

Antibiotika im Grundwasser



Sondermessprogramm im Rahmen der
Gewässerzustandsüberwachungsverordnung



ANTIBIOTIKA IM GRUNDWASSER

Sondermessprogramm im Rahmen der
Gewässerzustandsüberwachungsverordnung

Manfred Clara
Oliver Gans
Franko Humer
Stefan Weiß
Irene Zieritz



Projektleitung

Franko Humer

AutorInnen

Manfred Clara
Oliver Gans
Franko Humer
Stefan Weiß
Irene Zieritz

Lektorat

Maria Deweis

Satz/Layout

Ute Kutschera

Umschlagfoto

© Trimbacher/Umweltbundesamt

Diese Publikation wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft, Marxergasse 2, 1030 Wien, erstellt (AZ: BMLFUW-UW.3.1.4/0144-VII/1/2007).

Weitere Informationen zu Umweltbundesamt-Publikationen unter: <http://www.umweltbundesamt.at/>

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber: Umweltbundesamt GmbH
Spittelauer Lände 5, 1090 Wien/Österreich

Eigenvervielfältigung

Diese Publikation erscheint ausschließlich in elektronischer Form auf <http://www.umweltbundesamt.at/>.

© Umweltbundesamt GmbH, Wien, 2010

Alle Rechte vorbehalten

ISBN 978-3-99004-059-1

INHALTSVERZEICHNIS

	ZUSAMMENFASSUNG	5
1	EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG	7
2	VERBRAUCHSMENGEN UND WIRKUNGSWEISE VON ANTIBIOTIKA	9
2.1	Humanarzneimittel	10
2.2	Veterinärarzneimittel	11
2.2.1	Tierarzneimittel in Aquakulturen	13
3	VORKOMMEN VON ANTIBIOTIKA IN DER UMWELT	15
3.1	Konzentrationen im Abwasser von Kläranlagen	15
3.2	Klärschlammkonzentrationen	17
3.3	Kontamination von Oberflächengewässern	17
3.3.1	Erythromycin	17
3.3.2	Roxithromycin	17
3.3.3	Sulfamethoxazol	18
3.3.4	Trimethoprim	18
3.3.5	Clarithromycin	18
3.3.6	Ciprofloxacin	18
3.4	Kontamination von Grundwasser	19
4	ÖKOTOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG VON HUMAN- UND VETERINÄRARZNEIMITTELN	20
4.1	Vorgehensweise bei der Risikobewertung von Arzneimitteln	20
4.1.1	Humanpharmaka	21
4.1.2	Veterinärpharmaka	23
4.2	Ökotoxikologische Kenngrößen	27
4.3	Wirkstoffe im Detail	29
4.3.1	Tetracycline	29
4.3.2	Sulfonamide	31
4.3.3	Makrolide	33
4.3.4	Chinolone	34
4.3.5	Trimethoprim	37
5	MESSSTELLENAUSWAHL	39
6	UNTERSUCHUNGSPROGRAMM	42
6.1	Parameterauswahl	42
6.2	Untersuchungszeitraum	42

7	MESSERGEBNISSE	43
7.1	Methodenbeschreibung	43
7.2	GZÜV-Messstellen	44
7.3	System Kläranlage-Oberflächengewässer-Grundwasser	47
8	INTERPRETATION	49
9	LITERATURVERZEICHNIS	50

ZUSAMMENFASSUNG

Antibiotika werden in der Human- und Veterinärmedizin gegen Infektionen durch Bakterien oder durch Protozoen (tierische Einzeller) eingesetzt. Sie sind im breiten Spektrum der Pharmazeutika von besonderer Bedeutung, da ihr Vorkommen zu einer Ausbreitung von Resistenzen in human-pathogenen Mikroorganismen beitragen kann.

Gefahr der Resistenzbildung

Die Eintragspfade von Human- bzw. Veterinärantibiotika in das Grundwasser sind unterschiedlich: Humanantibiotika werden nach der Einnahme zum Teil unverändert oder in Form von Metaboliten ausgeschieden. Sie werden in der Abwasserreinigung nicht vollständig entfernt und können auf diesem Weg in Fließgewässer bzw. das Grundwasser gelangen. Veterinärantibiotika hingegen können durch Versickerung und Abschwemmung in das Grund- und Oberflächengewässer gelangen, wenn landwirtschaftliche Nutzflächen mit Wirtschaftsdüngern behandelt werden.

Eintragspfade ins Grundwasser

Zahlreiche internationale Forschungsprojekte (unter anderem in Deutschland und der Schweiz) belegen, dass Human- und Veterinärantibiotika im Grundwasser nachweisbar sind.

Um den Eintrag von Antibiotika in das Grundwasser in Österreich zu erheben und zu bewerten, wurde 2008 ein Sondermessprogramm im Rahmen der Gewässerzustandsüberwachungsverordnung (GZÜV, BGBl. Nr. 479/2006 i.d.g.F.) durchgeführt.

GZÜV-Sondermessprogramm

In Abstimmung mit dem Lebensministerium wurde beschlossen, die Probenahme dahingehend zu optimieren, dass jene Messstellen in das Sondermessprogramm aufgenommen werden, bei denen aufgrund ihrer Belastung und Lage am ehesten davon ausgegangen werden konnte, Positivbefunde an Antibiotikawirkstoffen zu erhalten. Die Messstellenauswahl stellt also ein Worst-Case-Szenario dar.

Um sowohl durch kommunale Abwässer als auch durch landwirtschaftliche Bewirtschaftung beeinflusste Grundwassermessstellen für das Untersuchungsprogramm herauszufiltern, wurden alle aktiven GZÜV-Messstellen im gesamten Bundesgebiet hinsichtlich Grenzwertüberschreitungen bzw. auffälliger Werte bei ausgewählten Parametern (Ammonium, Bor, Ca/Na-Verhältnis, Carbonathärte, Chlorid, Nitrat, Orthophosphat, Pflanzenschutzmittel, Sulfat und Carbamazepin) ausgewertet.

Diese Auswertung ergab – in Zusammenschau mit den Stammdaten und der dort angeführten möglichen Beeinflussung der Messstellen aus der Umgebung – österreichweit eine Anzahl von knapp 100 Messstellen, die für die Untersuchung besonders geeignet schienen.

In Zusammenarbeit mit den Ämtern der Landesregierungen wurde die Anzahl der Messstellen schließlich auf 50 Standorte eingegrenzt. Die endgültige Auswahl umfasste somit 45 Porengrundwassermessstellen, aber auch 5 Karst- und Kluftgrundwassermessstellen, um auch alpines Einzugsgebiet zu erfassen.

50 GZÜV-Messstellen beprobt

zusätzlich System Kläranlage- Vorfluter- Grundwasser	<p>Zusätzlich zu den ausgewählten Grundwassermessstellen wurden exemplarisch das Abwasser einer Kläranlage, deren Vorfluter sowie zwei ausgewählte Grundwassermessstellen im Exfiltrationsbereich des Vorfluters untersucht.</p> <p>Anhand dieser Messstellenabfolge wurde versucht, das System Kläranlage-Oberflächengewässer-Grundwasser zu erfassen.</p>
18 Wirkstoffe untersucht	<p>Die Auswahl der zu untersuchenden Parameter erfolgte in engem Einvernehmen mit dem Lebensministerium, dem Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ) und der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES).</p>
Untersuchungs- ergebnisse	<p>Insgesamt wurden sowohl im II. als auch im IV. Quartal 2008 18 Antibiotika-Wirkstoffe im Grundwasser analysiert, wobei insgesamt acht Positivbefunde (8 %) nachgewiesen wurden.</p> <p>Bei keiner einzigen der fünf ausgewählten Karst- und Kluftgrundwassermessstellen wurden Antibiotika im Grundwasser nachgewiesen.</p> <p>Zwei Drittel der 18 ausgewählten Wirkstoffe konnten weder im II. noch im IV. Quartal 2008 im Grundwasser nachgewiesen werden.</p>
Worst-Case- Szenario	<p>Unter Berücksichtigung, dass die Messstellenauswahl ein Worst-Case-Szenario für Antibiotika im Grundwasser in Österreich darstellt, relativiert sich allerdings die Anzahl der Positivbefunde, sobald die Gesamtanzahl aller GZÜV-Messstellen als Grundlage für die Bewertung herangezogen wird. Unter diesem Gesichtspunkt gab es im II. und IV. Quartal 2008 weniger als 1 % Positivbefunde.</p> <p>Antibiotika sind demnach auch in Österreich im Grundwasser nachweisbar, sofern entsprechende Randbedingungen gegeben sind.</p> <p>Auf nationaler Ebene sind von der Grundwasserschwellenwertverordnung, der Trinkwasserverordnung bzw. dem Wasserrechtsgesetz keine Grenzwerte für Antibiotika im Grundwasser vorgegeben. Entsprechend der europäischen Grundwasserrichtlinie wären auf nationaler Ebene Schwellenwerte festzulegen, sofern das Risiko besteht, den guten Zustand nicht zu erreichen. Dies ist nach derzeitigem Kenntnisstand allerdings nicht der Fall. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat jedoch Richtlinien zur Durchführung von Risikobewertungen von Human- und Veterinärpharmaka ausgearbeitet, die jeweils aus einem zweiphasigen Bewertungskonzept bestehen. Diese als Entwürfe vorliegenden Bewertungsschemata werden im vorliegenden Bericht dargestellt.</p>
Belastungsmaß – Gesundheits- gefährdung	<p>Die in dieser Studie ermittelten Konzentrationen bewegen sich größtenteils im Bereich der jeweiligen Bestimmungsgrenzen. Die gemessene Höchstkonzentration lag bei 59 ng/l für den Wirkstoff Erythromycin, ein Wert, der öko- und humantoxikologisch als unbedenklich einzustufen ist.</p> <p>Neben der geringen Anzahl an Positivbefunden geben somit auch die ermittelten Konzentrationen hinsichtlich der Antibiotikawirkstoffe keinen Anlass zu weitergehenden Untersuchungen bzw. Monitoring-Aktivitäten.</p>
Metaboliten sind nicht einschätzbar	<p>Derzeit nicht einstuftbar ist jedoch die Rolle der Metaboliten, vor allem aufgrund deren großer Anzahl und möglicher Stoffgemische.</p>

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

In Österreich ist eine Vielzahl an Chemikalien im Einsatz, die über unterschiedliche Eintragspfade in die aquatische Umwelt gelangen können. Bei der Beobachtung der Grundwasserqualität wird die Auswahl der zu beobachtenden Parameter deshalb in regelmäßigen Abständen evaluiert. Neue Chemikalien können in Form von Sondermessprogrammen an ausgewählten Standorten untersucht werden.

**Sonder-
messprogramme**

Die im vorliegenden Bericht dargestellten Untersuchungen aus einem derartigen Sondermessprogramm haben zum Ziel, den Eintrag von Antibiotika in das Grundwasser zu erheben und zu bewerten.

Antibiotika sind Pharmazeutika, mit denen Infektionskrankheiten, wie beispielsweise Lungenentzündung, behandelt werden. Sie werden in der Human- und Veterinärmedizin gegen Infektionen durch Bakterien oder durch Protozoen (tierische Einzeller) eingesetzt. Sie sind im breiten Spektrum der Pharmazeutika von besonderer Bedeutung, da ihr Vorkommen zu einer Ausbreitung von Resistenzen in human-pathogenen Mikroorganismen beitragen kann.

Die Eintragspfade von Human- bzw. Veterinärantibiotika in das Grundwasser sind unterschiedlich: Humanantibiotika werden nach der Einnahme zum Teil unverändert oder in Form von Metaboliten ausgeschieden. Erfolgt bei der Abwasserreinigung keine vollständige Entfernung, gelangen Antibiotika bzw. deren Ab- oder Umbauprodukte mit dem gereinigten Abwasser in Fließgewässer bzw. das Grundwasser. Veterinärantibiotika hingegen können durch Versickerung und Abschwemmung in das Grund- und Oberflächengewässer gelangen, wenn landwirtschaftliche Nutzflächen mit Wirtschaftsdüngern behandelt werden.

**Eintragspfade ins
Grundwasser**

Über den Eintrag von Antibiotika in das Grundwasser war in Österreich wenig bekannt. Um diese Wissenslücke zu schließen, wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung das Vorkommen von Human- und Veterinär-Antibiotika an ausgewählten Messstellen der Gewässerzustandsüberwachungsverordnung (GZÜV) erhoben und bewertet.

In einem ersten Schritt wurde eine Literaturrecherche zur Verwendung von Antibiotika, zu den Eintragspfaden in den Wasserkreislauf, zum Verhalten in der (un)gesättigten Zone bzw. zu öko- und humantoxikologischen Fragestellungen durchgeführt.

Literaturrecherche

Basierend darauf wurde eine Vorauswahl von Messstellen unter Berücksichtigung von Ergebnissen bisher durchgeführter Untersuchungen bzw. von GIS-Verschneidungen und Auswertungen durch das Umweltbundesamt erstellt. Die konkrete Messstellenauswahl erfolgte unter Berücksichtigung der Standortverhältnisse in Zusammenarbeit mit den Ämtern der Landesregierungen in Abstimmung mit dem Lebensministerium. Insgesamt wurden 50 Messstellen (Grundwasser, vereinzelt Oberflächengewässer und Kläranlagenabläufe) für die Analyse ausgewählt.

**Auswahl der
Messstellen**

Die Untersuchung wurde im Rahmen der GZÜV im Jahr 2008 durch zwei Beprobungen je Messstelle durchgeführt.

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Parameter wurden vom Lebensministerium und vom Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ) übermittelte Informationen der Österreichischen Agentur für Gesund-

heit und Ernährungssicherheit (AGES) hinsichtlich des Einsatzes mitberücksichtigt. Die endgültige Auswahl der Parameter wurde schließlich in Abstimmung mit dem Lebensministerium festgelegt.

Fragestellungen Auf Grundlage der Ergebnisse des Sondermessprogramms sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Über welche Eintragspfade werden Antibiotika in das Grundwasser eingetragen?
- Welche human- bzw. ökotoxikologischen Grenz- bzw. Leitwerte sind für Antibiotika im Grundwasser vorhanden?
- Können Veterinär- bzw. Human-Antibiotika an ausgewählten Messstellen, die als potenziell belastet eingestuft wurden, in Konzentrationen über der Bestimmungs- bzw. Nachweisgrenze gemessen werden?
- Werden ökotoxikologische bzw. für die menschliche Gesundheit relevante Grenz- bzw. Leitwerte überschritten?
- Geben die Ergebnisse Anlass zu weitergehenden Untersuchungen bzw. Monitoring-Aktivitäten?

2 VERBRAUCHSMENGEN UND WIRKUNGSWEISE VON ANTIBIOTIKA

Antibiotika sind Substanzen, die zur Chemotherapie von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Sie werden in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung nicht nur zur Therapie sondern auch prophylaktisch eingesetzt. Antibiotika sind natürliche Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen (Schimmelpilze, Bakterien) bzw. deren synthetische Nachbildung. Sie wirken gegen krankheitserregende Bakterien, entweder bakterizid (abtötend) oder bakteriostatisch (hemmend auf das Wachstum).

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:

Wirkstoffgruppen

- **β -Lactam-Antibiotika** (z. B. Cephalosporine, Penicilline, Amoxicillin): 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 Toxizitätspotenzial gegenüber Säugern ist gering.
- **Chinolone/Gyrasehemmer** (z. B. Ciprofloxacin, Norfloxacin, Enrofloxacin, Danofloxacin): 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).
- **Folsäureantagonisten** (z. B. Sulfadiazin, Sulfadimidin, 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.
- **Glykopeptide** (z. B. 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.
- **Tetrazykline** (z. B. Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin): Es handelt sich um Breitspektrum-Antibiotika mit einheitlicher chemischer Grundstruktur aus vier Sechseringen. Sie wirken bakteriostatisch, indem sie die Proteinsynthese hemmen.

- **Lincosamide** (z. B. Clindamycin, Lincomycin): Lincosamide sind Reservetherapeutika bei Infektionen, bei denen Penicilline und Makrolide nicht angewandt werden können.
- **Makrolide** (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Josamycin, Roxithromycin, Tylosin): Kennzeichen dieser Gruppe ist der makrozyklische Laktonring. Sie werden bei Krankheitserregern eingesetzt, die gegen Penicilline oder Tetracycline resistent sind. Die durchschnittliche Tagesdosis von Clarithromycin beträgt 500 mg.

2.1 Humanarzneimittel

Verbrauchsmengen

Die Verbrauchsmengen der in Österreich in der Humanmedizin eingesetzten Arzneistoffe wurden im Jahr 1999 erstmals umfassend (UMWELTBUNDESAMT 1999) erhoben. Dabei wurde der Antibiotikaverbrauch in Österreich für das Jahr 1997 auf ca. 50 Tonnen geschätzt. Es wurden vor allem Antibiotika der Gruppe der β -Lactame (Amoxicillin, Penicillin und Celasporine) eingesetzt. Andere wichtige Antibiotikagruppen stellten Chinolone- sowie Makrolide und Sulfonamide dar.

Neuere Daten wurden speziell für Deutschland und die Schweiz erhoben. Es ist anzunehmen, dass die Verschreibungspraxis in Österreich sich nur unwesentlich von den Nachbarländern unterscheidet.

Wirkstoffverbrauch in Deutschland

Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2001 knapp 38.000 Tonnen der eingesetzten 2.671 Arzneimittelspezialitäten verkauft (MUNLV-NRW 2007). Im Jahr 2000 betrug diese Menge 32.500 Tonnen. Die meisten Wirkstoffgruppen entfallen auf Analgetika (1.836 Tonnen), Antirheumatika (633 Tonnen), Antibiotika (496 Tonnen), Anti-Epileptika (204 Tonnen) und β -Rezeptorenblocker (160 Tonnen). Tabelle 1 zeigt die Verbrauchsmengen der potenziell umweltrelevanten Humanarzneimittel in Deutschland.

Tabelle 1: Verbrauchsmengen potenziell umweltrelevanter Humanarzneimittel in Deutschland (MUNLV-NRW 2007).

Substanz	kg
Amoxicillin	115.384
Ciprofloxacin	17.973
Clarithromycin	7.159
Clindamycin	16.081
Doxycyclin	12.344
Erythromycin	19.199
Penicillin G-Benzyl	6.449
Penicillin V	82.523
Roxithromycin	9.555
Sulfamethoxazol	53.600
Trimethoprim	11.427

Einer Abschätzung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (SCHRÖDER et al. 2006) zufolge wurden 2004 in Deutschland etwa 1.600 Tonnen Antibiotika (Monopräparate) in der Humanmedizin eingesetzt. Der Berechnung liegen Verschreibungsdaten zugrunde, ältere Abschätzungen (siehe oben) gehen zum Teil von geringeren Mengen aus.

Hauptsächlich verordnete Antibiotika waren demzufolge:

- Penicilline (30 %)
- Tetrazycline (25 %)
- Makrolide/Ketolide/Azalide (15,2 %)
- Staphylokokkenpenicilline und Oralcephalosporine (11,2 %)
- Chinolone (9 %)
- Folsäureantagonisten (7,4 %)
- Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure (1,9 %)

Berechnungen der jährlichen Produktionsmengen an Antibiotika (Human- und Veterinärspezialitäten) in Deutschland ergeben gemäß dem Statistischen Bundesamt für human- und veterinärmedizinische Zwecke ebenfalls einen Verbrauch von über 1.000 Tonnen im Jahr, da die Produktion bei rund 2.000 Tonnen jährlich (TERNES 2000) liegt, wobei die Anteile ein- und ausgeführter Wirkstoffe ausgeglichen sein dürfte.

Der Verbrauch einzelner Wirkstoffe wurde in verschiedenen Studien für die Schweiz ermittelt. Hier wurden im Jahr 1997 etwa 97 Tonnen Antibiotika zur medizinischen Behandlung von Mensch und Tier verbraucht, wobei ca. 34 Tonnen in der Humanmedizin zur Anwendung kamen (MCARDELL et al. 2003). Der Anteil an β -Laktamen betrug rund 50 %.

Im Jahr 1999 wurden 11 Tonnen Amoxicillin verbraucht, des Weiteren 5,5 Tonnen Sulfonamide (davon Sulfamethoxazol mit 2,5 Tonnen), 4,3 Tonnen Makrolide (davon Clarithromycin mit 1,7 Tonnen) und 3,9 Tonnen Chinolone (davon Norfloxacin mit 2,4 Tonnen) (HANKE et al. 2007).

Wirkstoffverbrauch in der Schweiz

2.2 Veterinärarzneimittel

Antibiotika werden in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung zur Prophylaxe, Metaphylaxe, Therapie und zur Leistungsförderung eingesetzt (UMWELTBUNDESAMT 2005):

- **Prophylaxe:** Hier werden Antibiotika appliziert, wenn noch keine klinischen Krankheitssymptome vorhanden sind. Die Verwendung von Antibiotika bei der Einstallung von Ferkeln gegen Darm- und Atemwegsinfektionen ist z. B. ein Anwendungsgebiet, in dem Antibiotika prophylaktisch eingesetzt werden. Es erfolgt also ein vorbeugender Arzneimitteleinsatz in Phasen, in denen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Die Tiere erhalten im Futter oder mit dem Trinkwasser Antibiotika in Form einer Gruppen- oder Bestandsbehandlung.
- **Metaphylaxe:** Die Behandlung erfolgt, wenn einzelne Tiere in der Gruppe bereits erkrankt sind und die Wahrscheinlichkeit besteht, dass noch weitere erkranken. Die infizierten Tiere werden individuell parenteral behandelt. Gleichzeitig erhalten alle anderen Tiere Antibiotika im Futter bzw. im Trinkwasser.

Anwendungsbereich

- **Therapie:** Es werden bereits erkrankte, infizierte Tiere behandelt. Die Antibiotika-Applikation erfolgt oral oder parenteral als Injektion.
- **Leistungsförderung:** Die so genannten Leistungsförderer enthalten Wirkstoffe mit antibiotischem Potenzial, die dem Tierfutter zugesetzt werden. Sie sind aus rechtlicher Sicht jedoch keine Arzneimittel, sondern unterliegen dem Futtermittelgesetz 1993 und sind in Anlage 3 der Futtermittelverordnung 1994 angeführt. Antibiotika dürfen seit 2006 zur Leistungsförderung im gesamten EU-Raum nicht mehr eingesetzt werden.

Antibiotika in der Veterinärmedizin

Die nachstehende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in Österreich in der Heim- und Nutztierhaltung eingesetzten Antibiotikawirkstoffe. Die Aufstellung soll die reichhaltige zur Verfügung stehende Wirkstoffpalette aufzeigen und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Tabelle 2: Übersicht über Antibiotikawirkstoffe in der österreichischen Veterinärmedizin (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Stoffgruppen	Wirkstoffe
Aminoglykoside	Apramycin, Dihydrostreptomycin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Spectinomycin, Streptomycin
Cephalosprine	Cefazolin, Cefalexin, Cefotaxim, Cefquinom, Ceftiofur, Cefoxitin, Cephalotin, Dicloxacilin, Difloxacin
Amphenicole	Florfenicol
Chinolone (Gyrasehemmer)	Danofloxacin, Enrofloxacin
Diaminopyrimidinderivate	Baquiloprim, Trimethoprim
Lincosamide	Clindamycin, Lincomycin
Makrolide	Erythromycin, Spiramycin, Tilmicosin, Tylosin
Nitroimidazole	Dimetridazol, Metronidazol
Penicilline	Ampicillin, Amoxicillin, Cloxacillin, Oxacillin, Penicilline (Amino-, Benzyl-, Phenoxyphenicilline)
Pleuromutiline	Tiamulin, Valnemulin
Polypeptide (Polymyxine)	Colistin, Polymyxin B
Sulfonamide	Formosulfathiazol, Sulfaclozin, Sulfadimidin, Sulfamethoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxin, Sulfalen, Sulfanilamid, Sulfadiazin, Sulfadoxin, Sulfathiazol
Tetracycline	Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin

Bundesweite Erhebungen zu Verkaufsmengen von Veterinärarzneimitteln in Österreich liegen nicht vor.

Absatzmengen

Europaweit liegen Absatzmengen für Wirkstoffe aus dem Jahr 1997 vor (FEDESA 1999). So sind die Tetracycline mit 2.294 Tonnen (= 66 %) die mengenmäßig mit Abstand am häufigsten eingesetzte Antibiotikagruppe in der Veterinärmedizin, gefolgt von den Makroliden (12 %), β -Laktamen (9 %) und Aminoglykosiden (4,5 %). Nach dieser Aufstellung kommen europaweit nur 75 Tonnen Sulfonamide (inkl. Trimethoprim) (= 2,1 %) in der Veterinärmedizin zum Einsatz. Im Gegensatz zu diesen veröffentlichten Daten ermittelten WINCKLER & GRAFE (2000) allein in sechs ausgewählten Landkreisen in Deutschland für 1997 einen Verbrauch von 13 Tonnen Sulfonamiden. Die beiden Autoren haben im Rahmen eines Forschungsprojektes versucht, über Stichprobenbefragungen bei TierärztInnen und LandwirtInnen die angeführten Wirkstoffmengen abzuschätzen.

In der nachfolgenden Tabelle sind die dabei ermittelten Mengen aufgelistet.

Tabelle 3: Wirkstoffmengen an Veterinärarzneimitteln in sechs ausgewählten Landkreisen in Deutschland (Weser/Ems-Studie), 1997 (WINCKLER & GRAFE 2000).

Substanz	eingesetzte Menge
Tetracycline	39.852 kg (52 %)
Tetracyclin	14.072 kg
Oxytetracyclin	1.630 kg
Chlortetracyclin	24.130 kg
Sulfonamide	13.166 kg (17 %)
Sulfadiazin	6.218 kg
Sulfadimidin	5.863 kg
Trimethoprim	1.264 kg
Aminoglykoside	7.080 kg (9 %)
β-Laktame	3.768 kg (4,9 %)

Über eine Untersuchung tierärztlicher Herstellungsaufträge kamen auch LINKE & KRATZ (2001) im Bundesland Brandenburg für die Jahre 1998/1999 auf ähnliche Mengen. Die Tetracycline (TC, OTC, CTC) sind mit nahezu 50 % (4.600 kg) die mit Abstand mengenmäßig relevanteste Wirkstoffgruppe, gefolgt von den Sulfonamiden mit ca. 10 % (900 kg). THIELE-BRUHN (2003) erhob die relativen Sulfonamidanteile am gesamten veterinärmedizinischen Antibiotikaeinsatz in verschiedenen europäischen Ländern. Die Werte lagen zwischen 11 % und 23 % für die Länder Frankreich, Schweden, Dänemark, Schweiz und Großbritannien.

Für Schleswig-Holstein wurden für das Jahr 1998 Herstellungsaufträge und Verschreibungen ausgewertet (WHO CENTRE VPH 2001). Die Auswertung ergab, dass für Schweine 22.772 kg Arzneimittel hergestellt wurden, wovon 14.493 kg auf Tetracycline (64 %), 4.290 kg auf Sulfonamide (19 %), 830 kg auf Aminoglykoside (3,6 %) und 681 kg auf Beta-Lactame entfielen (3 %).

Wie unsicher die Datenlage bezüglich der Einsatzmengen ist, zeigt ein Vergleich der Abschätzungen zur abgegebenen Menge von Veterinärarzneimittelpräparaten. Kommen WINCKLER & GRAFE (2000) bei einer Hochrechnung der in den sechs Landkreisen der Weser/Ems-Studie erfassten Wirkstoffe auf den gesamten landwirtschaftlichen Nutztierbestand der BRD nur zu einer Gesamtmenge von 795 t/a, führten Untersuchungen des deutschen Umweltbundesamtes (KLEIN-GOEDICKE 2005) zur einer Gesamtmenge von 2.316 t/a.

2.2.1 Tierarzneimittel in Aquakulturen

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 wässrigen Emissionen aus Aquakulturanlagen (AEV Aquakultur) geregelt. MONFORTS et al. (1999) schätzen die PIEC (Predicted Initial Environmental Concentration) von Fischtherapeutika in Vorflutern, die durch Emissionen aus

Aquakulturanlagen belastet sind, auf bis zu 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.

Die Bandbreite der in Österreich benötigten/eingesetzten Wirkstoffe ergibt sich aus der in der VO Nr. 2377/90/EWG erlaubten Menge an Antiinfektiva, Antiparasitika und Narkosemitteln.

**eingesetzte
Wirkstoffe**

In Aquakulturen eingesetzte Wirkstoffe gegen Infektionen: Amoxicillin, Enrofloxacin, Erythromycin (bis zum 1. Juni 2000 erlaubt), Florfenicol (bis zum 1. Juli 2001 erlaubt), Flumequin (bis zum 1. Jänner 2000 erlaubt), Oxolinsäure, Oxytetracyclin, Trimethoprim, Sulfonamide.

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 (UMWELTBUNDESAMT 1999), so dass eher ein punktueller Einsatz dieser Wirkstoffe anzunehmen ist.

In Dänemark (HALLING-SÖRENSEN 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.

Neuere Daten über den Einsatz von Antibiotika in Aquakulturen gibt es derzeit nur aus Norwegen. In diesem Land ist die Anwendung stark zurückgegangen (von 50.000 kg/a im Jahr 1987 auf 500 kg/a im Jahr 2002, bei um Fünffache gestiegener Produktion) (HEINRICH 2004). In Asien werden hingegen weiterhin große Mengen Antibiotika in Aquakulturen eingesetzt (GREENPEACE 2001), darunter auch Substanzen wie Chloramphenicol, die in der EU bereits seit 1994 verboten sind (GREENPEACE 2003).

3 VORKOMMEN VON ANTIBIOTIKA IN DER UMWELT

3.1 Konzentrationen im Abwasser von Kläranlagen

Zu- und Abläufe von 11 kommunalen österreichischen Kläranlagen sowie einer industriellen Kläranlage wurden erstmals 1998 in Österreich auf ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe hin untersucht (UMWELTBUNDESAMT 2002). Dazu zählten unter anderem die Antibiotika Penicillin G und V (β -Laktame), das Sulfonamid Sulfamethoxazol sowie dessen Antagonisten Trimethoprim und das Makrolid Erythromycin. Aufgrund ihrer Instabilität wurde weder Penicillin G noch V gefunden, **Erythromycin** und **Trimethoprim** wurden hingegen in allen Abwasserproben mit Maximalwerten von über 3 $\mu\text{g/l}$ nachgewiesen. Sulfamethoxazol wurde bei dieser Untersuchung nur sporadisch analysiert (6 von 11 Abläufen waren mit einer Maximalkonzentration von 230 ng/l kontaminiert).

Zu ähnlichen noch nicht veröffentlichten Ergebnissen des Umweltbundesamt führten Untersuchungen im Jahr 2005/2006.

In vielen internationalen Studien wurden ebenfalls Abwässer von zumeist kommunalen Kläranlagen auf ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe untersucht. Auch diese detektierten vor allem die Makrolide Erythromycin, Clarithromycin und Roxithromycin, das Sulfonamid Sulfamethoxazol sowie Trimethoprim als häufige Kontaminanten.

Tabelle 4: Im Abwasser von Kläranlagen nachgewiesene Antibiotika.

Substanz	Konzentration [ng/l]	Staat	Literaturangabe
Azithromycin	– 1.650	USA	LOPER et al. (2007)
	– 135	D	BLAC (2003)
Chloramphenicol	< 20–560	D	HIRSCH et al. (1999)
	– < 50	USA	LOPER et al. (2007)
Chlortetracyclin	– < 10	USA	LOPER et al. (2007)
	– < 6	N	THOMAS et al. (2007)
Ciprofloxacin	– 182	USA	LOPER et al. (2007)
	– 742	N	THOMAS et al. (2007)
	36–106	CH	GIGER et al. (2003)
	– 144	D	BLAC (2003)
Clarithromycin	< 20–240	D	HIRSCH et al. (1999)
	57–328	CH	MCARDELL et al. (2003)
	– 1.000	D	BLAC (2003)
Clindamycin	18–64	D	ALEXEY et al. (2004)
	– 130	D	BLAC (2003)
Doxycyclin	– < 10	USA	LOPER et al. (2007)
	– 82	N	THOMAS et al. (2007)
Enrofloxacin	– < 5	USA	LOPER et al. (2007)
Erythromycin-H ₂ O	– 6.000	D	HIRSCH et al. (1999)
	– 168	USA	LOPER et al. (2007)
	n. n.–287	CH	GIGER et al. (2003)
	216–2.054	China	XU et al. (2007)
	40–112	USA	YANG et al. (2006)
	– 1.100	D	BLAC (2003)
Lincomycin	– < 50	USA	LOPER et al. (2007)

Substanz	Konzentration [ng/l]	Staat	Literaturangabe
Norfloxacin	– < 5	USA	LOPER et al. (2007)
	27–85	China	Xu et al. (2007)
Oxytetracyclin	– 40	USA	LOPER et al. (2007)
	– 1.207	N	THOMAS et al. (2007)
	– 20	D	BLAC (2003)
Roxithromycin	– 1.000	D	HIRSCH et al. (1999)
	– < 5	USA	LOPER et al. (2007)
	n. n.– 72	CH	GIGER et al. (2003)
	35–278	China	Xu et al. (2007)
	– 1.000	D	BLAC (2003)
Sulfadiazin	– 121	USA	LOPER et al. (2007)
Sulfadimidin	< 5	USA	LOPER et al. (2007)
	n. n.– 364	China	Xu et al. (2007)
	– 80	D	BLAC (2003)
Sulfamethoxazol	– 2.000	D	HIRSCH et al. (1999)
	– 1.340	USA	LOPER et al. (2007)
	– 211	N	THOMAS et al. (2007)
	9–78	China	Xu et al. (2007)
	– 4.000	D	BLAC (2003)
Tetracyclin	– < 10	USA	LOPER et al. (2007)
	– < 15	N	THOMAS et al. (2007)
Epitetracyclin	– < 10	USA	LOPER et al. (2007)
Trimethoprim	< 20–660	D	HIRSCH et al. (1999)
	– 256	USA	LOPER et al. (2007)
	– 1.260	N	THOMAS et al. (2007)
	– 1.500	D	BLAC (2003)
Tylosin	– 23	USA	LOPER et al. (2007)
	– 60	USA	YANG et al. (2006)
	– 90	D	BLAC (2003)

***kommunale
Abwässer als
maßgeblicher
Eintragspfad***

Einer der umfassendsten Studien zu dieser Problematik (BLAC 2003) untersuchte 202 Kläranlagenablaufproben aus 43 Kläranlagen. Die häufigsten detektierten Antibiotika in Abwässern von kommunalen Kläranlagen sind die Makrolide Roxithromycin, Erythromycin und Clarithromycin, das Sulfonamid Sulfamethoxazol und dessen Antagonisten Trimethoprim sowie das Fluorquinolon Ciprofloxacin. Übliche Konzentrationsniveaus liegen in einem Bereich um die 100 ng/l, wobei Maximalkonzentrationen über 3 µg/l bestimmt wurden. Generell kann festgehalten werden, dass das kommunale Abwasser offenbar die bedeutendste Eintragsquelle für Arzneistoffe in die aquatische Umwelt ist.

***Penicillin wird kaum
gefunden***

Auffallend ist jedoch, dass die Gruppe der häufig verwendeten Penicilline im Abwasser nicht oder kaum nachgewiesen wurde. Als Gründe werden in der Literatur häufig die kurzen Halbwertszeiten mit guter Abbaubarkeit genannt (GIGER et al. 2003).

3.2 Klärschlammkonzentrationen

In einer norwegischen Studie wurde Klärschlamm unter anderem auf verschiedene Antibiotika analysiert, wobei – im Gegensatz zu Abwasser – die Gruppe der **Tetracycline** (speziell Oxytetracycline, Tetracycline und Doxycycline) und **Ciprofloxacin** in hohen Mengen gefunden wurden. Der absolute Spitzenwert wurde für Ciprofloxacin mit über 97 mg/kg TM im Klärschlamm gemessen. Der Median dieses Wirkstoffes lag immerhin noch bei beachtlichen 7 mg/kg TM. GOLET et al. (2001) fanden Fluorquinolone (Ciprofloxacin und Norfloxacin) in Konzentrationen von 1 bis 2,4 mg/kg in Klärschlämmen aus der Schweiz. GÖBEL et al. (2005) untersuchten Antibiotika der Gruppe der Makrolide, wobei im Speziellen Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin bis 0,16 mg/kg detektiert wurden. In der gleichen Studie wurden Sulfamethoxazol und Sulfapyridin mit bis zu 0,113 bzw. 0,197 mg/kg bestimmt. Xu et al. (2007) stellten schließlich in den Klärschlämmen von vier Kläranlagen Konzentrationen von bis zu 0,372 mg/kg Norfloxacin, 0,195 mg/kg Erythromycin, 0,064 mg/kg Roxithromycin, 0,031 mg/kg Sulfadimidin und 0,02 mg/kg Sulfamethoxazol fest.

3.3 Kontamination von Oberflächengewässern

Die in den Abwässern der Kläranlagen detektierten Wirkstoffe geben bereits Hinweise darauf, welche Substanzen potenziell umweltrelevant sind und in nennenswerten Konzentrationen in die Oberflächengewässer gelangen. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die Gehalte verschiedener Arzneimittelwirkstoffe ermittelten. Die dabei erhobenen Konzentrationen sind in der Regel um eine Größenordnung niedriger als in den Kläranlagenabläufen. Die wichtigsten und oft detektierten Substanzen werden im Folgenden beschrieben.

3.3.1 Erythromycin

Diese Verbindung ist eine Substanz, die besonders häufig in Oberflächengewässern gefunden wurde. Die meisten Daten stammen aus Deutschland, wobei typischerweise Konzentrationen von 0,01–0,3 µg/l bestimmt wurden (HIRSCH et al. 1998, FÄRBER et al. 2004). In wenigen Fällen wurden aber auch Maximalkonzentrationen von bis zu 1,7 µg/l gemessen, die kaum noch von Abwasserkonzentrationen unterscheidbar sind (TERNES 2001). In einer amerikanischen Studie von insgesamt 139 Oberflächengewässern wurde Erythromycin in ca. 1/5 der Proben mit einer Maximalkonzentration von 1,7 µg/l und einem Median von 0,1 µg/l der positiv gemessenen Proben nachgewiesen (KOLPIN et al. 2002).

3.3.2 Roxithromycin

Roxithromycin wird ebenfalls in vielen Oberflächengewässern Europas nachgewiesen. Die dabei gemessenen Konzentrationen liegen generell unter denen von Erythromycin. Die Maximalkonzentration wurde mit 0,56 µg/l bestimmt (TERNES 2001). Auch bei der Untersuchung aus den USA wurde Roxithromycin seltener und in geringeren Konzentrationen als Erythromycin gefunden (Maximum: 0,18 µg/l, KOLPIN 2002).

3.3.3 Sulfamethoxazol

Auch dieser Wirkstoff wird in vielen Oberflächengewässern gefunden. Die Konzentrationen sind vergleichbar mit den ermittelten Werten von Erythromycin (FÄRBER et al. 2004), wobei bei Sulfamethoxazol eine Maximalkonzentration von über 1 µg/l feststellbar war (HALLING-SÖRENSEN et al. 1998). In einem amerikanischen Fluss wurden sogar 1,9 µg/l nachgewiesen (KOLPIN 2002).

3.3.4 Trimethoprim

Trimethoprim wird häufig gemeinsam mit Sulfamethoxazol detektiert, wobei die Konzentrationen im Vergleich doch signifikant kleiner sind. Die Maximalkonzentration in Europa lag bei 0,2 µg/l (TERNES 2001), KOLPIN (2002) fand für Amerika mit 0,71 µg/l höhere Werte.

3.3.5 Clarithromycin

FÄRBER et al. (2004) wiesen Clarithromycin in zahlreichen deutschen Flüssen in Konzentrationen von < 0,050 µg/l nach. In der Schweiz wurde speziell der Fluss Glatt untersucht, wobei Maximalkonzentrationen von 0,075 µg/l gemessen werden konnten (MCARDELL et al. 2003).

3.3.6 Ciprofloxacin

Die gemessenen Konzentrationen von Ciprofloxacin sind tendenziell geringer als die Gehalte von Clarithromycin. So weist zum Beispiel eine Schweizer Studie (MCARDELL et al. 2003) den Wirkstoff mit einem Gehalt von 0,018 µg/l im Fluss Glatt nach.

weitere Antibiotika

Tetracycline und β -Laktame werden in den Abwässern nicht bzw. in Oberflächenwässern kaum bestimmt. Dies gilt auch für Antibiotika wie z. B. die Sulfonamide Sulfadimidin und Sulfadiazin sowie das Fluorchinolon Enrofloxacin, die häufig in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

österreichische Daten

Österreichische Daten zu Arzneimittelwirkstoffen und insbesondere Antibiotika in Oberflächenwasser gibt es nur sehr wenige. Im Rahmen des Joint Danube Survey 2001 wurden 10 Donauproben zwischen Engelhartzell und Hainburg u. a. auf derartige Substanzen analysiert (KREUZINGER et al. 2001). Dabei wurden die ausgewählten antibiotischen Wirkstoffe nicht nachgewiesen. In kleineren Flüssen wie z. B. Liesing oder Schwechat konnten in einer noch unveröffentlichten Studie die Antibiotika Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Erythromycin in einer maximaler Konzentration bis zu 0,130 µg/l gefunden werden.

3.4 Kontamination von Grundwasser

In einer groß angelegten Schweizer Studie über Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser war **Sulfamethoxazol** das am häufigsten auftretende Antibiotikum. Dabei wurden 100 Messstellen analysiert, wobei bei jeder fünften ein positiver Wert gefunden wurde. Die Konzentrationen waren jedoch eher als gering einzustufen und lagen unter 35 ng/l (HANKE et al. 2007).

In derselben Studie wurde auch **Sulfadimidin**, das häufig in der Schweinemast verschrieben wird, an fünf Messstellen nachgewiesen, wobei nur zwei von den fünf Befunden über der Bestimmungsgrenze lagen. Eine Messstelle war jedoch mit über 100 ng/l kontaminiert.

Das Veterinärantibiotikum **Enrofloxacin** wurde in vier Proben in Konzentrationen zwischen 24 und 80 ng/l quantifiziert.

SACHER et al. (2001) konnten 0,049 µg/l **Erythromycin** als Maximalkonzentration im Grundwasser bestimmen.

In der Studie des BLAC (2003) wurden u. a. 164 repräsentative Grundwasserproben aus 120 repräsentativen Messstellen untersucht. Die Proben waren weitgehend unbelastet, bei einigen wenigen Messstellen wurden die Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Sulfamethoxazol sowie Trimethoprim in Konzentrationen von bis zu 0,7 µg/l nachgewiesen.

4 ÖKOTOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG VON HUMAN- UND VETERINÄRARZNEIMITTELN

4.1 Vorgehensweise bei der Risikobewertung von Arzneimitteln

Expositions- ... Die Umweltrisikobewertung besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten: Die erste Komponente oder Expositionsabschätzung dient zur Ermittlung der zu erwartenden oder tatsächlichen Umweltkonzentration. Diese so genannte PEC (predicted environmental concentration) ist eine Eingangsgröße der Risikocharakterisierung. Die zweite Komponente der Risikobewertung ist die Wirkungsabschätzung. Mit dieser wird die maximale Konzentration bestimmt, bei der keine Effekte in der Umwelt zu erwarten sind – die so genannte PNEC (predicted no effect concentration).

... und Wirkungsabschätzung

Zur Charakterisierung der relevanten Expositionsroutes ist es erforderlich, zwischen Human- und Veterinärpharmaka zu unterscheiden. In Abhängigkeit von den unterschiedlichen Expositionspfaden durch verschiedene Umweltkompartimente kann sich das Verhalten („environmental fate“) eines spezifischen Pharmakons ändern und dadurch zu unterschiedlichen Umweltkonzentrationen führen (Verteilung zwischen Umweltmedien). So sind z. B. die Wasserlöslichkeit bzw. die Fähigkeit an Feststoffe zu binden Auslöser dafür, ob Organismen terrestrischer oder aquatischer Ökosysteme einem bestimmten Stoff ausgesetzt sind. Der Zusammenhang zwischen Exposition, Verhalten und Wirkung ist getrennt für Human- und Veterinärpharmaka in den folgenden Abbildungen dargestellt.

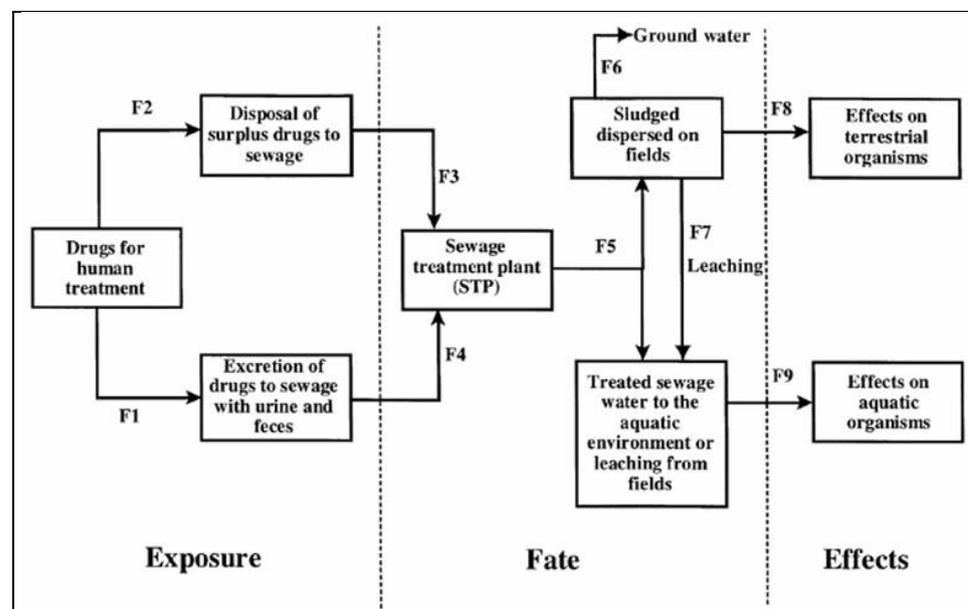


Abbildung 1: Zusammenhang (schematisch) zwischen zu erwartenden Expositionsrouten, Umweltverhalten und Wirkungen von Humanpharmaka in der Umwelt (JÖRGENSEN & HALLING-SÖRENSEN 2000).

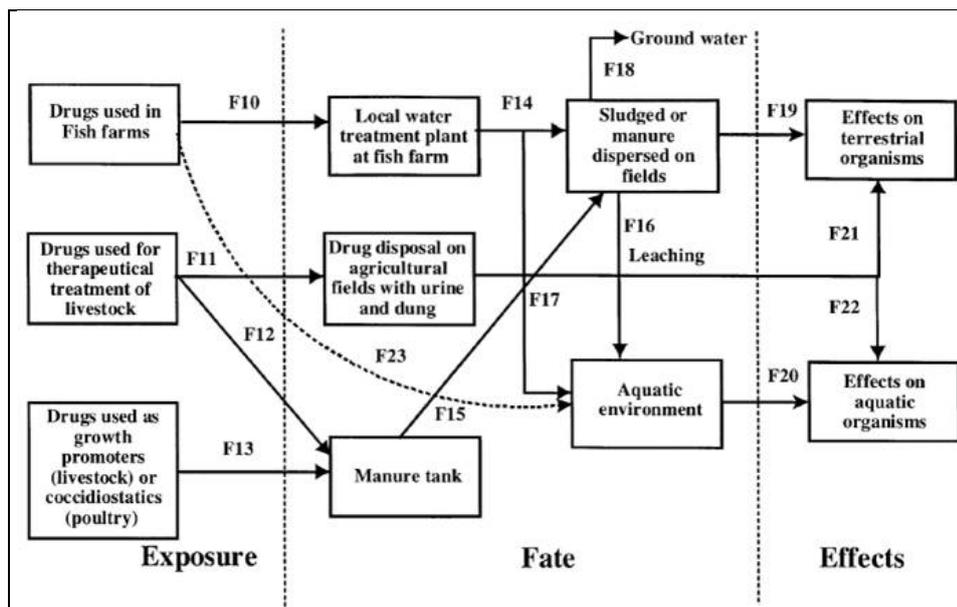


Abbildung 2: Zusammenhang (schematisch) zwischen zu erwartenden Expositionsrouen, Umweltverhalten und Wirkungen von Veterinärpharmaka in der Umwelt (JÖRGENSEN & HALLING-SÖRENSEN 2000).

Während Humanpharmaka nach der Ausscheidung im Wesentlichen über die Abwasserreinigung (gereinigtes Abwasser und Klärschlamm) in die Umwelt gelangen – sofern sie in der Kläranlage nicht abgebaut werden – weisen Veterinärpharmaka ein komplexeres Muster auf.

Die quantitative Risikobewertung wird durch das Verhältnis von Exposition und Wirkung, durch den Quotienten von PEC zu PNEC ausgedrückt. Ist dieser Wert größer als 1, so ist davon auszugehen, dass die zu erwartende Umweltkonzentration größer als die ermittelte Nicht-Effekt-Konzentration ist. Ein Verhältnis PEC zu PNEC größer als 1 weist somit auf ein wahrscheinliches Risiko in dem entsprechenden Umweltkompartiment hin.

Im Zuge der vorliegenden Studie wurde keine Risikobewertung durchgeführt.

4.1.1 Humanpharmaka

Der Richtlinienentwurf zur Durchführung von Risikobewertungen von Humanpharmaka (EMA 2003a, 2006) besteht aus einem zweiphasigen Bewertungskonzept, welches in Abbildung 3 schematisch dargestellt ist.

quantitative Risikobewertung

Bewertungskonzept nach EMA

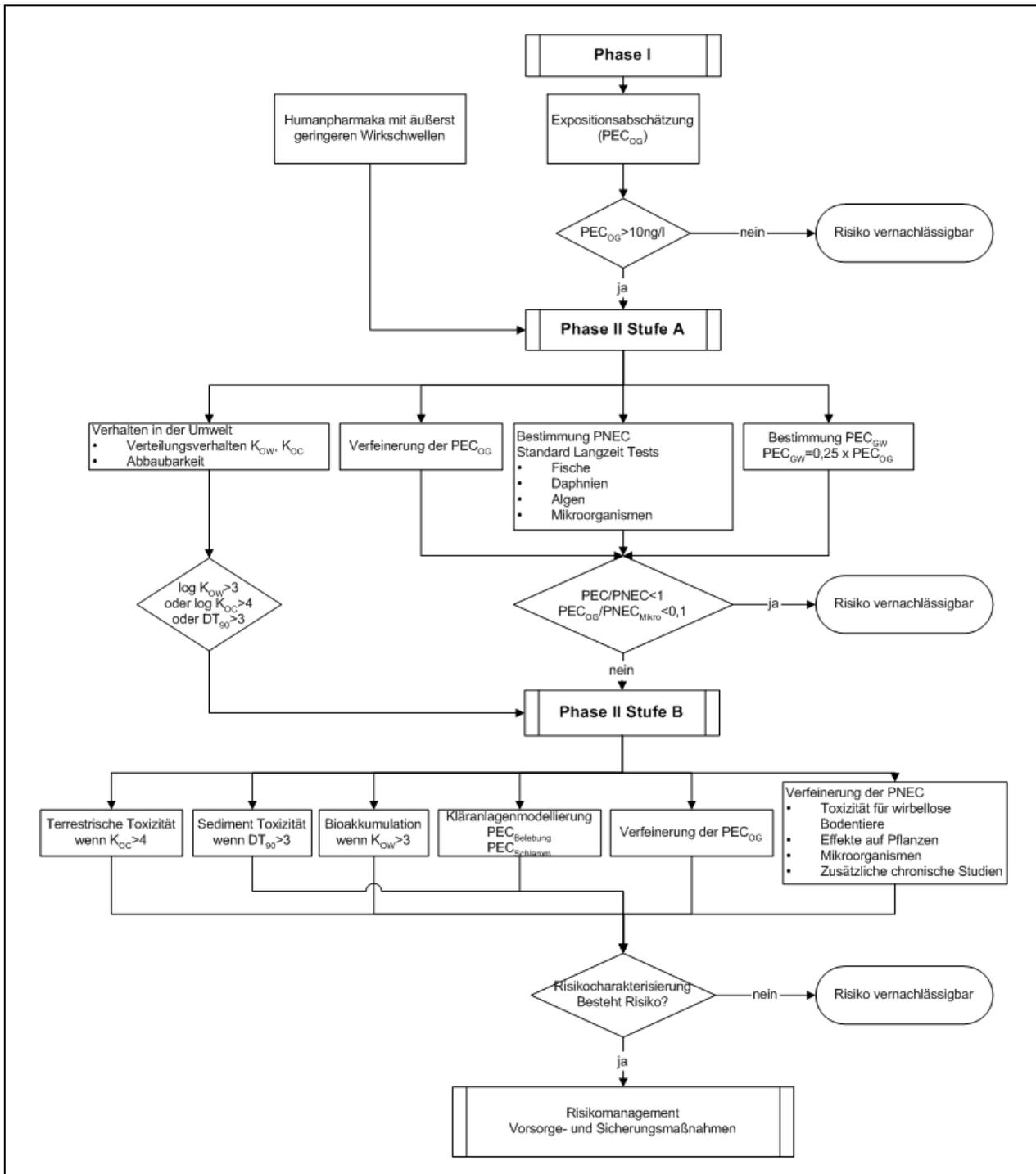


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Bewertungsverfahrens gemäß dem Richtlinienentwurf zu Durchführung von Umweltrisikobewertungen für Humanpharmaka (EMA 2006).

Phase I Im Zuge einer ersten Phase erfolgt die Bestimmung einer PEC unter Annahme des ungünstigsten Falles für die Umwelt, d. h. die resultierende PEC sollte die tatsächlich eintretende Umweltkonzentration eher überschätzen. Wird bei dieser Abschätzung der Schwellenwert (action limit) von 10 ng/l in Oberflächengewässern nicht überschritten, so wird davon ausgegangen, dass das Risiko für die Umwelt vernachlässigbar ist. Dieses Ausscheidungskriterium findet keine Anwendung wenn bekannt ist, dass bereits bei geringeren Konzentrationen nega-

tive Umweltauswirkungen auftreten (z. B. bei hormonell wirksamen Stoffen wie Ethinylöstradiol). Für diese Pharmaka und Humanarzneimittel, deren Umweltkonzentrationen über 10 ng/l liegen, beginnt die zweite Bewertungsphase, die in zwei Stufen (Stufe A und Stufe B) gegliedert ist.

In Phase II werden Verbleib und Verhalten in der Umwelt sowie Effekte des Arzneimittelwirkstoffes auf Organismen untersucht. In der ersten Stufe der zweiten Phase sind Daten zum Verteilungsverhalten zwischen verschiedenen Kompartimenten (z. B. K_{OW} , K_{OC}) und zur Abbaubarkeit zu erheben. Wirkungsseitig sind Standard-Langzeit-Toxizitätstests an Fischen, Daphnien und Algen zur Ableitung einer PNEC empfohlen. Diese errechnet sich aus den niedrigsten bei den Toxizitätstests bestimmten NOEC (no observed effect concentration) unter Anwendung eines Bewertungsfaktors (assessment factor). Zudem ist die Wirkung auf Mikroorganismen mittels eines Atmungshemmtests an Belebtschlamm zu prüfen (EMEA 2006).

Phase II

Außer für Stoffe mit sehr hohem Adsorptionspotenzial ($K_{OC} > 10.000$ l/kg) bzw. leicht abbaubare Stoffe ($DT_{90} < 3$ d) ist in Stufe A von Phase II eine Grundwasserbewertung durchzuführen. Zur Abschätzung der PEC im Grundwasser (PEC_{GW}) wird vorgeschlagen, diese mit 25 % der PEC im Oberflächenwasser (PEC_{OG}) anzusetzen. Diese PEC_{GW} ist mit der $PNEC_{GW}$ zu vergleichen. Ist der Risikoquotient kleiner 1 kann die Bewertung abgebrochen werden und das Risiko als vernachlässigbar eingestuft werden. Ist der Risikoquotient größer oder gleich 1 bzw. der Quotient PEC_{OG} zu $PNEC_{Mikro}$ größer 0,1, ist eine Bewertung gemäß Stufe B durchzuführen (EMEA 2006).

In Stufe B ist eine weitere Verfeinerung der PEC und der PNEC durchzuführen, wobei sowohl zusätzliche toxikologische Informationen als auch detaillierte Informationen zum Verhalten in verschiedenen Umweltkompartimenten (Sedimente, Böden) zu erheben sind. So ist die Abbaubarkeit im Boden ebenso zu untersuchen wie die Wirkung auf wirbellose Bodenorganismen, Pflanzen oder Mikroorganismen. Auch ist in bestimmten Fällen eine Kläranlagenmodellierung durchzuführen. Für die Durchführung (Methodik) dieser verfeinerten Risikobewertung wird auf das Technical Guidance Dokument on Risk Assessment (EC 2003) verwiesen. Darauf basierend erfolgt eine Risikocharakterisierung. Wird ein Risiko identifiziert, sind Maßnahmen zu setzen um es adäquat zu kontrollieren und Vorsorge- und Sicherheitsmaßnahmen zu setzen (EMEA 2006).

verfeinerte Risikobewertung

4.1.2 Veterinärpharmaka

Ähnlich der Bewertung von Humanarzneimitteln erfolgt auch die Bewertung von Veterinärpharmaka in einem zweistufigen Prozess.

In der ersten Phase ist die Exposition bzw. die Umweltkonzentration der Wirksubstanz zu bewerten, unter Berücksichtigung der Tierart, der Zusammensetzung des Arzneimittels und des Verabreichungsweges. Mittels unterschiedlicher Fragestellungen (Entscheidungsbaum) kann die Bewertung an verschiedenen Stellen abgebrochen werden. Es ist jedoch anzumerken, dass Veterinärpharmaka, die von besonderem Interesse sein können, und bei denen die Bewertung üblicherweise in der ersten Phase abgebrochen wird, durchaus auch einer weitergehenden Prüfung hinsichtlich ihrer Umweltrelevanz bedürfen. Derartige Substanzen sind z. B. so genannte PBT-(persistent, bioakkumulierend und toxisch) bzw. vPvB-(very persistent and very bioaccumulating)-Stoffe.

Phase I

Analog zur Bewertung von Humanarzneimitteln ist auch die zweite Phase der Bewertung von Veterinärpharmaka in zwei Stufen gegliedert. Zu Beginn der ersten Stufe (Stufe A) sind Daten zum Verhalten und Verbleib in der Umwelt und zur Wirkungsweise zu generieren. In einem ersten Schritt ist eine Verfeinerung der Expositionsbewertung (PEC-Bestimmung) durchzuführen. Dabei ist bei Böden auch die Aufbringung von Gülle oder anderen Hofdüngern zu berücksichtigen.

Phase II

Die Expositionsanalyse der aquatischen Umwelt hat Oberflächenabfluss und Versickerung wie auch andere Eintragspfade zu erfassen (z. B. direkte Exposition bei Aquakulturen, direkter Kontakt mit Oberflächengewässern usw.). Das Verhalten und der Verbleib in der Umwelt werden mittels physikalisch-chemischen Kenngrößen (z. B. Verteilungskoeffizienten, Abbaurate usw.) beschrieben (EMEA 2007).

Wirkungsseitig sind sowohl aquatische (Fische, Daphnien, Algen) als auch terrestrische Organismen (verschiedene Bodenorganismen, Dungorganismen) zu untersuchen. Wie bei der zuvor beschriebenen Vorgehensweise zur Bestimmung einer PNEC für Humanarzneimittel werden auch für Veterinärpharmaka aus diesen Wirkungsstudien PNEC-Werte abgeleitet.

Die Gegenüberstellung von Exposition und Wirkung für die verschiedenen Kompartimente und die sensitivsten Spezies ergibt den Risikoquotienten für die betrachteten Umweltbereiche. Ist das Verhältnis von PEC/PNEC kleiner 1, so kann von einem vernachlässigbaren Risiko ausgegangen werden und die Bewertung abgebrochen werden. Ist dieser Quotient nach Durchführung von Stufe A der zweiten Phase größer oder gleich 1 ist eine verfeinerte Risikobewertung (Stufe B) durchzuführen (EMEA 2007).

Im Zuge von Stufe B der Risikobewertung ist eine weitere Verfeinerung der Ableitung der PEC- und PNEC-Werte vorzunehmen. Zum einen sind expositionsseitig verschiedene Einflussfaktoren wie Adsorption, Transformation usw. zu berücksichtigen, wenn die PEC für ein spezifisches Kompartiment bestimmt wird. Neben diesen statischen Verfahren wird auch vorgeschlagen, dynamische Modelle zur Berechnung der Umweltkonzentrationen heranzuziehen – sowohl für die Bestimmung von PECs im Oberflächen- als auch im Grundwasser (z. B. VetCalc model, FOCUS-Modelle) (EMEA 2007). Auch wirkungsseitig ist eine weitere Detaillierung vorzunehmen, wobei weiterführende Studien auf jene Kompartimente zu beschränken sind, für welche die Risikocharakterisierung ein potenzielles Risiko ausgewiesen hat. Der Leitfaden der Europäischen Arzneimittelagentur (EMEA 2003b) gibt verschiedene Zielorganismen und Normvorgaben für diese weiterführenden Wirkungsstudien an, wobei sowohl aquatische als auch terrestrische Organismen berücksichtigt werden.

verfeinerte Risikobewertung

Nach Durchführung dieser Detaillierung von PEC und PNEC wird wiederum das Risiko mittels des Risikoquotienten PEC/PNEC charakterisiert. Liegt die Wahrscheinlichkeit unter 1, so ist davon auszugehen, dass kein unakzeptables Risiko vorliegt. Ist der Risikoquotient jedoch gleich oder größer als 1, so sind weitere Maßnahmen zu setzen. Diese können sowohl regulatorischer Natur sein als auch weitergehende Studien oder Risikomanagementmaßnahmen inkludieren.

In der folgenden Abbildung 5 wird exemplarisch ein Entscheidungsbaum/Fließschema für die Beurteilung von Tierarzneimitteln in Systemen mit intensiver Tierhaltung gemäß EMEA (2003b) dargestellt. Vergleichbare Fließschemata werden auch für Aquakulturanlagen und extensive Tierhaltungssysteme vorgegeben (EMEA 2003b).

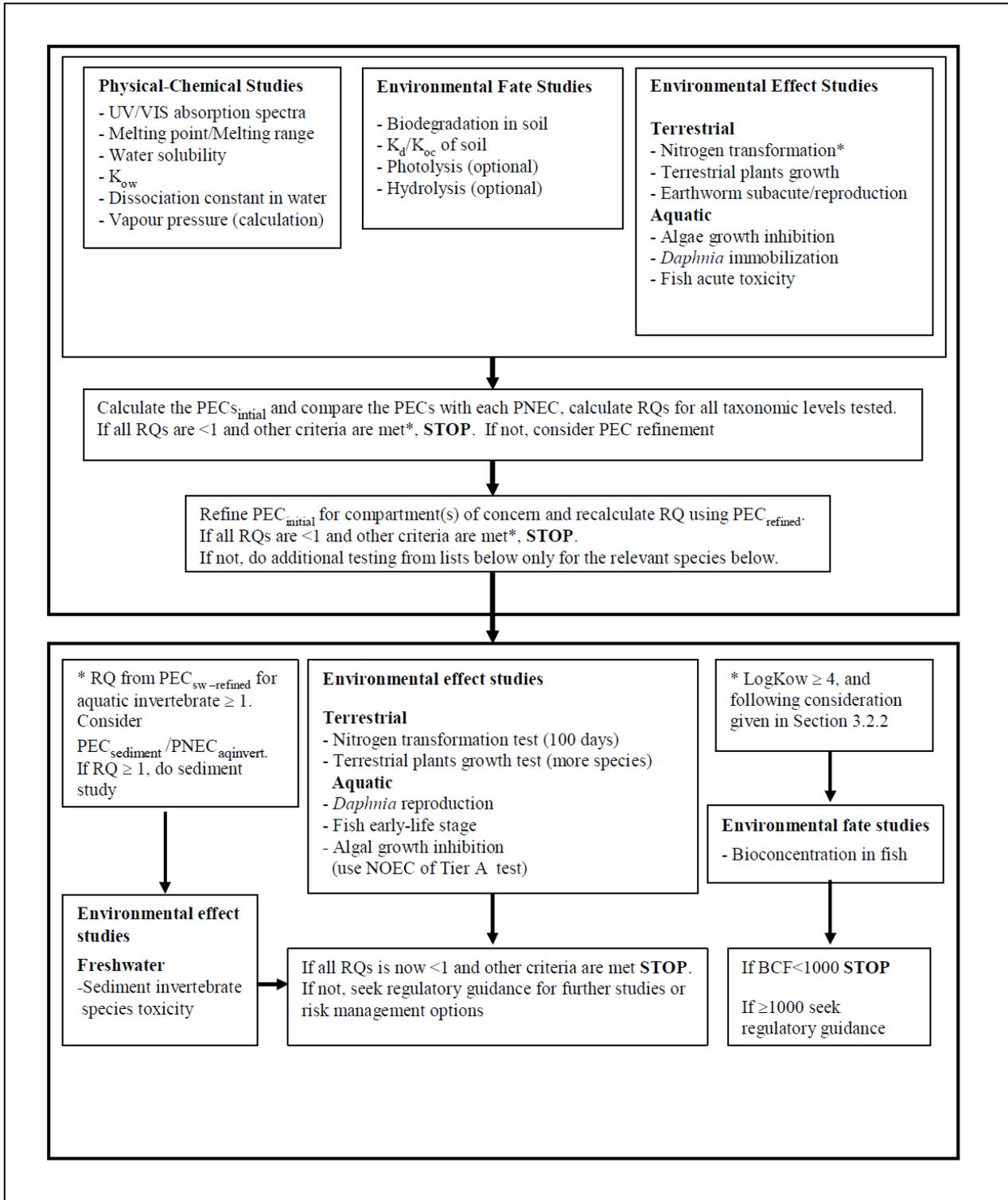


Abbildung 5: Fließschema der Vorgehensweise bei der Bewertung von Veterinärpharmaka, die in Systemen mit intensiver Tierhaltung verwendet werden (EMA 2003b).

4.2 Ökotoxikologische Kenngrößen

Wie beschrieben, sind gemäß EMEA (2003a, 2003b, 2006, 2007) für die Bewertung von Human- aber auch Veterinärarzneimitteln sowohl aquatische als auch terrestrische Testverfahren vorgesehen.

Die folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die von der EMEA geforderten Tests bei der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln.

Tabelle 5: Übersicht über die von der EMEA für die Zulassung von Arzneimitteln geforderten ökotoxikologischen Tests (EMEA 2006, 2007).

	Name	Testorganismus	Endpunkt	Methode	Verwendung
Aquatische Umwelt	algae, growth inhibition test	Einzellige Grünalge	EC ₅₀ , NOEC	OECD 201	H+V
	daphnia, immobilisation test	<i>Daphnia magna</i> (Großer Wasserfloh)	EC ₅₀	OECD 202	V
	fish, acute toxicity test	z. B. <i>Brachydanio rerio</i> (Zebraquarienfisch), <i>Pimephales promelas</i> (Dickkopf-Elritze)	LC ₅₀	OECD 203	V
	activated sludge, respiration inhibition test	Abwasserbakterien	EC ₅₀	OECD 209	H
	fish, early life stage toxicity test	z. B. <i>Brachydanio rerio</i> (Zebraquarienfisch)	–	OECD 210	H+V
	daphnia sp. reproduction test	<i>Daphnia magna</i> (großer Wasserfloh)	EC ₅₀	OECD 211	H+V
	sediment invertebrates species toxicity	Wirbellosengemeinschaft	NOEC	OECD 218, 219	V
Böden	earthworm subacute/reproduction	<i>Eisenia foetida</i> (Mistwurm)	NOEC	OECD 220, 222	V
	earthworm, acute toxicity test	<i>Eisenia foetida</i> (Mistwurm)	LC ₅₀	OECD 207	H
	terrestrial plants, growth test	<i>Avena sativa</i> (Hafer), <i>Brassica rapa</i> (Rübenkohl)	LC ₅₀	OECD 208	H+V
	soil microorganisms, nitrogen transformation test	Bodenbakterien		OECD 216	H+V
	collembolan reproduction	<i>Collembola</i> sp. (Springschwanz)	EC ₅₀	ISO 11267	H
	kein normierter Name	Dungfliegen Larven	EC ₅₀	–	V
	kein normierter Name	Dungkäfer Larven	EC ₅₀	–	V

H Humanpharmaka

V Veterinärpharmaka

EC₅₀ "effect concentration" = 50 % der Testorganismen zeigen Effekte, wenn sie dieser Konzentration ausgesetzt werden. Beispielsweise ist die Bewegungsfähigkeit vermindert (*Daphnia*, immobilisation test) oder der Stoffwechsel von Mikroorganismen gehemmt (activated sludge, respiration inhibition test)

NOEC "no observed effect concentration" – Konzentration, bis zu der kein Effekt zu beobachten ist

LC₅₀ "lethal concentration" = die eingesetzte Konzentration ist für 50 % der Testorganismen tödlich

Bestimmung der PNEC-Werte

Die PNEC leitet sich in der Regel aus akuten oder chronischen Wirkungsdaten unter Berücksichtigung eines Bewertungsfaktors (assessment factor) ab. Als Testorganismen dienen dabei vorzugsweise repräsentative Vertreter aus verschiedenen trophischen Ebenen, d. h. Produzenten (z. B. Algen), Konsumenten verschiedenen Grades (z. B. Daphnien oder Fische) und Destruenten (Mikroorganismen) (LIEBIG 2005). Zur Bestimmung der PNEC-Werte wird der jeweils niedrigste Wert für eine ökotoxikologische Wirkung auf Testorganismen verschiedener trophischer Ebenen durch einen so genannten Bewertungsfaktor dividiert. Die Verwendung eines Bewertungsfaktors ist notwendig, um die Faktoren zu berücksichtigen, die bei der Ermittlung von Wirkungsdaten unter Laborbedingungen die Verhältnisse im Ökosystem nicht ausreichend abbilden. Der Bewertungsfaktor wird kleiner mit der Anzahl vorhandener Daten und der Komplexität der durchgeführten Tests. Er berücksichtigt die Extrapolation von akuter

zu chronischer Toxizität, die Extrapolation von Labordaten auf das Freiland sowie die Inter-Spezies-Variationen aufgrund unterschiedlicher Sensitivität und die Intra-Spezies-Variabilität (MUNLV-NRW 2007). Der Bewertungsfaktor schwankt zwischen 10 und 1.000.

In der vorliegenden Studie kann ausschließlich auf Literaturdaten zur Ökotoxikologie zurückgegriffen werden. Es liegen jedoch nicht für alle untersuchten Substanzen relevante ökotoxikologische Kenngrößen vor.

4.3 Wirkstoffe im Detail

4.3.1 Tetracycline

Diese Gruppe von Antibiotika wird in der Veterinärmedizin am häufigsten eingesetzt. Tetracycline wirken bakteriostatisch, indem sie die Proteinsynthese hemmen und werden vor allem bei Schweinen und Geflügel verwendet. Auf Wirkungsebene dominiert, insbesondere in der Schweinemast, der Einsatz von Chlortetracyclin und Oxytetracyclin (UMWELTBUNDESAMT 2005). Darüber hinaus kommen Antibiotika aus der Gruppe der Tetracycline (insbesondere Oxytetracyclin) auch bei der Fisch- und Meeresfrüchteproduktion zum Einsatz (MUNLV-NRW 2007).

4.3.1.1 Tetracyclin

Tetracyclin kommt sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin zum Einsatz, wobei der mengenmäßige Einsatzschwerpunkt in der Veterinärmedizin liegt.

Bei oraler Verabreichung ist insbesondere bei Schweinen mit einer geringeren Bioverfügbarkeit zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit ist eine pharmakologische Messgröße, die angibt, wie schnell und in welchem Umfang ein Arzneimittelwirkstoff vom Körper resorbiert wird. Tetracyclin wird in biologisch aktiver Form zu 40 % über die Fäzes und zu 60 % im Urin ausgeschieden. Insbesondere in der Galle kommt es zur erhöhten Anreicherung im Vergleich zur Plasmakonzentration (UMWELTBUNDESAMT 2005).

BOXALL et al. (2004) geben für aquatische Mikroorganismen die folgenden Wirkkonzentrationen an: *Microcystis aeruginosa* (Cyanobakterie, Blaualge) – EC₅₀: 0,09 mg/l; *Nitzschia closterium* (Kieselalge) – EC₅₀: 16 mg/l und *Vibrio fischeri* (Leuchtbakterium) – EC₅₀: 0,025 mg/l.

HALLING-SÖRENSEN (2002) geben für Klärschlamm-Bakterien eine EC₅₀ von 0,08 mg/l an. Bei der Wasserlinse (*Lemna gibba*) wiesen BRAIN et al. (2004, zit. in MUNLV-NRW 2007) erste Effekte bei 0,194 bis 0,230 mg/l nach und WOLLENBERGER et al. (2000) geben für *Daphnia magna* eine EC₅₀ von 44,8 mg/l an. Keine Literaturdaten liegen zu Wirkungen von Tetracyclin auf Bodenbakterien vor.

Wirkkonzentration

4.3.1.2 Chlortetracyclin

Chlortetracyclin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline und wird in der Humanmedizin zur Behandlung bakteriell infizierter Wunden bzw. bei Infektionen des äußeren Auges durch verschiedene Bakterienstämme eingesetzt. Hauptsächlich findet es jedoch in der Veterinärmedizin bei Infektionen der Atemwege, des Urogenital- sowie des Magen-Darmtraktes Verwendung (WIKIPEDIA 2008).

Die Bioverfügbarkeit beträgt bis zu 80 % (Kalb, Schwein). Maximale Plasmakonzentrationen werden nach zwei bis vier Stunden erreicht. Chlortetracyclin kann zum Teil im Magen-Darmtrakt zu inaktivem Iso-Chlortetracyclin umgewandelt werden. Der Großteil wird jedoch renal und über die Galle bzw. Fäzes in aktiver Form ausgeschieden (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Wirkkonzentration

HALLING-SÖRENSEN (2000) geben für *Microcystis aeruginosa* (Cyanobakterie, Blaualge) eine Wirkkonzentration von 0,05 mg/l und für Klärschlamm Bakterien eine EC_{50} von 0,03 mg/l an (HALLING-SÖRENSEN 2002). BOXALL et al. (2004) fanden bei Bodenbakterien bis zu Konzentrationen von über 0,6 mg/kg keine Beeinträchtigung der Bodenatmung. Bei der Wasserlinse (*Lemna gibna*) wiesen BRAIN et al. (2004, zit. in MUNLV-NRW 2007) erste Effekte bei Konzentrationen von 0,036–bis 0,059 mg/l nach. Keine Literaturdaten liegen zur Wirkung von Chlortetracyclin auf Wirbellose und Wirbeltiere vor.

4.3.1.3 Oxytetracyclin

Auch Oxytetracyclin gehört zur Gruppe der Tetracycline und wird in der Humanmedizin, hauptsächlich aber in der Veterinärmedizin eingesetzt. Hauptanwendungsbereiche sind die Behandlung von bakteriell bedingten Erkrankungen des Respirations- und Gastrointestinaltraktes von Schweinen und Geflügel (UMWELTBUNDESAMT 2005) und der Einsatz gegen Parasiten und pathogene Bakterien in Aquakulturen (MUNLV-NRW 2007).

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt bis zu 80 % (Schwein). Oxytetracyclin wird bis zu 90 %, in biologisch aktiver Form, unverändert über Galle und Urin ausgeschieden (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Wirkkonzentration

HALLING-SÖRENSEN (2002) geben für Klärschlamm Bakterien eine EC_{50} von 0,08 mg/l an. Laut BOXALL et al. (2004) reagiert die Cyanobakterie (Blaualge) *Microcystis aeruginosa* bei einer Konzentration von 0,207 mg/l Oxytetracyclin. Bodenbakterien reagieren bei höheren Konzentrationen und Kues et al. (2004, zit. in MUNLV-NRW, 2007) geben Wirkkonzentrationen (EC_{10}) von 0,81 bis 0,93 mg/kg an. Bei der Wasserlinse (*Lemna gibna*) wiesen BRAIN et al. (2004, zit. in MUNLV-NRW 2007) Effekte bei etwa 1,0 mg/l nach und WOLLENBERGER et al. (2000) geben für *Daphnia magna* eine EC_{50} von 46,2 mg/l an.

4.3.1.4 Epitetracycline

In schwach saurem Milieu kommt es bei allen Tetracyclinen zu einer reversiblen Bildung des 4-Epimers. Eine alkalische Umgebung hingegen verursacht bei Chlortetracyclin und 4-Epichlortetracyclin eine irreversible Isomerisierung (SCZESNY 2001).

Die epimerisierten Formen sind die wichtigsten Metaboliten der Tetracycline, aber sowohl 4-epi-Tetracyclin, epi-Chlortetracyclin als auch iso-Chlortetracyclin weisen nur eine geringe bzw. keine antimikrobielle Aktivität auf (UMWELTBUNDESAMT 2005).

4.3.2 Sulfonamide

Sulfonamide sind bakteriostatische Breitbandantibiotika, die meist in Kombination mit dem Synergisten Trimethoprim eingesetzt werden. Mengenmäßig sind sie nach den Tetracyclinen die zweitwichtigste Gruppe. Sulfonamide werden sowohl in der Schweine- und Hühner- als auch in der Putenmast eingesetzt (UMWELTBUNDESAMT 2005).

4.3.2.1 Sulfamethoxazol

Sulfamethoxazol ist das wichtigste Antibiotikum unter den Sulfonamiden und wird zumeist in Kombination mit Trimethoprim oder Tetroxoprim eingesetzt (LIEBIG 2005).

Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. 25–50 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden. Die überwiegend renale Elimination erfolgt zu rund 20 % als Sulfamethoxazol, zu 50–70 % der Dosis als N4-Acetyl-Sulfamethoxazol und zu 15–20 % als N1-Glucuronid (HSDB 2008a).

Da Antibiotika zur Abtötung von Bakterien eingesetzt werden, liegt die Vermutung einer toxischen Wirkung von Sulfamethoxazol auf viele Mikroorganismen nahe. Bei Betrachtung der Effektkonzentrationen (z. B. $EC_{50} > 100$ mg/l für Klärschlamm Bakterien; KÜMMERER et al. 2004) und unter Berücksichtigung der gemessenen Umweltkonzentrationen in Gewässern ist nicht von einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Bakteriengemeinschaften auszugehen. Demgegenüber wird beobachtet, dass Keime, die dauerhaft einer niedrigen Konzentration von Sulfamethoxazol ausgesetzt sind (z. B. in Kläranlagen), Resistenzen gegen dieses Antibiotikum ausbilden. So fanden REINTHALER et al. (2003) Resistenzen bei *Escherichia coli* aus Kläranlagen.

Die Wirkung von Sulfamethoxazol auf Algen wurde von ISIDORI et al. (2005) untersucht. Sie fanden im chronischen Grünalgentest (*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72 h) eine EC_{50} von 0,52 mg/l. *Lemna gibba* reagiert hingegen deutlich empfindlicher auf die Substanz. LIEBIG (2005) ermittelte im Wachstumstest NOEC-Werte von 2,5 mg/l (*Scenedesmus subspicatus*) und von 0,01 mg/l (für *Lemna gibba*, 7 d, Phototoxizität). Wirbellose reagieren in chronischen Tests vergleichsweise empfindlich. ISIDORI et al. (2005) ermittelten im Wachstumstest mit *Ceriodaphnia dubia* (7 d) eine EC_{50} von 0,21 mg/l. In akuten Testsystemen hingegen liegt die Effektkonzentration um zwei Größenordnungen darüber – im Mobilitätstest mit *Daphnia magna* wurde eine EC_{50} von 25,2 mg/l, mit *C. dubia* von 15,5 mg/l ermittelt.

Gemäß LIEBIG (2005) wird Sulfamethoxazol mit einer $LC_{50}/48$ h als nicht toxisch für Fische eingestuft. Sowohl Algen und Wasserpflanzen als auch Crustaceen zeigen Effekte bei Sulfamethoxazol-Konzentrationen im µg/l-Bereich. Um das Risiko durch Sulfamethoxazol umfassender beurteilen zu können, müsste zu-

Wirkkonzentration

mindest eine Langzeitstudie-NOEC für eine weitere trophische Ebene (z. B. Daphnien oder Fische) ermittelt werden (LIEBIG 2005). Sulfamethoxazol steht zudem im Verdacht, mutagen zu wirken (ISIDORI et al. 2005, HSDB 2008a).

4.3.2.2 Sulfadimidin (Sulfamethazin)

Sulfadimidin (Sulfamethazin) kommt zwar noch in der Humanmedizin zum Einsatz, wird aber vorwiegend in der Veterinärmedizin eingesetzt (GÖBEL 2004). Hauptanwendungsbereiche sind bakteriell bedingte Primär- und Sekundärinfektionen und der Einsatz gegen Kokzidien u. a. bei Schweinen, Kälbern und Geflügel (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Der Wirkstoff wird vom Schwein hauptsächlich (zu ca. 46 %) über die Niere, in geringerem Maß auch durch die Galle ausgeschieden, davon zu 50 % in acetylierter Form. Der Hauptmetabolit ist das N4-Acetyl-Sulfamethazin. Die Eliminationshalbwertszeit für Sulfadimidin beträgt 17 Stunden (UMWELTBUNDESAMT 2005). Nach GÖBEL (2004) scheidet der Mensch Sulfadimidin zu ca. 10 % unverändert über den Urin aus.

Wirkkonzentration Zur Wirkung von Sulfadimidin liegen lediglich Daten der Wasserlinse *Lemna gibba* vor. Die EC_{50} liegt bei über 1,0 mg/l und die EC_{10} bei 0,381 bis 1,0 mg/l (BRAIN et al. 2004, zit. in MUNLV-NRW 2007). Für diesen Wirkstoff sind weitere akute und chronische ökotoxikologische Studien für eine Bewertung erforderlich.

4.3.2.3 Sulfadiazin

Sulfadiazin wird meist in Kombination mit Trimethoprim bei Ferkeln zur Behandlung bakteriell bedingter Durchfallerkrankungen verwendet, außerdem bei Infektionen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Etwa 50 % dieser Substanz werden unverändert im Harn ausgeschieden. Sulfadiazin wird in der Leber hauptsächlich zu N4-Acetyl-Sulfadiazin metabolisiert. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 4–5 Stunden (UMWELTBUNDESAMT 2005). Die Ausscheidungsrate der unveränderten Wirksubstanz und der Metaboliten liegt bei Schweinen und Rindern bei etwa 90 % (HALLING-SÖRENSEN et al. 2001).

Wirkkonzentration Auch zu Sulfadiazin liegen nur eingeschränkt Wirkungsdaten vor. So liegt die EC_{50} für Klärschlambakterien bei 15,9–16,8 mg/l, wohingegen das Cyanobakterium *Microcystis aeruginosa* bereits bei 0,135 mg/l deutliche Reaktionen zeigt (MUNLV-NRW 2007). WOLLENBERGER et al. (2000) wiesen für *Daphnia magna* Effektkonzentrationen von 12,2–15,3 mg/l nach. Keine Daten liegen zu Wirkungen von Sulfadiazin auf Algen und Wirbeltiere vor. Auch für diesen Wirkstoff sind weitere akute und chronische ökotoxikologische Studien für eine Bewertung erforderlich.

4.3.2.4 Sulfathiazol

Sulfathiazol wird meist in Kombination mit Trimethoprim und anderen Sulfonamiden für die Therapie und Prophylaxe von Infektionen des Respirations- und Verdauungstraktes bei Kälbern und Schweinen verwendet. Bei einer Kombina-

tion von Trimethoprim mit Sulfonamiden addiert sich deren Wirksamkeit, doch werden diese Wirkstoffe getrennt über die Nieren ausgeschieden (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Es wurden keine Wirkungsdaten für Sulfathiazol gefunden.

4.3.2.5 Acetyl-Sulfadimidin

N4-Acetyl-Sulfamethazin ist der Hauptmetabolit des Sulfadimidin. Rund 50 % der über die Niere abgegebenen Substanz wird in dieser acetylierten Form ausgeschieden (UMWELTBUNDESAMT 2005).

4.3.3 Makrolide

4.3.3.1 Erythromycin

Erythromycin gehört zu den Makrolid-Antibiotika und wird vor allem gegen Bakterien eingesetzt, die gegen β -Lactam-Antibiotika und Tetracycline resistent sind (WIEGEL et al. 2003).

Der Wirkstoff wird in der Leber teilweise metabolisiert, wobei die N-Methylgruppe oxidativ abgespalten wird. Die Ausscheidung von Erythromycin erfolgt hauptsächlich unmetabolisiert über die Galle, nur rund 5 % der oral verabreichten Dosis werden mit dem Harn unverändert ausgeschieden (MUNLV-NRW 2007, HSDB 2008b).

Bei Mikroorganismen bestimmten KÜMMERER et al. (2004) toxische Wirkungen erst ab Konzentrationen im mg/l-Bereich. Eine Wirkung wurde jedoch von ISIDORI et al. (2005) bei Grünalgen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) im chronischen Grünalgentest mit einer EC_{50} von 0,02 mg/l und bei Crustaceen im Wachstumstest mit einer EC_{50} von 0,22 mg/l festgestellt. Demgegenüber scheinen Fische nicht empfindlich auf Erythromycin zu reagieren. ISIDORI et al. (2005) bestimmten für Zebraquärlinge (*Danio rerio*) eine NOEC von 1,0 mg/l.

Wirkkonzentration

4.3.3.2 Clarithromycin

Clarithromycin gehört zu den Makrolid-Antibiotika und wird unter anderem als Penicillin-Ersatz bei bakteriellen Erkrankungen eingesetzt.

Die Ausscheidung von Clarithromycin ist dosisabhängig. Bei Erwachsenen werden 20–30 % der oralen Dosis renal als unverändertes Clarithromycin und 70–80 % über Fäzes ausgeschieden, wobei als Hauptmetabolit im Urin 14-Hydroxy-Clarithromycin gefunden wird, welches 10–15 % der verabreichten Dosis ausmacht (MUNLV-NRW 2007). Gemäß HIRSCH et al. (1999) werden über 60 % des verabreichten Chlarithromycins unverändert ausgeschiedenen.

Zu Wirkungen von Clarithromycin liegen nur wenige Daten vor. Gemäß ISIDORI et al. (2005) reagieren Grünalgen empfindlich auf Clarithromycin, wobei Wirkkonzentrationen von 0,002 mg/l (EC_{50} für *Pseudokirchneriella subcapitata*) und 46,1 mg/l (EC_{50} für *Pseudomonas putida*) erhoben wurden. Wirbellose (*Ceriodaphnia dubia*) reagierten weder im chronischen Wachstumstest über 7 Tage (EC_{50} = 8,16 mg/l) noch im akuten Mobilitätstest über 48 Stunden (EC_{50} = 18,66) besonders empfindlich (ISIDORI et al. 2005). Aufgrund des sehr eingeschränkten

Wirkkonzentration

ökotoxikologischen Datenmaterials zu den Wirkungen von Clarithromycin besteht ein diesbezüglicher Forschungsbedarf, insbesondere Langzeitstudien betreffend.

4.3.3.3 Roxithromycin

Roxithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum, dessen Anwendung bei Infektionen der Atemwege, bei Infektionen im Hals-Nasen-Ohrenbereich und bei bakteriellen Entzündungen der Haut und der ableitenden Harnwege erfolgt. Zusätzlich kann Roxithromycin bei Keuchhusten und Infektionen durch Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen gegeben werden.

Etwa die Hälfte einer verabreichten Dosis lässt sich unverändert im Urin und im Stuhl wiederfinden, der Rest wird metabolisiert (ZCT 1991). Laut HIRSCH et al. (1999) werden über 60 % einer verabreichten Dosis unverändert ausgeschieden.

Es wurden keine Daten zur aquatischen Toxizität von Roxithromycin gefunden.

4.3.3.4 Tylosin

Tylosin ist ein bakteriostatisches Antibiotikum aus der Wirkstoffklasse der Makrolide, das nur in der Veterinärmedizin zugelassen ist. Tylosin wird speziesabhängig zum Teil in der Leber verstoffwechselt, zu 20–40 % über die Nieren und zu 7 bis 10 % im Kot in unveränderter Form ausgeschieden (CLINIPHARM 2008).

Wirkkonzentration

WOLLENBERGER et al. (2000) wiesen für *Daphnia magna* akute Effektkonzentrationen (48 h EC₅₀) von 680 mg/l und eine NOEC aus dem Reproduktionstest von 45 mg/l aus. BOXALL et al. (2002) geben Wirkkonzentrationen für aquatische Organismen von 0,034 (Cyanobakterie *Microcystis aeruginosa*) bis 680 mg/l und für Bodenorganismen von 2.520–5.000 mg/l an. Für die Wasserlinse *Lemna gibba* ist in der Literatur eine EC₁₀ von > 0,1 mg/l angegeben (BOUCARD 2006).

4.3.4 Chinolone

Chinolone gehören chemisch zur Klasse der Fluorchinolone und besitzen eine bakterizide Wirkung, die sie über die Hemmung der bakteriellen DNA-Gyrase entfalten. Sie werden oft auch als „DNA-Gyrase-Hemmer“ bezeichnet. Mengemäßig sind die Chinolone bei weitem weniger bedeutend als die Tetracycline und die Sulfonamide (UMWELTBUNDESAMT 2005).

4.3.4.1 Enrofloxacin

Enrofloxacin ist der Hauptvertreter der veterinärmedizinisch eingesetzten Chinolone. Es ist nur für die Anwendung in der Veterinärmedizin vorgesehen. Hauptanwendungsgebiete von Enrofloxacin sind bakteriell bedingte Erkrankungen des Respirations- und Gastrointestinaltraktes von Schweinen. Nach UMWELTBUNDESAMT (2005) kommt Enrofloxacin auch bei Hühnern und Puten zum Einsatz.

Der Wirkstoff verfügt über eine hohe Bioverfügbarkeit. Nach 1–2 Stunden werden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum erreicht. Hauptmetabolit von Enrofloxacin ist das in der Humanmedizin eingesetzte Ciprofloxacin, das durch N-4'-Dealkylierung entsteht und ebenfalls antimikrobiell wirkt. Die übrigen

Metaboliten haben eine verringerte bis keine bakterielle Aktivität. Bei Schweinen wird Enrofloxacin bis zu 52 % in Ciprofloxacin umgewandelt, wobei der Metabolit schneller aus dem Gewebe ausgeschieden wird als die Ausgangssubstanz. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal. Dabei treten 15–50 % des Wirkstoffes unverändert im Urin auf. Ca. 30–40 % werden zu Ciprofloxacin umgesetzt (UMWELTBUNDESAMT 2005).

Im Sicherheitsdatenblatt von Baytril Tabletten sind ökotoxikologische Wirkdaten für Bakterien (*Pseudomonas putida*: $EC_0 = 0,0037$ mg/l), Wirbellose (*Daphnia magna*: EC_0 (24 h) > 100 mg/l) und Fische (Goldorfe, *Leuciscus idus*: $LC_0 = 150$ mg/l; Regenbogenforelle, *Oncorhynchus mykiss*: LC_0 (96 h) > 10 mg/l; Blauer Sonnenbarsch, *Lepomis makrochirus*: LC_0 (96 h) > 10 mg/l) angegeben (BAYER 2003). Auch GAGLIANO & MCNAMARA (1996) führen in ihrer Bewertung Wirkdaten an. Für verschiedene Bakterien schwanken die NOEC-Werte zwischen < 1,3 ppm und > 250 ppm. Für Wirbellose (*Daphnia magna*) wurde eine LC_{50} (48 h) von 79,9 ppm und eine NOEC von 23,0 ppm (rund 23,0 mg/l) bestimmt. Für Fische (Regenbogenforelle, *Oncorhynchus mykiss*; Blauer Sonnenbarsch, *Lepomis makrochirus*) wurden LC_{50} -Werte von > 196 ppm bzw. 79,5 ppm und NOEC von 33,5 ppm bzw. 18,6 ppm festgestellt. Mittels einer 28-Tage-Studie wurde am Regenwurm (*Lumbricus terrestris*) eine NOEC von > 1.000 ppm bestimmt (GAGLIANO & MCNAMARA 1996).

ROBINSON et al. (2005) untersuchten Cyanobakterien (*Microcystis aeruginosa*), Grünalgen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) und Wasserlinsen (*Lemna minor*). Am sensitivsten reagierten Cyanobakterien (5 d $EC_{50} = 0,049$ mg/l), während die Wasserlinse (7 d $EC_{50} = 0,114$ mg/l) und die Grünalgen (3 d $EC_{50} = 3,1$ mg/l) geringere Empfindlichkeit gegenüber Enrofloxacin zeigten (ROBINSON et al. 2005).

4.3.4.2 Ciprofloxacin

Ciprofloxacin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone und ein Gyrasehemmer (Chinolon-Antibiotikum) mit breitem Spektrum. Infolge der Gyrasehemmung kommt es zu einer Unterbindung der DNA-Replikation und der Zellteilung von Bakterien. Der Wirkstoff wird zur Behandlung bakterieller Infektionen aller Art eingesetzt.

Nach oraler Gabe wird Ciprofloxacin rasch und praktisch vollständig resorbiert. Ca. 70 % der Einzeldosis wird unverändert ausgeschieden (unverändertes Ciprofloxacin im Urin 44,7 % und in Fäzes 25 %). 18,8 % einer Einzeldosis werden in Form von drei Metaboliten ausgeschieden. Der Anteil der im Urin bzw. in den Fäzes gefundenen Metaboliten beträgt 11,3 % bzw. 7,5 % (Desethylenciprofloxacin: 1,4 % bzw. 0,5 %, Sulfociprofloxacin: 3,7 % bzw. 5,9 %, Oxicyprofloxacin: 6,2 % bzw. 1,1 %). Der Anteil eines vierten Abbauproduktes (Formylciprofloxacin) beträgt weniger als 0,1 % (MUNLV-NRW 2007, ZCT 1986).

Für Bakterien wiesen KÜMMERER et al. (2000) eine EC_{50} von 0,08 mg/l (*Pseudomonas putida*) nach, während LÄNGE & DIETRICH (2002) bei Cyanobakterien (*Microcystis aeruginosa*) erste Effekte bereits ab 0,005 mg/l und für Belebtschlamm eine EC_{50} von 0,6 mg/l Ciprofloxacin angeben. Auch BOXALL et al. (2002) ermittelten für *M. aeruginosa* eine EC_{50} von 0,005 mg/l. Während KÜMMERER et al. (2000) für Algen (*Selenastrum capricornutum*) eine EC_{50} von rund 3 mg/l nachwies, reagierte *Lemna gibba* bereits bei 0,3 mg/l (BRAIN et al. 2004, zit. in MUNLV-NRW 2007). Wirbellose und Fische sind gegenüber Ciprofloxacin weniger sensibel (MUNLV-NRW 2007).

Wirkkonzentration

Wirkkonzentration

ROBINSON et al. (2005) untersuchten Cyanobakterien (*Microcystis aeruginosa*), Grünalgen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) und Wasserlinsen (*Lemna minor*). Am sensitivsten reagierten Cyanobakterien (5 d EC₅₀ = 0,017 mg/l), während die Wasserlinse (7 d EC₅₀ = 0,203 mg/l) und die Grünalgen (3 d EC₅₀ = 18,7 mg/l) geringere Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin zeigten.

4.3.4.3 Danofloxacin

Danofloxacin ist ein Fluorochinolon der 3. Generation mit bakterizider Wirkung und durch seine große therapeutische Breite zur Bekämpfung einer Vielzahl von Keimen geeignet. Es wird vor allem bei Infektionen der Atemwege eingesetzt. Bei Schweinen und Rindern wirkt es gegen Infektionen mit *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pyogenes* und *Mycoplasma*; außerdem gegen Infektionen des Gastrointestinaltrakts mit *Salmonella typhimurium* (ROBAK & GRANINGER 2006).

Der Wirkstoff wird bis zu 40 % über die Niere ausgeschieden, der Rest über die Galle. Eine quantitativ vergleichbare Metabolisierung wurde in verschiedenen Tierarten festgestellt. Die Hauptmetaboliten sind N-desmethyldanofloxacin, N-oxyd-Danofloxacin (5–26 %) und ein Glucuronidkonjugat (2–6 %) (FAO 1998).

Wirkkonzentration

Es wurden keine Daten zur aquatischen Toxizität von Danofloxacin gefunden. Für Danofloxacin-Mesylat ist im Sicherheitsdatenblatt (A180™) für *Daphnia magna* eine LC₅₀ von 63,5 mg/l ausgewiesen (PFIZER INC. 2002). Für den Regenwurm (*Lumbricus terrestris*) wird in einer weiteren Studie eine LC₅₀ aus einer 28-Tage-Studie > 1.200 mg/l angegeben. Des Weiteren wurde die Wirkung von Danofloxacin auf verschiedene Bodenorganismen untersucht, wobei die geringste Wirkkonzentration (MIC – Minimum Inhibitory Concentration) bei 0,8 mg/l gemessen wurde (FDA 2002).

4.3.4.4 Marbofloxacin

Marbofloxacin ist ein bakterizid wirkendes Fluorochinolon, welches gegen gramnegative und grampositive Keime, aber vor allem gegen Enterobacteriaceen, gegen *Pasteurella*, *Pseudomonas* und Staphylokokken wirkt.

Es wird bei Infektionen der Haut (Pyodermie), der Atemwege und der Milchdrüse (MMA-Komplex) eingesetzt. Bei Hunden findet es auch bei Infektionen der Harnwege Anwendung. Das Kombinationspräparat Aurizon wird bei Ohrenentzündungen beim Hund eingesetzt (WIKIPEDIA 2008b).

Nach oraler Gabe wird Marbofloxacin rasch und praktisch vollständig resorbiert und hauptsächlich über den Urin sowohl in unveränderter Form (rund 40 % bei Hunden) als auch metabolisiert ausgeschieden. Der Wirkstoff wird in der Leber zu den inaktiven Metaboliten N-Desmethylmarbofloxacin und N-Oxidmarbofloxacinin abgebaut und über die Niere ausgeschieden (EMEA 1996).

Wirkkonzentration

Zur aquatischen Toxizität wurden nur im Sicherheitsdatenblatt von ZENIQUIN®, dessen Hauptbestandteil Marbofloxacin ist, Daten zur Wirkung dieser Substanz auf *Daphnia magna* gefunden. Dabei wird die NOEC, berechnet aus der LC₅₀/48 h, mit 62,3 mg/l angegeben (PFIZER INC. 2004). Es waren keine weiteren Wirkdaten verfügbar.

4.3.5 Trimethoprim

Trimethoprim ist ein bakteriostatisch wirkendes Chemotherapeutikum, das meist in Kombination mit dem Antibiotikum Sulfamethoxazol zur Behandlung von Harnwegsinfekten verordnet wird. Der Wirkstoff wird außerdem in der Veterinärmedizin eingesetzt (MUNLV-NRW 2007).

Die Substanz wird nach oraler Verabreichung rasch und nahezu vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und etwa 50–80 % werden in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden (HSDB 2008d, HIRSCH et al. 1999).

Es sind nur sehr eingeschränkt ökotoxikologische Studien zu Trimethoprim verfügbar. KÜMMERER et al. (2004) stellten nur eine sehr geringe toxische Wirkung dieses Antibiotikums auf Bakterien fest und KOLPIN et al. (2002) bestimmten eine LC_{50} von 3 mg/l bei Regenbogenforellen. Es wurden keine Untersuchungen zur Wirkung von Trimethoprim auf Algen gefunden, ebenso fehlen chronische Studien zur Bewertung von Langzeitwirkungen

Wirkkonzentration

Die folgende Tabelle 6 zeigt eine Zusammenstellung des empfindlichsten Testorganismus für die verschiedenen behandelten Antibiotika. Dabei sind nur die Stoffe berücksichtigt, für die ausreichend ökotoxikologische Daten verfügbar waren. Die Darstellung wurde einer umfassenden Studie des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen (MUNLV-NRW) entnommen, fehlende Stoffe wurden ergänzt.

Tabelle 6: Empfindlichste Testorganismen der jeweiligen Antibiotika (MUNLV-NRW 2007).

Stoff	empfindlichster Testorganismus	Quelle
Ciprofloxacin	EC_{50} : 5 µg/l <i>Microcystis aeruginosa</i> – Cyanobakterie (Blualge)	LÄNGE & DIETRICH (2002)
Clarithromycin	EC_{50} : 2 µg/l <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> – Grünalge	ISIDORI et al. (2005)
Erythromycin	EC_{50} : 20 µg/l <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> – Grünalge	ISIDORI et al. (2005)
Sulfamethoxazol	NOEC: 10 µg/l <i>Lemna gibba</i> – Wasserlinse	LIEBIG (2005)
Chlortetracyclin	EC_{50} : 30 µg/l Klärschlambakterien	HALLING-SÖRENSEN et al. (2002)
Tetracyclin	EC_{50} : 80 µg/l Klärschlambakterien	HALLING-SÖRENSEN et al. (2002)
Oxytetracyclin	EC_{50} : 80 µg/l Klärschlambakterien	HALLING-SÖRENSEN et al. (2002)
Tylosin	EC_{50} : 34 µg/l <i>Microcystis aeruginosa</i> – Cyanobakterie (Blualge)	BOXALL et al. (2004)

- Langzeitstudien
fehlen** Gemäß MUNLV-NRW (2007) sind aufgrund ihrer ökotoxikologischen Wirkungen die in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol sowie die Veterinärantibiotika Oxytetracyclin und Chlortetracyclin als eindeutig umweltrelevant einzustufen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass für viele Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen die verfügbare Datenlage für eine Bewertung nicht ausreicht. So ist vor allem die Bewertung der Umweltrelevanz aufgrund der Wirkungen auf aquatische Organismen nicht möglich, weil insbesondere Langzeitstudien zur Beschreibung der ökotoxikologischen Wirkungen für Organismen verschiedener Trophiestufen fehlen. Nur für Ciprofloxacin und Erythromycin liegen ausreichende Daten vor.
- Problemkreis
Metaboliten** Ein generelles Problem stellen Metaboliten und die Bewertung von Stoffgemischen dar. Bei Humanpharmaka sind von den Herstellerfirmen im Zuge der Zulassung Daten zur Pharmakokinetik beizubringen. Ökotoxikologische Untersuchungen zu diesen Metaboliten sind jedoch nur sehr eingeschränkt verfügbar, unter anderem auch deshalb, weil kommerziell nur sehr wenige Arzneimittelmetaboliten als Reinsubstanzen vorkommen. Diese Tatsache stellt die wesentliche Einschränkung der Durchführbarkeit ökotoxikologischer Wirktests dar.
- Im Allgemeinen kann zwar davon ausgegangen werden, dass das biologische Wirkpotenzial der Metaboliten geringer als jenes der Ausgangssubstanzen ist, generell gültig ist diese Annahme jedoch nicht und auch die Abbauprodukte der Antibiotika Erythromycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin und Trimethoprim sind noch antibakteriell wirksam.
- Problemkreis
Stoffgemische** Rückstände von Arzneimittelwirkstoffen kommen in der Umwelt zumeist nicht als Einzelstoffe, sondern als Stoffgemische verschiedener Arzneimittelwirkstoffe vor. Die Studie des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen (MUNLV-NRW 2007) stellt diesbezüglich abschließend fest: *„Grundsätzlich besteht zu den Wirkungen von Stoffgemischen und Metaboliten ein umfangreicher Forschungsbedarf. Allerdings sind den tatsächlichen Möglichkeiten, diese Kenntnislücken zu schließen, wegen der großen Anzahl von Metaboliten und möglichen Stoffgemischen aber auch ökonomische und arbeitskapazitative Grenzen gesetzt.“*

5 MESSSTELLENAUSWAHL

Die Messung der meisten Antibiotikawirkstoffe ist mit einer hohen analytisch-methodischen Anforderung verbunden. Die Erfassung des gesamten Messnetzes der GZÜV wäre daher schon aufgrund des damit verbundenen Kostenaufwandes nicht durchführbar gewesen. Anhand von 50 Messstellen sollte österreichweit das Vorkommen von Antibiotika im Grundwasser erfasst und interpretiert werden. Da durch diese geringe Anzahl an Messstellen im Vergleich zum Gesamtmessnetz (ca. 2.000 Messstellen) keine Repräsentativität erwartet werden konnte, wurde in Abstimmung mit dem Lebensministerium beschlossen, die Auswahl dahingehend zu optimieren, dass jene Messstellen in das Sondermessprogramm aufgenommen wurden, bei denen aufgrund ihrer Belastung und Lage am ehesten davon ausgegangen werden konnte, Positivbefunde an Antibiotikawirkstoffen zu erhalten. Die Messstellenauswahl stellt also ein Worst-Case-Szenario dar.

Worst-Case-Szenario

Basierend auf diesen Überlegungen wurde eine Vorauswahl von Messstellen unter Berücksichtigung von Ergebnissen bisher durchgeführter Untersuchungen bzw. von GIS-Verschneidungen und Auswertungen durchgeführt.

Folgende Kriterien wurden für die Vorauswahl berücksichtigt:

- Grenzwertüberschreitungen bzw. auffällige Werte bei den Parametern Ammonium, Bor, Ca/Na-Verhältnis, Carbonathärte, Chlorid, Nitrat, Orthophosphat, Pflanzenschutzmittel, Sulfat und Carbamazepin, da diese Parameter wesentliche Indikatoren für anthropogene Einträge darstellen können.
- Stammdaten der Messstellen.
- Beeinflussung durch Abwasser (mögliche Beeinflussung durch Humanarzneimittel) und/oder Landwirtschaft (mögliche Beeinflussung durch Veterinärantibiotika).
- Messstellen auch mit alpinem Einzugsgebiet, um allfällige Einflüsse von Hüttenabwässern zu erfassen.
- Flächenhafte, repräsentative Verteilung.

Aufgrund der unter diesen Gesichtspunkten durchgeführten Auswertung in Zusammenschau mit den Stammdaten und der dort angeführten möglichen Beeinflussung aus der Umgebung wurden insgesamt 93 GZÜV-Messstellen vorausgewählt.

Messstellenauswahl

Diese Liste wurde den Vertreterinnen und Vertretern der jeweiligen Ämter der Landesregierungen übermittelt und von diesen auf ihre Eignung für das geplante Untersuchungsprogramm geprüft. Aufgrund der Regionalkenntnis der LandesvertreterInnen wurden zum Teil zusätzlich Messstellen in die Liste aufgenommen, aber auch einige vorausgewählte Messstellen als nicht geeignet eingestuft und somit ausgeschieden. Um die Gesamtanzahl der Messstellen für das Untersuchungsprogramm weiter eingrenzen zu können, wurde gleichzeitig eine Reihung der Messstellen nach Priorität für diese Untersuchung im jeweiligen Bundesland durchgeführt. Schließlich wurde die Auswahl mit dem Lebensministerium vor Beginn der Untersuchungen abgestimmt.

Auf diese Weise wurden österreichweit 50 Grundwassermessstellen ausgewählt, darunter 45 Porengrundwassermessstellen sowie 5 Karst- und Kluftgrundwassermessstellen.

endgültige Messstellenauswahl

In der nachfolgenden Tabelle 7 ist die Anzahl der ausgewählten Messstellen pro Bundesland dargestellt:

Tabelle 7: Anzahl an ausgewählten Messstellen pro Bundesland.

Bundesland	Ausgewählte Messstellen		
	PG	KK	Gesamt
Burgenland	8	–	8
Kärnten	6	–	6
Niederösterreich	7	1	8
Oberösterreich	4	–	4
Salzburg	4	2	6
Steiermark	10	1	11
Tirol	3	1	4
Vorarlberg	3	–	3
Wien	–	–	–
SUMME	45	5	50

PG..... Porengrundwassermessstelle

KK..... Karst-/Kluftgrundwassermessstelle

Die ausgewählten Messstellen verteilen sich auf das gesamte Bundesgebiet. Lediglich im Bundesland Wien wurde keine Messstelle ausgewählt, da zum einen der Viehbestand in der Wiener Landwirtschaft sehr gering ist und eine nennenswerte Ausbringung von Wirtschaftsdünger nach den Informationen durch das Magistrat der Stadt Wien (Magistratsabteilung 45 – Wiener Gewässer) nicht stattfindet. Zum anderen liegt der Anschlussgrad ans Kanalnetz in Wien bei 98 %, die Abwässer werden in der Hauptkläranlage gereinigt und dann in den Donaukanal eingeleitet. Regionale Beeinflussungen des Grundwassers durch Abwässer sind daher ebenfalls nicht bekannt. Kleinkläranlagen befinden sich überwiegend in Randlagen im Wienerwald, wo es kaum Grundwasser und auch keine GZÜV-Messstellen gibt.

In Abbildung 6 sind die ausgewählten Grundwassermessstellen bzw. deren Verteilung über das Bundesgebiet dargestellt.

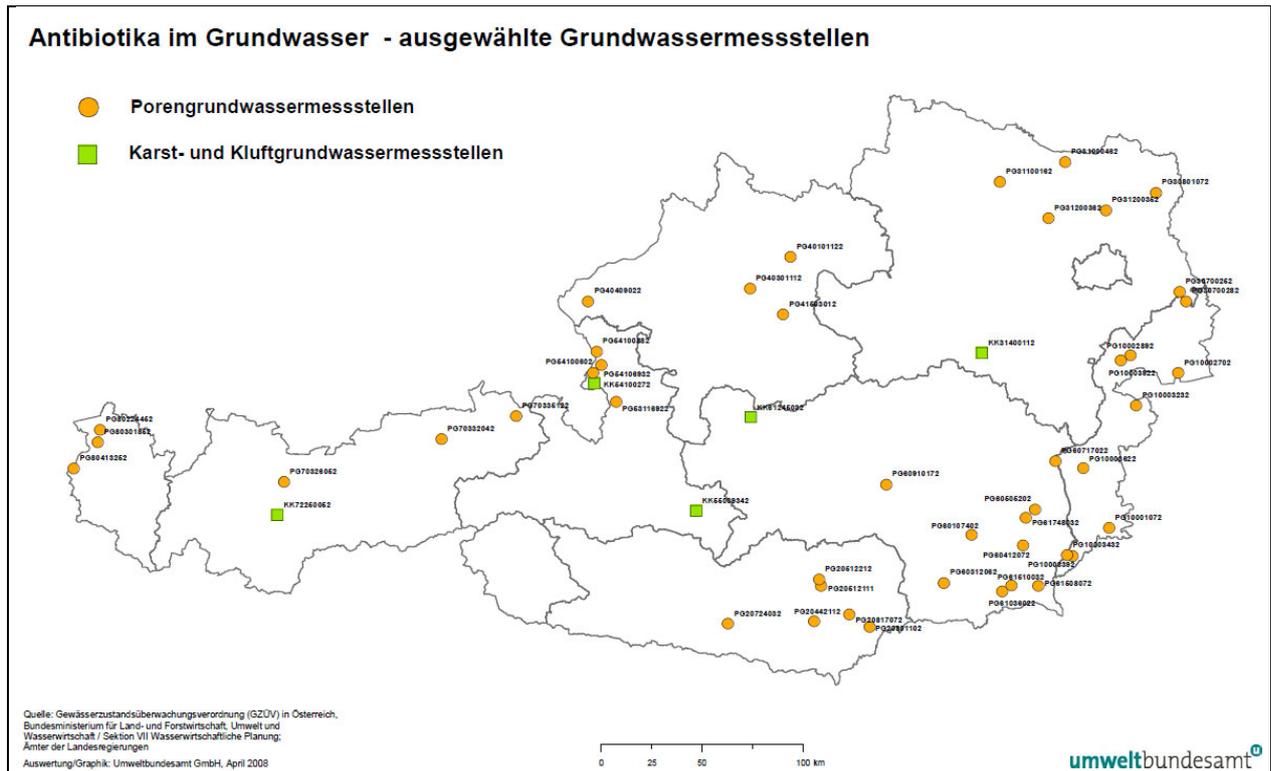


Abbildung 6: Verteilung der für das Sondermessprogramm ausgewählten Grundwassermessstellen.

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, dass die Dichte der ausgewählten Messstellen vor allem im östlichen bzw. südöstlichen Teil des Bundesgebietes am höchsten ist. In diesem Bereich ist grundsätzlich mit höheren Konzentrationen bzw. größeren Belastungen des Grundwassers zu rechnen. Diese Gebiete sind allgemein gekennzeichnet durch einen großen Anteil an landwirtschaftlichen Nutzflächen.

Außerdem wurden auch jene Messstellen berücksichtigt, bei denen im Rahmen eines Pilotprojektes unter anderem der als Anti-Epileptikum eingesetzte Wirkstoff Carbamazepin gefunden worden war. Bei Vorhandensein dieses Wirkstoffes im Grundwasser ist von einer Beeinflussung des Grundwassers durch Abwässer auszugehen, da die Substanz unverändert über den Urin ausgeschieden wird. Sie wird auch in Kläranlagen und im Untergrund nicht nennenswert abgebaut bzw. durch Adsorption zurückgehalten und verfügt in der ungesättigten Zone über hohe Mobilität (UMWELTBUNDESAMT 2006). Die genannte Pilotstudie war auf den östlichen Bereich des Bundesgebietes beschränkt.

Zusätzlich zu den ausgewählten Grundwassermessstellen wurde exemplarisch das Abwasser einer Kläranlage, deren Vorfluter sowie zwei ausgewählte Grundwassermessstellen im Exfiltrationsbereich des Vorfluters untersucht. Anhand dieser Messstellenabfolge wurde versucht, das System Kläranlage-Oberflächengewässer-Grundwasser zu erfassen.

Messstellen mit Carbamazepin

System Kläranlage-Oberflächengewässer-Grundwasser

6 UNTERSUCHUNGSPROGRAMM

6.1 Parameterauswahl

Die Auswahl der zu untersuchenden Parameter erfolgte in engem Einvernehmen mit dem Lebensministerium. Die vom Lebensministerium und dem BMGFJ übermittelten Informationen der AGES wurden ebenfalls berücksichtigt.

18 untersuchte Antibiotika

Vertreter folgender Stoffgruppen wurden als potenziell grundwasserrelevant eingestuft und werden in Österreich in relevanten Mengen eingesetzt:

- Tetracycline (Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Epitetracyclin),
- Sulfonamide (Sulfamethoxazol, Sulfadimidin, Sulfadoxin, Sulfadiazin, Sulfathiazol, Acetyl-Sulfadimidin),
- Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin),
- Chinolone (Enrofloxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin),
- Trimethoprim aus der Gruppe der Diaminopyrimidines.

Nicht untersuchte Antibiotika

Penicillin und Amoxicillin

Die Beta-Lactame Penicillin G und V sowie Amoxicillin wurden nicht ins Untersuchungsprogramm aufgenommen, da diese Antibiotika so gut abbaubar sind, dass sie trotz ihrer hohen Einsatzmengen nicht einmal in Kläranlagenabläufen nachgewiesen werden konnten (UMWELTBUNDESAMT 2002) und somit davon ausgegangen werden kann, dass diese Stoffe auch im Grundwasser nicht mehr gefunden werden.

Streptomycin

Da die Bestimmungsgrenze des zur Eindämmung des Feuerbrands in Kernobstkulturen eingesetzten Antibiotikums Streptomycin im Rahmen des gegenständlichen Projektes bei 2 µg/l betragen hätte, Antibiotika sich im Grundwasser jedoch im Bereich von ng/l bewegen, wurde dieser Wirkstoff nicht ins Untersuchungsprogramm aufgenommen.

Tylosin

Tylosin aus der Gruppe der Makrolide, das in der Veterinärmedizin eingesetzt wird, wird aufgrund der einfachen Molekülstruktur schnell mikrobiell abgebaut. Zudem unterliegt diese Substanz einer starken Sorption. Da zum einen die Wahrscheinlichkeit es im Grundwasser zu messen sehr gering ist, zum anderen, weil Tylosin mit einer eigenen Methode erfasst werden muss und somit relativ teuer ist, wurde dieser Wirkstoff ebenfalls nicht ins Untersuchungsprogramm aufgenommen.

6.2 Untersuchungszeitraum

Die oben angeführten 18 Antibiotika-Wirkstoffe wurden sowohl im II. (April bis Juni) als auch im IV. (Oktober bis Dezember) Quartal 2008 im Rahmen der GZÜV-Untersuchungen an den ausgewählten Messstellen analysiert.

Die Probenahme zur Erfassung des Systems Kläranlage-Oberflächengewässer-Grundwasser wurde nach Abschluss der GZÜV-Probenahmen im Juli 2008 und Jänner 2009 durchgeführt.

Die Untersuchung von Antibiotikawirkstoffen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten in einem Jahr basierte auf der Überlegung, dass einerseits möglichst unterschiedliche hydrologische Situationen erfasst werden sollten und andererseits allfällige Ausreißer im Zuge einer Einzelmessung nicht überinterpretiert werden.

7 MESSERGEBNISSE

7.1 Methodenbeschreibung

Basis der in diesem Projekt angewandten Bestimmungsmethode war eine Extraktion der ausgewählten Leitsubstanzen an einer Festphasensäule und die Analyse mittels Flüssigkeitschromatographie Tandem Massenspektrometrie.

500 ml jeder Wasserprobe wurden mit einem Acetatpuffer versetzt. Der pH-Wert der Probe sollte durch eine mögliche weitere Zugabe von Eisessig auf 4,5 gebracht werden.

Aufbereitung

Des Weiteren wurde der Wasserprobe EDTA zugesetzt, um eine Adsorption der Analyten an Glas- sowie Kartuschenwänden zu verhindern.

Um die Extraktionseffizienz überprüfen zu können, wurde bei jeder Probe ein interner Standard mit isotoopenmarkierten Substanzen hinzugegeben. Damit konnte bei jeder Probe die Qualität der Probenvorbereitung überprüft und kontrolliert werden.

Die wässrigen Phasen wurden auf ein Festphasensäulchen mit einer Polymerphase geladen. In weiterer Folge wurden die Analyten mit Methanol bzw. mit einem Methanol-Eisessig-Gemisch eluiert. Die Extrakte wurden eingengt und der Analyse zugeführt.

Dabei wurde ein Aliquot in einen Flüssigkeitschromatographen injiziert und über einer so genannten „Reversed Phase“-Säule aufgetrennt.

Die Detektion erfolgte mittels Tandem-Massenspektroskopie, wobei die Analyten mit einer Elektrosprayquelle als Molekülonen ionisiert wurden, die selektiv im ersten Massenspektrometer isoliert werden. Die vorselektierten Molekülonen wurden dann mit Argongas beschossen, so dass für die ausgewählten Substanzen spezifische Fragmentationen entstanden.

Detektion

Jeweils zwei dieser spezifischen Fragmentationen wurden dann über das 2. Massenspektrometer für jede Substanz aufgezeichnet. Dadurch ist eine äußerst selektive Bestimmung der ausgewählten Antibiotika möglich. Jede Substanz wurde durch ihre spezifische Retentionszeit, Molekülmasse (= Mutterion) sowie 2 Fragmentationen (= Tochterionen) charakterisiert.

Die Analytik von Arzneimittelwirkstoffen in Umweltmedien wurde erst in den letzten Jahren international entwickelt. Es gibt daher noch keine normierten Methodenbeschreibungen, die Analyse dieser Substanzen erfordert hohes technisches und personelles Geschick.

Es wird davon ausgegangen, dass viele publizierte Daten noch nicht von hoher Qualität sind. Es wurde daher bei diesem Projekt besonderes Augenmerk auf die Generierung von validen Daten gelegt.

Die hier vorgestellte Methode zur Bestimmung von ausgewählten Antibiotika und einigen Metaboliten ist in einer Standard Operating Procedure (SOP) detailliert beschrieben und wird im akkreditierten Bereich angewandt. Basis dafür ist die Norm EN ISO 17025.

7.2 GZÜV-Messstellen

Nachweis bei 3 Messstellen

Beim ersten Durchgang im II. Quartal 2008 konnten Antibiotika im Grundwasser bei drei (6 %) der ausgewählten Messstellen nachgewiesen werden.

Bei den im II. Quartal 2008 im Grundwasser gemessenen Antibiotika handelte es sich um die Wirkstoffe Clarithromycin, Erythromycin und Trimethoprim.

Der Wirkstoff Clarithromycin lag mit 12 ng/l knapp über der Bestimmungsgrenze von 11 ng/l. Die Bestimmungsgrenze von Erythromycin (19 ng/l) wurde mit einem Messwert von 49 ng/l deutlich überschritten. Der Positivbefund für Trimethoprim lag unterhalb der Bestimmungsgrenze von 4,7 ng/l und konnte daher nicht näher quantifiziert werden.

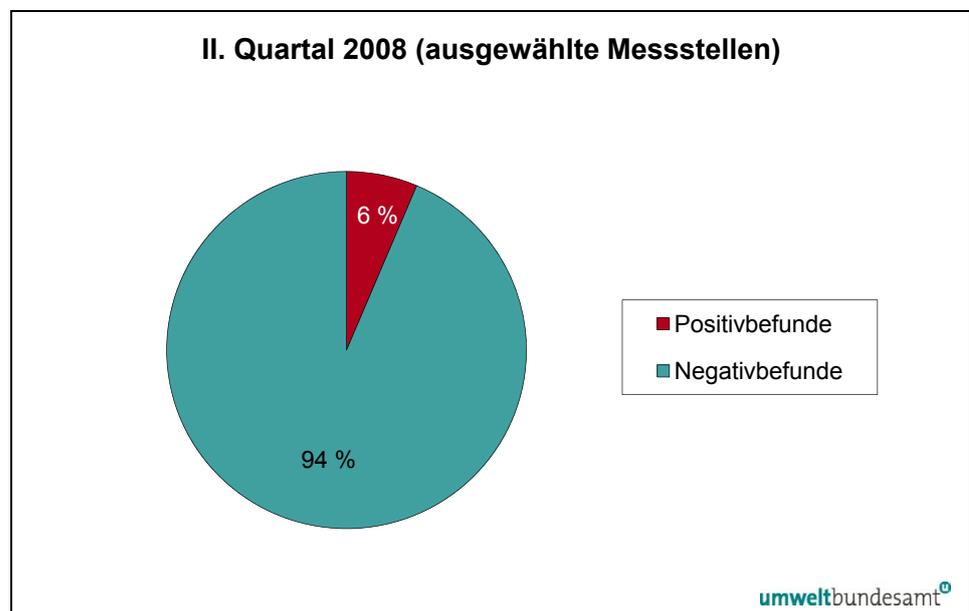


Abbildung 7: Anteile der Positiv- bzw. Negativbefunde für Antibiotika im Grundwasser bei den ausgewählten GZÜV-Messstellen im II. Quartal 2008.

Nachweis bei 5 Messstellen

Im IV. Quartal 2008 wurden an fünf (10 %) Grundwassermessstellen Positivbefunde für die Wirkstoffe Danofloxacin, Erythromycin, Sulfadimidin und Sulfamethoxazol nachgewiesen. Mit einer Ausnahme handelte es sich dabei um Messstellen, bei denen im Zuge des ersten Durchgangs keine Antibiotika nachgewiesen werden konnten.

Die Konzentrationen für Danofloxacin und Sulfamethoxazol lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze von 4 ng/l bzw. 10 ng/l. Erythromycin lag mit 59 ng/l und 25 ng/l jeweils über der Bestimmungsgrenze von 19 ng/l. Der Positivbefund für Sulfadimidin lag mit 22 ng/l ebenfalls deutlich über der Bestimmungsgrenze von 12 ng/l.

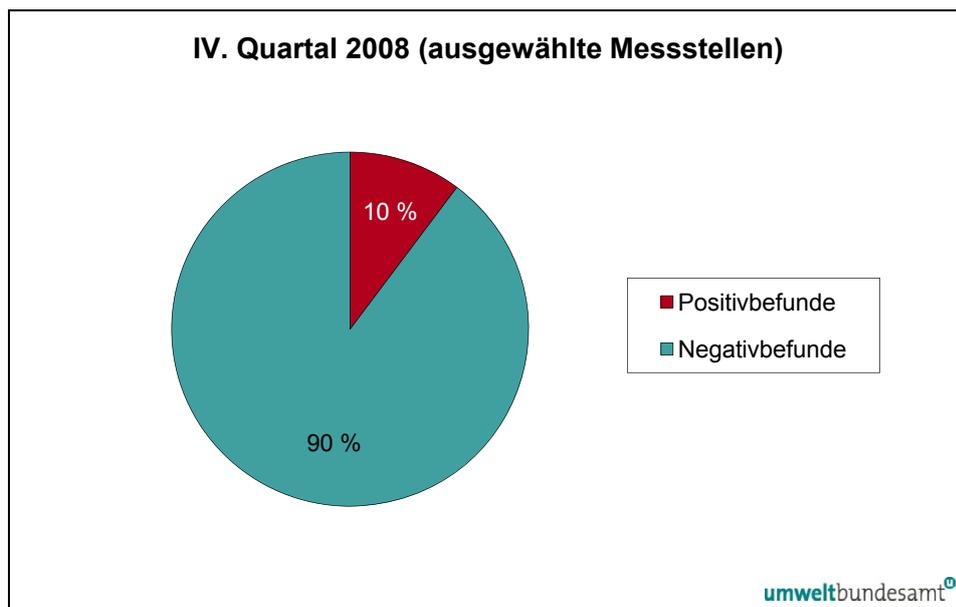


Abbildung 8: Anteile der Positiv- bzw. Negativbefunde für Antibiotika im Grundwasser bei den ausgewählten GZÜV-Messstellen im IV. Quartal 2008.

Insgesamt wurden pro Untersuchungsdurchgang 18 verschiedene Antibiotikawirkstoffe untersucht. Zwei Drittel dieser Wirkstoffe konnten weder im II. noch im IV. Quartal 2008 im Grundwasser nachgewiesen werden.

In der nachfolgenden Tabelle sind die oben angeführten Konzentrationen der ermittelten Wirkstoffe aufgelistet.

Tabelle 8: Konzentrationen und Bestimmungsgrenzen der nachgewiesenen Antibiotika im Grundwasser.

Wirkstoff	II. Quartal 2008	IV. Quartal 2008	Bestimmungsgrenze
Clarithromycin	12 ng/l		11 ng/l
Danofloxacin		< 4 ng/l	4 ng/l
Erythromycin	49 ng/l	59 bzw. 25 ng/l	19 ng/l
Sulfadimidin		22 ng/l	12 ng/l
Sulfamethoxazol		< 10 ng/l	10 ng/l
Trimethoprim	< 4,7 ng/l		4,7 ng/l

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die untersuchten Wirkstoffe und deren Auftreten im Grundwasser im II. und IV. Quartal 2008.

In Tabelle 10 ist die Verteilung der Positivbefunde bei den für das Sondermessprogramm ausgewählten Grundwassermessstellen nach Bundesländern dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl der Positivbefunde pro Quartal, bezogen auf den jeweiligen Wirkstoff.

Wirkstoff	Positivbefunde II. Quartal	Positivbefunde IV. Quartal	Positivbefunde gesamt
Acetyl-Sulfadimidin	–	–	–
Chlortetrazyklin	–	–	–
Ciprofloxacin	–	–	–
Clarithromycin	1	–	1
Danofloxacin	–	1	1
Enrofloxacin	–	–	–
Epi-Tetrazyklin	–	–	–
Erythromycin	1	2	3
Marbofloxacin	–	–	–
Oxytetrazyklin	–	–	–
Roxithromycin	–	–	–
Sulfadiazin	–	–	–
Sulfadimidin	–	1	1
Sulfadoxin	–	–	–
Sulfamethoxazol	–	1	1
Sulfathiazol	–	–	–
Tetrazyklin	–	–	–
Trimethoprim	1	–	1
gesamt	3	5	8

Tabelle 10: Anzahl der Positivbefunde pro Bundesland.

Bundesland	Ausgewählte Messstellen	Positivbefunde II. Quartal	Positivbefunde IV. Quartal
Burgenland	8	1	2
Kärnten	6	1	–
Niederösterreich	8	–	–
Oberösterreich	4	–	1
Salzburg	6	–	–
Steiermark	11	–	1
Tirol	4	–	–
Vorarlberg	3	1	1
Wien	–	–	–
Summe	50	3	5

Bei den 50 GZÜV-Messstellen konnten im Zuge der beiden Untersuchungsdurchgänge im II. und IV. Quartal 2008 insgesamt acht Positivbefunde (8 % aller Messungen) für die oben angeführten Antibiotikawirkstoffe im Grundwasser nachgewiesen werden.

**alpine Messstellen
unbelastet**

Bei keiner einzigen der fünf ausgewählten Karst- und Klufftgrundwassermessstellen wurden Antibiotika gefunden.

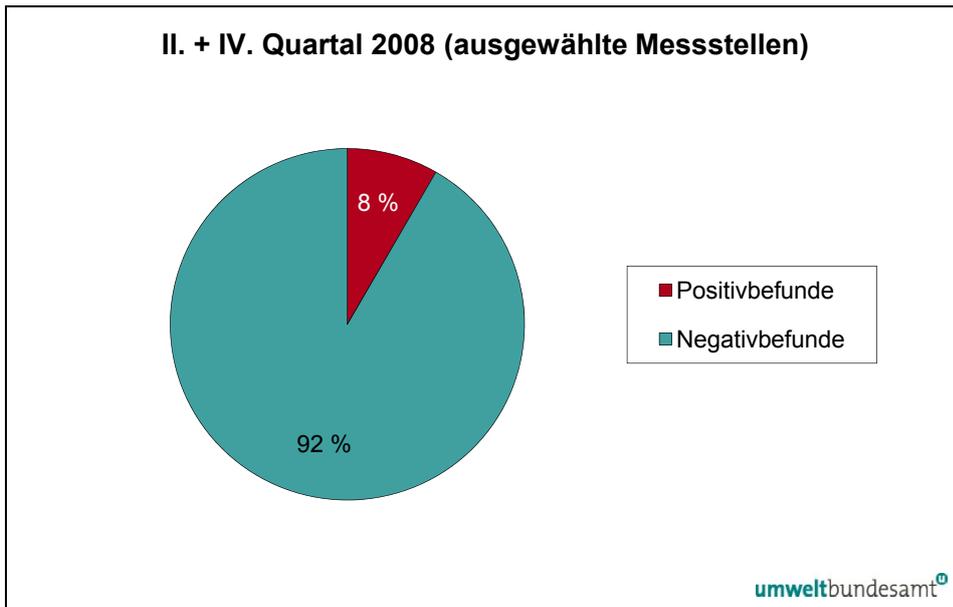


Abbildung 9: Anteile der Positiv- bzw. Negativbefunde für Antibiotika im Grundwasser bei den ausgewählten GZÜV-Messstellen über den gesamten Untersuchungszeitraum (II. und IV. Quartal 2009).

Wie in Kapitel 5 bereits erwähnt, wurde die Messstellenauswahl dahingehend optimiert, dass jene Messstellen in das Sondermessprogramm aufgenommen wurden, bei denen aufgrund ihrer Belastung und Lage am ehesten davon ausgegangen werden konnte, Positivbefunde an Antibiotikawirkstoffen zu erhalten. Dies war notwendig, da anhand von 50 Messstellen österreichweit keine Repräsentativität im Vergleich zum Gesamtmessnetz erwartet werden konnte. Die Messstellenauswahl stellt also ein Worst-Case-Szenario dar.

Unter diesem Aspekt relativiert sich der oben angeführte Anteil an Positivbefunden von 8 %. Bezogen auf die Gesamtanzahl der im Untersuchungszeitraum II. und IV. Quartal 2008 aktiven GZÜV-Messstellen ergibt sich demnach vermutlich ein Anteil von weniger als 1 %.

Messstellenauswahl
“worst case”

7.3 System Kläranlage-Oberflächengewässer-Grundwasser

Zusätzlich zu den untersuchten GZÜV-Grundwassermessstellen wurden eine kommunale Kläranlage, ihr Vorfluter und Grundwassermessstellen, die bekanntermaßen vom Vorfluter dotiert werden, ausgewählt, um dieses System nachvollziehen zu können.

Wie erwartet konnte im Ablauf der untersuchten Kläranlage eine Reihe an Antibiotika in durchaus höheren Konzentrationen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 11).

Kläranlagenablauf

Tabelle 11: Positivbefunde im Ablauf der untersuchten Kläranlage.

Wirkstoff	Positivbefunde II. Quartal	Positivbefunde IV. Quartal
Ciprofloxacin	250 ng/l	350 ng/l
Clarithromycin	200 ng/l	1.800 ng/l
Epi-Tetrazyklin	–	< 48 ng/l
Erythromycin	160 ng/l	230 ng/l
Roxithromycin	< 47 ng/l	190 ng/l
Sulfamethoxazol	< 39 ng/l	–
Sulfathiazol	23 ng/l	–
Trimethoprim	330 ng/l	310 ng/l

Vorfluter Nach entsprechender Entfernung zur Abwassereinleitung, die eine vollständige Durchmischung gewährleistete, wurde der Vorfluter ebenfalls beprobt. Die dabei ermittelten Wirkstoffkonzentrationen sind wie erwartet bereits deutlich geringer. Dies ist vor allem auf die Verdünnung durch den Vorfluter zurückzuführen. Die Messergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Positivbefunde im Vorfluter unterhalb der Einleitung der untersuchten Kläranlage.

Wirkstoff	Positivbefunde II. Quartal	Positivbefunde IV. Quartal
Clarithromycin		35 ng/l
Erythromycin	< 25 ng/l	< 19 ng/l
Trimethoprim		25 ng/l

**dotierte
Grundwassermess-
stellen**

In weiterer Folge wurden Grundwassermessstellen beprobt, von denen aus hydrologischen Detailuntersuchungen bekannt war, dass sie zum überwiegenden Teil vom Vorfluter unterhalb der Einleitung der ausgewählten Kläranlage dotiert werden.

Weder im Zuge des ersten noch des zweiten Probenahmedurchgangs konnten Antibiotika in diesen Grundwassermessstellen nachgewiesen werden.

Bei diesen Messstellen wurde bei einer vorhergehenden Beprobung auch das Arzneimittel **Carbamazepin** nachgewiesen. Da sich diese Substanz in der aquatischen Umwelt sehr konservativ verhält, kann davon ausgegangen werden, dass – beziehungsweise auf die ermittelten Konzentrationen von Antibiotika im Grundwasser – neben der Verdünnung vor allem auch dem Abbau in der Bodenpassage bzw. im Grundwasserleiter selbst eine nicht unerhebliche Rolle zukommt.

Aus demselben Grund sind auch die Verweilzeiten des Grundwassers zwischen Dotierung und Entnahme von Bedeutung.

8 INTERPRETATION

Antibiotika können zum einen über das Abwasser bzw. über die Bodenpassage in das Grundwasser eingetragen werden, zum anderen können sie über Abschwemmung in Oberflächengewässer und in weiterer Folge ins Grundwasser gelangen.

Auf dem Weg ins Grundwasser bzw. im Grundwasser selbst sind die Wirkstoffe Prozessen ausgesetzt, die im Allgemeinen dazu führen, dass sie im Grundwasser nicht mehr bzw. nur in geringen Konzentrationen nachgewiesen werden können.

Selbst bei der Auswahl von Grundwassermessstellen, bei denen aufgrund ihrer lokalen Beeinflussung, ihres Einzugsgebietes bzw. wegen ihrer hydrogeologischen Voraussetzungen am ehesten mit Positivbefunden zu rechnen ist (Worst-Case), wurden Antibiotika im Grundwasser nur vereinzelt in geringen Konzentrationen gefunden. Sofern diese Randbedingungen jedoch gegeben sind, sind Positivbefunde von Antibiotika im Grundwasser nicht auszuschließen.

Antibiotika im Grundwasser nicht ubiquitär vorhanden

Die im Rahmen dieses Projektes im Grundwasser ermittelten Konzentrationen liegen weit unter 100 ng/l und sind ausgehend von den im Bericht dargestellten Bewertungskonzepten der Europäische Arzneimittelagentur (EMA 2006, 2007) öko- und humantoxikologisch als unbedenklich einzustufen.

Konzentrationen unbedenklich

Während die Untersuchungsergebnisse für die eigentlichen Antibiotikawirkstoffe zeigen, dass kein Anlass zu weitergehenden Untersuchungen bzw. Monitoring-Aktivitäten gegeben ist, ist die Rolle der Metaboliten weiterhin nicht einstuftbar. Dies vor allem deshalb, da deren Anzahl und die Vielzahl möglicher Stoffgemische schier unüberschaubar ist.

Problembereich Metaboliten

9 LITERATURVERZEICHNIS

- ALEXY, R.; LANGE, F.T.; METZINGER, M.; WENZ, M.; SCHÖLL, A. & KÜMMERER, K. (2004): Nachweis von Antibiotika-Rückständen im Zulauf, Ablauf, Belebtschlamm, Überschussschlamm bzw. Faulschlamm dreier kommunaler Kläranlagen. In: Jahrestagung der wasserchemischen Gesellschaft in der Gemeinschaft deutscher Chemiker. Bad Saarow, 17.–19.05.2004. Tagungsband. S. 323–327.
- AMT DER STEIERMÄRKISCHEN LANDESREGIERUNG (2003): Fachabteilung 17C – Technische Umweltkontrolle und Sicherheitswesen: Grundwasseruntersuchungen auf ausgewählte Hormone, Xenohormone, Arzneimittel und Phthalate – Bereich Leibnitzerfeld-Haslacher Au. Dokumentation zum Thema Gewässerschutz. GA01-03, Graz.
- AMT DER STEIERMÄRKISCHEN LANDESREGIERUNG (2009): Fachabteilung 17C – Technische Umweltkontrolle und Sicherheitswesen: Lysimeterstudie – Verhalten von Antibiotikawirkstoffen im Sickerwasser und Boden. Dokumentation zum Thema Gewässerschutz. GA01-09, Graz.
- BAYER (2003): Baytril 50 Antibakterial Tablets – Material Safety Data Sheet. Bayer HealthCare, 28.04.2008.
http://agrippina.bcs.deakin.edu.au/bcs_admin/msds/msds_docs/Baytril%2050.pdf
- BAYERISCHES LANDESAMT FÜR UMWELT (2004): Arzneimittel in der Umwelt. F+E-Vorhaben 2000–2002. Kennnummer 73e 040100 49, Schlussbericht. München.
- BAYERISCHES LANDESAMT FÜR UMWELT (2006): Tierarzneimittel in der Umwelt. 58. Fachtagung, 22./23.11.2006. München.
- BLAC – Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2003): Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK) am 19./20. November 2003 in Hamburg.
- BLAC – Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2004): Arzneimittel in der Umwelt. F+E-Vorhaben 2000–2002, Kennnummer 73e040100 49, Schlussbericht, Materialien 114, München.
- BOUCARD, T. (2006): Environment Agency workshop on chronic aquatic ecotoxicity testing of human pharmaceuticals. Environment Agency (Hrsg.).
<http://publications.environment-agency.gov.uk/pdf/SCHO0506BKTJ-e-e.pdf>
- BOXALL, A.B.A.; FOGG, L.A.; BLACKWELL, P.A.; KAY, P. & PEMBERTON, E.J. (2002): Review of Veterinary Medicines in the Environment. Environment Agency (Hrsg.), R&D Technical Report P6-012/8/TR.
<http://publications.environment-agency.gov.uk/pdf/SP6-012-8-TR-e-p.pdf>
- BOXALL, A.B.A.; FOGG, L.A.; BLACKWELL, P.A.; KAY, P.; PEMBERTON, E.J.; & CROXFORD A. (2004): Veterinary medicines in the environment. In: Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 180: 1–91.
- BRAIN, R.A.; JOHNSON, D.J.; RICHARDS, S.M.; SANDERSON, H.; SIBLEY, P.K. & SOLOMON, K.R. (2004): Effects of 25 pharmaceutical compounds to Lemna gibba using a seven-day static-renewal test. Environmental Toxicology and Chemistry 23 (2): 371–382.

- CLINI^{PHARM} (2008): Tylosin – Pharmakokinetik. Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Informationssystem Clini^{PHARM} – Wirkstoffdaten. 28.04.2008. http://www.vetpharm.uzh.ch/WIR/00000140/1690_F.htm.
- DREWES, J.E.; HEBERER, T.; RAUCH, T. & REDDERSEN, K. (2003): Fate of Pharmaceuticals During Groundwater Recharge. *Ground Water Monitoring & Remediation* 23, No. 3: 64–72.
- EC (2003): Technical guidance document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, parts I-IV. <http://ecb.jrc.it/tgd/>.
- EMEA – European Medicines Agency (1996): Marbofloxacin – Summary Report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Committee for Veterinary Medicinal Products. EMEA/MRL/079/96-Final. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/007996en.pdf>.
- EMEA – European Medicines Agency (1997): Note for guidance: Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/055/96-Final. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/regaffair/005596en.pdf>.
- EMEA – European Medicines Agency (2000): Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMP) – phase I, VICH-International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Veterinary Medicinal Products; http://vich.eudra.org/pdf/2000/GI06_st7.pdf.
- EMEA – European Medicines Agency (2003a): Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Bericht Nr. CPMP/SWP/4447/00-draft. London.
- EMEA – European Medicines Agency (2003b): Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMP) – phase II, Draft Guidance, VICH-International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Veterinary Medicinal Products. http://vich.eudra.org/pdf/10_2003/gl38_st4.pdf.
- EMEA – European Medicines Agency (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Agency for the Evaluation of medicinal products. Bericht Nr. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London.
- EMEA – European Medicines Agency (2007): Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products – in support to the VICH guidelines GL6 and GL38. EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/era/41828205fin.pdf>.
- FÄRBER, R., H.; SKUTLAREK, D.; ALBERTI, J. & REUPERT, R.-R. (2004): Belastung kommunaler Abwässer mit Arzneimitteln aus medizinischen Einrichtungen. In: *GWA Gewässerschutz, Wasser, Abwasser*, 193: 24/1–24/16.
- FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations (1998): Residues of some veterinary drugs in animals and foods. World Health Organisation – Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food and Nutrition Paper 41/10. Rome. <http://www.fao.org/docrep/W8338E/w8338e00.HTM>.

- FDA – Food and Drug Administration (2002): Danofloxacin 18 % Injectable Solution for the Treatment of Respiratory Disease in Cattle – Environmental Assessment. <http://www.fda.gov/cvm/FOI/141-207EA.pdf>.
- FEDESA – Fédération Européenne de la Santé Animale (European Federation of Animal Health) (1999): Antibiotics for animals: A FEDESA perspective on antibiotics, animal health and the resistance debate. www.fedesa.be.
- GAGLIANO, G.G. & MCNAMARA, F.T. (1996): Environmental Assessment for Enrofloxacin BAYTRILÒ 3.23 % Concentrate Antimicrobial Solution; Bayer Corporation – Agricultural Division, Animal Health, Shawnee Mission, Kansas, USA. <http://www.fda.gov/cvm/FOI/140-828EA.pdf>.
- GIGER, W.; ALDER, A.C.; GOLET, E.M.; KOHLER, H.P.; MCARDELL, C.S.; MOLNAR, E.; SIEGRIST, H. & SUTER, M. J.-F. (2003): Occurrence and Fate of Antibiotics as Trace Contaminants in Wastewaters, Sewage Sludges and Surface Waters. *Chimia* 57: 485–491.
- GÖBEL, A. (2004): Occurrence and fate of sulfonamide and macrolide antimicrobials in wastewater treatment. Dissertation an der Eidgenössischen Technischen Hochschule ETH Zürich, Nr. 15703, 2005. <http://e-collection.ethbib.ethz.ch/show?type=diss&nr=15703>.
- GÖBEL, A.; THOSEN, A.; MSARDELL, C.S.; ALDER, A.C.; GIGER, W.; THEISS, N.; LÖFFLER, D. & TERNES, T.A. (2005): Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. *J. Chromatogr A* 1085: 179–189.
- GOLET, E.M.; STREHLER, A.; ALDER, A. & GIGER, W. (2001): Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solidphase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Chem.* 74: 5455–5462.
- GREENPEACE (2001): Antibiotika in der industriellen Meeresfrüchte-Produktion. Greenpeace-Report Februar 2001. http://www.greenpeace.at/uploads/media/antibiotika_in_meeresfruechten_01.pdf.
- GREENPEACE (2003): Toxische Belastungen in Shrimps. http://www.greenpeace.at/uploads/media/Toxische_Belastung_in_Shrimps_doc.
- HALLING-SØRENSEN, B.; NORS NIELSEN, S.; LANZKY, P. F.; INGERSLEV, F.; HOLTEN LÜTZHOFT, H.-C. & JORGENSEN, S. E. (1998): Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – A review. In: *Chemosphere*, 36 (2): 357–393.
- HALLING-SØRENSEN, B.; JENSEN, J.; TJÖRNELUND, J. & MONTFORTS, M.H.M.M. (2001): Worst-case estimations of predicted environmental soil concentrations (PEC) of selected veterinary antibiotics and residues used in Danish agriculture. In: Klaus Kümmerer (Ed.): *Pharmaceuticals in the Environment*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. ISBN 3-540-41067-8. pp. 143–157.
- HALLING-SØRENSEN, B. (2000): Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. In: *Chemosphere*, 40 (7): 731-739
- HALLING-SØRENSEN, B.; SENGELOV, G. & TJÖRNELUND J. (2002): Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. In: *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42: 263-271

- HANKE, I.; SINGER, H.; MCARDELL C.; TRABER, D.; BRENNWALD, M.S.; HEROLD, T.; MURALT, R.; OECHSLIN, R. & KIPFER, R. (2007): Arzneimittel und Pestizide im Grundwasser. Gas, Wasser, Abwasser (GWA) 3.
<http://www.bafu.admin.ch/grundwasser/07506/index.html?download=NHZLpZig7t.Inp6l0NTU042l2Z6ln1ae2lZn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCFe358fGym162dpYbUzd.Gpd6emK2Oz9aGodetmqaN19Xl2ldvoaCVZ.s.pdf&lang=fr>.
- HEINRICH, H. (2004): Lust auf Lachs. Natur & Kosmos 01/2004.
- HIRSCH, R.; TERNES, T.A.; HABERER, K.; MEHLICH, A.; BALLWANZ, F. & KRATZ, K.-L. (1998): Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography – electrospray tandem mass spectrometry. In: Journal of Chromatography A, 815: 213–223.
- HIRSCH, R.; TERNES, T.; HABERER, K. & KRATZ, K.-L. (1999): Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. The Science of The Total Environment 225: 109–118.
- HSDB – Hazardous Substances Data Base. (2008a): Sulfamethoxazole – CASRN: 723-46-6.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~DiCVxQ:1>, 17.03.2008.
- HSDB – Hazardous Substances Data Base (2008b): Erythromycin – CASRN: 114-07-8.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~YOWSn2:1>, 21.04.2008.
- HSDB – Hazardous Substances Data Base (2008c): Ciprofloxazin – CASRN: 85721-33-1.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~e1EdTQ:1>, 21.04.2008.
- HSDB – Hazardous Substances Data Base (2008d): Trimethoprim – CASRN: 738-70-5.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~qkz1OD:1>, 22.04.2008.
- ISIDORI, M.; LAVORGNA, M.; NARDELLI, A.; PASCARELLA, L. & PARRELLA, A. (2005): Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. The Science of the Total Environment 346 (1–3): 87–98.
- JÖRGENSEN, S.E. & HALLING-SØRENSEN, B. (2000): Drugs in the environment. Chemosphere 40 (7): 691–699.
- KLEIN-GOEDICKE, J. (2005): Arzneimittelinsatz in der intensiven Tierhaltung. In: Arzneimittel in der Umwelt. Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt. Umweltbundesamt Berlin (Hrsg.), Texte 29/05: 65–69.
- KNACKER, T.; MOLTMANN, J.F. & LIEBIG, M. (2006). Environmental risk assessment. In: Human pharmaceuticals, hormones and fragrances – A challenge for urban water management (Eds. Ternes, T. & Joss, A.). IWA Publishing.
- KOLPIN, D.W.; FURLONG, E.T.; MEYER, M.T.; THURMAN, E.M.; ZAUGG, S.D.; BARBER, L.B. & BUXTON, H.T. (2002): Pharmaceuticals, hormones, and other wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: A national reconnaissance. Environ. Sci. Technol. 36: 1202–1211.
- KREUZINGER, N.; SCHARF, S. & LORBEER, G. (2001): Results of the additional Austrian sampling programme. Joint Danube Survey/JDS 2001.
- KÜMMERER, K.; AL-AHMAD, A. & MERSCH-SUNDERMANN, V. (2000): Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. Chemosphere 40 (7): 701–710.
- KÜMMERER, K.; ALEXY, R.; HÜTTIG, J. & SCHÖLL, A. (2004): Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria. Water Research 28 (8): 2111–2116.

- LÄNGE, R. & DIETRICH, D. (2002): Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances – conceptual considerations. *Toxicology Letters* 131 (1–2): 97–104.
- LIEBIG, M. (2005): Untersuchungen zur Umweltrisikoprüfung von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte. Dissertationsschrift im Fachbereich Biologie und Informatik der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Deutschland. http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=975300261&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=975300261.pdf.
- LINKE, I. & KRATZ, W. (2001): Tierarzneimittel in der Umwelt. In: Studien und Tagungsberichte. Schriftenreihe des Landesumweltamtes Brandenburg (Hrsg.), Band 29: 1–35. Potsdam.
- LOPER, C.A.; CRAWFORD, J.K.; OTTO, K.L.; MANNING, R.L.; MEYER, M.T. & FURLONG, E.T. (2007): Concentrations of selected pharmaceuticals and antibiotics in south-central Pennsylvania waters, March through September 2006: U.S. Geological Survey Data Series 300, 101 p.
- MCADELL, C.S.; MOLNAR, E.; SUTER, M.J.-F. & GIGER, W. (2003): Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ Science Technol.* 37, 24: 5479–5486.
- 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.
- MUNLV-NRW – Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen (2007): Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt. Literaturstudie – Fachbericht 2. Fachberichte des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen, Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV).
- PFIZER INC. (2002): A180™ – Danofloxacin mesylate injectable solution. Material Safety Data Sheet. 28.04.2008. http://www.pfizerah.com/PAHimages/msds_us/AV.pdf.
- PFIZER INC. (2004): ZENIQUIN® Film Coated Tablets – Marbofloxacin tablets. Material Safety Data Sheet. 28.04.2008. http://www.pfizerah.com/PAHimages/msds_us/ZN.pdf.
- REINTHALER, F.F.; POSCH, J.; FEIERL, G.; WÜST, G.; HAAS, D.; RUCKENBAUER, G.; MASCHER, F. & MARTH, E. (2003): Antibiotic resistance of *E. coli* in sewage and sludge. *Water Research* 37 (8): 1685–1690.
- ROBAK, O. & GRANINGER, W. (2006): Chinolone in der Veterinärmedizin. *Antibiotika Monitor* XXII 6/2006. http://www.antibiotikamonitor.at/06_6/pdf/06_6_03.pdf
- ROBINSON, A.A., BELDEN, J.B. & LYDY, M.J. (2005): Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(2): 423–430. <http://www.setacjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1897%2F04-210R.1>.
- SACHER, F.; LANGE, F.T.; BRAUCH, H.-J. & BLANKENHORN, I. (2001): Pharmaceuticals in groundwaters: Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. In: *Journal of Chromatography A*, 938: 199–210.

- SCZESNY, S. (2001): Analytik von Tetracyclinen in Umwelt- und Lebensmittelproben mittels selektiver Extraktionsverfahren und sensitivem Nachweis durch HPLC, gekoppelt mit mikrobiologischem Assay und Tandem-Massenspektrometrie. Dissertation im Fachgebiet Lebensmitteltoxikologie, Tierärztliche Hochschule Hannover. http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=963661205&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=963661205.pdf.
- SCHRÖDER, H.; NINK, K.; GÜNTHER, J. & KERN, W. (2006): Antibiotika: Solange sie noch wirken ... Revisited: 2001–2004. WIDO – Wissenschaftliches Institut der AOK. http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_antib_p_atinfo_1005.pdf.
- TERNES, T.A. (2000): Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen. – In: WEIGERT, B., STEINBERG, C. & BRÜGGEMANN, R. (Hrsg.): Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen. – Schriftenreihe Wasserforschung 6: 23–33. Berlin.
- TERNES, T.A. (2001): Vorkommen von Pharmaka in Gewässern. In: Wasser & Boden, 53 (4): 9–14.
- TERNES, T.; JANEX-HABIBI, M.L.; KNACKER, T. KREUZINGER, N. & SIEGRIST, H. (2004): POSEIDON – Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse. Detailed Report related to the overall project duration January 1st – June 30th. Contract No. EVK1-CT-2000-00047. <http://www.eu-poseidon.com>.
- THIELE-BRUHN, S. (2003): Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – A review. In: Journal of Plant Nutrition and Soil Science, 166: 145–167.
- THOMAS, K.V.; LANGFRORD, K.; GRUNG, M.; SCHLABACH, M. & DYE, C. (2007): Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluents from hospitals (Ullevål and Rikshospitalet) and VEAS wastewater treatment works. Utførende institusjon, Norsk institutt for vannforskning, Norsk institutt for luftforskning, Oslo. ISBN-Nummer 978-82-577-5111-1.
- UMWELTBUNDESAMT (1999): Sattelberger, R.: Arzneimittelrückstände in der Umwelt – Bestandsaufnahme und Problemdarstellung. Report, Bd. R-0162. Umweltbundesamt, Wien.
- UMWELTBUNDESAMT (2005): Sattelberger, R.; Gans, O. & Martínez, E.: Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. Berichte, Bd. BE-0272. Umweltbundesamt, Wien.
- UMWELTBUNDESAMT (2002): Scharf, S.; Gans, O. & Sattelberger, R.: Arzneimittelwirkstoffe im Zu- und Ablauf von Kläranlagen. Berichte, Bd. BE-0201. Umweltbundesamt, Wien.
- UMWELTBUNDESAMT (2006): Schramm, C.; Gans, O.; Uhl, M.; Grath, J.; Scharf, S.; Zieritz, I.; Kralik, M.; Humer, F. & Scheidleder, A. Carbamazepin und Koffein – Potenzielle Screeningparameter für Verunreinigungen des Grundwassers durch kommunales Abwasser? Reports, Bd. REP-0061. Umweltbundesamt, Wien.
- UMWELTBUNDESAMT BERLIN (2004): Verhalten von Tetrazyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden (Wirkung von Tetrazyklinen und anderen Tierarzneimitteln auf die Bodenfunktion). Forschungsbericht 200 73 248, UBA-FB 000630, Berlin.

- WHO CENTRE VPH – World Health Organisation Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health (2001): Sach- und Ergebnisbericht 2001. http://www.tiho-hannover.de/einricht/who/allgemeines/jahresberichte/bericht2001_of.pdf.
- WIEGEL, S.; HARMS, H.; STACHEL, B.; BROCKMEYER, R.; SCHMIDT, R.; AULINGER, A. & VON TUEMPLING, W. (2003): Arzneistoffe in Elbe und Saale. In: Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe (Hrsg.). <http://www.arge-elbe.de/wge/Download/Berichte/03Arzn.pdf>.
- WIKIPEDIA (2008a): Chlortetracyclin. Wikipedia – die freie Enzyklopädie. 22.04.08. <http://de.wikipedia.org/wiki/Chlortetracyclin>.
- WIKIPEDIA (2008b): Marbofloxacin. Wikipedia – die freie Enzyklopädie. 28.04.08. <http://de.wikipedia.org/wiki/Marbofloxacin>.
- WINCKLER, C. & GRAFE, A. (2000): Charakterisierung und Verwertung von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. In: Umweltbundesamt Berlin (Hrsg.). UBA Texte 44/00, Berlin.
- WOLLENBERGER, L.; HALLING-SØRENSEN, B. & KUSK, K.O. (2000): Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40 (7): 723–730.
- YANG, S.; CHA, J. & CARLSON, K. (2006): Trace analysis and occurrence of anhydroerythromycin and tylosin in influent and effluent wastewater by liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 385: 623–636.
- XU, W.; ZHANG, G.; LI, X.; ZOU, S.; LI, P.; HU, Z. & LI, J. (2007): Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China. *Water Research* 41: 4526–4534.
- ZCT – Zeitschrift für Chemotherapie (1986): Ciprofloxacin – ein neues Chemotherapeutikum zur Behandlung systemischer Infektionen. *Zeitschrift für Chemotherapie – Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie*, Heft 6. Aktualisiert September 2007. <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/ciprofloxacin.html>. 21.04.2008.
- ZCT – Zeitschrift für Chemotherapie (1991): Roxithromycin (RULID) – ein neues Makrolid-Antibiotikum. *Zeitschrift für Chemotherapie – Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie*, Heft 1. Aktualisiert September 2007. <http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/roxithromycin.html>. 21.04.2008.

Anmerkung: Bitte beachten Sie, dass die Internetadressen von Dokumenten häufig verändert werden. In diesem Fall empfehlen wir, die angegebene Adresse auf die Hauptadresse zu reduzieren und von dort aus das Dokument zu suchen. Die nicht mehr funktionierende, lange Internetadresse kann Ihnen dabei als Orientierungshilfe dienen.

Rechtsnormen und Leitlinien

- Abwasseremissionsverordnung – AEV Aquakultur (BGBl. II Nr. 397/2004): Verordnung über die Begrenzung von wässrigen Emissionen aus Aquakulturanlagen.
- EN ISO/IEC 17025 (2007): Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien. Ausgabe 1. Jänner 2007. Österreichisches Normungsinstitut, Wien.
- Futtermittelgesetz (FMG; BGBl. Nr. 905/1993 i.d.g.F.): Bundesgesetz über die Erzeugung von und den Verkehr mit Futtermitteln.
- Futtermittelverordnung 1994 (BGBl. Nr. 273/1994, zuletzt geändert durch BGBl. II Nr. 307/1998 i.d.g.F.): Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft, mit der die Bestimmungen zur Durchführung des Futtermittelgesetzes, FMG 1993, erlassen werden.
- Gewässerzustandsüberwachungsverordnung (GZÜV; BGBl. Nr. 479/2006 i.d.g.F.): Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft über die Überwachung des Zustandes von Gewässern.
- Grundwasserschutzverordnung (BGBl. II Nr. 398/2000 i.d.g.F.): Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft über den Schutz des Grundwassers gegen Verschmutzung durch bestimmte gefährliche Stoffe.
- Grundwasserschwellenwertverordnung (GSwV; BGBl. Nr. 502/1991 i.d.g.F.): Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft betreffend Schwellenwerte für Grundwasserinhaltsstoffe.
- RL 2006/118/EG: Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 12. Dezember 2006 zum Schutz des Grundwassers vor Verschmutzung und Verschlechterung.
- Trinkwasserverordnung (TWV; BGBl. II Nr. 304/2001 i.d.g.F.): Verordnung des Bundesministers für soziale Sicherheit und Generationen über die Qualität des Wassers für den menschlichen Gebrauch.
- VO Nr. 2377/90/EWG: Verordnung des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs.
- Wassergüte-Erhebungsverordnung (WGEV; BGBl. 338/1991 i.d.F. BGBl. II Nr. 415/2000): Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft über die Erhebung der Wassergüte in Österreich (seit 22. Dez. 2006 ersetzt durch die Gewässerzustandsüberwachungsverordnung – GZÜV).
- Wasserkreislaufferhebungsverordnung (WKEV; BGBl. Nr. 478/2006 i.d.g.F.): Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft über die Erhebung des Wasserkreislaufes in Österreich.
- Wasserrahmenrichtlinie (WRRL; RL 2000/60/EG i.d.g.F.): Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 23. Oktober 2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik.
- Wasserrechtsgesetz (WRG; BGBl. Nr. 215/1959 i.d.g.F.): 215. Kundmachung der Bundesregierung vom 8.9.1959, mit der das Bundesgesetz, betreffend das Wasserrecht, wiederverlautbart wird.

Umweltbundesamt GmbH

Spittelauer Lände 5
1090 Wien/Österreich

Tel.: +43-(0)1-313 04
Fax: +43-(0)1-313 04/5400

office@umweltbundesamt.at
www.umweltbundesamt.at

In der Human- und Veterinärmedizin verwendete Antibiotika können bei Eintrag in den Wasserkreislauf Wasserorganismen schädigen und zu einer Resistenzbildung pathogener Mikroorganismen führen.

Im Rahmen der Gewässerzustandsüberwachungsverordnung wurde vom Umweltbundesamt ein Sondermessprogramm an 50 österreichischen Standorten durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es, das Vorkommen und die toxikologische Relevanz von 18 ausgewählten Antibiotika im Grundwasser zu erheben.

Die Ergebnisse zeigen, dass auch in Österreich in seltenen Fällen Antibiotika im Grundwasser nachweisbar sind. Allerdings treten sie in Konzentrationen auf, die sowohl human- als auch ökotoxikologisch als unbedenklich einzustufen sind.

Derzeit ungeklärt sind potenzielle umweltrelevante Auswirkungen von Abbauprodukten dieser Pharmaka bzw. von verschiedenen Stoffgemischen.