulfonamide werden allerdings in Form von sogenannten „bound residues“ im Boden zurückgehalten, so daß die Gefahr einer Kontamination des Grundwassers durch Auswaschungs- und Versickerungsvorgänge eher gering ist.

Bei der Gülle-Lagerung und im Boden selbst kann es bei niedrigen Temperaturen (< 10 °C) zu einer Verzögerung des Abbaues der Antibiotika kommen.

Von PIETSCH et al. (1999) wurde eine HPLC-Bestimmungsmethode für die in der Tierproduktion eingesetzten Antibiotika entwickelt. Chemotherapeutika wie Sulfonamide, Nitrofurane, Nitroimidazole und Chloramphenicol können mit dieser Methode in Gewässern erfaßt werden. Die Bestimmungsgrenzen bewegen sich im Bereich von 12 bis 103 ng/l. In ersten orientierenden Untersuchungen in deutschen Oberflächengewässern konnten keine der mit dieser Methode erfaßbaren Chemotherapeutika nachgewiesen werden.

3.3.1.3 Bakterielle Resistenzen

Beim Einsatz von Antibiotika besteht die Gefahr der Ausbreitung von mikrobiellen Resistenzen im Ökosystem. Resistenz kann sich sowohl in pathogenen als auch apathogenen Keimen selektieren. Besonders bedenklich ist die mögliche Ausbildung von *Kreuzresistenzen*. In diesem Fall ist der Krankheitserreger nicht nur gegen den gegen ihn eingesetzten Wirkstoff resistent, sondern auch gegen andere antimikrobielle Wirkstoffe.

Nutztiere gelten als Reservoir für Resistenzgene, die mit von Fäkalien verunreinigtem Wasser verbreitet werden können (FREITAG, 1999). Auch die Übertragung von resistenten Erregern auf den Menschen via tierische Lebensmittel (z. B. glykopeptidresistente Enterokokken in der gesunden menschlichen Darmflora) gilt als wahrscheinlich, ebenso die Übertragung durch die Luft.

ALLERBERGER & WÜRZNER (1998) vermuten, daß in Österreich hauptsächlich die intensive humanmedizinische Anwendung von Antibiotika, und nicht der Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern in der Tiermast das Auftreten von bakteriellen Resistenzen begünstigen.

Zur Abwendung oder Minimierung von Antibiotikaresistenzen tierischer Herkunft wären folgende Maßnahmen wünschenswert:

- Etablierung nationaler und internationaler Resistenzüberwachungsprogramme.
- EU-weiter Verzicht auf antimikrobielle Leistungsförderer in der Nutztierhaltung, die eine Gefahr für Mensch und Umwelt darstellen.
- Dokumentation des Antibiotika- und Leistungsförderereinsatzes in den landwirtschaftlichen Betrieben.
- Minimierung der prophylaktischen Verabreichung von Antibiotika in der landwirtschaftlichen Tierproduktion.
- Optimierung der Halte- und Hygienebedingungen und der Immunprophylaxe in der Tiermast.

3.3.2 Antiparasitika

Antiparasitika sind Pharmaka, die zur Bekämpfung von Endo- und Ektoparasiten der Nutztiere eingesetzt werden. Am häufigsten werden Anthelmintika (gegen Faden-, Band- und Saugwürmer) und Insektizide bzw. Akarizide gegen Ektoparasiten verwendet. Antiparasitika sind biozide Wirkstoffe mit teilweise hohem ökotoxischen Potential. Ihr Einsatz kann insbesondere bei der Weidehaltung auch prophylaktisch, kurz vor dem Austrieb, erfolgen.

In der landwirtschaftlichen Praxis setzen sich zunehmend die „Pour-on-Formulierungen“ durch. Bei dieser Applikationsart wird das Präparat auf den Rücken des Tieres gegossen. Eine andere typische Applikationsart ist die Gabe von Boli (große Pillen). Ein Bolus kann z. B. aus einer Kunststoffplatte bestehen, die während der gesamten Weideperiode geringe Mengen des Wirkstoffes abgibt. Die Verabreichung der Boli erfolgt mittels spezieller Applikatoren.

3.3.2.1 Ektoparasitenbekämpfung

Im allgemeinen werden folgende Wirkstoffgruppen zur Ektoparasitenbekämpfung bei Haus- und Nutztieren eingesetzt (nach LIEBISCH, 1996):

1. Natürliche pflanzliche Insektizide (z. B. Pyrethrum, Nikotin)
2. Chlorierte Kohlenwasserstoffe (z. B. γ -HCH)
3. Organophosphate (z. B. Phoxim, Dichlorphos)
4. Carbamate (z. B. Propoxur)
5. Pyrethroide (Wirkstoffe, die sich chemisch vom Pyrethrum ableiten wie z. B. das Permethrin)
6. Formamidinderivate (z. B. Amitraz)
7. Makrozyklische Laktone (z. B. Avermectine, Milbemycine)
8. Entwicklungshemmer (z. B. Mesopren)

Ektoparasiten (Weidestechfliegen, Bremsen, Flöhe) werden auch mittels Ohrclips abgewehrt und bekämpft. Die in den Ohrclips enthaltenen Wirkstoffe gehören meistens zur Gruppe der Pyrethroide (Cypermethrin, Flucythrinat, Fenvalerat, Permethrin). Ein weiteres Indikationsgebiet der Pyrethroide ist die Bekämpfung von Läusen, Zecken, Haarlingen und der Räude bei Rind und Schaf. Diese Wirkstoffgruppe zeichnet sich durch ihr hohes toxisches Potential gegenüber Bienen, Nützlingen und aquatischen Organismen aus.

Einige Wirkstoffe zur Ektoparasitenbekämpfung sind in Arzneyspezialitäten, die gemäß Arzneimittelgesetz (BGBl. Nr. 185/1983) zugelassen sind, enthalten. Sie werden meist in Form von Sprüh-, Wasch- und Tauchbehandlungen eingesetzt.

- **Crotamiton:** Akarizider und bakteriostatischer Wirkstoff gegen Räude bei Groß- und Kleintieren.
- **Diazinon:** Insektizider und akarizider Wirkstoff, dessen Wirkungsweise auf einer Hemmung der Cholinesterase beruht. Diazinon dient zur Bekämpfung von Hautparasiten. Innerhalb von 72 h werden bis 81 % in Form von Abbauprodukten über den Harn ausgeschieden (Quelle: Novartis Animal Health, Kundl).
- **Fenthion:** Ist ein Phosphorsäureester mit systemischer Wirkung. Er dient zur Bekämpfung des Dasselfliegenlarvenbefalls, sowie von Läusen und Haarlingen beim Rind und Schwein.
- **γ -HCH (Lindan):** Ein chlorierter Kohlenwasserstoff mit insektizider und akarizider Wirkung. Das Anwendungsgebiet umfaßt Hautparasiten wie Läuse, Flöhe und Räudemilben. Lindan wird aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften im Fettgewebe angereichert und ist

daher über mehrere Wochen im Säugerorganismus präsent. Die Ausscheidung der dechlorierten und konjugierten Metaboliten erfolgt überwiegend renal (LÖSCHER et al., 1997).

- **Metrifonat (Trichlorfon):** Ist ein Cholinesterasehemmer der gegen Ekto- und Endoparasiten eingesetzt wird und zur Gruppe der organischen Phosphorsäureester gehört. Der Wirkstoff besitzt auch systemische Wirkung auf die Wanderlarven der Dasselfliege.
- **Phoxim:** Ist ein Organophosphat und Cholinesterasehemmer. Phoxim ist zur Behandlung gegen Ektoparasiten insbesondere zur Räudebekämpfung bei Schafen indiziert. Es wird im Tierkörper sehr schnell zu ungiftigen Verbindungen hydrolysiert und über den Urin ausgeschieden (Quelle: Bayer Austria AG).

3.3.2.2 Endoparasitenbekämpfung (Anthelminthika)

Anthelminthika, Mittel gegen endoparasitäre Würmer, werden gegen Nematoden (Faden-, Rundwürmer), Cestoden (Bandwürmer) und Trematoden (Saugwürmer) eingesetzt. Die Cestoden und Trematoden werden auch unter dem Begriff Plathelminthes (Plattwürmer) zusammengefaßt. Man unterscheidet:

1. *Anthelminthika gegen Nematoden* (Benzimidazole, Avermectine, Imidazothiazole)
2. *Anthelminthika gegen Cestoden* (Niclosamid, Praziquantel, Bunamidin)
3. *Anthelminthika gegen Trematoden* (Halogenierte Salicylsäureanilide, Organophosphate)

Einige Wirkstoffe gegen Endoparasiten haben eine Wirkungsdauer von mehreren Wochen, so daß es zu längerfristigen Belastungen der Weideflächen mit Antiparasitarückständen kommen kann .

In Österreich sind zahlreiche Arzneispezialitäten für Tiere, die Antiparasitikawirkstoffe enthalten, zugelassen. Eine Übersicht bietet nachfolgende Aufstellung, in der auf die für die Umweltexposition relevante Pharmakokinetik (Metabolisierung, Verweildauer, Ausscheidung des Wirkstoffes) besonders eingegangen wird:

- **Albendazol:** Albendazol gehört zur Gruppe der Benzimidazolen und wird zur Bekämpfung von Magen-Darm-Nematoden beim Rind eingesetzt. Aminosulfon-, Sulfonyl- und Sulfinyl-Derivate sind die wichtigsten Metaboliten des Wirkstoffes, die zu etwa 50 % mit dem Harn ausgeschieden werden (Quelle: Pfizer Corporation Austria).
- **Bromofenofos:** Ein organischer Phosphorsäureester, wirksam gegen Leberegel beim Rind. Bromofenofos wird zu fast 100 % mit Fäzes und Harn als Tetrabromobiphenylat ausgeschieden (Quelle: Pasteur Merieux Connaught Austria).
- **Cambendazol:** Ein Benzimidazolderivat, welches gegen verschiedene Nematoden bei Schweinen, Pferden und Geflügel wirkt. Der Wirkstoff wird überwiegend mit den Fäzes ausgeschieden.
- **Doramectin:** Gehört zur Gruppe der Avermectine (makrozyklische Laktone) und ist mit dem Ivermectin chemisch eng verwandt. Es wird zur Behandlung von Nematoden, Lungenwürmern und diversen Ektoparasiten beim Rind und Schaf eingesetzt. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil unverändert über den Darm.
- **Febantel:** Der Wirkstoff gehört zur Gruppe der Probenzimidazole mit der Indikation Magen-, Darm- und Lungenwürmer bei großen und kleinen Wiederkäuern. In der Leber wird Febantel zu den eigentlich wirksamen Verbindungen Fenbendazol und Oxfendazol umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb weniger Tage über Fäzes und Harn (Quelle: Bayer Austria, Wien).

- **Fenbendazol:** Fenbendazol, ein Benzimidazolen, hat ein breites Wirkungsspektrum gegen Magen-Darm-Nematoden und Lungenwürmern bei Rindern, Schafen und Pferden. Hauptmetabolit ist das Oxfendazol, welches ebenfalls anthelminthisch wirksam ist. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Fäzes (LÖSCHER et al., 1997).
- **Flubendazol:** Flubendazol, ein fluoriertes Mebendazol, gehört ebenfalls zur Gruppe der Benzimidazolene. Es ist ein Breitbandanthelminthikum, welches beim Schwein und Geflügel eingesetzt wird. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Fäzes in Form der unveränderten Substanz (Quelle: Janssen-Cilag Pharma, Wien).
- **Ivermectin:** Gehört in die Gruppe der Avermectine und ist einer der wichtigsten Wirkstoffe gegen Endo- und Ektoparasiten bei Rind, Schwein, Schaf und Pferd. Ivermectin wirkt allerdings nicht gegen Leberegel und Bandwürmer. Die Ausscheidung von Ivermectin erfolgt langsam und bis zu 90 % unverändert, hauptsächlich über die Fäzes. Der Rest wird in Form von Metaboliten ausgeschieden. Ivermectin und auch andere Vertreter der makrozyklischen Laktone sind in Verruf geraten, die Dungbiozönose zu stören und so den Dungabbau zu verzögern. Zahlreiche Publikationen aus Deutschland, Dänemark und England (z. B. WALL & STRONG, 1987; SCHAPER & LIEBISCH, 1991; STRONG 1992) berichten darüber.

Insbesondere Dipteren (Larven und Adulte), Dungkäfer sowie Nematoden sollen in ihrer Entwicklung bis über 4 Wochen nach der Applikation von Ivermectin beeinträchtigt werden. So wird z. B. als zusätzlicher Vorteil von Avermectin-Präparaten die Reduktion der Weidefliegenplage herausgestrichen. Der über den Kot ausgeschiedene Wirkstoff hemmt für sechs Wochen und länger die Entwicklung der kleinen Weidestechfliege. Die Schädigung der Dungfauna ist verstärkt und von längerer Dauer (> 3 Monate), wenn Ivermectin in der Dosis von 0,4 mg/kg KGW in einem Langzeitbolus verabreicht wird (STRONG, 1992).

- **Levamisol:** Gehört zur Gruppe der Imidazothiazole und wird zur Bekämpfung und Prophylaxe von Nematoden bei (Weide-)Rindern, Schweinen und Schafen eingesetzt. Der Wirkstoff und seine Metaboliten werden innerhalb von 24 h zu > 90 % renal ausgeschieden (LÖSCHER et al., 1997).
- **Mebendazol:** Ist ein hoch wirksames Benzimidazolderivat gegen Lungenwürmer, Magen-Darm-Nematoden und Bandwürmer bei Schafen, Ziegen und Geflügel. Der Wirkstoff wird weitgehend unverändert über die Fäzes ausgeschieden (Quelle: Janssen-Cilag Pharma, Wien)
- **Morantel-(tartrat):** Ist ein Tetrahydropyrimidin, welches in Bolusform zur Bekämpfung des Befalles mit Magen-Darm-Nematoden bei Weiderindern während der gesamten Weideperiode eingesetzt wird. Über 70 % werden unverändert mit dem Kot, etwa 17 % der Anfangsdosis werden binnen 96 Stunden über den Harn als Stoffwechselprodukte ausgeschieden (Quelle: Pfizer Corporation Austria, Wien).
- **Moxidectin:** Ist ein makrozyklisches Lakton, das zur Gruppe der Milbemycine gehört. Es hat das gleiche Wirkungsspektrum gegen Endo- und Ektoparasiten wie die Avermectine. Hauptanwendungsgebiet von Moxidectin sind Endoparasiten beim Schaf und Rind. Der Wirkstoff ist lipophil und wird weitgehend unverändert über den Kot ausgeschieden (Quelle: Cyanamid, Wien).
- **Netobimin:** Der Wirkstoff ist ein Anthelminthikum mit breitem Wirkungsspektrum, das zu den Probenzimidazolen gehört und im Magen-Darmbereich zum eigentlich wirksamen Albendazol umgewandelt wird. Die Ausscheidung erfolgt rasch über Harn und Fäzes.

- **Piperazincitrat:** Wirkt gegen einige Magen-Darm-Nematoden. Die klinische Bedeutung ist gering.
- **Oxfendazol:** Gehört zu den Benzimidazolen mit Wirkung gegen Magen-Darm-Nematoden, Lungen- und Bandwürmer bei Rind und Schaf. Oxfendazol wird im Tierkörper zum wirksamen Fenbendazol umgewandelt. Die Ausscheidung der Substanz und seiner Metaboliten (Sulfonyl- und Thyrometaboliten) erfolgt überwiegend über die Fäzes (Quelle: Werfft-Chemie, Wien).
- **T(h)iabendazol:** Ist ein Benzimidazol-Derivat mit hoher Wirksamkeit gegen Magen-Darm-Nematoden und Trematoden bei Schafen und Ziegen. Es wird überwiegend im Harn in Form von Glukuronid- und Sulfatkonjugaten ausgeschieden (Quelle: Richter Pharma, Wels). Der Wirkstoff wird auch im Pflanzenschutz als Fungizid eingesetzt. In Österreich ist das Präparat TECTO FL gegen die Fusarium-Lagerfäule bei Kartoffeln registriert.
- **Triclabendazol:** Ist ebenfalls ein Benzimidazol-Derivat mit selektiver Wirkung gegen den Großen Leberegel beim Schaf und gegen Magen-Darm-Nematoden. Der Wirkstoff und seine Metaboliten werden zu 95 % mit dem Kot ausgeschieden (Quelle: Novartis Animal Health, Kundl).

3.3.2.3 Ektoparasitenbekämpfung bei Schafen (Schafdipping)

Ein spezielles Umweltproblem ist der umweltoffene Einsatz von Antiparasitika in Form von Bädern (Schafdipping) in Ländern mit intensiver Schafhaltung.

In Österreich sind die Wirkstoffe **Diazinon**, **Metrifonat** (Trichorfon) und **Phoxim** zur äußeren Behandlung gegen Ektoparasiten (z. B. Schafslausfliege, Goldfliege) und zur Räudebekämpfung bei Schafen in Form von Bade- und Sprühbehandlungen zugelassen.

In Tirol existieren 95 Sammelbadeanlagen zur Ektoparasitenbekämpfung bei Schafen. Zum Einsatz kommt der Wirkstoff **Diazinon**, ein Thiophosphorsäureester. Pro Jahr werden 900.000 l Badelösung verbraucht und etwa 70.000 Schafe behandelt. Die Badeflüssigkeit wird mit gelöschtem Kalk inaktiviert (WALLNÖFER, 1999).

Eine prophylaktische Verabreichung injizierbarer Antiparasitika wie **Ivermectin** schützt die Schafe vor den wesentlichen Endo- und Ektoparasiten. In den meisten Bundesländern dominiert diese Form der Räude- und Antiparasitenbekämpfung.

In Großbritannien, einem Land mit intensiver Schafzucht, kommen vor allem Pyrethroide (Deltamethrin und Flumethrin) und Organophosphate (Diazinon, Chlorfenvinphos und Prope-tamphos) beim Schafdipping zum Einsatz, wobei ca. 200 Millionen Liter akarizider Lösung pro Jahr verbraucht werden. Es kam in Großbritannien bereits zu Vergiftungen von aquatischen Organismen, wenn toxische Rückstände der Badebehandlung in Oberflächengewässer gelangten. Werden Rückstände der akariziden Badelösung durch Bodenversickerung entsorgt, besteht auch die Gefahr einer Grundwasserkontamination (Quelle: The Pesticides News 36 und 42, Juni 1997, Dezember 1998).

3.4 Futtermittelzusatzstoffe (Leistungs-, Wachstumsförderer)

Gemäß dem Arzneimittelgesetz (BGBl. Nr. 185/1983, i. d. g. F.) gelten Futterzusatzstoffe, obwohl es sich hier eindeutig um pharmakologisch wirksame und biozide Substanzen handelt, nicht als Arzneimittel. Sie sind daher insbesondere von den Fütterungsarzneimitteln zu unterscheiden, die verschreibungspflichtige Arzneimittel darstellen. Der Einsatz von Futtermittelzusatzstoffen wird durch das Futtermittelgesetz (FMG 1993; BGBl. Nr. 905/1993) und die dazugehörigen Verordnungen geregelt.

In Anlage 3 der Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994) sind zwei Untergruppen aus toxikologischer und ökotoxikologischer Sicht von besonderem Interesse, nämlich die „Antibiotischen und anderen Leistungsförderer“ und die „Zusatzstoffe zur Verhütung der Histomoniasis bzw. der Kokzidiose“. Unter „andere Leistungsförderer“ sind Stoffe zu verstehen, die chemisch-synthetisch hergestellt wurden und nicht von Bakterien oder Pilzen stammen.

In der österreichischen Nutztierhaltung ergibt sich gemäß ALLERBERGER & WÜRZNER (1998) folgender Verbrauch an antibiotischen Leistungsförderern (siehe Tab. 39). Diese Verbrauchsdaten wurden vor dem EU-weiten Verbot von Avoparcin, Bacitracin, Olaquinox, Tylosin, Spiramycin und Virginiamycin erhoben.

Tab. 39: Verbrauchsmengen von antibiotischen Leistungsförderern in Österreich (1997).

Antibiotische Leistungsförderer	Verbrauchsmenge in kg
Tylosin (Makrolid)	7.000 bis 8.000
Bacitracin (Polypeptid)	4.750
Avoparcin (Glykopenid)	2.000
Salinomycin (Ionophor)	2.000
Avilamycin (Oligosaccharide)	1.000 bis 1.200
Flavomycin (Flavophospholipol)	750
Virginiamycin (Peptolid)	500
Monensin (Ionophor)	200

Quelle: ALLERBERGER & WÜRZNER (1998)

Eigentlicher Zweck des Zusatzes von Leistungsförderern in Futtermitteln ist die Steigerung der Gewichtszunahme (bis 10 %) und die Verminderung des Futtermittelaufwandes durch eine verbesserte Futtermittelverwertung (ca. 6 %). Insgesamt betrachtet, soll die Beimischung von Leistungsförderern zur Senkung der Produktionskosten führen und die Rentabilität der Intensivtierhaltung steigern (MINISTER, 1997). Weiters werden Futtermittelzusatzstoffe zur Prophylaxe diverser Erkrankungen (z. B. Kokzidiose, Schweine-Dysenterie) eingesetzt.

Gemäß FREITAG (1999) führen antibiotische Leistungsförderer zu einer veränderten Zusammensetzung der Darmflora und einer Erhöhung der Aktivität von Verdauungsenzymen. Weiters soll die Lebensdauer der Darmwandzotten verbessert werden.

Als Alternative zum Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern wird die Verfütterung von Sorbinsäure, Ameisensäure und von lebenden Mikroorganismen (Probiotika) wie Milchsäurebakterien, Hefe (*Saccharomyces*) propagiert (GRITZER & LEITGEB, 1998; FREITAG, 1999). Auch der Einsatz von fermentiertem Naßfutter mit seinem hohen Gehalt an natürlichen Milchsäurebakterien wird als Alternative zu antibiotischen Leistungsförderern diskutiert.

In einigen europäischen Ländern wird bereits (meistens auf freiwilliger Basis) auf den Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern verzichtet:

- Schweden (gesetzliches Totalverbot seit 1986)
- Finnland (freiwilliger Verzicht seit 1991)
- Dänemark (freiwilliger Verzicht seit 1998)
- Schweiz (freiwilliger Verzicht durch Agrarvermarktungsgesellschaften)
- Deutschland (freiwilliger Verzicht durch Agrarvermarktungsgesellschaften wie Neuland)
- Österreich (freiwilliger Verzicht durch Agrarvermarktungsgesellschaften wie AMA)

In der Tierhaltung des biologischen Landbaues ist der Einsatz von Leistungsförderern generell untersagt.

FREITAG (1999) resümiert in ihrem Bericht „*Leistungsförderer: Chancen, Risiken und Alternativen*“ zusammenfassend: „Die schwedischen Erfahrungen zeigen, daß eine intensive Schweineproduktion ohne Einsatz antibiotischer Leistungsförderer möglich und auch wirtschaftlich vertretbar ist. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen muß ein Verzicht jedoch unbedingt von Verbesserungen bei Hygiene, Fütterung und Management begleitet werden.“

Allerdings gibt es auch Hinweise, daß der generelle Verzicht auf antibiotische Leistungsförderer in der Tierproduktion einen Verbrauchsanstieg im Bereich der therapeutischen Antibiotika zur Folge haben könnte (GRITZER & LEITGEB, 1998).

Aufgrund der Gefahr einer Resistenzentwicklung von Keimen gegenüber in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika sowie möglicher genotoxischer und krebserregender Wirkungen (Olaquinox) sind Avoparcin, Bacitracin, Olaquinox, Tylosin-(phosphat), Spiramycin und Virginiamycin als antibiotische Leistungsförderer EU-weit verboten worden (RL 97/6/EG, VO 2788/98 EG, VO 2821/98 EG) (vgl. Tab. 40).

In Österreich werden einige dieser antibiotischen Wirkstoffe noch in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt:

1. **Avoparcin:** Keine medizinische Anwendung in Österreich.
2. **Bacitracin (Zink-):** Im AUSTRIA-CODEX (Stand Jänner 1999) sind 15 Arzneispezialitäten mit Bacitracin als Wirkstoff angeführt.
3. **Olaquinox:** Keine medizinische Anwendung in Österreich.
4. **Tylosin:** Im AUSTRIA-CODEX (Stand Jänner 1999) sind 6 Arzneispezialitäten mit Tylosin als Wirkstoff angeführt.
5. **Spiramycin:** Im AUSTRIA-CODEX (Stand Jänner 1999) sind 6 Arzneispezialitäten mit Spiramycin als Wirkstoff angeführt.
6. **Virginiamycin:** Keine medizinische Anwendung in Österreich.

Tab. 40: Futterzusatzstoffe: antibiotische und andere Leistungsförderer.

Wirkstoff	Zulassung in der EU	min.-max. Konz. (mg je kg Futter)	Tierart, Tierkategorie
Antibiotische Leistungsförderer			
Avilamycin	ja	10 - 40	Ferkel, Schweine
Avoparcin	nein	5 - 40	Masthühner, Masttruthühner, Ferkel, Schweine, Kälber, Mastrinder, Schafklämmer
Flavophospholipol (Flavomycin)	ja	1 - 25	Legehennen, Truthühner, Geflügel (außer Enten, Gänse, Tauben), Ferkel, Schweine, Pelztiere, Kaninchen, Kälber, Mastrinder
Monesin-Natrium	ja	10 - 40	Mastrinder
Salinomycin-Natrium	ja	15 - 60	Ferkel, Schweine
Tylosin-(phosphat)	nein	5 - 40	Ferkel, Schweine
Virginiamycin	nein	5 - 80	Hühner, Truthühner, Rinder, Schweine
(Zink)-Bacitracin	nein	5 - 100	Legehennen, Truthühner, Geflügel (außer Enten, Gänse, Tauben), Kälber, Schaf- und Ziegenlämmer, Ferkel, Schweine, Pelztiere (außer Kaninchen)
Andere Leistungsförderer			
Olaquinox (wirksam gegen Serpulinen, Erreger der Schweine-Dysenterie)	nein	15 - 100	Ferkel

Quelle: Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994)

Die Kokzidiose ist in der Geflügelhaltung eine der häufigsten Erkrankungen, so daß bei der Intensivgeflügelproduktion der Einsatz von Antikokzidien unumgänglich ist. Antikokzidien werden prophylaktisch über das Futter verabreicht. Sie gelten wie die antibiotischen Leistungsförderer als Zusatzstoffe von Futtermitteln und nicht als Arzneimittel. In Anlage 3 der Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994) sind sie unter dem Kapitel „Zusatzstoffe zur Verhütung verbreitet auftretender Krankheiten von Tieren“ angeführt.

Kokzidien gehören zu den Protozoen und sind tierische Einzeller mit eigenem abgegrenztem Zellkern. Sie vermehren sich in den Darmzellen des Geflügels und zerstören diese. Die Infektion erfolgt ausschließlich oral über den Kot der Tiere.

Bei Legehennen ist der Einsatz von Kokzidiostatika gesetzlich verboten. Masthühner erhalten bis kurz vor der Schlachtung, unter Einhaltung der vorgeschriebenen Wartezeiten (3 bis 9 Tage), Kokzidiostatika verabreicht

Um der Resistenzbildung bei den Kokzidien entgegenzuwirken, ist ein Wechsel zwischen den Wirkstoffen notwendig (GANSINGER, 1999):

- **Rotation:** Wechsel der Wirkstoffe in längeren Zeitabständen
- **Switch:** Wechsel der Wirkstoffe von Aufzucht zu Aufzucht
- **Shuttle:** Wechsel der Wirkstoffe innerhalb einer Aufzuchtperiode

Eine Reduktion des Einsatzes von Kokzidiostatika in der Geflügelhaltung könnte durch die gezielte Immunisierung der Geflügelbestände mittels entsprechender Impfstoffe erreicht werden. Gemäß GANSINGER (1999) stehen derartige Impfstoffpräparate in Österreich noch nicht zur Verfügung.

In Tab. 41 sind die in Österreich gemäß Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994) zugelassenen Kokzidiostatika angeführt. Gemäß der VO 45/1999 EG sind ab Oktober 1999 die Kokzidiostatika Arprinocid, Dinitolmid und Ipronidazol EU-weit nicht mehr zugelassen.

Gemäß WÜRZNER (1999) werden hauptsächlich die Kokzidiostatikawirkstoffe Amprolium, Amproliumethopabat, Diclazuril, Halofuginon, Maduramicin-Ammonium, Meticlorpindol, Monensin-Na, Narasin und Salinomycin-Na eingesetzt.

Angaben über Kokzidiostatika-Verbrauchsmengen gibt es in Österreich derzeit nicht. Im Rahmen eines EU-Programmes wird jedoch eine Erhebung durchgeführt, deren Ergebnis voraussichtlich im Jahr 2000 vorliegen wird (WÜRZNER, 1999).

Tab. 41: Futterzusatzstoffe zur Verhütung der Kokzidiose und Histomoniasis.

Wirkstoff	Zulassung in der EU	min. - max. Konz. (mg je kg Futter)	Tierart, Tierkategorie
Stoffe zur Verhütung der Kokzidiose			
Amprolium	ja	62,5 - 125	Geflügel (bis zur Lege-reife)
Amproliumethopabat	ja	66,5 - 133	Hühner, Truthühner, Perlhühner (bis zur Legereife)
Arprinocid	<i>nein (ab 10/99)</i>	60	Masthühner, Junghennen
Decoquinat	ja	20 - 40	Masthühner
Diclazuril	ja	1	Masthühner, Truthühner, Kaninchen
Dinitolmid (DOT)	<i>nein (ab 10/99)</i>	62,5 - 125	Geflügel (bis zur Legereife)
Halofuginon	ja	2 - 3	Masthühner, Truthühner, Junghennen
Lasalocid-Natrium	ja	75 - 125	Masthühner, Truthühner, Junghennen
Maduramicin-Ammonium	ja	5	Masthühner, Truthühner, Junghennen
Meticlorpindol	ja	125 - 200	Masthühner, Perlhühner, (bis zur Legereife) Kaninchen
Meticlorpindol/ Methylbenzoquat	ja	110	Masthühner, Junghennen, Truthühner (bis zur Lege-reife)

Tab. 41 (Fortsetzung): Futterzusatzstoffe zur Verhütung der Kokzidiose und Histomoniasis.

Wirkstoff	Zulassung in der EU	min. - max. Konz. (mg je kg Futter)	Tierart, Tierkategorie
Stoffe zur Verhütung der Kokzidiose			
Monensin-Natrium	ja	90 - 125	Masthühner, Junghennen, Truthühner
Narasin	ja	60 - 70	Masthühner
Narasin/Nicarbazin	ja	80 - 100	Masthühner
Nicarbazin	ja	100 - 125	Masthühner
Robenidin	ja	30 - 66	Masthühner, Truthühner, Kaninchen
Salinomycin-Natrium	ja	25 - 70	Masthühner, Kaninchen
Stoffe zur Verhütung der Histomoniasis			
Nifursol (wirksam gegen Histomonas sp., Erreger der Typhlohepatitis der Puten)	ja	50 - 75	Truthühner

Quelle: Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994)

3.5 Hormone und β -Agonisten in der Tiermast

Masthilfsmittel dienen der Wachstumsförderung und der Produktivitätssteigerung in der Tiermast. Der Einsatz von hormonellen Wirkstoffen ist eigentlich nur bei Mastochsen und Kälbern wirtschaftlich wirklich sinnvoll (GREIF, 1998).

Gemäß der EU-Richtlinie 96/22/EG ist die Verwendung von Stoffen mit hormonaler bzw. thyreostatischer Wirkung und von β -Agonisten in der tierischen Erzeugung verboten. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich erwähnt, daß diese Stoffe auch in Österreich verboten sind und es keinerlei Hinweise auf eine illegale Anwendung dieser Substanzen in der österreichischen Nutztierproduktion gibt.

Folgende Wirkstoffe sind für die Tiermast geeignet:

- **Wachstumshormon (Somatotropin, Growth Hormone):**

Somatotropin (STH) wird aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt. STH ist ein Protein mit artspezifischem Aminosäuremuster, so daß das STH von Rindern beim Menschen keine Wirkung hat. Humanes STH unterscheidet sich vom bovinen STH in 64, vom porcinen STH in 18 Positionen (LÖSCHER et al., 1997). STH induziert die Bildung von *Somatomedinen* (IGFs = Insulin-like-Growth-Faktors), die wachstumsfördernde, anabole (eiweißaufbauende) und diabetogene Wirkungen aufweisen.

Bovines (bST) und porcines (pST) Somatotropin kann bereits gentechnisch hergestellt werden und wird zur Steigerung der Milchleistung bzw. zur Erhöhung des Protein/Fettverhältnisses eingesetzt. Somatotropine sind in Form von Retard-Formulierungen in den USA, Südafrika und einigen südamerikanischen Staaten zugelassen.

- **Natürliche Sexualhormone und Derivate**

Beim Wiederkäuer haben steroidale Sexualhormone anabole Wirkungen und werden daher in einigen Ländern (USA) zur Rindermast in Form von Implantaten verwendet. Das Muskelwachstum wird erhöht und beschleunigt, so daß bis zu 20 % mehr Fleisch gewonnen werden kann.

Tab. 42: Übersicht steroidaler Sexualhormone mit veterinärmedizinischer Anwendung.

Stilbene	Diethylstilbestrol, Hexestrol, Dienstrol, Stilboestroldipropionat
Synthetische Androgene	Boldenon, Dihydromethyltestosteron, Methyltestosteron, Nortestosteron, 17-alpha-Nortestosteron, Trenbolonacetat*
Synthetische Östrogene	Ethinylöstradiol
Synthetische Gestagene	Acetoxyprogesteron, Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Melengestrolacetat*
Natürliche Steroide	17- β -Östradiol*, Testosteron*, Progesteron*

Quelle: KROKER & SCHMÄDICKE (1998)

* In den USA in der Rindermast zugelassen.

- **Mykoöstrogene**

Zeranol (α -Zearalanol) wird aus dem Mykoöstrogen Zearalenon hergestellt. Es wird in den USA und einigen anderen Staaten als Masthilfsmittel eingesetzt. Die östrogene Aktivität ist um den Faktor 100 kleiner als die von 17- β -Östradiol (METZLER, 1998).

- **β -Agonisten**

Leitsubstanz dieser Substanzgruppe ist das *Clenbuterol*, das in der Veterinärmedizin zur Aufhebung der Wehen (Tokolyse) bei Rind und Schaf eingesetzt wird. In der Humanmedizin dienen β -Sympathomimetika wie Salbutamol, Clenbuterol und Terbutalin zur Therapie des Asthma bronchiale. In der Präambel der EU-Richtlinie 96/22/EG ist folgendes angemerkt: „In der Tierhaltung werden verbotenerweise neue Stoffe mit anaboler Wirkung wie z. B. β -Agonisten verwendet, um das Wachstum und die Produktivität der Tiere zu fördern.“

β -Agonisten dienen zur Produktion von besonders magerem Rind-(Kalb)-fleisch. Gemäß der EU-Richtlinie 96/22/EG kann die mißbräuchliche Verwendung von β -Agonisten die menschliche Gesundheit ernsthaft gefährden. Bei der Mast müssen täglich hohe Dosen ($> 10 \mu\text{g}/\text{kg}$) des Mittels gegeben werden. Rückstände in der Leber und im Muskelfleisch können bei empfindlichen Personen ernsthafte Herz- und Kreislaufprobleme verursachen.

Neben Clenbuterol ist auch der Einsatz von neueren β -Agonisten, wie Terbutalin und Salbutamol, in Kombination mit Glukokortikoiden, denkbar.

- **Thyreostatika**

Die wichtigsten Vertreter der Thyreostatika sind die Thioharnstoffderivate, die zur Gruppe der Thiouracile und Mercaptoimidazole gehören. Thyreostatika unterbinden die Hormonbildung bzw. die Hormonfreisetzung in der Schilddrüse und werden in der Humanmedizin bei verschiedenen Hyperthyreose-Erkrankungen eingesetzt. Thyreostatika eignen sich auch zur Steigerung der Gewichtszunahme bei Masttieren. Die Wirkung beruht auf einer Senkung des Grundumsatzes, der Verminderung der Lipolyse und des Wärmeverlustes sowie auf einer vermehrten Wassereinlagerung im Gewebe (LÖSCHER et al., 1997).

3.6 Antiphlogistika

Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen werden vorwiegend im Hobbytier-Bereich eingesetzt. Ihr Haupteinsatzgebiet sind akute Entzündungsprozesse bei Pferden, Hunden und Katzen.

Bei Tieren wird die *Tolfenaminsäure* zur Initial- und Langzeittherapie von entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt. In Österreich sind insgesamt vier Arzneyspezialitäten mit Tolfenaminsäure zugelassen (AUSTRIA CODEX, 1999), drei für den veterinärmedizinischen Bereich (Pferd, Rind, Hund, Katze). Die Elimination des Wirkstoffes erfolgt bei Hunden, Katzen und Rindern über Harn, Fäzes und Galle. Beim Pferd wird die Tolfenaminsäure nur renal und über die Fäzes ausgeschieden (Quelle: Plantadrog, Wels).

STUMPF et al. (1999) konnten Tolfenaminsäure mit einer maximalen Konzentration von 1,6 µg/l im Abfluß einer brasilianischen Kläranlage nachweisen.

Weitere in der Veterinärmedizin eingesetzte nicht-steroidale Antiphlogistika sind die Wirkstoffe Vedaprofen und Meloxicam.

Vedaprofen gehört zur Gruppe der Arylpropionsäurederivate. Es wird zur Entzündungshemmung und Schmerzlinderung bei Erkrankungen des Bewegungsapparates und bei Gewebstraumen bei Pferden eingesetzt. Der Wirkstoff wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden und weitgehend metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist ein monohydroxiliertes Derivat. Ungefähr 70 % der oral verabreichten Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden (Quelle: Intervet International, Niederlande).

Meloxicam, ein Enolsäure-Derivat, wird bei akuten Atemwegsinfektionen in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie zur Reduktion klinischer Entzündungssymptome bei Kälbern und Jungrindern eingesetzt. Meloxicam wird hauptsächlich über die Galle ausgeschieden, während im Urin nur Spuren der Muttersubstanz nachweisbar sind. Etwa 50 % der verabreichten Dosis werden über den Urin, der Rest über die Fäzes ausgeschieden (Quelle: Boehringer Ingelheim Vetmedica, Deutschland).

3.7 Artgerechte Haltung von landwirtschaftlichen Nutztieren

Die artgerechte Tierhaltung ist ein wesentlicher Faktor für die Gesundheit der Tiere und somit ein wesentlicher Beitrag zur Reduktion des Einsatzes von Arzneimitteln in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung.

In der österreichischen Rinderhaltung sind nach Untersuchungen von KONRAD (1998) ca. 90 % der Kühe, 60 % des Jungviehs und etwa 50 % der Mastrinder in Anbindehaltung untergebracht. Ein Drittel der Mastrinder wird in Laufställen mit Vollspaltböden gehalten. In der Schweinehaltung zeigt sich dasselbe Bild. Knapp 70 % der Mastschweine werden ohne Einstreu gehalten, an die 30 % auf Vollspaltböden. Etwa 60 % des gesamten Legehennenbestandes, die nur von 3 % der Legehennenhalter stammen, unterliegen noch der Käfighaltung. Etwa 95 % der Masthühner sind in Bodenhaltungssystemen ohne Auslauf untergebracht.

In der Richtlinie des Ernteverbandes „Tierhaltung“ steht im Kapitel „Grundsätzliches“ folgendes: *„Das Halten von gesunden, von der Veranlagung leistungsfähigen und langlebigen Nutztieren, die hochwertige Lebensmittel und Dünger liefern, setzt voraus, daß die Tiere möglichst natur- und artgemäß gehalten werden.“*

Aus der Sicht des Umweltschutzes sind folgende Punkte der Ernte-Produktionsrichtlinie „Tierhaltung“ (Stand: Juli 1997) besonders erwähnenswert:

- Der Tierbestand muß an die landwirtschaftliche Nutzfläche angepaßt sein. Auf einem biologisch wirtschaftenden Betrieb dürfen 2,0 Dung-Großvieheinheiten (1,0 DGVE = Rind über 2 Jahre) je Hektar landwirtschaftlicher Nutzfläche nicht überschritten werden.
- Als Nachweis für eine artgerechte Haltung sind mindestens 21 TGI (Tiergerechtheitsindex-Punkte), bei Neu- und Umbauten 24 TGI, zu erreichen.
Für die Ermittlung der TGI-Zahl werden Bewegungsmöglichkeit, Sozialkontakt, Bodenbeschaffenheit, Stallklima und die Betreuungsqualität bewertet. Die ermittelte Punktesumme (weniger als 11 Punkte werden als nicht tiergerecht bewertet) ist die TGI-Zahl. Je größer sie ist, um so tiergerechter ist das Haltungssystem.
- Die Tiere werden grundsätzlich mit hofeigenem Futter ernährt.
- Chemo-synthetische Futterzusätze wie Antibiotika, Kokzidiostatika, Leistungsförderer, Mikroorganismen (ausgenommen Milchsäurebakterien), Enzyme, Masthilfsmittel, Farbstoffe sowie Harnstoff und Nicht-Protein-Stickstoffverbindungen als Eiweißersatz sind untersagt.
- Die vorbeugende Verabreichung von Antibiotika ist untersagt. Vorgeschriebene seuchenhygienische Maßnahmen bzw. tierärztliche Behandlungen in Notfällen sind gestattet. Das Verbot vorbeugender Anwendung von Fütterungsarzneimitteln betrifft folgende Stoffgruppen:
 1. Antibiotika (inkl. Sulfonamide)
 2. Hormone
 3. Beruhigungsmittel
 4. Kreislauf- und Antistressmittel
 5. Kokzidiostatika
- Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum und Substanzen mit langer Wartefrist (z. B. Ivermectin) sollten nicht verwendet werden.
Insbesondere ist der Einsatz folgender Arzneimittel untersagt:
 1. Chloramphenicol (Breitbandantibiotikum)
 2. Chlorierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Ektoparasitika)
 3. Bovines Somatotropin
 4. Sedativa und Beta-Blocker als Beruhigungsmittel bzw. „Anti-Stressmittel“ vor Transporten von Schlachttieren

4 ARZNEIMITTELEINSATZ IN DER TEICHWIRTSCHAFT

Unter Teichwirtschaft versteht man alle Formen der Vermehrung und Haltung von Süßwasserfischen unter kontrollierten Bedingungen (BOHL, 1999).

Belastungen von Gewässern durch Aquakulturanlagen sind durch Futtermittelreste, Ausscheidungen der Fische, Teichdesinfektionsmittel und durch Rückstände von Fischtherapeutika bedingt.

In Österreich werden die Abwasseremissionen aus Aquakulturanlagen in der Verordnung über die Begrenzung von Abwasseremissionen aus Anlagen zur Erzeugung von Fischprodukten (Fischproduktionsanlagen), BGBl. Nr. 1075/1994, geregelt.

MONFORTS et al. (1999) schätzen die PIEC (Predicted Initial Environmental Concentration) von Fischtherapeutika in Vorflutern, die mit Emissionen aus Aquakulturanlagen belastet sind, auf bis 1 mg/l (bezogen auf einen Zeitraum von 25 Tagen nach der Applikation). Beispielsweise wurden folgende PIEC für Oberflächengewässer, unter der Annahme einer gelegentlichen Behandlung (≤ 4 mal pro Jahr), errechnet: Flumequine 0,147 mg/l; Malachitgrün 0,004 mg/l; Mebendazol 0,067 mg/l; Oxytetracyclin 1,005 mg/l.

4.1 Situation in Österreich

Der Fischbestand der heimischen Teichwirtschaft setzt sich hauptsächlich aus Forellen und Karpfen zusammen. Führend in der Karpfenproduktion sind die Bundesländer Niederösterreich (Waldviertel) und Steiermark. Forellen und andere Salmoniden wie Saiblinge werden vorwiegend in Oberösterreich, Vorarlberg, Kärnten und der Steiermark produziert (BMLF, 1996; BUTZ, 1999a).

Tab. 43: Inlandsproduktion Österreichs an Warm- und Kaltwasserfischen in Tonnen.

Jahr	Warmwasserfische (z.B. Karpfen)	Kaltwasserfische (z.B. Forellen)
1990	1.245	3.011
1995	1.035	3.019
1997	1.183	3.090
1998	1.168	2.778

Quelle: BUTZ 1999b (IGF-Daten)

Gemäß BUTZ (1996) betrug der österreichische Bedarf an Süßwasserfischen im Jahr 1994 (inkl. Frisch-, Halbfertig- und Fertigwaren) 8.097 t. Der österreichische Pro-Kopf-Verbrauch an Fisch insgesamt liegt bei etwa 6 kg/Jahr, der von Süßwasserfischen bei 1 kg/Jahr.

Man unterscheidet bei der Produktion von Nutzfischen zwischen *Durchflußanlagen* für die Salmonidenproduktion und *Teichanlagen* für die Karpfenproduktion.

Hauptsächlich im Ausland, vereinzelt auch in Österreich, kommen sogenannte *Kreislaufanlagen*, die durch einen hohen Energieaufwand gekennzeichnet sind, zum Einsatz. In diesen Anlagen wird das verwendete Wasser, nach Reinigung und Aufbereitung, fast zur Gänze wieder in die Fischbehälter zurückgeleitet. Für Kreislaufanlagen geeignete Fischarten sind Aal, Wels, Karpfen und Tilapien (afrikanische Buntbarsche) (WEDEKIND, 1998).

1998 waren in Österreich, bis auf zwei Impfstoffe für Forellen, keine für Fischkrankheiten indizierten Arzneimittelspezialitäten zugelassen. Es werden daher vom behandelnden Tierarzt die für andere Tierarten und Indikationen zugelassenen Therapeutika zum Zweck der Behandlung von Fischkrankheiten umgewidmet.

Der legale Behandlungsspielraum ist daher sehr eingengt und kann Teichwirte aufgrund fehlender Alternativen in gesetzliche Konflikte bringen. Dadurch könnte dem unkontrollierten Einsatz von Medikamenten in der Teichwirtschaft Vorschub geleistet werden (LICEK, 1998).

Dieser Therapienotstand betrifft nicht nur die österreichische Teichwirtschaft, sondern ist auch in Deutschland ein gravierendes Problem. SCHLOTFELDT (1998) fordert für eine geregelte Therapie von Nutzfischen in Deutschland die in folgender Tabelle angeführten Wirkstoffe.

Tab. 44: Benötigte Wirkstoffe für die Therapie von Nutzfischen.

ANTIBIOTIKA
Trimethoprim/Sulfonamid
Flumequin
Florphenicol
Oxolinsäure
Amoxicillin
Enrofloxacin (Baytril®)
Neomycin-Sulfat
Erythromycin
ANTIPARASITIKA
Dimetridazol (Erstpriorität)
Metronidazol
Masoten® oder Neguvon®
Niclosamid
Flubenol
Chloramin-T
Quarternäre Ammoniumverbindungen
Trypaflavin
Malachitgrün-Oxalat
NARKOTIKA
2-Phenoxyethanol (Ethylenglykolmonophenyläther)
Chlorbutanol

Quelle: SCHLOTFELDT (1998)

Die Bandbreite der in Österreich benötigten/eingesetzten Wirkstoffe ergibt sich aus der in der Verordnung des Rates Nr. 2377/90/EWG zur „Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs“ erlaubten Antiinfektiva, Antiparasitika und Narkosemittel.

Wirkstoffe gegen Infektionen: Amoxicillin, Enrofloxacin, Erythromycin (bis zum 1.06.2000 erlaubt), Florfenicol (bis zum 1.07.2001 erlaubt), Flumequin (bis zum 1.01.2000 erlaubt), Oxolinsäure, Oxytetracyclin, Trimethoprim, Sulfonamide

Antiparasitika: Benzalkoniumchlorid, Formaldehyd, Jod und anorganische Jodverbindungen, Kochsalz, Malachitgrün-Oxalat, Metrifonat, Niclosamid, Trypaflavin

Narkosemittel: Benzocain, Chlorbutanol, Tricaine

Quelle: LICEK, 2000

4.2 Fischkrankheiten

AMLACHER (1992) schreibt im Standardwerk „Taschenbuch der Fischkrankheiten“ zur Therapie von Fischkrankheiten: *„Die Heilung einiger Fischkrankheiten ist zwar möglich, doch spielt die Therapie im allgemeinen, vor allem in einer ökologisch fundierten Nutzfischzucht, keine so wichtige Rolle wie Prophylaxe und Hygiene.“*

Der prophylaktische Gesundheitsschutz von Nutzfischen durch den Einsatz von Fischvakzinen (Lebendimpfstoffen) ist sicher eines der effektivsten Mitteln, den Verbrauch von Fischerzneimitteln zu reduzieren. Gemäß SCHLOTFELDT (1998) stehen kommerziell erhältliche und effektive Vakzinen zum Schutz gegen die wichtigsten Bakteriosen sowie gegen eine Virose (IPN) zur Verfügung. In Österreich (AUSTRIA CODEX, 1999) sind zwei Impfstoffe für Forellen amtlich zugelassen, nämlich, „*Aquavac-Furovac – Tauchbad für Fische*“ und „*Aquavac ERM – Tauchbad für Fische*“. Diese Vakzinen dienen zur aktiven Immunisierung von Salmoniden gegen Furunkulose und gegen die Rotmaulseuche.

Ein Überblick über die wichtigsten in der Teichwirtschaft auftretenden Fischkrankheiten ist aus Tab. 45 ersichtlich

Tab. 45: Wichtige Fischkrankheiten.

NAME	SYMPTOME	ERREGER
Saprolegnia	Grauweiße Verpilzung der Fischhaut, Pilzkrankung	Saprolegnia sp.
Kiemennekrose, Kiemenfäule	Pilzkrankung, Verschleimung und Verpilzung der Kiemen, Luftschnappen	Branchiomyces sp.
Drehkrankheit der Forellen (Myxosomatosis)	Drehbewegungen, Schwarzfärbung der Schwanzregion	Protozoen
Grieskörnchen-Krankheit (Ichthyo)	Abmagerung, weiße griesartige Pünktchen am Fischkörper und den Kiemen	Protozoen
Befall mit monogenen Trematoden	Starke Verschleimung von Haut und Kiemen, Zerstörung des Haut- und Kiemenepithels, Kiemenschwellung	Trematoden (Saugwürmer)
Myxobakteriosen (Sattelkrankheit, Kaltwasserkrankheit, Kiemen-schwellung)	Hauttrübung, helle Pünktchen, Hautablösungen, Abspreizen der Kiemendeckel, Entzündungen der Flossen insbesondere der Schwanzflosse von Jungfischen	Flexibacter columnaris, Flavobacterium psychrophila
Rainbow Trout Fry Syndrom (RTFS)	Taumelnde Schwimmbewegung, Dunkelfärbung, Glotzaugen	Flavobacterium psychrophila
Furunkulose	Salmonidenerkrankung, Dunkelfärbung, abszeßartige Geschwüre mit Muskelzer-setzungen, Hautblutungen	Aeromonas salmonicida subsp.

Tab. 45 (Fortsetzung): Wichtige Fischkrankheiten.

NAME	SYMPTOME	ERREGER
Erythrodermatitis (Geschwürkrankheit, Fleckenseuche)	Karpfenkrankheit, aufgeblähter Leib, Geschwüre, Hautblutungen	Aeromonas hydrophila, A. sobria, Pseudomonas ssp.
BKD (bakterielle Nierenkrankheit)	Glotzaugen, aufgeblähter Leib, Geschwüre	Renibacterium salmoninarum
ERM (Enteric Redmouth disease; Rotmaulkrankheit)	Trägheit, Dunkelfärbung, Rötung im Maul, Blutungen im Enddarmbereich	Yersinia ruckeri
IHN (Infektiöse Hämatopoetische Nekrose)	Salmonidenerkrankung, Dunkelfärbung, Lethargie, Abdominalschwellung, Glotzaugen, Kiemenblässe	IHN-Virus
VHS (Virale Hämmorrhagische Sepsis)	Salmonidenerkrankung, Glotzaugen, Hautverfärbungen, Lethargie, Freßunlust	VHS-Virus
IPN (Infektiöse Pankreasnekrose)	Salmonidenerkrankung, Dunkelfärbung, Glotzaugen, Hautblutungen, Aufblähung	IPN-Virus
SVC (Frühjahrsvirämie der Karpfen)	Glotzaugen, Ödemisierung der inneren Organe	SVC-Virus
VSBE (Virale Schwimmblasenentzündung)	Kopfstehen der Fische insbesondere Karpfen, Seitenlage, Aufblähung	VSBE-Viren

Quellen: nach AMLACHER (1992); LICEK (2000); TÖGEL, (1993)

4.3 Arzneimittelapplikationsarten bei Fischen

Bei parasitären und mykotischen Erkrankungen wird häufig eine externe Applikation in Form von Tauchbädern bzw. Fließ- oder Durchströmungsbehandlungen gewählt. Die verschiedenen Arten der Bäder sind in Tab. 46 zusammengefaßt.

Tab. 46: Arzneimittelapplikation bei Fischen durch Bäder.

Tauchbad (Dipping)	Sekunden bis max. 5 Minuten in konzentrierter Lösung
Kurzzeitbad	Minuten bis Stunden
Langzeitbad (Dauerbad)	> 12 Stunden
Fließ- oder Durchströmungsbehandlung	Es wird eine konstante Arzneimittelmenge kontinuierlich dem Einlaufwasser zugegeben
Flush-Methode	Einmalige Zugabe eines hochdosierten Arzneimittels in das Zulaufwasser

Quelle: TÖGEL, 1993

Die *orale Applikation* erfolgt durch fertige Fütterungsarzneimittel bzw. es werden die medikamentierten Futtermittel für den jeweiligen Einsatzzweck speziell hergestellt. Fütterungsarzneimittel sind zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen und Endoparasiten indiziert.

Parenterale und *lokale Applikationsformen* sind in der Teichwirtschaft selten und nur für besonders wertvolle Einzelfische gebräuchlich (TÖGEL, 1993).

4.4 Desinfektionsmittel und Antiparasitika als externe Fischtherapeutika

Desinfektionsmittel sind in der Teichwirtschaft sowohl zur *Prophylaxe* als auch zur *Therapie* von Nutzfischen unerlässlich. Sie werden meistens in Form von Tauchbädern oder zur Teichdesinfektion verwendet. Nachfolgend ein Überblick über die wichtigsten Substanzen (AMLACHER, 1992; TÖGEL, 1993):

Branntkalk (Calciumoxid; Ätzkalk), **Kalk** (Calciumcarbonat; natürlicher Kalkstein): Kalk wird zur Bekämpfung der Kiemenfäule, von Ektoparasiten und zur Teichbodendesinfektion eingesetzt.

Chloramin: Die desinfizierende Wirkung von Chloramin (Tosylchloramidnatrium) beruht auf der Bildung von Hypochlorit und Chlor. Das Desinfektionsmittel wird zur Bekämpfung von bakteriellen Fischerkrankungen (z. B. bakterielle Kiemenschwellung) eingesetzt.

Chlorkalk: Chlorkalk ist eine Mischung aus Calciumhypochlorit, Calciumhydroxid und Calciumchlorid. Das Desinfektionsmittel wird bei Kiemenerkrankungen und gegen Protozoen (*Chilodonella*) eingesetzt. Es besteht jedoch die Gefahr der Bildung von wassergefährdenden Stoffen wie Chloroform.

Formalin (38 bis 40 % Lösung des Formaldehyds mit 15 % Methanolzusatz): Formaldehyd ist zur Bekämpfung von Hautmykosen und Ektoparasiten geeignet und wird auch als Prophylaktikum gegen Mykosen bei Fischeiern eingesetzt.

Jodophoren: Haupteinsatzgebiet von Aktivjod ist die Fischeierdesinfektion.

Kaliumpermanganat (KMnO₄): Dieses Desinfektionsmittel hat ein breites Wirkungsspektrum gegen Verpilzung, bakterielle Erkrankungen, Protozoen und Ektoparasiten.

Kupfersulfat: Kupfersulfat als Dauerbad wirkt gegen Ektoparasiten und Mykosen und wird auch als Algizid in der Teichwirtschaft eingesetzt.

Malachitgrün-(oxalat): Chemisch ist Malachitgrün ein Triphenylenfarbstoff, der meist in Oxalatform angewendet wird. Die Substanz wird als Prophylaktikum und Therapeutikum vor allem gegen Mykosen und Ektoparasiten verwendet.

Auch **quartäre Ammoniumverbindungen** (Benzylalkoniumchlorid) kommen gemäß LICEK (2000) zur Desinfektion zum Einsatz.

Neben den Desinfektionsmitteln werden noch spezielle **Antiparasitika** in Tauchbädern eingesetzt. Ein Vertreter davon ist der Wirkstoff **Metrifonat** (Trichlorfon), ein Phosphorsäureester, mit einem breiten Wirkspektrum gegen Hautparasiten. Er wird in einem Konzentrationsbereich von 0,2 bis 5,0 mg/l in Form von Kurzzeit- und Dauerbädern angewendet.

4.5 Fütterungsarzneimittel und Badebehandlung

Zur Prophylaxe von Fischkrankheiten werden sowohl *Desinfektionsmittel* als auch *Fütterungsarzneimittel* eingesetzt. Einen Überblick der prophylaktisch verwendeten Wirkstoffe in Deutschland (Hessen) ist aus Tab. 47 ersichtlich.

Tab. 47: Häufigkeit des prophylaktischen Medikamenteneinsatzes bei Süßwasser-Nutzfischen am Beispiel hessischer Teichwirtschaften.

Medikament	Anwendungsart	Anzahl (n = 36)
Fütterungsarzneimittel		
Furazolidon*	antibakteriell	2
Sulfadimidin + Chlortetracyclin* + Furazolidon*	antibakteriell	1
Sulfadimethoxin + Trimethoprim	antibakteriell	1
Chloramphenicol*	antibakteriell	1
Chlortetracyclin	antibakteriell	1
Chlortetracyclin* + Dibutylzinnoxid*	antibakteriell, anthelmintisch	2
Niclosamid*	anthelmintisch	1
Badbehandlung		
Malachitgrün	antiparasitär/antimykotisch	17
Chloramin	antiparasitär/antimykotisch	3
Formalin	antiparasitär/antimykotisch	2
Kupfersulfat	antiparasitär/antimykotisch	1
Benzalkoniumchlorid	antiparasitär/antimykotisch	1
Natriumchlorid	roborierend	2
Rotmaulseuche-Vakzine	vaccinierend	1

Quellen: TÖGEL, 1993 (Ergebnis einer Umfrage)

Haupteinsatzgebiet der Fütterungsarzneimittel ist die Therapie bakterieller Fischerkrankungen und die Bekämpfung von Endoparasiten (siehe Tab. 48).

4.5.1 Antiparasitika

Niclosamid* wird üblicherweise als Fütterungsarzneimittel verabreicht. SCHLATTERER & BELZ (1993) untersuchten das Antiparasitikum Niclosamid auf seine Auswirkungen auf die aquatische Umwelt. Die LC50 (96 h) für Fische beträgt 0,11 mg/l. Bei der Langzeitexposition von *Daphnia magna* (21 d) wurde ein NOEC-Wert von 20 µg/l ermittelt. Nach Meinung der Autoren ist eine Schädigung auf aquatische Organismen, auch in den nachgeschalteten Oberflächengewässern (Vorfluter), nicht auszuschließen.

Niclosamid wird nur in sehr geringem Ausmaß bioakkumuliert, rasch an Sedimente und Schwebstoffe gebunden und ist wahrscheinlich als „nicht leicht abbaubar“ einzustufen. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung der Sedimentfauna hoch.

Die Elimination des Wirkstoffes bei der Forelle erfolgt sehr schnell (HWZ: 8 bis 10 h), so daß nach Einhaltung entsprechender Wartezeiten nicht mit Rückständen zu rechnen ist. Niclosamid ist gentoxisch und hat wahrscheinlich auch kanzerogene Wirkungen.

Die Autoren bewerten die ökotoxischen Auswirkungen von Niclosamid als kritisch, insbesondere den möglichen Einsatz dieses Wirkstoffes in mit Naturwasser durchströmten Teichen.

Tab. 48: Übersicht über in der deutschen Teichwirtschaft eingesetzte Fütterungsarzneimittel.

WIRKSTOFF	INDIKATIONEN
Acinitrazol	Hexamita bei Forellen
Chloramphenicol*	Furunkulose, SDVS, Aeromonas-Infektion, Bakterielle Flossenfäule
Chlortetracyclin*	Bakteriosen
Dibutylzinnoxid*	Endoparasiten (z. B. Darmtrematoden)
Dimetridazol*	Hexamita
Furazolidon* (Nitrofurane*)	Furunkulose, SDVS, Kokzidosen
Neomycin	Bakteriosen
Niclosamid*	Endoparasiten (z. B. Khawiosis)
Oxytetracyclin	Bakteriosen (z. B. Aeromonas-, Pseudomonas- und Vibrioinfektionen)
Sulfamerazin	Bakteriosen (Furunkulose)
Sulfasol	Bakteriosen
Sulfadimethoxin + Trimethoprim	Bakteriosen (Furunkulose, Erythrodermatitis)

Quelle: AMLACHER (1992); TÖGEL (1993)

Gemäß LICEK (2000) werden in Österreich als Fütterungsarzneimittel Oxytetracyclin, Oxolinolinsäure und Flumequin eingesetzt. Zukünftig auch die Wirkstoffe Amoxicillin und Florfenicol. In der eher selten durchgeführten Badebehandlung werden Flumequin und Enrofloxacin verwendet.

Bemerkung: Die in den Tab. 47 und Tab. 48 mit *-gekennzeichneten Wirkstoffe sind gemäß der Verordnung des Rates Nr. 2377/90/EWG zur „Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs“ nicht mehr für diesen Einsatzzweck erlaubt bzw. verboten.

4.5.2 Antibiotika

Eine Abschätzung des Antibiotikaverbrauchs in der österreichischen Teichwirtschaft ist derzeit nicht möglich. Bei den 1998 und 1999 durchgeführten Rückstandskontrollen durch die

Lebensmittelbehörden waren jedoch keine antimikrobiell wirkenden Substanzen nachweisbar (LICEK, 2000), so daß eher ein punktueller Einsatz dieser Wirkstoffe anzunehmen ist.

In Dänemark (HALLING-SORENSEN et al., 1998) wurden im Jahre 1995 vor allem die Wirkstoffe Trimethoprim und Sulfamethizol (3,4 t), Oxolinsäure und Inoxyll (200 kg) bzw. Oxytetracyclin (82 kg) eingesetzt.

Die möglichen ökologischen Folgen eines Einsatzes von Antibiotika in der Aquakultur können vielseitig sein:

- Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien
- Toxische Wirkungen auf Nichtzielorganismen im Wasser und Sediment
- Persistenz und Akkumulation dieser Wirkstoffe in Sediment und Schwebstoffen
- Beeinträchtigungen des Bioabbaues von organischen Substanzen im Sediment von Oberflächengewässern
- Gentoxische Wirkungen auf Nichtzielorganismen

Prinzipiell ist der Einsatz von Antibiotikawirkstoffen in der Aquakultur, die auch in der Humanmedizin eingesetzt werden, wegen der Gefahr der Entwicklung von Resistenzen in der Umwelt sowie bei Mensch und Tier, strikt abzulehnen.

SIESENOP et al. (1997) untersuchten in den Jahren 1984 bis 1996 in Niedersachsen das Auftreten von multi- bis vollresistenten Bakterienstämmen in der Aquakultur. Insbesondere die *fakultativ-pathogenen* Bakterien (fluoreszierende Pseudomonaden, Cytophagaceen) wiesen einen hohen Anteil von Multi- bis Vollresistenzen auf. Die fakultativ-pathogenen Bakterien können bei ungünstigen Haltungs- und/oder Wasserbedingungen und bei abwehrschwachen Tieren Erkrankungen hervorrufen. Diese Bakteriengruppen werden quasi bei jedem therapeutischen Einsatz von Antibiotika im Fischteich mitbehandelt. Nach Meinung der Autoren werden zu häufig und oft unsachgemäß (ohne Erreger- und Resistenzbestimmung) Antibiotika eingesetzt und so Resistenzen bei fakultativ-pathogenen Keimen erzeugt.

Besser war die Situation bei den *obligat-pathogenen* Keimen (*Yersinia ruckeri*, *Aeromonas salmonicida* ssp. *salmonicida*). Hier konnten keine bzw. nur sehr wenige vollresistente Isolate ermittelt werden. SIESENOP et al. (1997) betonen jedoch, daß eine Übertragung von Resistenzen zwischen Fischbakterien nachgewiesen wurde und daß auf diesem Weg eine Zunahme der Resistenzen auch bei den obligat-pathogenen Keimen möglich ist.

4.6 Biologische Teichwirtschaft

Die Intensivfischzucht kann folgendermaßen charakterisiert werden:

- hohe Bestandsdichten,
- Intensivfütterung (Zufütterung > 50 % des Eigengewichtes), insbesondere in der Forellenzucht,
- verstärkter Einsatz von Fischtherapeutika aufgrund der Produktionsintensivierung,
- erhöhter Energieeinsatz (Teichbelüftung).

Der ERNTE-Verband hat im Jahr 1994 Produktionsrichtlinien für die kontrolliert biologische Karpfenteichwirtschaft, nicht jedoch für die Forellenzucht, beschlossen (ERNTE F. D. LEBEN, 1997).

Im Hinblick auf eine möglichst geringe Belastung von Vorflutern mit Emissionen aus der Fischintensivhaltung sind folgende Punkte der Ernte-Produktionsrichtlinie „Karpfenteichwirtschaft“ (Stand: Juli 1997) besonders erwähnenswert:

- Die Wasser- bzw. Gewässergüte darf sich durch die Nutzung zum Zwecke der Fischereiwirtschaft nicht verschlechtern (genauere Angaben, welche Wassergütekriterien sich nicht verschlechtern dürfen, sind in der Richtlinie nicht angeführt).
- Produktionsteiche sind nach Möglichkeit jährlich zwischen Herbst und Frühjahr trocken-zulegen (bewirkt eine Teichdesinfektion, Mineralisierung der organischen Substanzen und dient der Krankheitsprophylaxe).
- Die Produktion stark beeinträchtigende Wasserpflanzen dürfen nur biologisch oder mechanisch entfernt werden (kein Einsatz von Herbiziden).
- Der Besatz hat sich in seiner Höhe an den örtlichen Gegebenheiten und dem natürlichen Ertragspotential zu orientieren. Hierzu wurden regionale Besatzobergrenzen (z. B.: 2.500 bis 3.000 Karpfen/ha bzw. 4.000 bis 5.000 Schleien/ha, bezogen auf einjährige Fische mit einem Gewicht von 20 bis 50 g) eingeführt.
- Der Einsatz von Hormonen im Laichgeschäft ist nicht erlaubt.
- Beim Besatz sind immer mehrere Fischarten einzubringen, um eine vielseitige Nutzung der Primärproduktion zu gewährleisten (mind. 2 bewirtschaftete Friedfischarten und mind. 1 Raubfischart).
- Die Futtermenge ist von der Höhe des Endertrages (davon max. 50 % aus Zufutter) und dem Futterquotienten abhängig zu machen.
- Für die Selbstbehandlung der Fische durch den Teichwirt ist nur Kalk, Kochsalz und Kaliumpermanganat erlaubt.
- Eine Teichbehandlung mit Branntkalk ist nicht gestattet (Ausnahmen möglich). Keinesfalls ist Chlorkalk anzuwenden.

Die ERNTE-Produktionsrichtlinie verbietet nicht den Einsatz von Medikamenten durch den Tierarzt. Die gesetzlich vorgeschriebenen Wartefristen sind gemäß dieser Richtlinie zu verdoppeln, bevor die Fische in Verkehr gebracht werden.

MÖSSMER (1998) stellt auch die „Bio-Forellenzucht“ zur Diskussion, da Forellen heute in einem großen Ausmaß mit Fertigfutter, hohen Besatzdichten und künstlicher Sauerstoffzufuhr produziert werden und darüber hinaus auch die heimische Herkunft nicht immer gewahrt ist. Forellen benötigen hochwertiges Eiweißfutter, das in der gewünschten Qualität nur als Fischmehlprodukt zur Verfügung steht. Fische an Fische zu verfüttern wird aber seitens der biologischen Landwirtschaft aus folgenden grundsätzlichen Überlegungen abgelehnt:

- Fischmehl stammt fast ausschließlich aus Meeresfischen und dem Krill (marine Kleinkrebse);
- die Produktion von Fisch- und Krillmehl bedingt einen hohen Energie- und Transportaufwand;
- eine nachhaltige Kreislaufwirtschaft ist somit nicht gesichert.

Derzeit existiert ein Entwurf (Stand: 5/1999) für die biologische Erzeugung von Salmoniden und anderen Kaltwasserfischen. In diesem Entwurf wäre die Zulassung von Fischmehl und Öl als Futtermittel jedoch bis auf Widerruf gestattet.

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND EMPFEHLUNGEN

Bei der Bewertung der Problematik einer möglichen Beeinträchtigung der Umwelt durch Arzneimittelrückstände steht außer Frage, daß der Patientennutzen im Vordergrund stehen muß. Der medizinische und gesellschaftliche Wert von Arzneistoffen ist unumstritten. Dennoch sollten verstärkt Lösungen erarbeitet werden, um eventuelle Umweltbeeinträchtigungen durch Arzneimittelrückstände, insbesondere in Gewässern, zu minimieren bzw. zu vermeiden.

In die Umwelt gelangte Arzneistoffe und deren Abbauprodukte können eine hohe biologische Aktivität aufweisen. Zyto-, gen-, reproduktions-, neurotoxische und hormonelle Wirkungen sind denkbar, so daß bereits geringste Konzentrationen nachteilige Wirkungen auf aquatische Lebewesen haben könnten. Beispielhaft sei hier erwähnt, daß 4 ng/l Ethinyl-östradiol (Wirkstoff der Anti-Baby-Pille) noch nachteilige Wirkungen auf Fische (Fettkopfrassen) hat (SCHWEINFURTH & LÄNGE, 1998).

Grundlegender Bestandteil jedes nachhaltigen Umweltschutzkonzeptes ist das *Vorsorgeprinzip*, also die Vermeidung bzw. Minimierung von stoffbezogenen Emissionen. Dieses Konzept sollte auch Leitlinie für notwendige Maßnahmen zur Reduzierung von Umweltbelastungen aus der Human- und Veterinärmedizin sein.

5.1 Prioritätensetzung

In Hinblick auf mögliche Umweltauswirkungen sind die in Tab. 49 angeführten Wirkstoffe als prioritär zu betrachten. Die Prioritätensetzung für Wirkstoffe aus dem humanmedizinischen Bereich erfolgte nach Verbrauchsmengen, Einsatzgebiet, Umwelteigenschaften und aufgrund der aus der Literatur bekannten ökotoxikologischen Daten und Expositionsdaten.

Tab. 49: Humanarzneistoffe mit möglicher Umweltrelevanz.

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

Für Tierarzneistoffe und Futtermittelzusatzstoffe, die in der landwirtschaftlichen Nutztierproduktion eingesetzt werden, ist eine begründete Prioritätensetzung schwieriger, da Angaben über Verbrauchsmengen fehlen. Dennoch wurde im gegenständlichen Bericht versucht, aus dem zugänglichen Datenmaterial, Wirkstoffe aus dem Veterinärbereich mit möglicher Umweltrelevanz einzugrenzen (siehe Tab. 50). Wirkstoffe, die möglicherweise in der Aquakultur eingesetzt werden, sind von dieser Prioritätensetzung nicht erfaßt, da derartige Wirkstoffe in Österreich nicht zugelassen sind.

Tab. 50: Tierarzneistoffe und Futtermittelzusatzstoffe mit möglicher Umweltrelevanz.

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe
Antibiotische Leistungsförderer	Avilamycin, Flavophospholipol, Monensin-Na, Salinomycin-Na
Antibiotika	<i>Aminoglykoside</i> (z. B. Streptomycin), <i>Chinolone</i> (z. B. Enrofloxacin), <i>Makrolide</i> (z. B. Erythromycin, Spiramycin, Tylosin,), <i>Tetracycline</i> (z. B. Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin), <i>Sulfonamide</i> (z. B. Sulfamidin, Sulfamethazin, Sulfamethoxazol), Trimethoprim
Antiparasitika	Albendazol, Doramectin, Fenbendazol, Flubendazol, Lindan, Ivermectin, Mebendazol, Moranteltartrat, Moxidectin, Oxfendazol, Thiabendazol
Futtermittelzusatzstoffe zur Verhütung der Kokzidiose und Histomoniasis	Amprolium, Amproliumethopabat, Diclazuril, Halofuginon, Lasalocid-Na, Maduramicin-Ammonium, Meticlorpindol, Monensin-Na, Narasin, Nifursol, Salinomycin-Na
Antiphlogistika	Tolfenaminsäure, Meloxicam, Vedaprofen

Durch neue Erkenntnisse oder durch die Einbeziehung weiterer Wertungskriterien sind Verschiebungen in der Prioritätensetzung durchaus denkbar.

5.2 Vorgangsweise beim Umweltmonitoring auf Arzneistoffe (Expositionsanalyse)

Die Kenntnis über das Auftreten von Arzneistoffen und deren Metaboliten in den Umweltkompartimenten ist für eine Risikobeurteilung unumgänglich.

Neben der Einschränkung auf die für Österreich besonders relevanten Arzneistoffe (Leitsubstanzen), sollte eine pfadorientierte, stufenweise Strategie der Expositionsanalyse (BLAC-Bericht, 1998) verfolgt werden:

1. Pilotuntersuchung in einer repräsentativen Kläranlage mit ausgewählten Leitsubstanzen im Abwasser (Zu- und Ablauf der Kläranlage) und Klärschlamm.
2. Österreichweite Untersuchung (Abwasser, Klärschlamm) von Kläranlagen mit verschiedenen Einleiterstrukturen auf die ausgewählten Substanzen.
3. Bei positiven Funden im Abwasser der Kläranlagen sind insbesondere abwasserbeeinflusste Vorfluter sowie Grund- und Karstwässer auf diese Substanzen zu untersuchen.
4. Bei positiven Befunden im Klärschlamm sollten Bodenuntersuchungen durchgeführt werden.
5. Ergänzende Untersuchungen: Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe gelangen hauptsächlich über Gülle und Tiermist in die Umwelt, es wäre daher sinnvoll, zuerst die Gülle selbst, Gülle exponierte Böden und ausgewählte Oberflächengewässer zu untersuchen. Exemplarisch sollten auch die von Einleitungen aus Aquakulturen betroffenen Vorfluter auf Rückstände von Fischtherapeutika (Antibiotika, Antiparasitika, Desinfektionsmittel) analysiert werden.

5.3 Risikominderungsmaßnahmen

Die Tragweite von Risikominderungsmaßnahmen wird maßgeblich vom Ergebnis einer *Nutzen-Risiko-Abwägung* bestimmt. Sie sind aufgrund unterschiedlicher *Nutzwertmaßstäbe* für Human-, Veterinärpharmaka und pharmakologisch wirksame Futterzusatzstoffe jeweils getrennt festzulegen (siehe BLAC-Bericht, 1998).

Folgende Maßnahmen könnten zur Reduktion der Umweltbelastungen mit Arzneimittelrückständen beitragen:

- Verbindliche und EU-einheitliche Vorschriften über die Vorlage von Daten über Umweltverhalten, Abbaubarkeit, Persistenz, Bioakkumulation und Ökotoxizität im Rahmen des Zulassungsverfahrens von „neuen“ Arzneimitteln.

Bemerkung: Für die Zulassung von Tierarzneimitteln gibt es bereits eine EU-Leitlinie für eine Umweltgefährdungsabschätzung (EMEA/CVMP-055/96; Note of Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products).

- Prioritätensetzung von „alten“ Arzneimittelwirkstoffen (Altmedikamenten) mit möglicher Umweltrelevanz und Erarbeiten von Daten zur Beurteilung ihrer Umweltverträglichkeit (ähnlich dem Altstoffevaluierungsprogramm bei den Chemikalien und Pestiziden). Das Programm sollte auf EU-Ebene verankert sein.
- Erarbeitung von spezifischen Umwelt-Risikomanagementkonzepten für Arzneiwirkstoffe.
- Erfassung der Eintragungspfade und Expositionsanalyse der betroffenen Umweltkompartimente. Dies gilt insbesondere für mögliche Punktquellen wie Krankenhäuser, pharmazeutische Industriebetriebe, Intensivtierhaltung, Fischzuchten und Parasitenbäder bei Schafen (sheep dipping).
- Da Arzneimittelreste (ausgenommen Zytostatika und wassergefährdende Stoffe) legal über den Hausmüll entsorgt werden dürfen, wären Untersuchungen über das Deponieverhalten von mengenrelevanten Arzneimittelwirkstoffen wünschenswert.
- Eine Minimierung des Arzneimittelwirkeintrages in die Umwelt könnte insbesondere durch folgende Maßnahmen erzielt werden (THROM, 1998):
 1. **Entwicklung neuer Darreichungsformen:** Mit verbessertem „drug targeting“, wie transdermalen therapeutischen Applikationssystemen könnte eine Reduktion der Wirkstoffdosen erreicht werden.
 2. **Entwicklung neuer Arzneimittel:** Mit Arzneimitteln mit neuen effizienteren therapeutischen Ansatzpunkten könnten umweltschädliche Arzneiwirkstoffe ersetzt werden, ebenso durch die Entwicklung von neuen Impfstoffen.
 3. **Entwicklung neuer Therapiekonzepte:** Die Einführung neuer Therapiekonzepte könnte den Einsatz ganzer Wirkstoffgruppen überflüssig machen.
- Verzicht (Zulassungsversagung, Anwendungsbeschränkungen, Verschreibungspflicht usw.) auf den Einsatz von umweltschädlichen Arzneiwirkstoffen, die für den Schutz des Lebens und der Gesundheit von Mensch und Tier entbehrlich bzw. therapeutisch überflüssig sind. Auch eine Bedarfsprüfung bei der Neuzulassung wäre eine wirksame Maßnahme, die Zulassung von medizinisch entbehrlichen Medikamenten hintanzuhalten (⇒ Risikomanagement).
- Optimierung der Verordnungsqualität von Ärzten im Hinblick auf Effizienz und Einsparung des Medikamenteneinsatzes.

- Optimierung der Packungsgrößen.
- Eine mögliche und kostengünstige Maßnahme wäre, auf der Verpackung bzw. im Beipackzettel einen Hinweis aufzunehmen, daß nicht verbrauchte Medikamente keinesfalls mit dem Abwasser, z. B. über die Toiletten, entsorgt werden sollten.

Ähnlich dem Chemikaliengesetz wäre folgender Sicherheitsratschlag denkbar: „Arzneimittel und deren Reste nicht in die Toiletten/Kanalisation gelangen lassen.“

6 AUSWAHL VON RECHTSVORSCHRIFTEN

Die angeführten Rechtsvorschriften sind in der jeweils geltenden Fassung zu verstehen.

6.1 Österreich

BGBI. Nr. 185/1983	Arzneimittelgesetz
BGBI. Nr. 870/1993	Abwasseremissionsverordnung für den medizinischen Bereich
BGBI. Nr. 905/1993	Futtermittelgesetz – FMG 1993
BGBI. Nr. 273/1994	Futtermittelverordnung 1994
BGBI. Nr. 1075/1994	Verordnung über die Begrenzung von Abwasseremissionen aus Anlagen zur Erzeugung von Fischprodukten (Fischproduktionsanlagen)
BGBI. Nr. 186/1996	Verordnung über die allgemeine Begrenzung von Abwasseremissionen in Fließgewässer und öffentliche Kanalisationen (AAEV)
BGBI. Nr. 657/1996	Medizinproduktegesetz - MPG
BGBI. II Nr. 227/1997	Verordnung über die Festsetzung von gefährlichen Abfällen und Problemstoffen (Festsetzungsverordnung 1997)
BGBI. II Nr. 349/1997	Verordnung für Land- und Forstwirtschaft über die Begrenzung von Abwasseremissionen aus der Massentierhaltung (AVE Massentierhaltung)
ÖNORM 2100	Abfallkatalog
ÖNORM 2101	Katalog gefährlicher Abfälle
ÖNORM S2104	Abfälle aus dem medizinischen Bereich (Ausgabe: 1999-02-01)

6.2 EU

RL 70/524/EWG	Richtlinie über Zusatzstoffe in der Tierernährung (zuletzt geändert durch RL 95/69/EG, 96/25/EG, 96/66/EG, 96/51/EG sowie 97/72/EG)
RL 81/852/EWG	Richtlinie, die eine mehrphasige Ökotoxizitätsprüfung für Tierarzneimittel vorschreibt (zuletzt geändert durch RL 92/18/EWG sowie RL 93/40/EWG)
RL 87/153/EWG	Richtlinie zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung (neu gefaßt durch RL 94/40 EG; aktuell geändert durch 95/11/EG)
RL 93/39/EWG	Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinien 65/65 EWG, 75/318/EWG und 75/3129/EWG („Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten“)
RL 93/40/EWG	Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 81/851/EWG und 81/852/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel.

RL 94/904/EWG	Verzeichnis gefährlicher Abfälle im Sinne von Artikel 1 Abs. 4 der RL 91/689/EWG
RL 96/22/EG	Richtlinie des Rates über das Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe mit humoraler bzw. thyreostatischer Wirkung und von β -Agonisten in der tierischen Erzeugung und zur Aufhebung der Richtlinien 81/602/EWG, 88/146/EWG und 88/299/EWG
RL 97/6/EG	Richtlinie der Kommission zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung (Anmerkung: Verbot von Avoparcin).
RL 98/19/EG	Richtlinie der Kommission zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung (Anmerkung: Verbot von Ronidazol).
VO 2377/90/EWG	Verordnung des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs.
VO 2788/98/EG	Verordnung der Kommission zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung hinsichtlich der Rücknahme der Zulassung bestimmter Wachstumsförderer (Anmerkung: Verbot von Carbadox, und Olaquinox).
VO 2821/98/EG	Verordnung des Rates zur Änderung – hinsichtlich des Widerrufs der Zulassung bestimmter Antibiotika – der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung (Anmerkung: Verbot von Zink-Bacitracin, Spiramycin, Virginiamycin und Tylosinphosphat).
VO 45/1999	Verordnung des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung hinsichtlich des Widerrufs der Zulassung bestimmter Zusatzstoffe der Gruppe Coccidiostatika und anderer Arzneimittel (Anmerkung: Streichung von Arpinocid, Dinitolmid, Ipronidazol).
VO 508/1999/EG	Verordnung der Kommission zur Änderung der Anhänge I bis IV der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs.
EU Draft GL III/5504/94	Draft Guideline: Ad hoc Working Party on Environmental Risk Assessments for Non GMO-containing Medicinal Products.
EMEA/CVMP-055/96;	Note of Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- AL-AHAMAD & KÜMMERER (1998): Posterabstract - Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika im Closed Bottle Test und Toxizität gegenüber Abwasserbakterien. In: Chronische Belastung der Umwelt mit Antibiotika – Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in tier- und humanpathogenen Keimen. Programmheft mit Abstracts. Universität Konstanz.
- ALLERBERGER, F. & WÜRZNER, H. (1998): Antibiotics in animal husbandry. Abstract. Update in Internal Medicine. June 1998, Vienna.
- AMLACHER, E. (1992): Taschenbuch der Fischkrankheiten. Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart.
- ANONYM (1998): Dysenterie in den Griff bekommen. dlz – „Die landwirtschaftliche Zeitschrift“, 11/98: 124-129.
- AUSTRIA-CODEX FACHINFORMATION 1998/1999 (1999): Österreichische Apotheker-Verlags-gesellschaft., Wien.
- BELFROID, A. C.; VAN DER HORST, A.; VETHAAK, A. D.; SCHÄFER, A. J.; RIJIS, G.; WEGENER, J.; COFINO, W. P. (1999): Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. The Science of the Total Environment 225: 101-108.
- BERTHOLD, G.; SEEL, P.; RÜCKERT, H.; TOUSSAINT, B.; TERNES, T. (1998): Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer. In: Arzneimittel in Gewässern (Fachtagung im Landesmuseum Wiesbaden, 4. Juni 1998). Hessische Landesanstalt für Umwelt, Wiesbaden.
- BLAC (Bund/Länderausschuß für Chemikaliensicherheit) (1998): Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. Umweltbehörde Hamburg, Amt für Umweltschutz.
- BMLF (Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft) (1996): 37. Grüner Bericht 1995, Wien.
- BMLF (Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft) (1997): 38. Grüner Bericht 1996, Wien.
- BOHL, M. (1999): Zucht und Produktion von Süßwasserfischen. VerlagsUnion Agrar.
- BÖHM, R. (1996): Auswirkungen von Rückständen von Antiinfektiva in tierischen Ausscheidungen auf die Güllebehandlung und den Boden. Dtsch. tierärztl. Wschr. 103, Heft 7: 264-268.
- BUSER, H. R.; MÜLLER, M. D. (1997): Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various swiss lakes and in the north sea. Environmental Science & Technology, Vol. 32, No. 1: 188-192.
- BUTZ, I. (1996): Fisch: Handelsbilanz und Konsum in Österreich 1994. Der Förderungsdienst, 44. Jahrgang – Heft 7: 217-220, Wien.
- BUTZ, I. (1999a): Aquakultur in Österreich, Stand 1997. Österreichs Fischerei 7/1999: 162-169.
- BUTZ, I. (1999b): Futtermittelverbrauch und Aquakulturproduktion in Österreich, Stand 1998. Österreichs Fischerei 10/1999: 237-240.
- CHRIST, W. (1998): Entwicklungen und Trends auf dem Gebiet der Antibiotika – Gibt es neue Wirkprinzipien? Bundesgesundheitsbl. 3/98, Berlin.
- CLEMENT, W.; JURICEK, M.; KOLB, W.; MIKULITS, R.; OETTL, M. (1995): Arzneimittelpreise und Struktur der österreichischen Pharmawirtschaft im internationalen Vergleich. IWI-Studien, Band 23, Wien.
- DREIER, P. (1998): Gefährliche Abfälle und Altöle in Österreich. Materialien zum Bundes-Abfallwirtschaftsplan. Monographien Band 102. Umweltbundesamt, Wien/Klagenfurt.
- ENVIRONMENT AGENCY (1997): The identification and assessment of oestrogenic substances in sewage treatment works effluents. The Stationary Office, London.

- ERNTE FÜR DAS LEBEN (1997): Produktionsrichtlinien für den organisch-biologischen Landbau in Österreich. Linz.
- FLÖSER, V. (1998): Ausgewählte Aspekte zu Krankenhausabwasser – Expertengespräch in München. Korrespondenz Abwasser, 45/12: 2225-2230.
- FREITAG, M. (1999): Leistungsförderer: Chancen, Risiken und Alternativen. top agrar (Sonderteil), 1/99: 6-9.
- GANSINGER, D. (1999): persönliche Mitteilung; Gemeinschaftspraxis für Geflügel in Ried, Oberösterreich.
- GEISLER, E. (1999): persönliche Mitteilung; Pharmig, Wien.
- GREIF, G. (1998): Einsatz hormonaler Wirkstoffe in „Lebensmittel-Tieren“ aus der Sicht des Produzenten. Vortrag, 8. Seminar für Toxikologie: Hormonal wirksame Substanzen in Umwelt und Lebensmitteln, April 1998, Graz.
- GRITZER, K. & LEITGEB, R. (1998): Überprüfung der Wirksamkeit antibiotischer und mikrobieller Leistungsförderer in der Rindermast. Die Bodenkultur, 49 (1): 51-59.
- GUEGERICH, F. P. (1990): Metabolism of 17- α -Ethinylestradiol in humans. Life Science, Vol 47: 1981-1988.
- HAISS, A.; HUBNER, P.; ZIPFL, J.; KÜMMERER, K. (1998): Europäische Krankenhäuser als AOX-Emittenten. Vom Wasser, 91: 315-323.
- HALLING-SORENSEN, B.; NORS NIELSEN, S.; LANSKY, P. F.; INGERSLEV, F.; HOLTEN LÜTZHOFT, H. C.; JORGENSEN, S. E. (1998): Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. Chemosphere, Vol. 36, No. 2: 357-393.
- HARTMANN, A.; ALDER, A. C.; KOLLER, T.; WIDMER, R. M. (1998): Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC Genotoxicity in native hospital wastewaters. Environ. Toxicol. Chem., 17/3: 377-382.
- HAUPTVERBAND DER ÖSTERR. SOZIALVERSICHERUNGSTRÄGER (1998): Handbuch der österreichischen Sozialversicherung. Wien.
- HAUPTVERBAND DER ÖSTERR. SOZIALVERSICHERUNGSTRÄGER (1998): Heilmittelverzeichnis. Wien.
- HEBERER, T.; DÜNNBIER, U.; REILICH, Ch.; STAN, H. J. (1997): Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant. Fresenius Envir. Bull. 6: 438-443.
- HEBERER, T. & STAN, H. J. (1998): Arzneimittelrückstände im aquatischen System. Wasser&Boden, 50 Jahrgang., 4/1998.
- HEISTINGER, H. (1996): Aspekte einer ökologisch-tiergerechten Teichwirtschaft. Freiland-Journal, 3-96: 3-4.
- HIRSCH, R.; TERNES, T. A.; HABERER, K. KRATZ, K. L. (1996): Nachweis von Betablockern und Bronchospamolytika in der aquatischen Umwelt. Vom Wasser, 87: 263-274.
- HIRSCH, R.; TERNES, T. A.; HABERER, K.; KRATZ, K. L. (1999): Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. The Science of the Total Environment 225: 109-118.
- IMAS - INTERNATIONAL (1996): Die private Arzneimittel-Entsorgung. – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung. Wien.
- IMS – Institut für medizinische Statistik (1998): Sonderstudie für das Umweltbundesamt: Arzneimittelsubstanzen in Österreich. Wien.
- KALBFUS, W. (1997): Belastung bayrischer Gewässer durch synthetische Östrogene. In: Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser, Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flußbiologie, Bd. 50. Inst. f. Wasserforschung, München.

- KALSCH, W. (1999): Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide. *The Science of the Total Environment* 225: 143-153.
- KONRAD, S. (1998): Auch in der Viehwirtschaft muß der Kunde König sein. *Blick ins Land*, 11/98:19-20.
- KOPF, W. (1997): Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen. In: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser. Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flußbiologie*, Bd. 50. Inst. f. Wasserforschung, München.
- KOSTNER, K. M. (1998): Lipidsenkertherapie mit Statinen. *Österreichische Apotheker-Zeitung*, 52/19: 904-908.
- KROKER, R. & SCHMÄDICKE, I. (1998): Stellt die veterinärmedizinische Anwendung von steroidalen Sexualhormonen und ihren Abkömmlingen ein Risiko für die Umwelt dar? *Bundesgesundheitsblatt* 8/98: 344-345.
- KÜMMERER, K.; HELMERS, E.; HUBNER, P.; MASCART, G.; MILANDRI, M.; REINTHALER, F.; ZWAKENBERG, M. (1999): European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources. *The Science of the Total Environment* 225: 155-165.
- KUSCHINSKY, G. & LÜLLMANN, H. (1978): *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- LICEK, E. (1998): persönliche Mitteilung; Inst. f. Hydrobiologie, Fisch- und Bienenkunde, VetMed, Wien.
- LICEK, E. (2000): persönliche Mitteilung; Inst. f. Hydrobiologie, Fisch- und Bienenkunde, VetMed, Wien.
- LIEBISCH, A. (1996): Parasitenbekämpfung und ihre Auswirkungen auf die Umwelt. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 103, Heft 7: 269-273.
- LÖSCHER, W.; UNGEMACH, F.; KROKER, R. (1997): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey Buchverlag Berlin.
- MACKWITZ, H. & SCHEMITZ, S. (1997): *Abwasserbelastung durch flüssige Abfälle im Krankenhaus Lainz (Studie erstellt für den Krankenanstaltenverbund der Stadt Wien)*. Wien.
- METZLER, M. (1998): Natürlich vorkommende und synthetische östrogene Substanzen in Lebensmitteln: hormonelle und gentoxische Wirkungen. In: *Österr. Ges. f. Tox. (Hrsg.): 8. Seminar für Toxikologie – Referate und Poster*. April 1998, Graz.
- MINISTER, M. (1997): *Leistungsförderer in Futtermitteln. Studie im Auftrag des Bundes für Umwelt und Naturschutz Deutschland in Zusammenarbeit mit Neuland*. Baden-Württemberg, Deutschland.
- MÖHLE, E.; HORVATH, S.; MERZ, W.; METZGER, J. W. (1999): Bestimmung von schwer abbaubaren organischen Verbindungen im Abwasser – Identifizierung von Arzneimittelrückständen. *Vom Wasser*, 92: 207-223.
- MONFORTS, M.; KALF, D.; VAN VLAARDINGEN, P.; LINDERS, J. (1999): The exposure assessment for veterinary medicinal products. *The Science of the Total Environment* 225: 119-133.
- MÖSSMER, M. (1998): Wo ist die Bioforelle ? Ernte – *Zeitschrift für Ökologie und Landwirtschaft*. 2/98: 14-15.
- MUTSCHLER, E. & SCHÄFER-KORTING, M. (1997): *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart.
- ÖSTAT - ÖSTERREICHISCHES STATISTISCHES ZENTRALAMT (1998a): *Ergebnisse der landwirtschaftlichen Statistik, 1997*
- ÖSTAT - ÖSTERREICHISCHES STATISTISCHES ZENTRALAMT (1998b): *Krankenanstaltenstatistik*. Wien.
- ÖSTERREICHISCHE APOTHEKERKAMMER (1999): *Die österreichische Apotheke in Zahlen*. Wien.

- PIETSCH, J.; RICORDEL, D.; IMHOF, L.; SCHMIDT, W.; WERNER, P.; CROUE J. P.; BRAUCH, H. J. (1999): Trace analysis of veterinary chemotherapeutic residues in water by high-performance liquid chromatography. *Vom Wasser*, 92: 51-59.
- PRÖSCH, J.; PUCHERT, W. (1998): Coffein: Vorkommen in Fließgewässern Mecklenburg-Vorpommerns. *Vom Wasser*, 91: 207-214.
- PURDOM, C. E.; HARDIMAN, P. A.; BYE, V. J.; ENO, N.C.; TYLER, C. R.; SUMPTER, J. P. (1994): Estrogenic effects of Effluents from sewage treatment works. *Chem. Ecology*, Vol. 8: 275-285.
- RASSOW, D. & SCHAPER, H. (1996): Zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in der Region Weser-Ems. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 103, Heft 7: 244-249.
- RÖMBKE, J.; KNACKER, T.; STAHLSCHMIDT-ALLNER, P. (1996): Umweltprobleme durch Arzneimittel – Literaturstudie. Umweltbundesamt, Texte 60/96. Berlin.
- RUPALLA, R. (1998): Tiergesundheitsmittel – unterschätzte Branche. *DLG-Mitteilungen*, 10/1998: 58-59.
- SACHER, F.; LOCHOW, E.; BETHMANN, D.; BRAUCH, H. J. (1998): Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern. *Vom Wasser*, 90: 233-243.
- SACHER, F.; FLEIG, M.; BRAUCH, H. J. (1998): Vorkommen von pharmazeutischen Wirkstoffen in der Schussen. In: *Chronische Belastung der Umwelt mit Antibiotika – Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in tier- und humanpathogenen Keimen*. Programmheft mit Abstracts. Universität Konstanz.
- SAMUELSEN, O. B.; LUNESTAD, B. T.; ERVIK, A.; FJELDE, S. (1994): Stability of antibacterial agents in an artificial marine aquaculture sediment studied under laboratory conditions. *Aquaculture* 126: 283-290.
- SATTELBERGER, R.; HALBWIRTH, H.; GRATH, J. (1996): Arbeitsgrundlage für die Erhebung der Wassergüte gemäß Hydrographiegesetz: Gewässerrelevanz von Pestizidwirkstoffen. UBA-BE-073, Umweltbundesamt, Wien.
- SCHAPER & LIEBISCH (1991): Einfluß eines systemisch wirkenden Antiparasitikums (Ivermectin) auf die Dungfauna und den Dungabbau der Rinder bei Weidehaltung. *Tierärztl. Umschau* 46: 12-18.
- SCHECKER, J.; AL-AHMAD, A.; BAUER, M.; ZELLMANN, H.; KÜMMERER, H. (1998): Elimination des Zytostatikums Ifosfamid während der simulierten Zersetzung von Hausmüll im Labormaßstab. *Z. Umweltchem. Ökotox.*, 10 (6): 339-344.
- SCHLATTERER, B. (1995): Tagungsbericht: Bakterielle Resistenzen – Stand und Entwicklungen bei Isolaten aus Mensch und Tier. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 102, Heft 6: 251-256.
- SCHLATTERER, B. & BELZ, S. (1993): Verbrauchersicherheit und Umweltgefährlichkeit von Tierarzneimitteln am Beispiel von Niclosamid in der Aquakultur. *Tierärztl. Umschau* 48: 371-379.
- SCHLOTTFELDT, H. J. (1998): Therapienotstand bei Fischen in der Bundesrepublik Deutschland. *Fischer & Teichwirt*, 2/1998: 42-47
- SCHRAMM, E. (1998): Arzneimittelrückstände in den Gewässern – Handlungs- und Forschungsanforderungen aus sozial-ökologischer Sicht. In: *Arzneimittel in Gewässern*. Fachtagung, Juni 1998. Schriftenreihe der Hessischen Landesanstalt für Umwelt. Wiesbaden.
- SCHRÖDER, H.; OSTERHORN, S.; FLÖSER, V. (1999): AOX im Krankenhausabwasser. Eine Studie zu Herkunft, Menge und Substitution. *gwf Wasser/Abwasser*, 140 (1999) Nr. 1: 20-26.
- SCHWEINFURTH, H.; LÄNGE, R.; MIKLAUTZ, H.; SCHAUER, G. (1997): Umweltverhalten und aquatische Toxizität von Ethinylöstradiol. In: *Bayrisches Landesamt für Wasserwirtschaft (Hrsg.): Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Oldenbourg Verlag, München.
- SCHWEINFURTH, H.; LÄNGE, R. (1998): Umweltverhalten und aquatische Toxizität von Ethinylöstradiol. In: *Österreichische Ges. f. Tox. (Hrsg.): 8. Seminar für Toxikologie – Referate und Poster*: 48-54.

- SIESENOP, U.; KLEINGELD, D. W.; SCHLOTFELD, H. J.; BÖHM, K. H. (1997): Problematik der Antibiotikaresistenzen bei Fischbakterien (Abstract). Inst. f. Mikrobiologie und Tierseuchen; Tierärztliche Hochschule Hannover.
- SPREHE, M.; GEISSEN, S. U.; VOGELPOHL, A. (1999): Behandlung von AOX-haltigem Abwasser aus dem Krankenhausbereich. *Korrespondenz Abwasser* 1999 (46), Nr. 4: 548-558.
- STAHLSCHMIDT-ALLNER, P.; ALLNER, B.; RÖMBKE, J.; KNACKER, T. (1996): Endokrinwirksame Substanzen in der aquatischen Umwelt. In: Umweltbundesamt - Wien, Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung, Tagungsberichte, Bd. 19, Wien.
- STAHLSCHMIDT-ALLNER, P. (1998): Unerwünschte endokrine Wirkungen in der aquatischen Umwelt In: Österreichische Ges. für Toxikologie, 8. Seminar für Toxikologie, Referate und Poster, Graz.
- STAN, H. J.; HEBERER, T.; LINKERHÄNGER, 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.
- STEGER-HARTMANN, T.; LÄNGE, R.; SCHWEINFURTH, H. (1998): Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. *Vom Wasser*, 91: 185-194.
- STUMPF, M.; TERNES, T.; HABERER, K.; BAUMANN, W. (1996): Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser*, 87: 251-261.
- STUMPF, M.; TERNES, T.; HABERER, K.; BAUMANN, W. (1998): Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten der aquatischen Umwelt. *Vom Wasser*, 91: 291-303.
- STEGER-HARTMANN, T. (1995): Analytik und Ökotoxikologie klinikspezifischer Abwasserinhaltsstoffe mit Schwerpunkt auf die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid. Dissertation. Uni. Freiburg.
- STEGER-HARTMANN, T. (1997): Biological Degradation of Cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Ecotox. & Environ. Safety*, 36: 174-179.
- STUMPF, M.; TERNES, T.; WILKEN, R.; RODRIGUES, S.; BAUMANN, W. (1999): Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of the Total Environment* 225: 135-141.
- STRONG, L. (1992): Avermectins: a review of their impact on insects of cattle dung. *Bulletin of Entomological Research* 82: 265-274.
- TERNES, T. (1998): Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* Vol. 32, No. 11: 3245-3260.
- TERNES, T.; STUMPF M.; SCHUPPERT, B.; HABERER, K. (1998): Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. *Vom Wasser*, 90: 295-309.
- THROM, S. (1998): Gemeinsame Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. und des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. In: Arzneimittel in Gewässern. Fachtagung, Juni 1998. Schriftenreihe der Hessischen Landesanstalt für Umwelt. Wiesbaden.
- TÖGEL, J. (1993): Arzneimittel für Süßwasser-Nutzfische. Eine Analyse aus rechtlicher und pharmakologischer Sicht. Inaugural-Dissertation der Justus-Liebig-Universität Gießen.
- TROLLDENIER, H. (1998): Antibiotika in der Tierhaltung. *Bundesgesundheitsblatt*, 6/98: 257-259. Deutschland.
- TSCHÄPE, H. (1996): Die Verbreitung antibiotikaresistenter Keime in der Umwelt mit besonderer Beachtung der Salmonellen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 103, Heft 7: 273-277.
- UNGEMACH, F. R. (1998): Hormonale Wirkstoffe in der Tierernährung – Rückstände in Lebensmitteln tierischer Herkunft. Vortrag, 8. Seminar für Toxikologie („Hormonal wirksame Substanzen in Umwelt und Lebensmitteln“), April 1998. Graz.

- UMWELTBUNDESAMT-BERLIN (1995): Fachgespräch - Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. Berlin, 9. - 10. März 1995, Texte 65/95.
- UMWELTBUNDESAMT-BERLIN (1996): Umweltprobleme durch Arzneimittel-Literaturstudie, Texte 60/96. Berlin.
- UMWELTBUNDESAMT-WIEN (1996): Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung. Tagungsberichte, Bd. 19, Wien.
- VON DER EMDE, J. (1997): Umweltbelastung durch den Einsatz chemischer Substanzen in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung. Forschungsgemeinschaft für Tierhaltung, Ökologie und Hygiene. Wien.
- WALL & STRONG (1987): Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin. Nature, Vol. 327: 418-421.
- WALLNÖFER, E. (1999): persönliche Mitteilung; Amt der Tiroler Landesregierung, Veterinärdirektion. Innsbruck.
- WEDEKIND, H. (1998): Mit Fischzucht Geld verdienen. dlz 12/98: 92-96
- WÜRZNER, H. (1999) persönliche Mitteilung. Bundesamt u. Forschungszentrum f. Landwirtschaft. Wien.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BCF	B ioconcentration F actor
EC 50	E ffective C oncentration 50 (Konzentration, bei der 50 % der Versuchsorganismen den geprüften Effekt zeigen)
LC 50	L ethal C oncentration 50 (Konzentration, bei der 50 % der Versuchsorganismen sterben)
LOEC	L owest O bserved E ffect C oncentration
NOEC	N o O bserved E ffect C oncentration (höchste Testkonzentration ohne beobachtete Wirkung)
PEC	P redicted E nvironmental C oncentration
PNEC	P redicted N o E ffect C oncentration (Konzentration, bei der keine Wirkung in der Umwelt zu erwarten ist)
PIEC	P redicted I nitial E nvironmental C oncentration

9 ANHANG 1

Tab.1: Name, CAS-Nr., Strukturformel, Anwendungsgebiet wichtiger Lipidsenker (Lipidsenker-Metaboliten) und Antiphlogistika (Quelle: TERNES, 1998).

3258

Thomas A. Ternes

APPENDIX

Name, CAS-registration Number, Chemical Structures And Medicinal Classes Of The Analyzed Drugs

A1: Antiphlogistics, lipid regulating agents and corresponding metabolites

name	CAS-number	chemical structure	application
bezafibrate	41859-67-0		lipid regulating agent
clofibrac acid	882-09-7		metabolite of lipid regulating agents
fenofibrac acid	42017-89-0		metabolite of fenofibrate
gemfibrozil	25812-30-0		lipid regulating agent
diclofenac	15307-86-5		antiphlogistic
ibuprofen	15687-27-1		antiphlogistic
ketoprofen	22071-15-4		antiphlogistic
fenoprofen	53746-45-5		antiphlogistic
clofibrate	637-07-0		lipid regulating agent
fenofibrate	49562-28-9		lipid regulating agent
etofibrate	31637-97-5		lipid regulating agent
indometacine	53-86-1		antiphlogistic
naproxen	22204-53-1		antiphlogistic
meclofenamic acid	644-62-2		antiphlogistic
tolfenamic acid	13710-19-5		antiphlogistic

10 ANHANG 2

Tab. 2: Name, CAS-Nr., Strukturformel, Anwendungsgebiet wichtiger β -Blocker und β_2 -Sympathomimetika (Quelle: TERNES, 1998).

Occurrence of drugs in sewage

3259

A2: Betablockers and β_2 -sympathomimetics

name	CAS-number	chemical structure	application
metoprolol	37350-58-6		betablocker
propranolol	525-66-6		betablocker
bisoprolol	66722-44-9		betablocker
betaxolol	63659-18-7		betablocker
nadolol	42200-33-9		betablocker
carazolol	57775-29-8		betablocker
timolol	26839-75-8		betablocker
fenoterol	13392-18-2		β_2 -sympathomimetic
salbutamol	18559-94-9		β_2 -sympathomimetic
terbutalin	23031-32-5		β_2 -sympathomimetic
clenbuterol	37148-27-9		β_2 -sympathomimetic

—continued overleaf


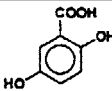
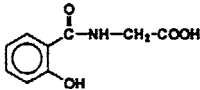
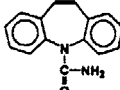
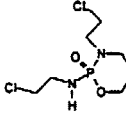
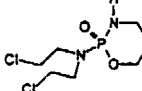
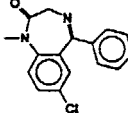
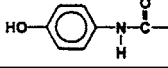
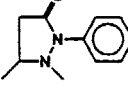
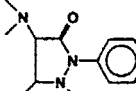
11 ANHANG 3

Tab. 3: Name, CAS-Nr., Strukturformel, Anwendungsgebiet von Carbamazepin, Zytostatika, Diazepam und von Arzneistoffmetaboliten (Quelle: TERNES, 1998).

3260

Thomas A. Ternes

A3: Metabolites of acetylsalicylic acid and neutral drugs of different medicinal classes

name	CAS-number	chemical structure	application
salicylic acid	69-72-7		metabolite of acetylsalicylic acid, keratolytic, dermatic, preservative of food
gentisic acid	490-79-9		metabolite of acetylsalicylic acid
o-hydroxy-hippuric acid	487-54-7		metabolite of acetylsalicylic acid
carbamazepine	298-46-4		antiepileptic drug
ifosfamide	3778-73-2		cytostatic agent
cyclophosphamide	6055-19-2		cytostatic agent
diazepam	439-14-5		psychiatric drug
acetaminophen (paracetamol)	103-90-2		antiphlogistic
phenazone (antipyrine)	60-80-0		antiphlogistic
dimethylamino-phenazone (aminopyrine)	58-15-1		antiphlogistic

12 ANHANG 4

Tab. 4: Umweltkonzentrationen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN *et al.*, 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Concentration in the environment	Sphere / conditions	Reference
Human treatment				
Aspirin	Analgesic (Pain killer)	-1 µg/l < 50 - 1510	Sewage effluent Effluent from sedimentation tank	Richardson and Bowron (1985) Stumpf <i>et al.</i> (1996)
Bleomycin	Antinoplastic agent	11-19 ng/l < 5 - 17 ng/l 5-13 ng/l	Sewage treatment plant effluent (radioimmuno assay) River water Potable water	Aherne <i>et al.</i> (1990)
Caffeine	Psychomotor stimulants	-1 µg/l > 1 µg/l 16- 292 µg/l	Sewage effluent Potable water Effluent waste water	Richardson and Bowron (1985) Rogers <i>et al.</i> (1986)
Clofibrate Clofibric acid	Lipid lowering agent	- 40ng/l < 0.5 - 1750 ng/L < 0.5 - 220 ng/l < 5 - 180 ng/L < 50 - 1560	River water River water Berlin River water Europe River water Effluent sedimentation tank	Richardson and Bowron (1985) Heberer (1995) Stumpf <i>et al.</i> (1996)
Cyclophosphamide	Antinoplastic agent (chemotherapy)	146 ng/l (estimated) 1-10 µg/l	Treated hospital effluent from sewage treatment plant	Steger-Hartmann <i>et al.</i> (1996)
Dextropropoxyphene	Analgesic agent	-1 µg/l	River water	Richardson and Bowron (1985)
Diazepam	Anxiolytic agent	< 1 µg/l -10ng/l -10ng/l	Sewage effluent River water Potable water	Waggott (1981)
Dichlorfenac	Analgesic agent	up to 2 µg/l 15 - 304 ng/l 38 - 489 ng/l	Effluent from sedimentation tank River Rhine Different rivers	Stumpf <i>et al.</i> (1996)
Erythromycin	Antibiotic	-1 µg/l	River water	Watts <i>et al.</i> (1983)
Estrogen	Hormone	measurable conc.	Treated sewage water for irrigation	Shore <i>et al.</i> (1992)
Estrogen	Hormone	0.2 to 0.5 nmol/l	Raw sewage water, Tel Aviv, Israel	Shore <i>et al.</i> (1993)
Estrogen/estradiol and estrone	Hormones	10 µmol/day	Daily excrete with urine from pregnant women	Fostis (1987)
Ethinylestradiol	Hormone	< 0.2 ng/L 0.3 - 0.5 ng/L	Surface water Effluent from sedimentation tank	Kalbfus (1995)
		2-1.5 ng/l 1-3 ng/l < 5 ng/l	River water Reservoir Drinking water	Aherne and Briggs (1989)

Tab. 4 (Fortsetzung): Umweltkonzentrationen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN et al., 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Concentration in the environment	Sphere / conditions	Reference
Ibuprofen	Analgesic agent	up to 12 µg/l < 5 - 41 ng/l 17 - 139 ng/l	Effluent sedimentation tank River Rhine Different river water samples	Stumpf et al. (1986)
Ifosfamide	Antinoplastic agent (chemotherapy)	24 ng/l (estimated 1-10 µg/l)	Treated hospital effluent from sewage treatment plant	Steger-Hartmann et al. (1996)
Indometacin	Analgesic agent	< 5 - 26 ng/l 17 - 121 ng/l	River Rhine Different rivers	Stumpf et al. (1996)
Methaqualone	Hypnotics	~1µg/l	Sewage effluent	Richardson and Bowron (1985)
Methotrexate	Antinoplastic agent (chemotherapy)	~1µg/l < 6.25 ng/l < 6.25 ng/l	Sewage effluent River water Potable water	Aherne and English (1985)
Morphinan structure Norethisterone	Narcotic analgesic Hormone	< 1µg/l 8-20 ng/l < 17 ng/l < 10 ng/l < 10 ng/l	River water Effluent from sedimentation tank River water Reservoir Drinking water	Richardson and Bowron (1985) Aherne and Briggs (1989)
Oral contraceptive	Hormone	< 0.2µg/l < 0.1µg/l	River water Sewage effluent	Aherne and English (1985)
Penicilloyl groups	Antibiotic	> 25 ng/l > 10 ng/l	River water Potable water	Richardson and Bowron (1985)
Sulphamethoxazole	Antibiotic	~1µg/l	River water	Watts et al. (1983)
Tetracycline	Antibiotic	~1µg/l	River water	Watts et al. (1983)
Theophylline	Psychomotor stimulant	~1µg/l	River water	Watts et al. (1983)
Testosterone	Hormone	0.8 to 1.1 nmol/l	Raw sewage water, Tel Aviv, Israel	Shore et al. (1993)
Veterinary treatment Ivermectin	Antiparasitic agent	> 50%	Excreted with feces the 3 first days after injection. (dose 0.3 mg/kg of cattle body weight) conc. in urine (see above)	Chiu et al. (1990)
Testosterone and estrogen	Hormones growth promoters	2% 1 µmol / g manure	Chicken manure	Shore et al. (1988)
Oxytetracycline	Antibiotic (feed additive in fish farm)	0.1-1.1 µg / g sediment	Sediment	Bjorklund et al. (1990, 1991) Coyne et al. (1994) Pouliquen et al. (1993) Weston et al. (1994) Kerry et al. (1995b)
		285 µg / g sediment	Sediment	Samuelsen et al. (1992a)

13 ANHANG 5

Tab. 5: Ökotoxische Wirkungen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN et al., 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Test organisms	Toxicity	Sphere / conditions	Reference
Human treatment					
Clofibrate	Lipid lowering agent	Algae <i>Daphnia magna</i>	EC10 = 5.4 mg/l EC50 = 12 mg/l LC10 = 17.7 mg/l LC 50 = 28.2 mg/l NOEC = 0.01 mg/l LC10 = 0.0084 mg/l LC 50 = 0.106 mg/l	Growth inhibition Acute test Reproduction test	Kopf (1995)
Diazepam	Psychopharmaca	<i>Daphnia magna</i>	LC50 = 13.9 mg/l LC50 = 4.3 mg/l		Lilius et al. (1995) Calleja et al. (1993)
Diethylstilbestrol	Hormone	<i>Oedogonium cardiacum</i> (Algae) <i>Daphnia magna</i> <i>Culex pipiens</i> <i>Physa</i> sp <i>Gambusia affinis</i> (Moskito fish) <i>Oedogonium cardiacum</i> (Algae)	LC50 > 10 mg/l LC50 = 4 mg/l LC50 = 4 LC50 > 10 mg/l LC50 > 1 mg/l	Algal toxicity test	Coats et al. (1976)
Diethylstilbestrol acetat	Hormone	<i>Daphnia magna</i> <i>Culex pipiens</i> <i>Physa</i> sp. <i>Gambusia affinis</i> (Moskito fish)	LC50 > 10 mg/l LC50 = 10 mg/l LC50 = > 10 mg/l LC50 > 10 mg/l LC50 > 10 mg/l	algal toxicity test	Coats et al. (1976)
Estrogen	Hormone	Allaia plants	0.02-2nmol/l significantly increased plant growth. 200-2000nmol/l significantly decreased plant growth.	Irrigation water	Shore et al. (1992)
17 α -Ethinylestradiol	Hormone	Algae <i>Daphnia</i> <i>Daphnia</i>	EC10 = 0.054 mg/l EC50 = 0.84 mg/l NOEC = 0.01 mg/l EC10 = 0.0125 mg/l EC50 = 0.105 mg/l EC10 = 3.2 mg/l EC50 = 5.7 mg/l	Reproduction test Acute test	Kopf (1995)
Hospital wastewater containing Mitomycin C and/or Cisplatin	Antinoplastic agent (chemotherapeutic)	Umu C test (bacteria)	Genotoxic activity	Hospital waste water samples	Giuliana et al. (1996)

Tab. 5 (Fortsetzung): Ökotoxische Wirkungen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN *et al.*, 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Test organisms	Toxicity	Sphere / conditions	Reference
Chlortetracycline	Antibiotic	<i>Phaseolus vulgaris</i> (Pinto bean plants)	At conc. up to 160 ppm in solution top dry weight were reduced 71-87% and root dry weight were reduced 66-94%. All plants died at 160 ppm treatment level. At sub. conc. up to 160 ppm stimulation of growth and N uptake was observed in a sand loam soil.	liquid lab. testsolution	Batchelder (1981)
		<i>Raphanus sativus</i> L. (Edible radish) <i>Triticum aestivum</i> L. (wheat) <i>Zea mays</i> L. (corn)			Batchelder (1982)
		<i>Phaseolus vulgaris</i> (Pinto bean plants)	At sub. conc. up to 160 ppm decrease of plant heights, top and root dry weight was observed		
		Soil biological activity	no effect	soil amended with antibiotic containing poultry manure	Wanman and Thomas (1981)
		Methane production	18 mg/l antibiotic inhibited mesophilic anaerobic digestion of swine manure		Fedler and Day (1985)
Flumequine	Antibiotic	<i>Artemia salina</i>	LC ₅₀ (24 hours) = 477 mg/l LC ₅₀ (48 hours) = 308 mg/l LC ₅₀ (72 hours) = 96 mg/l		Brambilla <i>et al.</i> (1994) Migliore <i>et al.</i> (1997)
		<i>Aeromonas salmonicida</i> Bacteria	MIC (24 hours) = 4 µg/ml (Tryptone soya broth) MIC (24 hours) = 128 µg/ml (Tryptone plus sea water ion) MIC (72 hours) = 16 µg/ml (Tryptone soya broth) MIC (72 hours) = 256 µg/ml (Tryptone plus sea water ion)	MIC = minimum inhibitory concentration	Pursell <i>et al.</i> (1995)
		Plants	(Tryptone soya broth) MIC (72 hours) = 256 µg/ml (Tryptone plus sea water ion) MBC (24 hours) = 16 µg/ml (Tryptone soya broth) MIC (24 hours) = 2048 µg/ml (Tryptone plus sea water ion) MIC (72 hours) = 32 µg/ml (Tryptone soya broth) MIC (72 hours) = 256 µg/ml (Tryptone plus sea water ion)	MBC = minimum bactericidal concentration	
				Effects on plants mean root weight and mean stalk. Leaves weight dramatically reduced.	Brambilla <i>et al.</i> (1994)

Tab. 5 (Fortsetzung): Ökotoxische Wirkungen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN et al., 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Test organisms	Toxicity	Sphere / conditions	Reference
Furazolidone	Antibiotic feed-additive fish farm	Sediment bacteria <i>Chlorella pyrenoidosa</i> (algae) <i>Daphnia magna</i> <i>Salmo gairdneri</i> <i>Lebistes reticulatus</i> (guppy) <i>Neomyia cornicina</i> (dung-dwelling Diptera)	Antibiotic resistance EC50 = 1.3 mg/l LC50 = > 30 mg/l LC50 = > 30 mg/l LC50 = 25 mg/l No larval development at 0.16 mg / kg dung after injection with 200 µg / kg body weight (steers) Slight delayed development at 0.06 mg / kg dung after injection with 200 µg / kg body weight (steers)	Algal toxicity test	Nygaard et al. (1992) Canton and Van Esch (1976) Lumaret et al. (1993)
Ivermectin residues	Antiparasitic agent				
Ivermectin H ₂ B _{1a}	Antiparasitic agent	<i>Euronicellus fulvus</i> (dung beetle)	LC ₅₀ (48 hours) = 0.025 ppb NOEC (48 hours) = 0.01 ppb		Halley et al. (1989)
Ivermectin monosaccharide	Antiparasitic agent	<i>Daphnia magna</i>	LC ₅₀ (48 hours) = 0.4 ppb NOEC (48 hours) = 0.1 ppb		
Ivermectin H ₂ B _{1a} - aglycone	Antiparasitic agent	<i>Daphnia magna</i>	LC ₅₀ (48 hours) > 17 ppb NOEC (48 hours) > 9 ppb		
Ivermectin	Antiparasitic agent	<i>Daphnia magna</i> <i>Salmo gairdneri</i> (Rainbow trout) <i>Lepomis macrochirus</i> (Bluegill sunfish) <i>Eisemia foetida</i> (Earthworm) <i>Chlorella pyrenoidosa</i> (green algae)	to some extent toxic LC ₅₀ (96 hours) = 3.0 mg/l NOEC (96 hours) = 0.9 mg/l LC ₅₀ (96 hours) = 4.8 mg/l LC ₅₀ (28 days) = 18-100 mg/kg soil NEL > 9.1 mg/l		Nessel et al. (1989) Halley et al. (1989) Halley et al. (1989)

Tab. 5 (Fortsetzung): Ökotoxische Wirkungen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN et al., 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Test organisms	Toxicity	Sphere / conditions	Reference
Ivermectin residues	Antiparasitic agent	<i>Musca vetustissima</i> (Bush fly)	Inhibited larval development for 7 to 14 days after animal treatment.		Wardhaug et al. (1986)
Ivermectin	Antiparasitic agent	<i>Musca domestica</i> (house fly)	Inhibited larval development for 7 to 14 days after animal treatment. 56 days 63 days 42 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Miller et al. (1981) Fincher (1992) Schmidt (1983)
		<i>Haematobia irritans</i>	14 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Mayer et al. (1980)
		<i>Musca autumnalis</i>	14 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Wardhaug et al. (1988) Lumaret et al. (1983)
		<i>Neomyia cornicina</i>	32 days 17 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Schmidt (1983)
		<i>Stomoxys calcitrans</i>	14 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Madsen et al. (1990) Sommer et al. (1992b)
		Cyclorhapha	> 30 days 42 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Madsen et al. (1990) Sommer et al. (1992b)
		Nematocera	20 days 0 days	Sensitivity of dipteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Madsen et al. (1990) Sommer et al. (1992b)
		<i>Onthophagus gazella</i>	17 days 21 days	Sensitivity of coleopteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Sommer and Nielsen (1992c) Fincher (1992)
		<i>Aphodius</i> spp	10 days 13-14 days 14 days	Sensitivity of coleopteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control	Madsen et al. (1990) Sommer et al. (1992b) Strong and Wall (1994)

Tab. 5 (Fortsetzung): Ökotoxische Wirkungen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN et al., 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Test organisms	Toxicity	Sphere / conditions	Reference
		<i>Copris hispanus</i>	16 days	Sensitivity of coleopteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control.	Wardhaugh et al. (1988)
		<i>Euoniticellus fuvius</i>	10 days	Sensitivity of coleopteran larvae, indicated by days post-treatment until adult emergence from dung equalled that of control.	Lumaret et al. (1988)
Kanamycin	Antibiotic	Sediment bacteria	Antibiotic resistance		Sandaa et al. (1992)
Moxidectin residues	Antiparasitic agent	<i>Musca vetustissima</i> (Bush fly)	No effect on larva survival but delayed development was observed.		Wardhaugh et al. (1996)
		<i>Musca domestica</i> (House fly)	No effect on larva survival but delayed development was observed.		
Nitrofurazone		<i>S. capricornutum</i> (algae) <i>Daphnia magna</i>	EC50 = 1.45 mg/l LC50 = 28.67 mg/l	algal toxicity test	Macri and Sbardella (1984)
Novobichin	Antibiotic	Sediment bacteria <i>Vibrio harveyi</i>	Antibiotic resistance LC50 = 0.08 mg/l	Bioluminescence test	Sandaa et al. (1992) Thomulka et al. (1993)
Oxolinic acid	Antibiotic feed-additives, fish farm	Sediment bacteria	Antibiotic resistance		Nygaard et al. (1992)
Oxytetracycline	Antibiotic	<i>Phaseolus vulgaris</i> (Pinto bean plants)	At conc. up to 160 ppm in solution top dry weight were reduced 71-87% and root dry weight were reduced 66-94%. All plants died at 150 ppm treatment level.	liquid lab. testsolution	Batchelder (1981)
		<i>Raphanus sativus</i> L. (Edible radish) <i>Triticum aestivum</i> L. (wheat)	At sub. conc. up to 160 ppm stimulation of growth and N uptake was observed in a sand loam soil.		Batchelder (1982)
		<i>Zea mays</i> L. (corn)			
		<i>Phaseolus vulgaris</i> (Pinto bean plants)	At sub. conc. up to 160 ppm decrease of plant heights, top and root dry weight was observed		

Tab. 5 (Fortsetzung): Ökotoxische Wirkungen von Arzneistoffen (Quelle: HALLING-SÖRENSEN et al., 1998).

Medical compound or residue	Therapeutic use	Test organisms	Toxicity	Sphere / conditions	Reference
Streptomycin	Antibiotic	Sediment bacteria	Antibiotic resistance		Husevåg et al. (1991) Sandaa et al. (1992) Samuelsen (1992a) Nygaard et al. (1992) Kerry (1995a) Kerry et al. (1995b)
		<i>Vibrio harveyi</i> Blue green algae <i>Chlorella vulgaris</i> <i>Scenedesmus obliquus</i> <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	LC50 = 19 mg/l growth prevented at 0.09 to 0.86 mg/l growth prevented at 21 mg/l growth prevented at 0.66 mg/l	Biolumicens test	Thomujka et al. (1993) Harrass et al. (1985)
Sulphadimethoxine	Antibiotic	<i>Artemia salina</i>	LC50 (24 hours) = 1.8 g/l LC50 (48 hours) = 0.9 g/l LC50 (72 hours) = 0.5 g/l LC50 (96 hours) = 19 mg/l		Brambilla et al. (1994)
			Plants	Effects on plants mean root weight and mean stalk leaves weight dramatically reduced.	Brambilla et al. (1994)

