



**Untersuchungen zur Relevanz von Krankenhausabwasser
im Abwasserentsorgungsgebiet des OOWV im Rahmen des
EU-Fördervorhabens DENEWA**

- Abschlussbericht -

Hannover, April 2015

Bearbeitung:

Dipl.-Ing. Veit Flöser

Ingenieurbüro Flöser

Postfach 20 32

30020 Hannover

Tel. 0511/3590930

Fax: 0511/3590931

e-Mail: buero@floeser.de



Ingenieurbüro Veit Flöser
Planung · Beratung · Schulung

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Zielsetzung	5
2. Verwendete Informationsquellen	5
3. Projektrahmen	6
4. Struktur von Krankenhäusern	7
4.1 Allgemein	7
4.2 Medizinische Fachbereiche in Krankenhäusern	8
5. Bisherige Erkenntnisse zu gewässerrelevanten Humanarzneimitteln	9
5.1 Verbrauchsmengen von Arzneimitteln	9
5.2 Ökotoxikologische Bewertung von HAM-Wirkstoffen	11
5.3 Antibiotika	16
5.4 Röntgenkontrastmittel	17
6. Bisherige Erkenntnisse zu Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser...	18
6.1 Allgemeines	18
6.2 Bilanzierungen	19
6.3 Untersuchte Arzneimittelwirkstoffe	20
6.4 Humantoxizität	22
6.5 Eliminationstechniken für HAM im Abwasser	22
6.5.1 Allgemeines	22
6.5.2 Oxidationsverfahren	23
6.5.3 Adsorptionsverfahren	23
6.5.4 Membranverfahren	24
6.5.5 Fazit Eliminationsverfahren	24
7. Auswahl von Arzneimittelwirkstoffen für die Untersuchung	25
8. Bilanzierung der Arzneimittelrückstände	27
8.1 Rahmenbedingungen	27
8.1.1 Krankenhäuser	27
8.1.2 Radiologische Praxen	27

8.1.3	Ausscheidungsraten.....	27
8.1.4	Untersuchungen Kläranlagen.....	28
8.2	Ergebnisse.....	30
8.2.1	Krankenhäuser und Arztpraxen.....	30
9.	Messungen der Arzneimittelrückstände im Abwasser.....	32
9.1	Konzentrationsbetrachtungen.....	32
9.1.1	Allgemeines.....	32
9.1.2	Einfluss von Niederschlagsereignissen.....	33
9.1.3	Ergebnisse der Messkampagnen.....	34
9.2	Frachtbetrachtungen.....	35
9.2.1	Vergleich der Messkampagnen.....	35
9.2.2	Vergleich Bilanzierung in K'häusern und Frachten in Kläranlagen....	36
9.3	Elimination von Arzneimittelresten in der Kläranlage.....	38
10.	Abschätzung ökotoxikologischer Auswirkungen im Gewässer.....	40
10.1	Methode.....	40
10.2	Ergebnisse Kläranlage Brake.....	40
10.3	Ergebnisse Kläranlage Oldenburg.....	40
11.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	42
11.1	Auswahl von Leitsubstanzen.....	42
11.2	Bestimmung der Arzneimittelfracht in Krankenhausabwasser.....	42
11.3	Bestimmung der Arzneimittelfracht in den Kläranlagen.....	43
11.4	Vergleich der Arzneimittelfrachten aus Krankenhäusern und Kläranlage.....	44
11.5	Ökotoxikologische Aspekte der Arzneimittelbelastung im Gewässer.....	45
11.6	Schlussfolgerungen und weitere Maßnahmen.....	45
12.	Literatur.....	48

Verwendete Abkürzungen

AOP	Advanced Oxidation Process
BRA	Brake
CSB	Chemischer Sauerstoffbedarf
HAM	Humanarzneimittel
KA	Kläranlage
KH	Krankenhaus
MEC	Max. Environmental Concentration
NOEC	No observed effect concentration
NOEL	No observed effect level
OL	Oldenburg
PAK	Pulveraktivkohle
PEC	Predicted Environmental Concentration
PNEC	Predicted no-effect Concentration
RKM	Röntgenkontrastmittel
SMX	Sulfamethoxazol
UBA	Umweltbundesamt
WRRL	Wasserrahmenrichtlinie

1. Zielsetzung

Der Oldenburg-Ostfriesische Wasserverband (OOWV) hat im Nordwesten Niedersachsens in einigen Regionen die Aufgabe der Wasserver- und Abwasserentsorgung übernommen. Der Verband betreibt zu diesem Zweck sowohl die Kanalisationssysteme als auch die Kläranlagen in großstädtischer Region (Stadt Oldenburg) und in ländlich geprägten Regionen.

In Anbetracht der anhaltenden öffentlichen und fachlichen Diskussion um Mikroschadstoffe und besonders Arzneimittelwirkstoffe im Wasserkreislauf möchte der OOWV fachlich gerüstet sein und sich auch ohne bisherige behördliche Auflagen dieser Diskussion stellen. Zu diesem Zweck sollen Recherchen zu bisherigen Erkenntnissen in der Fachwelt sowie eigene Untersuchungen Antworten liefern auf folgende Fragen:

- Gibt es im Versorgungsgebiet des OOWV Gewässer mit auffallend hohen Konzentrationen an Rückständen von Humanarzneimitteln (HAM)?
- Welches sind nach bisherigem Kenntnisstand die Hauptquellen der HAM-Belastung in Gewässern?
- Welches sind nach bisherigem Kenntnisstand die Hauptquellen der HAM-Belastung im kommunalen Abwasser?
- Welche in bisherigen Studien auffälligen HAM-Gruppen oder Einzelstoffe gelangen an welcher Stelle in welchen Mengen ins Abwasser?
- Sind qualitative und/oder quantitative Unterschiede erkennbar zwischen den Einträgen in städtischen und ländlichen Regionen?
- Gibt es aus gewässerökologischer Sicht an einzelnen Stellen Handlungsbedarf hinsichtlich der HAM-Belastung?
- Welche Maßnahmen sind hierfür geeignet und empfehlenswert?
- Besteht längerfristig ein Risiko für die Trinkwasserversorgung aufgrund der evtl. zunehmenden HAM-Belastung?

Die Beantwortung der meisten der aufgeworfenen Fragen erfolgt im Rahmen des EU-Kooperationsprojektes „DENEWA“ zum Thema „Krankenhausabwasser“, das im Zeitraum 2012 – 2015 erarbeitet wurde. Der Bericht zu dem beim OOWV angesiedelten Teil der Untersuchung wird hiermit vorgelegt.

2. Verwendete Informationsquellen

Für die Recherchen zu Art und Herkunft von Arzneimittelrückständen in Krankenhausabwasser und dessen ökologischer und abwassertechnischer Relevanz wurden folgende Informationsquellen verwendet:

- Forschungsberichte national und international von Universitäten, Landes- und Bundesministerien, Bundesbehörden zu dem Themenkomplex
- Diplomarbeiten, Dissertationen und Habilitationsschriften
- Berichte des Sachverständigenrates für Umweltfragen
- DWA-Regelwerk wie Merkblatt DWA-M 775 „Abwasser aus Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“
- DWA-Themenbände zu Anthropogenen Spurenstoffen, Transformationsprodukten etc.
- Diskussionen anlässlich von Fachforen und Fachtagungen
- Auskünfte der Deutschen Krankenhausgesellschaft zu Strukturen im Krankenhauswesen
- Auskünfte von Medizinern zu speziellen Einzelfragen, z. B. der Arzneimittelanwendung im Krankenhaus

Darüber hinaus wurde die einschlägige jüngere Fachliteratur im Hinblick auf die relevanten Themen regelmäßig ausgewertet.

Im Rahmen des Vorhabens wurden für die Grundlagenermittlung wie z. B. die Feststellung von Verbrauchsangaben oder ökotoxikologischer Stoffdaten keine eigenen, systematischen Datenbankrecherchen betrieben. Hierfür wurde auf vorliegende, in jüngerer Vergangenheit durchgeführte Studien incl. umfassender Datenbankrecherche zurück gegriffen. Für die Bilanzierung der Arzneimittelwirkstoffe in den konkreten Untersuchungsobjekten in Oldenburg und Brake wurde zur Feststellung z. B. des Wirkstoffgehaltes oder der Ausscheidungsraten auf medizinische Fachliteratur zurück gegriffen.

3. Projektrahmen

National und international liegt inzwischen eine kaum noch überschaubare Vielzahl von Veröffentlichungen vor zum Vorkommen von Humanarzneimittelresten (HAM) in der Umwelt, deren Herkunft und möglichen Auswirkungen. Dass Rückstände von Arzneimittelwirkstoffen oder deren Metabolite in Gewässern unter bestimmten Umständen nachteilige Folgen für die dortige Fauna haben können, ist als gesichert zu betrachten. Daher wäre es aus ökologischer Sicht zu begrüßen, wenn die im Rahmen einer Arzneimittelzulassung seit einigen Jahren erforderliche Umweltprüfung Auswirkungen auf die Zulassung haben würde. Tatsache ist jedoch, dass festgestellte Umweltrisiken zwar zu Auflagen zum Schutz der Umwelt führen können, die Zulassung aber aus Umweltschutzgründen grundsätzlich nicht versagt werden kann.

Der Schwerpunkt des DENEWA-Projektes liegt auf der Betrachtung von Krankenhausabwasser und seiner Bedeutung für die HAM-Belastung der Gewässer im Vergleich zu sonstigem Abwasser. Daher werden im Rahmen der Studie hauptsächlich Berichte zu HAM in der

Umwelt mit Krankenhausbezug ausgewertet, insbesondere bilanzierende Untersuchungen. Diese Untersuchungen werden durch eigene Berechnungen mit örtlichem Bezug ergänzt. Als Bilanzierungsrahmen wird dabei das jeweilige Kläranlageneinzugsgebiet mit gesonderter Betrachtung der Krankenhäuser und radiologischen Praxen herangezogen. Die rein beschreibenden Berichte über HAM-Konzentrationen und -Frachten in Gewässern werden dagegen nur im Hinblick auf die Fragestellung des DENEWA-Projektes berücksichtigt und nicht systematisch ausgewertet.

Für die Bewertung einzelner HAM-Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Umweltrelevanz anhand der Konzentration im Gewässer und der ökotoxikologischen Wirkungen (sog. „PEC/PNEC“-Betrachtungen, siehe Abschnitt 5.2) werden in der vorliegenden Studie keine eigenen ökotoxikologischen Untersuchungen durchgeführt. Für die Berechnung des PEC/PNEC-Verhältnisses wird auf vorliegende Datenbankrecherchen und Studien zurück gegriffen [1,2,3].

Zur Stoffgruppe der Humanarzneimittel (HAM) werden in der vorliegenden Studie auch die Röntgenkontrastmittel gezählt, obwohl sie streng genommen keine „Mittel zur Heilung oder Verhütung von Krankheiten“ (rechtliche Definition Arzneimittel) darstellen. Da sie jedoch ebenfalls im Zusammenhang mit der Ausübung der Heilkunde verwendet werden und aufgrund der fehlenden biologischen Abbaubarkeit in erheblichem Maße gewässerrelevant sind, gelten hier die gleichen Bewertungsmaßstäbe wie für die eigentlichen Arzneiwirkstoffe.

4. Struktur von Krankenhäusern

4.1 Allgemein

Die Struktur und die Versorgungsdichte in Krankenhäusern hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich gewandelt und verändert sich nach wie vor. Daher kann ein bestimmter status quo, der für eine Untersuchung zugrunde gelegt wird, zum Zeitpunkt der Berichterstellung bereits überholt sein. Beispiele für Veränderungen, die Auswirkungen auf den Ort des HAM-Eintrages ins Abwasser haben, sind z.B.:

- Im Gegensatz zu früher wurden in Allgemeinkrankenhäusern über viele Jahre keine separaten Infektionsabteilungen mehr betrieben, sondern die Erkrankten auf den Allgemeinstationen in isolierten Zimmern versorgt; vor dem Hintergrund der Verbreitung und Bekämpfung von multiresistenten Krankheitserregern werden inzwischen wieder eigene Infektionsstationen gebaut.
- Früher übliche eigene onkologische Stationen werden u.a. aus psychosozialen Gründen nicht mehr überall betrieben; die Erkrankten werden auf Allgemeinstationen onkologisch betreut.
- Die im Zuge der fallbezogenen Pauschalhonorierung von medizinischen Leistungen immer kürzer werdenden Liegezeiten führen zu vermehrt ambulanten diagnostischen und therapeutischen Leistungen; die (mit kurzer Wartezeit) ambulante Gefäßdiagnostik z. B. bei nephrologischen oder cardialen Erkrankungen mittels iodhaltigem Röntgenkontrastmittel führt zur vermehrten Ausscheidung dieser chemisch und bio-

logisch sehr stabilen Substanzen im häuslichen Umfeld und damit entfernt vom Ort der (kontrollierten) Verabreichung.

Diese und andere Umstände führen dazu, dass die Verabreichung bestimmter Arzneimittelgruppen wie Zytostatika oder (Reserve-)Antibiotika und damit auch deren Ausscheidung nicht mehr einem definierten Ort innerhalb eines Krankenhauses zugeordnet werden kann. Nicht metabolisierte Reste dieser speziellen HAM-Gruppen, von denen viele aufgrund der Persistenz und/oder biologischen Wirksamkeit gleichzeitig auch abwasserrelevant sind, werden flächendeckend über das gesamte Krankenhaus eingetragen und können somit nicht mehr an einer bestimmten Stelle separat (und damit in höherer Konzentration) erfasst werden.

Gleichzeitig findet derzeit insbesondere bei kleineren Krankenhäusern eine Spezialisierung auf bestimmte Disziplinen statt. Dies hat zur Folge, dass nicht mehr an allen Häusern alle Basisleistungen erbracht werden, wodurch sich mittelfristig auch der Eintrag von Arzneimittelrückständen ins Abwasser örtlich verlagern kann. So kann durchaus eine kleinere Klinik im ländlichen Raum durch die Spezialisierung als sog. „Stroke Unit“ (spezielle Organisationseinheit zur Erstbehandlung von Schlaganfallpatienten) oder auf cardiale Diagnostik zum Emissionsschwerpunkt für bestimmte Arzneiwirkstoffgruppen oder Diagnostika (z. B. Röntgenkontrastmittel) in der Region werden.

Zusammenfassend ist daher festzustellen, dass es im Hinblick auf den Eintrag von HAM-Rückständen ins Abwasser keine allgemein gültigen Klassifizierungen von Krankenhäusern nur anhand der Größe (i.d.R. Planbettzahl als Maßstab) oder der Lage (ländlich/städtisch) gibt. Es ist in aller Regel erforderlich, das medizinische Leistungsangebot genau zu betrachten, um entsprechende Rückschlüsse auf den HAM-Eintrag ziehen zu können.

4.2 Medizinische Fachbereiche in Krankenhäusern

Nicht alle medizinischen Fachgebiete, die in Krankenhäusern vorgehalten werden, sind hinsichtlich der HAM-Emission ins Abwasser gleichermaßen relevant. Der Eintrag im Krankenhaus selbst hängt neben der fachbereichstypischen Anwendung bestimmter Wirkstoffgruppen auch von der Aufenthaltszeit des Patienten im Krankenhaus ab. Ein klassisches Beispiel für diesen Zusammenhang sind Abteilungen, die zur Diagnostik gefäßdarstellende radiologische Verfahren anwenden (Kardiologie, Nephrologie etc.). Dort werden zwar große Mengen der biologisch sehr stabilen iodhaltigen Kontrastmittel verbraucht. Eine Ausscheidung dieser Stoffe im Krankenhaus findet aber nur bei stationären Patienten statt, wogegen ambulante Patienten die Substanzen im häuslichen Umfeld ausscheiden, das aus den bereits genannten Gründen räumlich weit von der Klinik entfernt sein kann und wasserwirtschaftlich ein anderes Einzugsgebiet betreffen kann.

In Tabelle 1 sind einige medizinische Fachrichtungen aufgeführt, die sich der Verwendung und damit auch der Emission von bestimmten HAM-Gruppen ins Abwasser zuordnen lassen. Die Zusammenstellung ist nicht vollständig und kann auch nicht allgemeingültig sein, sondern ist eher als Indiz für bestimmte zu erwartende Wirkstoffe zu verstehen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass z. B. in der Kardiologie oder Onkologie Diagnostik und Therapie auch ambulant vorgenommen werden. Die HAM werden dann zwar im Krankenhaus verabreicht,

die Wirkstoffrückstände jedoch im häuslichen Umfeld und nicht im Krankenhaus ausgeschieden.

Bei der Bewertung der Herkunft einzelner Wirkstoffe im Abwasser ist zu beachten, dass aus einer bestimmten Wirkstoffgruppe (z. B. Antibiotika) für stationäre und für ambulante Patienten ggf. unterschiedliche Wirkstoffe verwendet werden. So werden nach aktuellem Erkenntnisstand Cephalosporine (Bsp. Ciprofloxacin) überwiegend im stationären Bereich, Tetracykline, Makrolide (Bsp. Erythromycin) oder Sulfonamide (Bsp. Sulfamethoxazol) dagegen überwiegend an ambulante Patienten verabreicht [1,4]. Die intravenös verabreichten Wirkstoffe wie z. B. Piperacillin (im Rahmen des DENEWA-Projektes nicht berücksichtigt) werden dagegen zu annähernd 100 % im stationären Bereich verwendet.

Tabelle 1: In bestimmten medizinischen Disziplinen zu erwartende Arzneimittelreste im Abwasser

Med. Disziplin / Funktionseinheit	Spezifische Wirkstoffgruppe	Beispiele für Wirkstoffe
Unfallchirurgie	Analgetika	Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen
Innere Medizin	Lipidsenker, Betablocker	Atenolol, Bezafibrat
Infektionsabteilung	Antibiotika (Fluorchinolone, Makrolide)	Ciprofloxacin, Clarithromycin,
Neurologie	Antiepileptika	Carbamazepin
Kardiologie	Betablocker; Gefäßdarstellende Diagnostik: Kontrastmittel	Diatrizoat, Iopamidol, Iopromid, Atenolol, Metoprolol
Nephrologie	Gefäßdarstellende Diagnostik: Kontrastmittel	Diatrizoat, Iopamidol, Iopromid
Onkologie	Zytostatika	Cyclophosphamid, Ifosfamid

5. Bisherige Erkenntnisse zu gewässerrelevanten Humanarzneimitteln

5.1 Verbrauchsmengen von Arzneimitteln

In einschlägigen Studien und Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch in Deutschland in bestimmten Sektoren des Gesundheitssystems werden allgemein erhebliche Datenlücken beklagt. In einer Untersuchung wurden gar Abweichungen der mit verschiedenen Methoden ermittelten Gesamtmenge verbrauchter Arzneimittel um mehr als 100 Prozent festgestellt [1]. Die Ursachen für die Abweichungen liegen u.a. in folgenden Umständen:

- Produktionsmengen der Pharmaindustrie sind nicht frei zugänglich
- Sofern Daten zur Verfügung gestellt werden, entspricht die Herstellungsmenge aufgrund globaler Vermarktung nicht der Verbrauchsmenge in Deutschland
- Die vollständig vorliegenden Erhebungen der gesetzlichen Krankenkassen zum Arzneimittelverbrauch berücksichtigen nicht die Abgabe an privat Versicherte
- Die Erhebungen zur Abgabe über die Apotheken berücksichtigen nicht die rezeptfreien Medikamente sowie den Verbrauch in Krankenhäusern
- Die Ermittlung des Verbrauchs in Kliniken führt bei Hochrechnung falscher Grunddaten (z. B. aus einem Klinikum der Maximalversorgung) zu falschen Annahmen für den Gesamtverbrauch in Deutschland

Eine erste umfassende Erhebung des Umweltbundesamtes unter Berücksichtigung der genannten Faktoren ergab für die Jahre 1999-2001 die in Tabelle 2 genannten Zahlen. In einer Untersuchung aus dem Jahre 2011 wurden mit Hilfe von Verkaufsdaten der Pharmaindustrie, die unter strengen Auflagen hinsichtlich der Verwendung und Anonymisierung zur Verfügung gestellt wurden, für das Jahr 2009 insgesamt 131 Arzneistoffe identifiziert, die in Deutschland in einer Menge > 5 t/a verbraucht wurden. Für einige untersuchungsrelevante Stoffgruppen aus dieser Liste sind in Tabelle 3 die Verbrauchsdaten sowie deren Veränderungen in den Jahren 2002 – 2009 dargestellt.

Tabelle 2: Verbrauchsmengen von Arzneimittel [5]

Wirkstoffgruppen mit dem höchsten Verbrauch	Verbrauch 1999 (kg)	Verbrauch 2000 (kg)	Verbrauch 2001 (kg)
Analgetika			1.836.880
Antirheumatika			633.125
Antibiotika			496.438
Antiepileptika			204.363
β-Rezeptorenblocker			160.216
Gesamtverbrauch	28.878.351 (2.754 Wirkstoffe)	32.573.595	37.915.499 (2.671 Wirkstoffe)

Die Tabellen geben einen Eindruck vom Gesamtverbrauch an Arzneimittelwirkstoffen in Deutschland und von den Veränderungen des Jahresverbrauchs. Auffällig ist, dass von den für die Studie relevanten Wirkstoffgruppen, die sich aus den Angaben in der Literaturquelle zuordnen ließen, ausnahmslos alle in den letzten Jahren eine zum Teil deutliche Verbrauchssteigerung erfahren haben. Daher ist vor dem Hintergrund der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung grundsätzlich davon auszugehen, dass der Verbrauch auch

künftig eher zu- als abnehmen wird. Aktuelle Trenduntersuchungen sprechen von einer Zunahme des Gesamtverbrauchs in den nächsten Jahren um bis zu 20 %. Die Entwicklung kann allerdings stoffspezifisch sehr unterschiedlich sein, da ältere Wirkstoffe ggf. von Neuentwicklungen abgelöst werden.

Tabelle 3: Verbrauchsdaten wichtiger Arzneistoffgruppen und deren Veränderungen 2002 – 2009 [5]

Wirkstoffgruppe	Verbrauchsmenge (kg)					Veränderung %
	2002	2006	2007	2008	2009	
Analgetika	2.101.787	2.393.087	2.557.436	2.635.613	2.646.851	+ 26
Antibiotika	438.397	499.096	523.004	536.071	571.000	+ 30
Antiepileptika	173.011	207.097	220.433	235.556	247.361	+ 43
RKM	335.202	376.925	364.072	359.098	364.677	+ 9
Lipidsenker	51.598	56.349	61.600	66.398	68.089	+ 32
Zytostatika	7.255	9.692	10.357	11.092	11.497	+ 58

5.2 Ökotoxikologische Bewertung von HAM-Wirkstoffen

Für eine Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von HAM-Rückständen in der Umwelt ist neben dem absoluten Verbrauch eines Wirkstoffes vor allem dessen Konzentration und Verhalten in der Umwelt ausschlaggebend. Die Umweltkonzentration ist u. a. abhängig von der Metabolisierung bzw. dem Abbau des Wirkstoffes im Körper, der Ausscheidungsrate sowie dem Abbau in der kommunalen Kläranlage. Auf der Grundlage dieser stoffspezifischen Daten wird eine mittlere Umweltkonzentration (predicted environmental concentration, PEC) im Gewässer ermittelt. Diese ist jedoch stark abhängig von den lokalen Verhältnissen wie Größe des Gemeinwesens und Verdünnungsfaktor im Oberflächengewässer und kann demzufolge stark schwanken. Konsequenter ist daher die Heranziehung der maximalen gemessenen Umweltkonzentration (MEC) als Ausgangspunkt für die Bewertung.

Die PEC bzw. MEC wird mit der niedrigsten Konzentration verglichen, die im Laborversuch gerade nicht zu negativen Effekten auf bestimmte Spezies verschiedener Trophiestufen wie Leuchtbakterien, Algen, daphnia magna, Fische bzw. Fischeier führt (predicted no effect concentration, PNEC). Zum Ausgleich von Unsicherheiten hinsichtlich der Feststellung der Toxizitätsgrenze oder von fehlenden Testdaten wird die ermittelte Konzentration durch einen Sicherheitsfaktor zwischen 10 und 25.000 dividiert. Das so gebildete Verhältnis von PEC bzw. MEC zu PNEC gilt als gutes Indiz für die Umweltrelevanz von Stoffen.

Tabelle 4: PEC- bzw. MEC/PNEC-Verhältnis ausgewählter HAM [5]

Wirkstoff	Niedrigste Wirkkonzentration (µg/l)	Sicherheitsfaktor	PNEC (µg/l)	MEC (µg/l)	MEC / PNEC	PEC / PNEC (LUA BRB [2])
17-α-Ethinylestradiol	0,0001	10	0,00001	0,038	3.800	5.500
Amoxicillin	0,78	50	0,0156	0,1	6,4	
Atenolol	1.000	10	100	0,58	0,0058	
Bezafibrat	6.000	5.000	1,2	5	4,2	
Carbamazepin	25	10	2,5	6,1	2,4	0,039
Chlortetracyclin	3	1.000	0,003	0,69	2,3	
Ciprofloxacin	1,8	50	0,036	0,06	1,7	12,2
Clarithromycin	2	10	0,2	0,98	4,9	1,5
Clofibrinsäure	246	10	24,6	1,75	0,071	1,8
Cyclophosphamid	984.000	50	19.700	0,1	$5,1 \times 10^{-6}$	1×10^{-6}
Diclofenac	1	10	0,1	3,1	31	0,013
Erythromycin	1,03	50	0,206	1,7	8,3	
Ibuprofen	3.000	50	60	2,43	0,041	0,0014
Ifosfamid	100.000	50	2.000	0,18	9×10^{-5}	$1,4 \times 10^{-5}$
Iohexol	100.000	100	1.000	1,5	0,0015	
Iopromid	68.000	10	6.800	30	0,0044	
Lidocain	106.000	5.000	21,2	0,029	0,0014	
Metoprolol	3.200	1.000	3,2	2,5	0,78	
Naproxen	330	100	3,3	0,99	0,3	$1,4 \times 10^{-3}$
Paracetamol	1.000	1.000	1	3,59	3,6	0,0006
Penicillin G	84.600	25.000	3,38	0,003	$8,9 \times 10^{-4}$	
Propranolol	1	10	0,1	0,59	5,9	0,26
Sulfamethoxazol	5,9	10	0,59	1,13	1,9	
Tetracyclin	25,1	100	0,251	1,34	5,3	

Ein Verhältnis < 1 gilt als eher nicht umweltrelevant, ein Verhältnis > 1 als umweltrelevant. Dabei sind die Umweltwirkungen umso bedenklicher, je weiter sich das Verhältnis als positive Zahl von 1 entfernt. Die Feststellung eines PEC/PNEC-Verhältnisses für bestimmte Stoffe kann sowohl retrospektiv anhand bereits gemessener Umweltkonzentrationen erfolgen als auch prospektiv als Abschätzung künftiger Umweltkonzentrationen.

Diese Abschätzung spielt im Rahmen der Umweltprüfung neuer Stoffe im Zulassungsverfahren eine wichtige Rolle. Wichtig ist dabei die Feststellung, dass bei der Umweltprüfung von Stoffen immer nur der einzelne Wirkstoff betrachtet wird. Es gibt nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten, die wechselseitige Wirkung der in der Umwelt immer gleichzeitig vorhandenen Stoffe sowie deren Synergismen und Antagonismen zu bewerten.

Um für die Auswahl der Stoffe, die für die Beurteilung von Krankenhausabwasser relevant sind, eine geeignete Datenbasis zu schaffen, werden in Tabelle 4 die PEC- bzw. MEC-PNEC-Verhältnisse für eine Reihe von Substanzen verglichen.

Bei der Zusammenstellung der Daten für Tabelle 4 wurden bei verschiedenen Autoren je nach Studie und zugrunde liegenden Daten zum Teil deutliche Abweichungen gefunden. Die letzte Spalte zeigt beispielhaft die für das Land Brandenburg ermittelten PEC/PNEC-Verhältnisse [2]. Einige der drastischen Abweichungen sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Die Ursache für die teilweise extrem unterschiedlichen Toxizitätsschwellen ist nicht bekannt. Einheitenfehler oder die Fokussierung auf nur eine Spezies bei der Prüfung der ökotoxikologischen Wirkung sind aber offensichtlich auszuschließen.

Tabelle 5: Beispiele für Diskrepanzen bei der PEC/PNEC-Ermittlung unterschiedlicher Studien [2,5]

Wirkstoff	UBA [5]			LUA BRB [2]		
	Niedrigste Wirkkonzentration (µg/l)	Sicherheitsfaktor	PEC / PNEC	Niedrigste Wirkkonzentration (µg/l)	Sicherheitsfaktor	PEC / PNEC
Diclofenac	1	10	31	18.000	500	0,013
Clarithromycin	2	10	4,9	151	25.000	1,5
Carbamazepin	25	10	2,4	85.000	5.000	0,039
Ciprofloxacin	1,8	50	1,7	1,8	100	12,2

Die unterschiedliche Herangehensweise führt z. B. bei Wirkstoffen wie Diclofenac oder Carbamazepin zu gegensätzlichen Ergebnissen hinsichtlich der Notwendigkeit von Eliminationsmaßnahmen.

Als Erkenntnis ist daher festzustellen, dass für die Ermittlung des PEC/PNEC-Verhältnisses für bestimmte Wirkstoffe zwar eine allgemeine Übereinkunft besteht, die Festlegung von Sicherheitsfaktoren jedoch der Einschätzung der einzelnen Autoren überlassen bleibt. Daher ist auch das Ergebnis im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Elimination aus der Umwelt und die Behandlungspflichtigkeit von Abwasser von der Wahl der „richtigen“ PNEC und des Sicherheitsfaktors abhängig.

Eine Priorisierung von Arzneistoffen unter Berücksichtigung der Kriterien

- PEC/PNEC-Verhältnis (Quelle: [5])
- Vorkommen in der aquatischen Umwelt und
- Verbrauchsmengen

ergibt für HAM (ohne veterinärmedizinische Zubereitungen) eine Liste von 19 Substanzen, für die Monitoringdaten vorliegen und die in der Vergangenheit bereits hinsichtlich ihrer aquatischen Toxikologie auffällig geworden sind (Tabelle 6) [5]. Die DENEWA-Studie konzentriert sich schwerpunktmäßig auf die krankenhausesrelevanten Stoffe dieser Liste (rote Markierung), da sowohl Abwasserbeseitigungspflichtige als auch Krankenhäuser am ehesten mit diesen Stoffen konfrontiert werden. Die zweifelsfrei im Hinblick auf die künftige Entwicklung ebenso wichtige und erforderliche Marktbeobachtung und die Abschätzung ökologischer Auswirkungen durch „neue“ Arzneimittel muss dagegen anderen Erhebungen überlassen bleiben.

Die sich aus einer Untersuchung im Auftrag des UBA ergebende Liste der am höchsten priorisierten Wirkstoffe wurde für die Analytik im Rahmen des DENEWA-Projektes ergänzt um weitere Wirkstoffe, die entweder in großen Mengen verbraucht werden (Röntgenkontrastmittel), ein besonderes Wirkpotential besitzen (Zytostatika) oder aber zu größerem Anteil einen bekannten Metaboliten bilden (Sulfamethoxazol-Derivat) (gelb markierte Stoffe). Andererseits werden eindeutig nicht krankenhausesrelevante Wirkstoffe (Paracetamol) nicht berücksichtigt. Bei anderen HAM, die mehrfach aus einer Wirkstoffgruppe stammen, wurde die Auflistung aus Gründen der Studienökonomie auf einen oder zwei Vertreter (in der Regel derjenige mit der höchsten Verbrauchsmenge) reduziert. Hormone (Kontrazeptiva) als nicht krankenhausesrelevante Stoffe wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Tabelle 6: Priorisierung von HAM-Wirkstoffen [5]

Wirkstoff	PEC/PNEC	Verbrauchsmenge 2009 (kg)	Bemerkung
Paracetamol	> 1	564.712	Aquatisches Gefährdungspotential, hohe Verbrauchsmenge, keine Krankenhausrelevanz
Metoprolol	< 1	153.125	Zunehmende Verbrauchsmenge, PEC/PNEC nahe 1; für Analytik Wirkstoff Atenolol der gleichen Wirkstoffgruppe
Amoxicillin	> 1	141.761	Aquatisches Gefährdungspotential
Diclofenac	> 1	91.583	Aquatisches Gefährdungspotential
Carbamazepin	> 1	64.270	Aquatisches Gefährdungspotential
Sulfamethoxazol	> 1	34.948	Aquatisches Gefährdungspotential
Ciprofloxacin	> 1	32.979	Aquatisches Gefährdungspotential
Clarithromycin	> 1	14.917	Aquatisches Gefährdungspotential
Naproxen	< 1	14.733	Hohe Konz. im Gewässer, zunehmende Verbrauchsmenge
Erythromycin	> 1	9.435	Aquatisches Gefährdungspotential
Doxycyclin	>1	9.198	Aquatisches Gefährdungspotential
Primidon	> 1	7.212	Aquatisches Gefährdungspotential
Roxythromycin	> 1	5.662	Aquatisches Gefährdungspotential
Oxytetracyclin	> 1	1.725	Aquatisches Gefährdungspotential
Tetracyclin	> 1	698	Aquatisches Gefährdungspotential
Chloramphenicol	> 1	68	Aquatisches Gefährdungspotential, geringe Verbrauchsmenge (Reserveantibiotikum)
17- α -Ethinylestradiol	> 1		Sehr geringe Verbrauchsmenge, aber hohes aquatisches Gefährdungspotential

Wirkstoff	PEC/PNEC	Verbrauchsmenge 2009 (kg)	Bemerkung
17- β -Estradiol	> 1		Sehr geringe Verbrauchsmenge, aber hohes aquatisches Gefährdungspotential
Norethisteron	> 1	1.090	Sehr geringe Verbrauchsmenge, aber hohes aquatisches Gefährdungspotential
Bezafibrat	> 1	15.439	aquatisches Gefährdungspotential, zurück gehender Verbrauch
Lidocain	< 1		Hohe Krankenhausrelevanz vermutet
Diatrizoesäure	< 1	63.988	Geringes aquat. Gefährdungspotential, aber hohe Verbrauchsmenge, hohe Konz. im Gewässer
Iopamidol	< 1	20.149	Geringes aquat. Gefährdungspotential, aber hohe Verbrauchsmenge, hohe Konz. im Gewässer
Iopromid	< 1	48.863	Geringes aquat. Gefährdungspotential, aber hohe Verbrauchsmenge, hohe Konz. im Gewässer
Cyclophosphamid	< 1	252	Nicht biolog. abbaubar, hohe Krankenhausrelevanz vermutet
Ifosfamid	< 1	151	Nicht biolog. abbaubar, hohe Krankenhausrelevanz vermutet

5.3 Antibiotika

Aufgrund des bestimmungsgemäß bioziden Wirkungspotentials von Antibiotika werden sie einer zusätzlichen Betrachtung hinsichtlich der Verbrauchsmengen und -orte unterzogen. Eine detaillierte Studie ergab die in Tabelle 7 genannten Verbrauchszahlen.

Tabelle 7: Verbrauchsmengen Antibiotikagruppen (Deutschland) für 1996 [1]

Wirkstoffgruppe	Gesamtverbrauch (t/a)	Verbrauch Krankenhaus (t/a)	Anteil Krankenhaus (%)	Mittlere zu erwartende Konzentration im kommunalen Abwasser (µg/l)
Sulfonamide	87,3	7,3	8,4	15
Penicilline	167	42	25	30
Cephalosporine	53	30	56,6	9
Makrolide	45,2	1,2	2,6	-
Chinolone	16,3	3,3	20,2	1,3
Tetracycline	n.n.	n.n.	1	-
Gesamt				55

Unter allen Antibiotikagruppen befinden sich nach der hier zitierten Studie lediglich 3 Gruppen, die überwiegend oder ausschließlich (Reserveantibiotika!) in Krankenhäusern verabreicht werden:

- Aminoglykoside
- Glykopeptide
- Cephalosporine (fast gleich zu ambulant)

Die zu erwartenden Konzentrationen im Krankenhausabwasser unterscheiden sich je nach Versorgungsstufe bei einzelnen Wirkstoffgruppen. Da jedoch in Häusern der Maximalversorgung die höhere Eintragsfracht auch mit einer größeren Abwassermenge korreliert, unterscheiden sich die mittleren zu erwartenden Konzentrationen letztlich nicht nennenswert von denen in Krankenhäusern niedrigerer Versorgungsstufen [1].

5.4 Röntgenkontrastmittel

Die zur radiologischen Gefäßdarstellung verwendeten iodhaltigen Röntgenkontrastmittel (RKM) auf der Basis von triiodierter Benzoesäure unterscheiden sich in mehrerer Hinsicht von den zu therapeutischen Zwecken verwendeten Arzneimitteln. Im Gegensatz zu Arzneimitteln sollen die RKM keinerlei Wechselwirkung mit dem menschlichen Organismus eingehen, sondern nach der bildgebenden Diagnostik möglichst unverändert und schnellstmöglich wieder ausgeschieden werden.

Die chemische und biologische Stabilität der Wirkstoffe bewirkt auch in der Umwelt eine hohe Persistenz. In der kommunalen Kläranlage und im Gewässer erfolgt bei den meisten Wirkstoffen keine nennenswerte Elimination, so dass sich die Substanzen ggf. in Gewässern anreichern können [6,7]. Aufgrund der Barrieregängigkeit bei der Trinkwasseraufbereitung besitzen einige RKM auch Trinkwasserrelevanz. So wird z. B. davon ausgegangen, dass RKM den größten Teil des Iodgehaltes im Berliner Trinkwasser verursachen [8,9]. Die Stoffgruppe ist daher für den OOWV als Trinkwasserversorger von hoher Bedeutung.

Ein weiterer Unterschied zu sonstigen HAM liegt in der verwendeten Menge pro Anwendung. Die Anwendungslösungen enthalten ca. 20 – 40 % organisch gebundenes Iod. Pro Untersuchung kommen je nach Organsystem 100 – 300 ml zur Anwendung, d.h. es werden pro Patient innerhalb kurzer Zeit nach der Untersuchung etwa 30 – 90 g (!) Iod ausgeschieden (75 % innerhalb von 4 h nach Verabreichung).

Iod ist für die chemisch-pharmazeutische Industrie ein wertvoller Rohstoff. Aus den o.g. Gründen gab es daher Überlegungen, den iodhaltigen Patientenurin der stationären Patienten in Krankenhäusern separat zu sammeln und zum Zwecke der Iodrückgewinnung zu verwerten. Zur Prüfung der Realisierungsmöglichkeiten wurde eine Studie an zwei Krankenhäusern in Berlin durchgeführt. Geprüft wurden u. a. Sanitärtechnik (Installation von Separationstoiletten), Sammlungs- und Entsorgungslogistik, Wirtschaftlichkeit etc. Als wirtschaftlich und logistisch optimale Variante hat sich dabei eine dezentrale Sammlung auf den einzelnen Stationen mit Hilfe mobiler Urinsammelbehälter ergeben. Damit kann der RKM-belastete Patientenurin separiert und getrennt entsorgt werden [10]. Bei näherer Betrachtung der Erfassungsquote ist allerdings festzustellen, dass auf diese Weise realistischweise nur ca. 50 % der im Krankenhaus ausgeschiedenen RKM erfasst werden können. Wird zudem berücksichtigt, dass nach älteren Schätzungen nur ca. 50 % der RKM überhaupt in Krankenhäusern verwendet werden, resultiert daraus eine Erfassungsquote von ca. 25 % des Gesamteintrages in die Umwelt.

6. Bisherige Erkenntnisse zu Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser

6.1 Allgemeines

Zur Beschaffenheit von Krankenhausabwasser sind in den letzten Jahren eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden, auf denen das DENEWA-Vorhaben aufbauen kann [3,11,12,13,14,15,16,17]. Auch zum Arzneimittelverbrauch und zur Emission über den Abwasserpfad liegen Erkenntnisse vor, die allerdings in der Regel punktuell bestimmte Krankenhäuser betrachtet haben. Ein Vergleich zwischen Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen und deren Auswirkungen auf den lokalen Gewässerhaushalt ist bislang noch nicht erfolgt.

Unstrittig ist, dass in Schwerpunktkliniken und in Krankenhäusern der Maximalversorgung alleine aufgrund der größeren Patientenzahl, aber auch aufgrund der Schwere der zu versorgenden Krankheitsbilder höhere Arzneistofffrachten ins Abwasser gelangen als in kleine-

ren Häusern. Allerdings geht die höhere Fracht in der Regel auch einher mit einer höheren Abwassermenge, so dass sich die resultierenden Konzentrationen im Krankenhausabwasser in ähnlicher Größenordnung bewegen wie in kleineren Häusern.

6.2 Bilanzierungen

Ein wichtiges Instrument der Prognose von Wirkstoffbelastungen in Abwasser und Gewässer sind Bilanzierungen, die durch reale Messwerte zu überprüfen sind. In die Bilanzierung müssen eingehen:

- Verbrauchsmenge bestimmter Medikamente
- Zubereitungsformen und Wirkstoffgehalt im Medikament
- Applikationsart
- Metabolisierung im Körper
- Ausscheidungsrate und -ort
- Abwassermenge

Ein großes Problem stellt die Feststellung des Ausscheidungsortes dar. Die Verabreichung von Medikamenten im Krankenhaus ist mitnichten gleichbedeutend mit der Ausscheidung im Krankenhaus. Prominentes Beispiel ist die bildgebende Diagnostik mit Hilfe von Röntgenkontrastmitteln (RKM). Diese Stoffe werden bestimmungsgemäß im Körper nicht verändert und innerhalb weniger Stunden über die Niere wieder ausgeschieden. Allerdings erfolgt die tatsächliche Ausscheidung infolge des zunehmenden Anteils ambulanter Untersuchungen in Krankenhäusern nur zum Teil innerhalb der verabreichenden Klinik [18]. Genauere Erkenntnisse über die Verteilung der RKM-Ausscheidung innerhalb und außerhalb der Klinik sowie bei niedergelassenen Radiologen innerhalb und außerhalb der Einrichtung liegen nicht vor. Entsprechende Studien sind daher auf gut zu begründende Schätzungen angewiesen. Im Rahmen des DENEWA-Projektes wurden deshalb für den Bilanzraum der Stadt Oldenburg und der Stadt Brake die an den unterschiedlichen Stellen verabreichten RKM-Mengen quantifiziert und anhand gezielter Befragungen nach ambulanter bzw. stationärer Versorgung die voraussichtlichen Orte der Ausscheidung abgeschätzt.

Für einen Vergleich der HAM-Frachten aus Krankenhäusern mit der Gesamtfracht in die jeweilige kommunale Kläranlage wird für die Ermittlung des Gesamteintrages in der Regel auf Messungen zurück gegriffen. Bilanzierungen im Sinne einer Erfassung des Gesamtverbrauchs von HAM in einem Gemeinwesen müssen alle möglichen Bezugsquellen berücksichtigen und sind daher naturgemäß schwierig und mit vertretbarem Aufwand oft nicht durchführbar, sofern nicht nur rezeptpflichtige Wirkstoffe erfasst werden sollen. In zwei Studien wurde der Aufwand für das Gebiet einer Kleinstadt bzw. einer Großstadt betrieben und sowohl die HAM-Abgaben über örtliche Apotheken als auch über Krankenhäuser ermittelt und mit dem tatsächlich gemessenen Eintrag in die Kläranlage verglichen [19,20]. Zusätzlich wurde als Abschätzung auch die Beschaffung durch Pendler in der Nachbarstadt sowie die Ausscheidung eben dort berücksichtigt. Die Erhebung bezog sich nur auf Antibiotikawirkstoff-

fe, konnte aber von Einzelfällen abgesehen (z. B. Sulfamethoxazol) eine gute Korrelation von erwarteten und gemessenen Frachten feststellen. Daher erscheint es grundsätzlich zulässig, sich für die Frachtermittlung im Kläranlagenzulauf auf die Messung zu beschränken, sofern tages-, wochen- und jahreszeitliche Schwankungen berücksichtigt werden.

Aber auch der Vergleich der bilanzierten mit den gemessenen HAM-Frachten in einem Krankenhaus kann trotz des klar abzugrenzenden Bilanzraumes erhebliche Schwierigkeiten mit sich bringen. Insbesondere für Diclofenac werden in Studien deutliche Abweichungen der prognostizierten mit gemessenen Einträgen festgestellt [13,15]. Dies liegt neben analytischen Unsicherheiten (z. B. bei rein zeitproportionaler Probenahme) auch an der Vielzahl von Darreichungsformen für diesen Wirkstoff und die unterschiedlichen Entsorgungspfade bei enteraler, parenteraler oder dermalen Applikation.

6.3 Untersuchte Arzneimittelwirkstoffe

Die in der Regel mit öffentlichen Mitteln finanzierten Studien zur Erforschung des Vorkommens und Verhaltens von HAM-Wirkstoffen im Abwasser müssen sich hinsichtlich der Analytik aus ökonomischen Gründen auf eine begrenzte Zahl von Stoffen beschränken. Die Auswahl wird u.a. bestimmt durch

- Existenz validierter Analyseverfahren
- Verfügbarkeit und Kosten von Wirkstoff-Standards
- Stabilität der Wirkstoffe
- Hinreichende Zahl bereits vorliegender Vergleichsuntersuchungen

Die Durchführung einer Untersuchung ist daher hinsichtlich der analytischen Nachverfolgung von Stoffströmen nicht völlig frei in der Auswahl der zu untersuchenden Parameter. Bezüglich der HAM-Wirkstoffe kann das z. B. bedeuten, dass neue Wirkstoffe wie bestimmte Reserveantibiotika mit hohem Wirkungspotential und im Anwendungsfall hohem spezifischen Verbrauch (z. B. Piperacillin) mangels gesicherter und kostengünstiger Untersuchungsverfahren bisher noch nicht in Studien aufgenommen werden.

Die Wiedergabe der in unterschiedlichen Studien gemessenen absoluten HAM-Frachten ist vom jeweiligen Untersuchungsobjekt abhängig und daher hinsichtlich allgemeiner Aussagen nur wenig aussagekräftig. Im Hinblick auf die Zielsetzung der DENEWA-Studie ist jedoch das Verhältnis der krankenhausbürtigen mit der Gesamtfracht in die Kläranlage von Interesse und hinsichtlich der Festlegung künftiger Behandlungsstrategien von entscheidender Bedeutung. Die vorliegenden Erkenntnisse hierzu werden daher in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8: In verschiedenen Studien ermittelte Frachtanteile der Krankenhäuser am Gesamteintrag in die Kläranlage [3,13,15]

Wirkstoff	Frachtanteil Krankenhaus (%)			Bemerkung
	Waldbröl	Gelsenkirchen	Berlin	
Atenolol	-	1	-	
Amoxicillin	-	1	-	Hoher Frachtanteil in UK
Diclofenac	7 – 9	3	1 - 2	Eliminationsrate 15 – 40 %
Ibuprofen	3 – 7	-	3	Gut biologisch abbaubar, Elimination 98 %; Wiederfindungsraten z.Tl. < 50 %
Carbamazepin	3 - 8	4,4	< 1	Vernachlässigbare Elimination in der Kläranlage; hoher Frachtanteil in Luxemburg
Sulfamethoxazol	-	4,7	4 - 5	
Ciprofloxacin	20 – 35	12	2 - 22	Starke jahreszeitliche Schwankungen! Elimination Kläranlage bis ca. 70 %; hoher Frachtanteil in CH und UK
Clarythromycin	61 - 94	59	4 - 5	Sehr unterschiedliche Elimination, je nach Kläranlagentechnik
Metronidazol	84	-	35	Höchste Antibiotika-Verbrauchsmenge in einem der Krankenhäuser
Moxifloxacin	34 - 42	-	-	Schlechte Wiederfindungsraten von 35 bzw. 57 %
Naproxen	-	1,2	-	
Erythromycin	-	82	< 1	Je nach Untersuchung extrem unterschiedlich (CH: < 1,2 %)
Bezafibrat	-	2,1	-	Höherer Wert in UK
Lidocain	-	n.a.	-	
Diatrizesäure	-	67,8	-	RKM, hoher Verbrauch, hohe Umweltkonzentration

Wirkstoff	Frachtanteil Krankenhaus (%)			Bemerkung
	Waldbröl	Gelsenkirchen	Berlin	
Iopamidol	-	77,8	-	RKM, hoher Verbrauch, hohe Umweltkonzentration
Iopromid	-	0,1	-	RKM, hoher Verbrauch, hohe Umweltkonzentration
Cyclophosphamid	-	n.n.	-	Zytostatikum, mutagenes Potential
Ifosfamid	-	n.n.	-	Zytostatikum, mutagenes Potential

Auch in anderen Untersuchungen wird der Anteil der aus dem Krankenhaus resultierenden Wirkstofffracht mit < 20 % angegeben [16,20]. In einer Studie betrug der Anteil der Krankenhäuser über alle untersuchten Wirkstoffgruppen 1,96 % [20].

6.4 Humantoxizität

Humanarzneimittel haben bestimmungsgemäß eine biologische Wirkung auf den menschlichen Körper. Wird diese Wirkung nicht gezielt an den Bestimmungsort im Körper gebracht, sondern z. B. über das Trinkwasser ungezielt (systemisch) oral verabreicht, kann daraus zumindest theoretisch ein Gefährdungspotential resultieren. Allerdings sind die in seltenen Fällen im Trinkwasser nachgewiesenen Spuren von HAM im Bereich weniger ng/l nicht in der Lage, eine pharmakologisch oder toxikologisch relevante Wirkung zu erzeugen. Daher besteht durch HAM-Reste in Gewässern oder Trinkwasser nach übereinstimmender Auffassung aller bisherigen Studien kein Risiko für den Menschen [15,21,26].

6.5 Eliminationstechniken für HAM im Abwasser

6.5.1 Allgemeines

Als Verfahren der Elimination von Humanarzneimitteln aus Krankenhausabwasser oder kommunalem Abwasser wurden in einer Reihe von Studien unterschiedliche Techniken mit unterschiedlichem Erfolg getestet. Folgende Verfahren sind bislang auf ihre grundsätzliche Wirksamkeit und die technische Realisierungsfähigkeit überprüft worden:

- UV/H₂O₂-Oxidation [22,23]
- Ozonbehandlung [3,13,23,24]
- Aktivkohleadsorption [3,13,25]
- Membranfiltration [3,13,25]

Das letztgenannte Verfahren wurde bei den bisherigen Verfahren nicht im Sinne einer Vorbehandlung zur Abtrennung von höhermolekularen Abwasserinhaltsstoffen verwendet, sondern als Membranbiologie zur biologischen Behandlung des Abwassers.

6.5.2 Oxidationsverfahren

Die sog. AOP-Verfahren („advanced oxidation process“) nutzen die Oxidationskraft unterschiedlicher Agenzien (UV-Strahlung, H_2O_2 , Ozon) bzw. der daraus in wässriger Lösung freigesetzten Hydroxyl-Radikale zur Zerstörung der organischen Abwasserinhaltsstoffe und damit auch der HAM-Wirkstoffe. Die AOP-Verfahren erfordern in jedem Falle eine vorangehende biologische Behandlung des Schmutzwassers zur weitgehenden Entfernung der leicht abbaubaren Abwassermatrix.

Bei der Anwendung von Oxidationsverfahren lässt sich bei der überwiegenden Zahl der biologisch aktiven Spurenstoffe eine deutliche Reduzierung der biologischen Wirksamkeit erzielen. Einige Stoffe werden jedoch nicht durch Oxidation zerstört, sondern lediglich chemisch verändert (Transformation). Diese Transformationsprodukte können eine höhere Toxizität aufweisen als die Ausgangssubstanzen, was für einzelne Transformationsprodukte bereits nachgewiesen ist [32]. Allerdings erfordert die Nachbildung der Entstehung dieser Reaktionsprodukte, die anschließende Synthese und die Prüfung der biologischen Effekte einen sehr großen technischen und finanziellen Aufwand. Viele Reaktionsprodukte sind zunächst nicht bekannt und müssen identifiziert werden. Da diese Stoffe in aller Regel nicht am Markt verfügbar sind, müssen sie zur Etablierung geeigneter Analyseverfahren und Wirksamkeitsstudien zunächst in der erforderlichen Menge synthetisiert werden. Alleine aus diesen Gründen ist eine Bewertung aller Transformationsprodukte durch Bewertung der entstehenden Einzelstoffe nicht möglich. Die künftige Methode zur ökotoxikologischen Einschätzung von Spurenstoffen und deren Transformationsprodukten wird sich daher überwiegend auf die Prüfung der **Wirkung** von Stoffen stützen müssen (Mutagenität, Cancerogenität, Genotoxizität), ohne deren Identität im einzelnen zu kennen.

Vorliegende Studien zur Metabolitenbildung und deren ökotoxikologischem Potential kommen zu uneinheitlichen Schlussfolgerungen [34]. Eine generelle Erhöhung der Toxizität von ozoniertem Abwasser scheint allerdings nicht einzutreten. Bekannt toxische Reaktionsprodukte sind zwar bei einzelnen Messungen zu identifizieren, führen allerdings im Originalabwasser (ohne Aufkonzentration der Probe!) nicht zwingend zu erhöhter Toxizität. Eine abschließende Bewertung der bei den Oxidationsverfahren entstehenden Transformationsprodukte ist daher derzeit noch nicht möglich. Eine zusammenfassende Beschreibung verschiedener Ansätze und Methoden der ökotoxikologischen Bewertung liegt jedoch vor [32].

6.5.3 Adsorptionsverfahren

Eine Adsorption von organischen Abwasserinhaltsstoffen an Aktivkohle (Korn- oder Pulveraktivkohle) setzt ebenfalls eine weitgehende Entfernung von Abwasserinhaltsstoffen durch biologische Behandlung voraus. Bei anschließender A-Kohle-Filtration werden neben den organischen, nicht polaren Spurenstoffen auch sonstige Restbelastungen des Abwassers unspezifisch adsorbiert. Die Beladungskapazität der Kohle und damit auch die Kosten des

Verfahrens sind somit von der Vorreinigung des Abwassers abhängig. Außerdem ist die Effizienz der Spurenstoffelimination von der Art und Herkunft der Aktivkohle abhängig. Daher müssen einem praktischen Einsatz immer entsprechende Pilotversuche vorausgehen.

Die Anwendung granulierter Aktivkohle erfordert zusätzliche Baukörper auf der Kläranlage, die von Abwasser im Teilstrom oder im Vollstrom durchströmt werden. Außerdem muss bei der Konzeption die erforderliche Regeneration oder Entsorgung und Neubeschaffung berücksichtigt werden.

Voraussetzung für die Anwendung von Pulveraktivkohle (PAK) ist ein Verfahren zur Abtrennung der PAK aus der Wasserphase. Hierfür kann eine eigene Filtrationsstufe oder der zusätzliche Einsatz von Flockungsmittel und Flockungshilfsmittel notwendig werden. Außerdem wird die PAK bei den bisher realisierten Verfahren zusammen mit dem Klärschlamm aus dem Prozess ausgeschleust und erhöht daher dessen zu entsorgende Menge um ca. 5-10 % [33].

6.5.4 Membranverfahren

Die Membranfiltration als Methode zur Spurenstoffelimination ist mit Nanofiltration oder Umkehrosmose zwar technisch realisierbar, aufgrund der verbleibenden Menge des Retentates (25 – 30 % der Abwassermenge) aber wirtschaftlich nicht praktikabel. Das entstehende Permeat wäre zwar (z. B. als Brauchwasser) vielfältig verwendbar, das Retentat bedarf jedoch einer erneuten Behandlung oder aber einer Entsorgung. Auf eine vertiefte Betrachtung der Verfahrenstechnik wird daher verzichtet.

6.5.5 Fazit Eliminationsverfahren

Die aus dem Abwasser zu eliminierenden HAM-Wirkstoffe lassen sich je nach chemisch-physikalischen Eigenschaften des Moleküls mit den einzelnen Verfahren unterschiedlich gut entfernen. Bislang existiert jedoch kein Verfahren, das alle Wirkstoffe gleichermaßen in befriedigendem Umfang aus der Wasserphase entfernen kann. Sofern es daher in bestimmten Einzelfällen nicht nur um die Entfernung einer einzelnen, chemisch ähnlichen Stoffgruppe geht, ist eine Kombination aus Oxidations- und Adsorptionsverfahren das Mittel der Wahl zur Spurenstoffelimination, da hiermit die höchste Eliminationsrate über alle Wirkstoffgruppen erzielt wird [21].

Die Wirksamkeit der verfügbaren Eliminationsverfahren bezüglich einer Auswahl der in dieser Studie untersuchten Arzneimittelwirkstoffe ist in Tabelle 9 übersichtlich dargestellt. Dabei bedeuten

- ++ Reduktion der Konzentration um mindestens 90 %
- + Reduktion der Konzentration um 50 – 90 %
- (+) Reduktion der Konzentration um 10 – 50 %
- keine Literaturangaben

Tabelle 9: Wirksamkeit einzelner Verfahren zur HAM-Elimination [3,21]

Indikation	Pharmaka	A-Kohle	Oxidative Verfahren				
			Ozon	Ozon / H ₂ O ₂	UV	UV / H ₂ O ₂	UV / Ozon
Analgetica	Diclofenac	++	++	++	++	+	--
	Ibuprofen	++	(+)	+	--	+	--
Antibiotika	Ciprofloxacin	++	++	--	++	--	--
	Sulfamethoxazol	+	++	--	++	+	--
Antiepileptikum	Carbamazepin	++	++	--	+	+	--
Lipidsenker	Bezafibrat	++	+	++	--	+	--
RKM	Diatrizoat	(+)	(+)	+	--	(+)	--
	Iopamidol	+	(+)	+	--	+	--
	Iopromid	+	(+)	+	++	+	++
Betablocker	Metoprolol	--	--	--	--	--	--

7. Auswahl von Arzneimittelwirkstoffen für die Untersuchung

Auf der Basis der bisherigen Feststellungen und unter Berücksichtigung der ökonomischen Möglichkeiten der DENEWA-Studie werden in Anlehnung an die für das PILLS-Projekt ausgewählten Leitsubstanzen die in Tabelle 10 genannten Wirkstoffe für die Untersuchung herangezogen. Bei der Auswahl wurde berücksichtigt, dass die Wirkstoffe verschiedenen Arzneimittelgruppen zuzuordnen sind, eine breite Anwendung in der Medizin erfahren, in hinreichend hoher Konzentration im Abwasser vorkommen sowie wasserwirtschaftlich oder umwelthygienisch von Bedeutung sind und analytisch sicher nachzuweisen sind.

Bei der Auswahl der Untersuchungsparameter wurde Wert darauf gelegt, dass hinreichende Erkenntnisse über das Umweltverhalten vorliegen, so dass die Bilanzierungs- und Messwerte auch bewertet werden können. Gegenüber der Parameterliste, die im Rahmen des PILLS-Projektes verwendet wurde, wurde der Betablocker Atenolol durch das inzwischen in deutlich größerer Menge verbrauchte Metoprolol ersetzt. Der Wirkstoff Ibuprofen sollte wegen seiner weiten Verbreitung als Analgetikum und den hohen Verbrauchsmengen ebenfalls in die Liste aufgenommen werden. Dagegen ist die Bestimmung und Bilanzierung des Wirkstoffes Lidocain aufgrund der geringen Abwasser- und Gewässerrelevanz entbehrlich.

Tabelle 10: Auflistung der in der DENEWA-Studie untersuchten HAM-Wirkstoffe

Wirkstoff	PEC/PNEC	Bemerkung
Metoprolol	< 1	Zunehmende Verbrauchsmenge im Gegensatz zu Atenolol, PEC/PNEC nahe 1
Amoxicillin	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Diclofenac	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Carbamazepin	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Sulfamethoxazol	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Ciprofloxacin	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Clarythromycin	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Naproxen	< 1	Hohe Konz. im Gewässer, zunehmende Verbrauchsmenge
Erythromycin	> 1	Aquatisches Gefährdungspotential
Bezafibrat	> 1	aquatisches Gefährdungspotential, zurück gehender Verbrauch
Lidocain	< 1	Hohe Krankenhausrelevanz vermutet
Diatrizoesäure	< 1	Geringes aquat. Gefährdungspotential, aber hohe Persistenz, Verbrauchsmenge und Konz. im Gewässer
Iopamidol	< 1	Geringes aquat. Gefährdungspotential, aber hohe Persistenz, Verbrauchsmenge und Konz. im Gewässer
Iopromid	< 1	Geringes aquat. Gefährdungspotential, aber hohe Persistenz, Verbrauchsmenge und Konz. im Gewässer
Cyclophosphamid	< 1	Nicht biolog. abbaubar, hohe Krankenhausrelevanz vermutet
Ifosfamid	< 1	Nicht biolog. abbaubar, hohe Krankenhausrelevanz vermutet
Ibuprofen		Hohe Verbrauchsmenge

8. Bilanzierung der Arzneimittelrückstände

8.1 Rahmenbedingungen

8.1.1 Krankenhäuser

Zur Ermittlung der in den medizinischen Einrichtungen voraussichtlich in das Abwasser eingetragenen HAM wurde in den drei Krankenhäusern in Oldenburg sowie im Krankenhaus in Brake eine entsprechende Befragung durchgeführt. Sowohl mittels Erhebungsbogen als auch durch persönliche Interviews mit den Apothekern wurden die Jahresverbrauchsmengen der in Tabelle 10 genannten Wirkstoffe abgefragt, differenziert nach ambulanter und stationärer Versorgung. Für die Bilanzierung wurde dabei nur der stationäre Verbrauch herangezogen. Bei den ambulanten Verbräuchen wurde davon ausgegangen, dass diese im häuslichen Umfeld ausgeschieden werden und somit nicht der Herkunft „Krankenhausabwasser“ zuzuordnen sind.

Die von den Apotheken erhaltenen Abgabemengen wurden vereinfacht sowohl zeitlich als auch mengenmäßig gleichgesetzt mit dem Verbrauch auf den Stationen und in den Funktionsbereichen. Die Interviews haben ergeben, dass für die genannten Wirkstoffe entweder aufgrund der hohen Durchsatzmengen oder des toxikologischen Potentials (Zytostatika) nur eine geringe Vorratshaltung auf den Stationen erfolgt. Daher ist nur eine geringe Verweilzeit zu erwarten und es besteht kein nennenswerter zeitlicher Versatz zwischen Abgabe in der Apotheke und Verabreichung. Bei der Abschätzung der Mengen wurde davon ausgegangen, dass die von der Apotheke angelieferten Mengen auch tatsächlich an die Patienten ausgegeben werden. Evtl. aufgrund von Überlagerung nicht verabreichte oder durch die Patienten verweigerte Medikamente bleiben dabei unberücksichtigt.

8.1.2 Radiologische Praxen

Für die Bilanzierung von RKM im Wasserpfad stellen die radiologischen Arztpraxen einen Schwerpunkt dar. Dort werden RKM in großen Mengen verbraucht. Die Ausscheidung findet nach den derzeitigen Erkenntnissen allerdings nur zu einem geringen, nicht genau zu beziffernden Anteil in der Praxis statt. Die mobilen Patienten scheiden die RKM eher im häuslichen Umfeld aus, das je nach Einzugsgebiet der Praxis räumlich weit entfernt sein kann von der Stelle der Verabreichung. Daher wurde bei den Praxen der Anteil der Patienten aus dem Stadtgebiet Oldenburg abgefragt und für die Bilanzierung nur dieser Anteil berücksichtigt (50 – 70 %).

8.1.3 Ausscheidungsraten

Für die Abschätzung der tatsächlichen Eintragsmengen ins Abwasser sind neben den Verabreichungsmengen die wirkstoffspezifischen Ausscheidungsraten zu berücksichtigen. Diese können aufgrund von persönlicher Disposition, Mahlzeiteneinnahme, Funktionsstörungen von Leber oder Niere etc. von Patient zu Patient stark schwanken. Die entsprechenden Angaben in der Literatur sind daher als mittlere Werte zu betrachten.

Für die Auswertung im Rahmen des DENEWA-Vorhabens wurden in Übereinstimmung mit anderen Forschungsvorhaben (z. B. ANTI-RESIST, 2015) die entsprechenden Angaben aus einem pharmakologischen Standardwerk übernommen (Tabelle 11) [27]. Zudem wurden auch Angaben aus weiteren Quellen berücksichtigt [28]. Für RKM wurde aufgrund der fehlenden Wechselwirkung mit dem menschlichen Organismus eine Ausscheidungsrate von 100 % angenommen.

Tabelle 11: Ausscheidungsraten der untersuchten HAM-Wirkstoffe [27]

Wirkstoff	Ausscheidungsrate unveränder- ten Wirkstoffes (% der Verabreichungsmenge)
Metoprolol	10
Amoxicillin	85
Diclofenac	70
Carbamazepin	30
Sulfamethoxazol	33
Ciprofloxacin	45
Clarythromycin	35
Naproxen	5
Erythromycin	10
Bezafibrat	50
Diatrizesäure	100
Iopamidol	100
Iopromid	100
Cyclophosphamid	7
Ifosfamid	50
Ibuprofen	0

8.1.4 Untersuchungen Kläranlagen

In den beiden Kläranlagen in Oldenburg und Brake wurden je 2 einwöchige Untersuchungskampagnen durchgeführt. Die Probenahmen erfolgten mittels automatischem Probenahme-

gerät als 24 h-Mischproben sowohl im Zulauf als auch im Ablauf. Die Probenahmekampagnen sollten vor dem Hintergrund vermuteter Temperaturabhängigkeit auf die Spurenstoffelimination der Kläranlage unterschiedliche Jahreszeiten abbilden. Die Zeiten der Probenahmekampagnen sind in Tabelle 12 wiedergegeben.

Die Probenahmen im Zu- und Ablauf sollten so erfolgen, dass im Ablauf unter Berücksichtigung der mittleren Aufenthaltszeit der dem Zulauf korrespondierende Wasserkörper erfasst wird. Daher erfolgten die Ablaufmessungen bei der ersten Messkampagne jeweils um die mittlere (theoretische) Aufenthaltszeit versetzt (siehe Tabelle 11). Außerdem wurden zur Minimierung der Analysekosten nicht täglich Proben entnommen, sondern an ausgewählten Wochen- und Wochenendtagen.

Tabelle 12: Zeiten der Probenahmen auf den Kläranlagen

Kläranlage	Probenahme- kampagne 1	Probenahme- kampagne 2	Mittlere (theore- tische) Aufent- haltszeit (h)
Oldenburg	26.8.-2.9.2013	22.4.-29.4.2014	24
Brake	11.11.-20.11.2013	13.5.-20.5.2014	72

Nach Austausch mit anderen Untersuchungsgruppen und aufgrund des Ergebnisses der ersten Messkampagne wurde bei der zweiten Kampagne - bis auf einen Tag - auf den zeitlichen Versatz der Probenahme im Kläranlagenablauf verzichtet. Außerdem erfolgte bei der zweiten Kampagne in beiden Kläranlagen eine kontinuierlich durchgehende Probenahme über 7 Tage (jeweils 24 h-Mischproben).

In vielen Fällen wurden erwartungsgemäß HAM-Konzentrationen gefunden, die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen (siehe Anhänge 3-6). Für die Frachtbetrachtungen wurde in diesen Fällen die für Bilanzierungen zulässige „optimistische Variante“ verwendet und diese Messwerte gleich „0“ gesetzt.

Des Weiteren wurden bei der zweiten Kampagne einige Korrekturen hinsichtlich der untersuchten Parameter vorgenommen:

- Verzicht auf Zytostatika-Bestimmung aufgrund der niedrigen Konzentrationen unterhalb der im beauftragten Labor geltenden Bestimmungsgrenze (0,5 µg/l).
- Verzicht auf Amoxicillin-Bestimmung aufgrund der substanzspezifisch hohen Bestimmungsgrenze (10 µg/l) und der schnellen Hydrolyse, die in keinem Fall im Ablauf Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze ergab.
- Zusätzliche Aufnahme des Erythromycin-Metaboliten Dehydratoerythromycin in das Untersuchungsspektrum.

8.2 Ergebnisse

8.2.1 Krankenhäuser und Arztpraxen

Die Befragung der Krankenhäuser ergab erwartungsgemäß, dass nicht alle der abgefragten Wirkstoffe in allen Häusern tatsächlich verwendet werden. Teilweise werden andere Wirkstoffe der gleichen Wirkstoffgruppe bevorzugt (z. B. Betablocker), teilweise wurden wegen des Fehlens spezieller therapeutischer Disziplinen (z. B. Onkologie) Wirkstoffe aus dieser Gruppe überhaupt nicht verwendet (Anhang 1). Bei den RKM fiel auf, dass 2 der 4 abgefragten Häuser diese Diagnostika überhaupt nicht verwenden, da die entsprechenden diagnostischen Leistungen komplett ausgelagert sind. Zum RKM-Wirkstoff Diatrizoat fiel auf, dass bei der ersten Befragung alle angefragten Einrichtungen (Krankenhäuser, radiologische Praxen) zu diesem Wirkstoff als Verbrauchsangabe „0“ angegeben haben. Im Gegensatz dazu stand die hohe Eintragsfracht in die Kläranlage. Daher wurde in einer um weitere Arztpraxen erweiterten Nachfrage speziell zu Diatrizoat auf die Diskrepanz und auf die synonym verwendete Bezeichnung Amidotrizoesäure hingewiesen. Daraufhin wurde die Verbrauchsangabe von 2 Einrichtungen (1 Krankenhaus, 1 radiologische Praxis) korrigiert, in einem Falle von 0 auf 67 kg/a (!). Ob dies an dem Wirkstoffnamen oder an der – im Gegensatz zu den sonstigen RKM – an der ausschließlich oralen Verabreichungsform lag, konnte nicht geklärt werden.

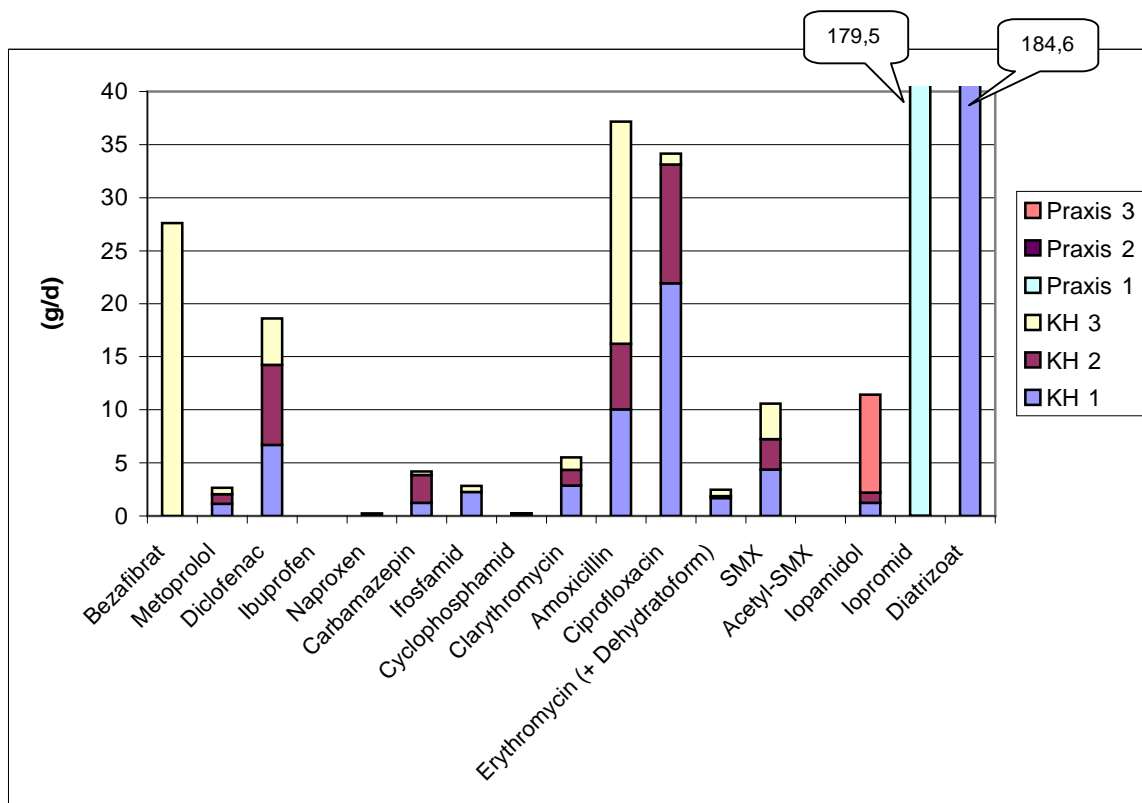


Abbildung 1: Prognostizierte HAM-Einträge ins Abwasser durch medizinische Einrichtungen in Oldenburg

Der besseren Vergleichbarkeit wegen wurden die Verbrauchsangaben in Bezug gesetzt zur jeweiligen Planbettenzahl der Krankenhäuser (Abbildung 3, siehe auch Anhang 1). Für die meisten Wirkstoffe liegt der spezifische Verbrauch in den einzelnen Häusern in der gleichen Größenordnung. Bei einzelnen Wirkstoffen (insbesondere Antibiotika) kann der spezifische Verbrauch allerdings teilweise auch um den Faktor 10 schwanken. Die Ursache hierfür ist bislang nicht geklärt. Der spezifisch deutlich höhere Verbrauch von Carbamazepin in einem Haus erklärt sich dagegen mit dem neurologischen Schwerpunkt der Klinik.

Aus den von den einzelnen Einrichtungen in Oldenburg genannten Verbrauchsangaben und den wirkstoffspezifischen Ausscheidungsraten ergeben sich die bilanzierten HAM-Einträge ins Abwasser gemäß Abbildung 1.

Die analogen Verbrauchsangaben für Brake sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Bei der Befragung der Einrichtungen in Brake stellte sich heraus, dass eine Reihe von Wirkstoffen weder im Krankenhaus noch in der radiologischen Praxis zur Anwendung kommen. Daher wurden die entsprechenden Wirkstoffe in der Abbildung nicht mit aufgeführt. Andere Wirkstoffe werden zwar verwendet, allerdings in so geringer Menge, dass sie bei der Ermittlung einer Tagesfracht nicht in Erscheinung treten (z. B. Cyclophosphamid, Erythromycin). Der besseren Vergleichbarkeit wegen wurde trotz der anderen Mengenverhältnisse in beiden Abbildungen der gleiche Maßstab verwendet.

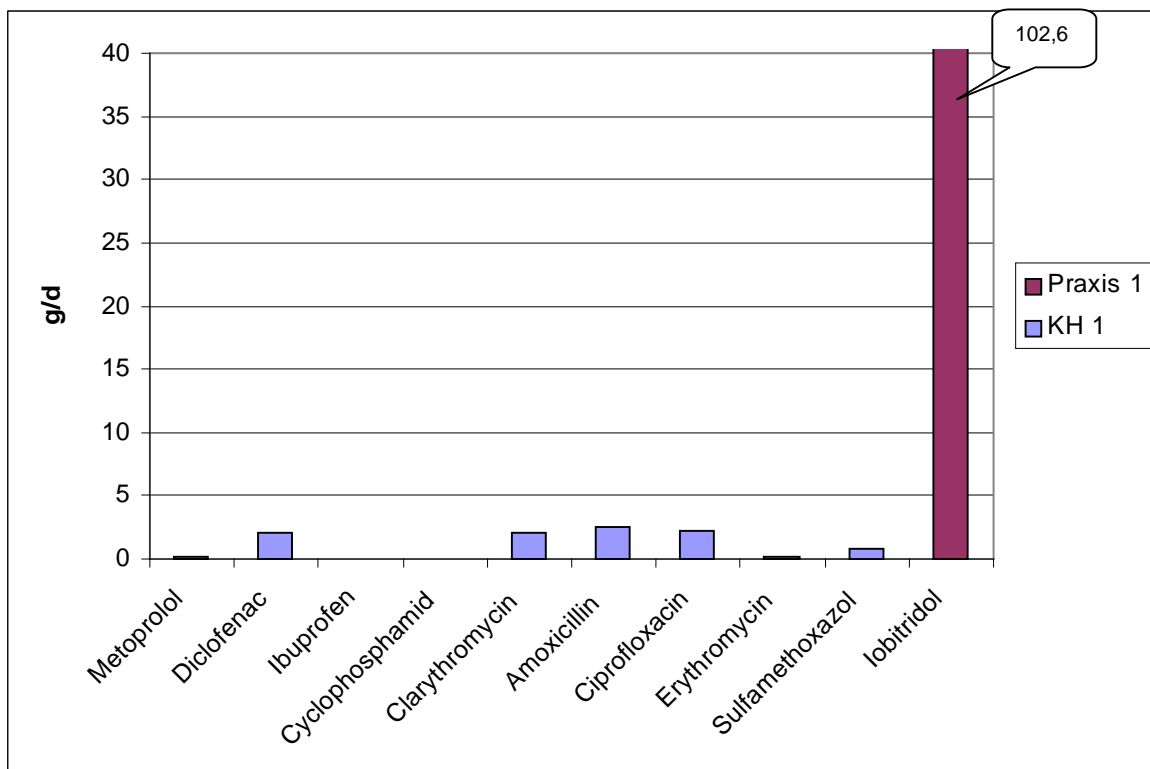


Abbildung 2: Prognostizierte HAM-Einträge ins Abwasser durch med. Einrichtungen in Brake

Die absoluten Eintragsmengen an HAM in den medizinischen Einrichtungen unterscheiden sich in Oldenburg und Brake alleine aufgrund der Größe der Einrichtung und der Patientenzahlen natürlich sehr deutlich. Wird jedoch der spezifische Verbrauch pro Planbett und Tag betrachtet, liegt der Verbrauch für die verwendeten Wirkstoffe in der gleichen Größenordnung wie bei den Häusern in Oldenburg (siehe Anhang 1), ein nennenswerter Unterschied

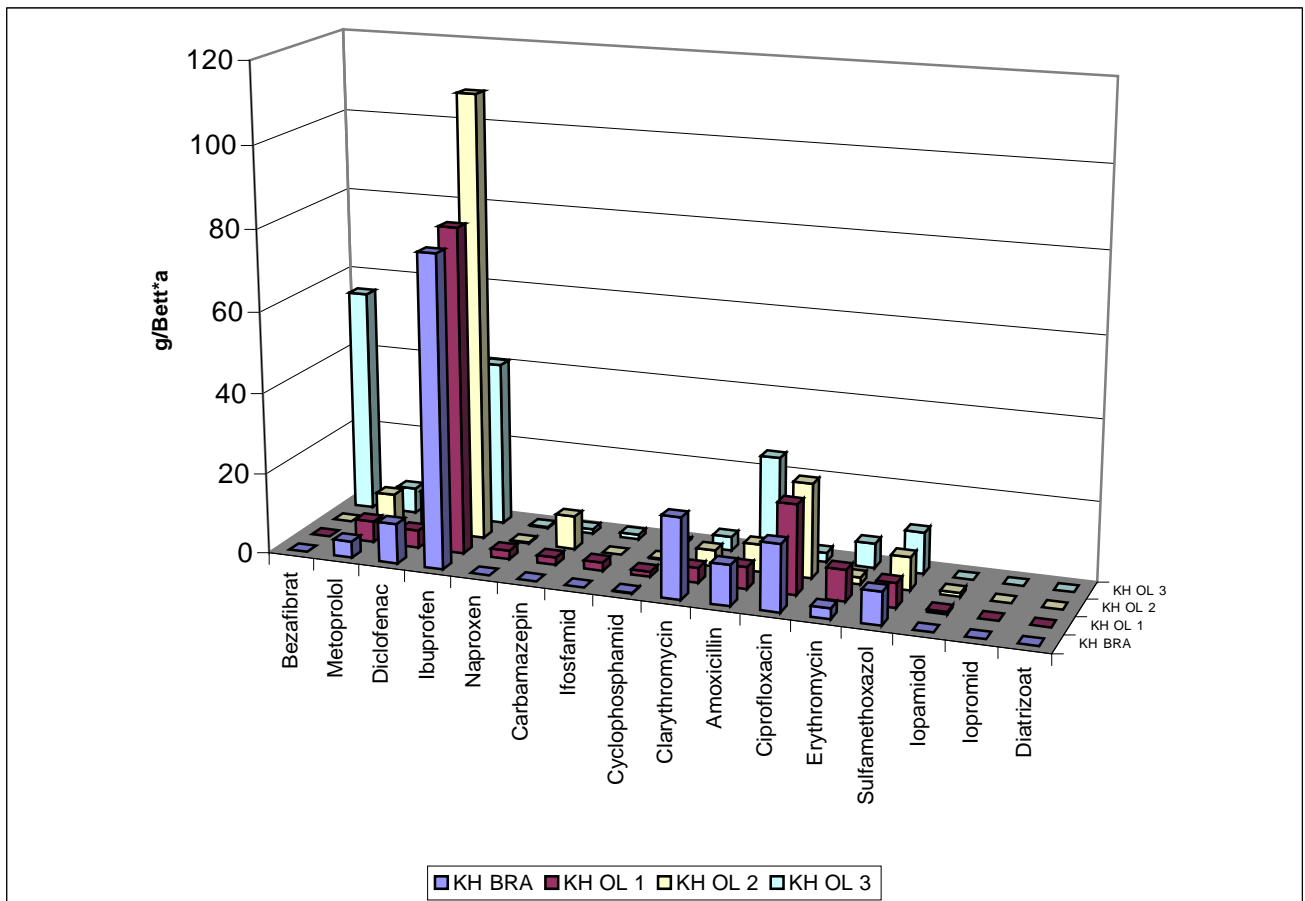


Abbildung 3: Spezifischer HAM-Verbrauch in den einzelnen Krankenhäusern

9. Messungen der Arzneimittelrückstände im Abwasser

9.1 Konzentrationsbetrachtungen

9.1.1 Allgemeines

Die Messwerte der einzelnen Probenahmekampagnen sind in den Anhängen 3 - 6 wiedergegeben. Die Bestimmungsgrenze in den Kläranlagenabläufen in Oldenburg und Brake war aufgrund unterschiedlicher Matrixeffekte unterschiedlich. Sie lag – mit Ausnahme von Amoxicillin – für die untersuchten Parameter in Brake bei 0,05 µg/l, in Oldenburg dagegen bei 0,5 µg/l. Dies ist bei Betrachtung der Messwerte in den Anhängen 3-6 zu berücksichtigen. Bei

einigen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Antibiotika) weisen die Ergebnisse für Brake konkrete Zahlenwerte aus, wogegen die Konzentrationen in Oldenburg unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen. Dadurch scheinen die Konzentrationen auf den ersten Blick in Brake höher zu liegen, was aber lediglich der unterschiedlichen Bestimmungsgrenze geschuldet ist.

9.1.2 Einfluss von Niederschlagsereignissen

Ein wichtiger Aspekt bei der Auswertung und Bewertung von Verlaufsmessungen auf Kläranlagen ist der Einfluss von Niederschlagsereignissen. Einerseits sollte bei Regenwassereintrag und gleichbleibender Fracht die Stoffkonzentration gleichsinnig absinken; andererseits ist von einzelnen HAM (z. B. Ciprofloxacin, Carbamazepin) bekannt, dass sie zur Adsorption an Kanalsediment neigen und bei niederschlagsinduzierten Spülstößen mobilisiert werden können [35]. Demzufolge kann für diese Stoffe bei Niederschlägen eine tatsächlich höhere Konzentration im Abwasser auftreten. Allerdings ist davon auszugehen, dass diese Effekte in Gebieten mit Trennkanalisation wie in Brake und überwiegend in Oldenburg nur eine untergeordnete Rolle spielen.

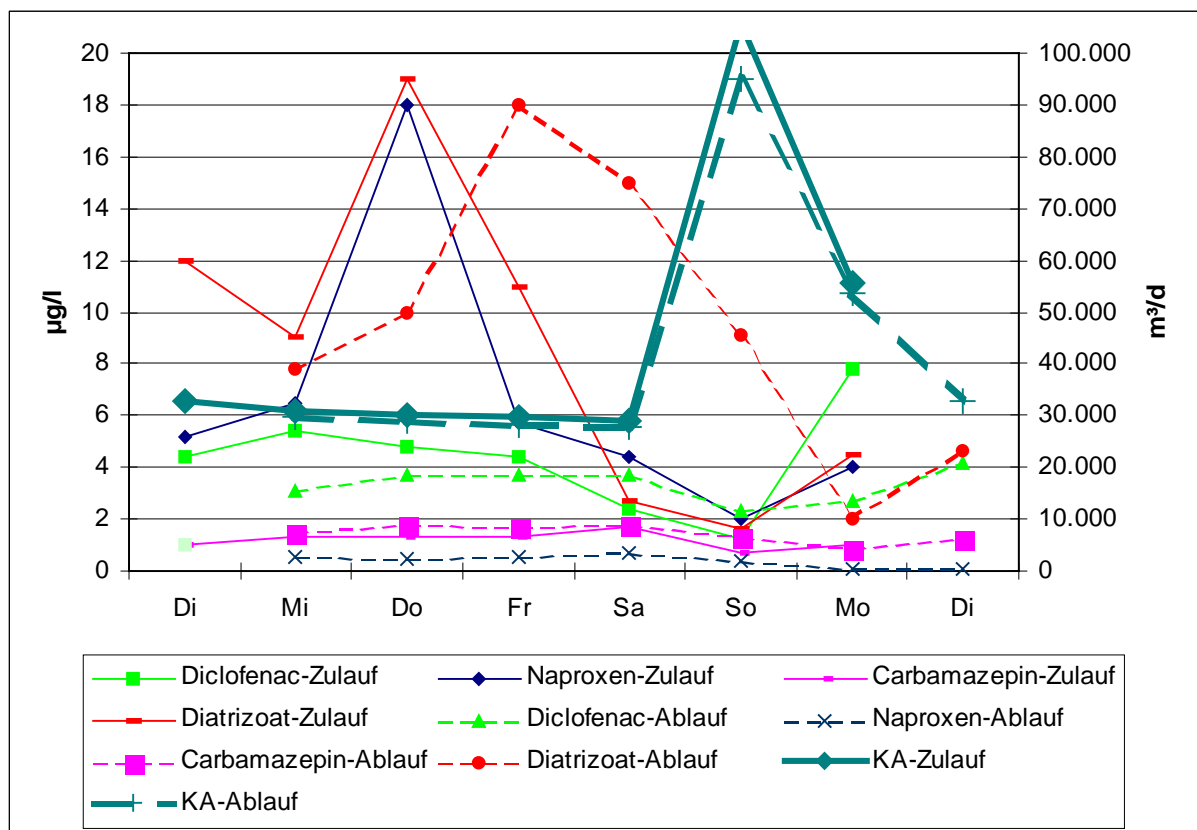


Abbildung 4: Korrelation von Abwassermenge (grüne Linie, fett) und HAM in der Kläranlage Oldenburg

Um diese Einschätzung zu verifizieren, wurde ein während der Messkampagne 2014 auf der Kläranlage Oldenburg aufgetretenes Niederschlagereignis ausgewertet. In Abbildung 4 ist die Konzentration einiger ausgewählter HAM gegen die Abwassermenge in Zu- und Ablauf der Kläranlage aufgetragen.

Die Abbildung zeigt, dass sowohl die Zulauf- als auch die Ablaufkonzentrationen bei Niederschlagereignissen gleichsinnig absinken. Insofern sind die Ergebnisse der Konzentrationsmessungen plausibel. Die Konzentrationen der zur Adsorption neigenden Antibiotika liegen unterhalb der Bestimmungsgrenze, so dass evtl. Mobilisierungseffekte durch Niederschlag und höhere Fließgeschwindigkeit des Abwassers nicht zu überprüfen sind.

9.1.3 Ergebnisse der Messkampagnen

Bei Betrachtung der reinen Konzentrationsmessungen lassen sich nachstehend genannte Schlussfolgerungen ziehen.

- Die Ablaufkonzentrationen der HAM in den untersuchten Kläranlagen decken sich teilweise erstaunlich gut mit den Erfahrungen anderer Untersuchungen [29,30]. Regionale oder anlagentechnische Besonderheiten, die Konzentrationen und Abbau immer beeinflussen, scheinen demnach in Oldenburg und Brake nicht signifikant von den Verhältnissen in anderen Kläranlagen abzuweichen.
- Die Konzentration des Antibiotikums Sulfamethoxazol lag in den Kläranlagenzuläufen in der gleichen Größenordnung wie der Hauptmetabolit N-Acetyl-Sulfamethoxazol. Im Kläranlagenablauf wurde der Metabolit jedoch nur in wenigen Fällen in niedrigen Konzentrationen gefunden, er scheint somit gut eliminiert zu werden.
- Das Antibiotikum Amoxicillin wurde bei der Messkampagne in Brake im Kläranlagenzulauf in keinem Falle oberhalb der Bestimmungsgrenze (10 µg/l) gefunden, in Oldenburg dagegen im Zulauf in Konzentrationen im Bereich 20 – 30 µg/l (siehe Anhang 5). Ein spezifisch so deutlich geringerer Verbrauch in Brake ist wenig plausibel. Die Ursache ist vermutlich eher in der geringen Stabilität der Originalsubstanz in wässriger Lösung zu suchen, was schnelle Konservierung (Einfrieren) und Untersuchung der Probe erfordert. Es ist bekannt, dass die Konzentration an Amoxicillin in der Wasserphase abhängig von pH-Wert und Temperatur durch abiotische Umsetzung innerhalb eines Tages drastisch zurück gehen kann [35]. Die Substanz ist daher aus diesen Gründen als Leitparameter nicht geeignet und wurde bei der zweiten Messkampagne ersatzlos gestrichen.
- Der Wirkstoff Erythromycin wurde in beiden Kläranlagen weder im Zu- noch im Ablauf in Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze gefunden, was sich mit den Erkenntnissen zu den niedrigen Ausscheidungsraten deckt (siehe Tabelle 11). Dagegen ist der Metabolit Dehydratoerythromycin in Konzentrationen von 0,6 – 0,9 µg/l (OL) bzw. 0,3 – 0,6 µg/l (BRA) sowohl im Zulauf als auch in gleicher Größenordnung im Ablauf der Kläranlagen enthalten. Daraus ist abzuleiten, dass zwar der Originalwirkstoff im Körper metabolisiert wird, der Hauptmetabolit aber in der Kläranlage nicht mehr weiter umgesetzt wird und in das Oberflächengewässer gelangt.

- Das Konzentrationsniveau des Wirkstoffs Carbamazepin liegt im Ablauf der KA Oldenburg im Gegensatz zu Brake im Mittel höher als im Zulauf. Die Ursache scheint in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungsgruppen in einer Rückbildung des im Körper oder in der Abwasserphase metabolisierten Originalwirkstoffes in der Kläranlage zu liegen [26,31]. Das unterschiedliche Verhalten in den beiden untersuchten Kläranlagen ist derzeit noch nicht hinreichend zu erklären. Möglicherweise spielt das Schlammalter eine nennenswerte Rolle. Aus anderen Studien ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen Schlammalter und Eliminationsgrad für Spurenstoffe bekannt [21]. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Untersuchung bislang nicht näher geprüft werden.

9.2 Frachtbetrachtungen

9.2.1 Vergleich der Messkampagnen

Zur Berechnung der mittleren Arzneimittelfrachten im Abwasser wurden die Messergebnisse der 24 h-Mischproben im Zu- und Ablauf mit der jeweiligen Tagesabwassermenge im Kläranlagenzu- und -ablauf korreliert. Beim Vergleich der Tagesfrachten der beiden Messkampagnen zeigt sich, dass in Oldenburg bei der zweiten Messkampagne im April 2014 für die meisten Wirkstoffe tendenziell höhere Frachten festzustellen sind als bei der ersten Kampagne im September 2013 (Abbildung 5).

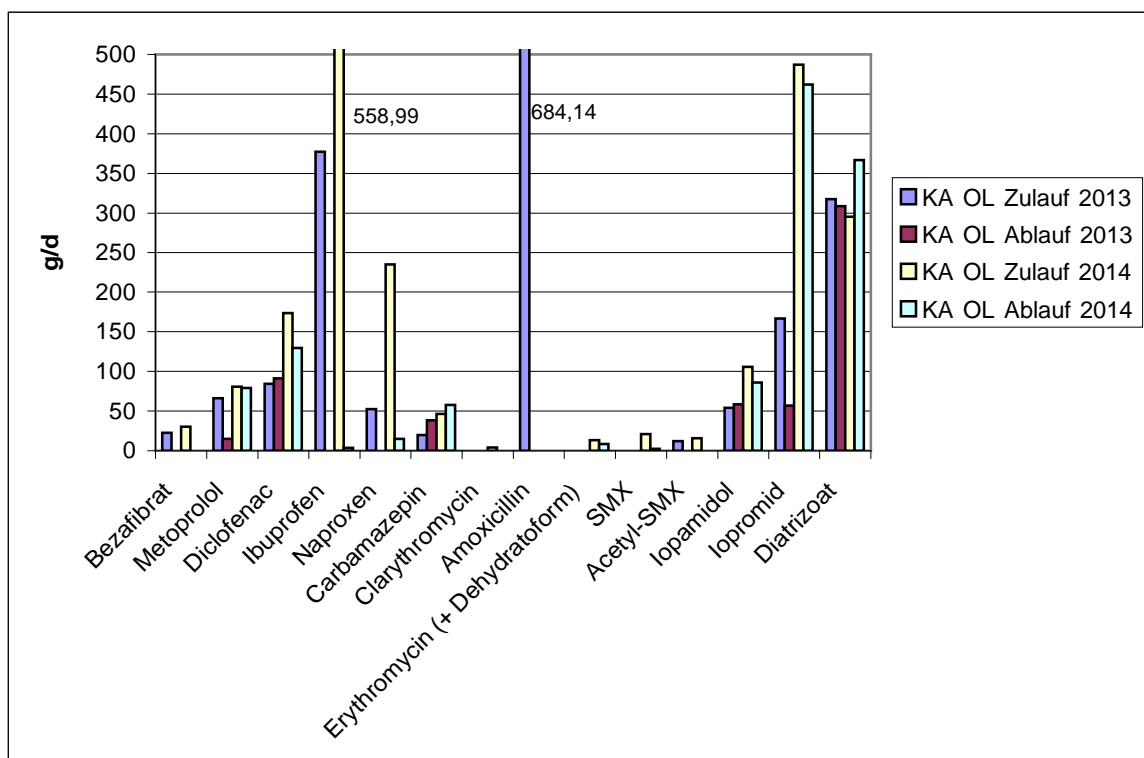


Abbildung 5: Tagesfrachten der HAM-Wirkstoffe in der Kläranlage Oldenburg in den beiden Messkampagnen (ohne Zytostatika)

Für einige Wirkstoffe (insbesondere Antibiotika) ist eine jahreszeitliche Abhängigkeit bekannt, für andere Wirkstoffe wie RKM oder Analgetika ist eine solche Abhängigkeit dagegen weniger plausibel. Die Gründe hierfür sind ggf. noch weiter zu untersuchen.

Für die Kläranlage Brake ist eine eindeutige Tendenz für die beiden Messkampagnen 2013 und 2014 dagegen nicht erkennbar. Hier liegen die mittleren Tagesfrachten für die meisten HAM im Gegenteil in sehr ähnlichen Bereichen (Abbildung 6).

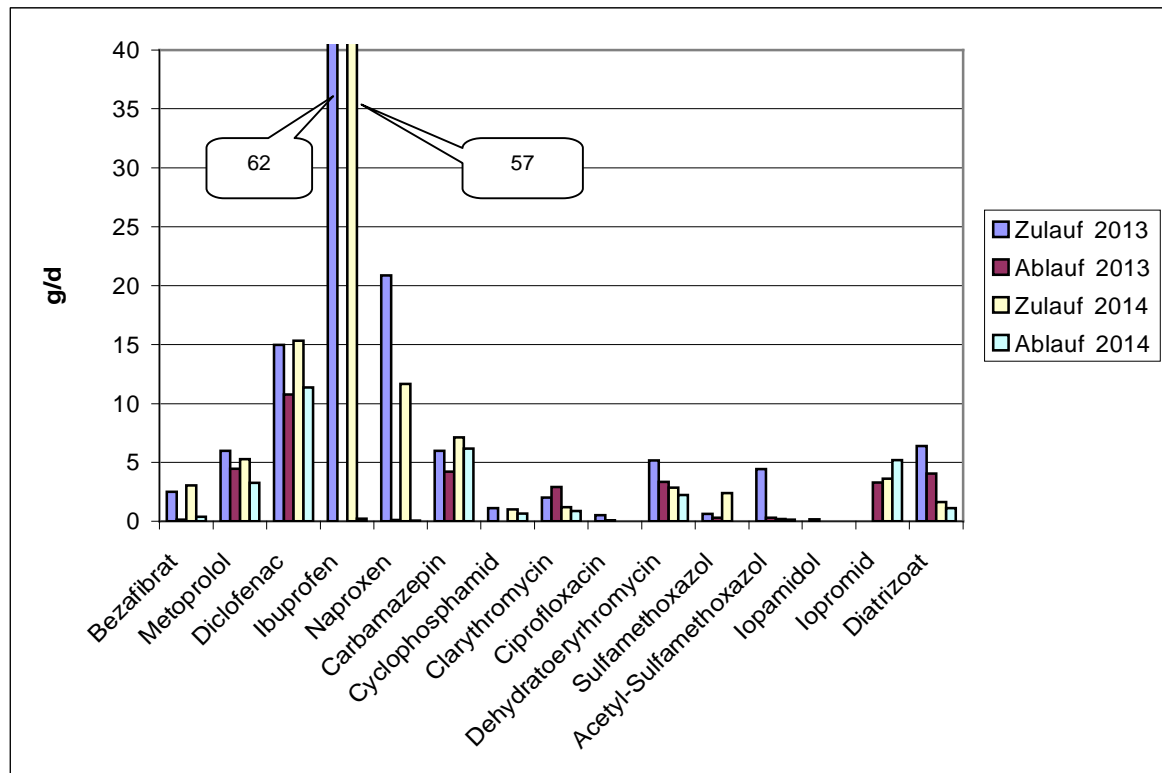


Abbildung 6: Tagesfrachten der HAM-Wirkstoffe in der Kläranlage Brake in den beiden Messkampagnen (ohne Zytostatika)

9.2.2 Vergleich Bilanzierung in Krankenhäusern und Frachten in Kläranlagen

Im Hinblick auf den Untersuchungsgegenstand des DENEWA-Vorhabens war insbesondere der Einfluss der HAM in Krankenhausabwasser auf die Frachten im Gesamtabwasser zu prüfen. Daher wurden die in den beiden Messkampagnen ermittelten Tagesfrachten über alle Tage gemittelt und den bilanzierten HAM-Einträgen (siehe Kapitel 8 dieses Berichtes) aus den Krankenhäusern gegenüber gestellt (Abbildungen 7 und 8).

Bei dem Vergleich wurden nur die drei Krankenhäuser in Oldenburg bzw. das eine Krankenhaus in Brake berücksichtigt. Die Verabreichung von RKM in den radiologischen Praxen bleibt hier unberücksichtigt, da der tatsächliche Eintrag der RKM ins Abwasser in aller Regel außerhalb medizinischer Einrichtungen erfolgt. Die aus der Verwendung der RKM in den radiologischen Praxen resultierenden Frachten sind in Anhang 7 wiedergegeben.

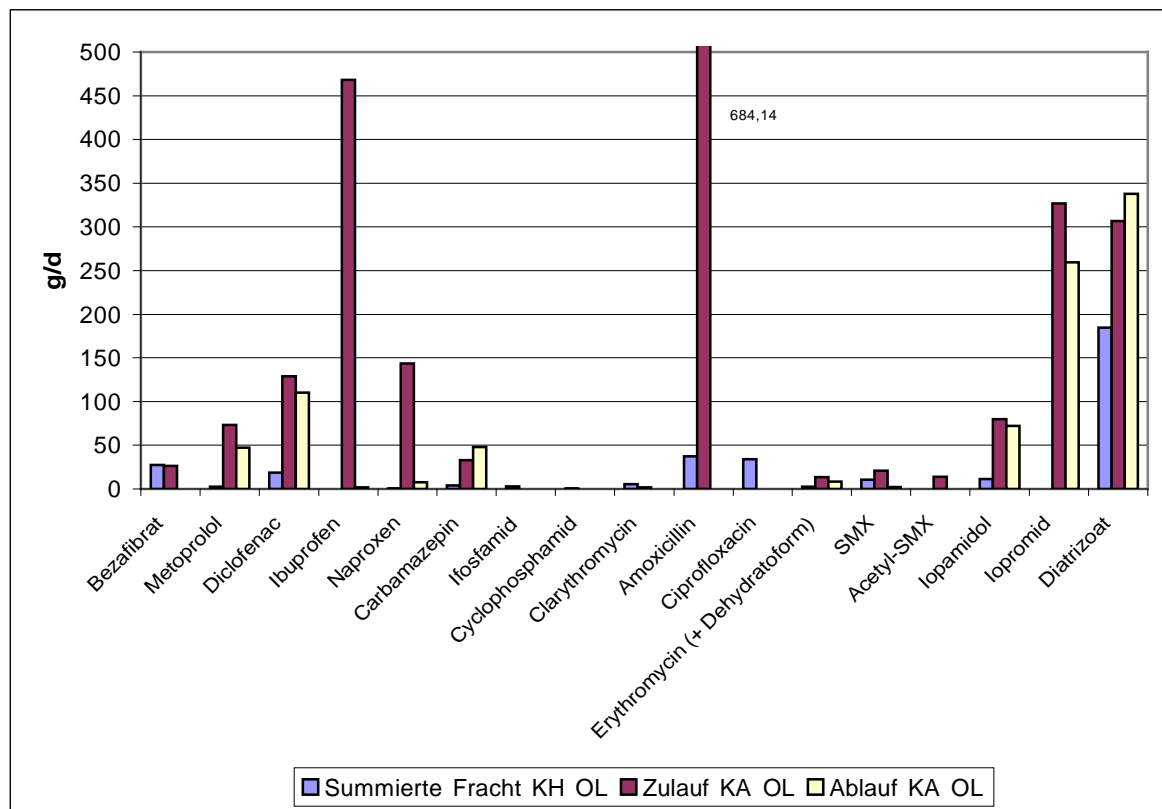


Abbildung 7: Vergleich der prognostizierten aufsummierten HAM-Frachten aus den Krankenhäusern und der gemessenen Frachten in der Kläranlage Oldenburg

Der Vergleich zeigt in Übereinstimmung mit vielen anderen Studien, dass nur für sehr wenige Wirkstoffe der Eintrag aus medizinischen Einrichtungen gegenüber der Gesamtfracht in der Kläranlage eine nennenswerte Rolle spielt. Für Oldenburg betrifft dies neben den antibiotischen Wirkstoffen Clarythromycin, Ciprofloxacin und Sulfamethoxazol auch den Lipidsenker Bezafibrat. Außerdem resultiert offensichtlich ein erheblicher Anteil des RKM-Wirkstoffes Diatrizoat aus der Anwendung in einer der Kliniken. Alle anderen, insbesondere die analgetisch wirkenden Wirkstoffe stammen zum allergrößten Teil aus den privaten Haushalten.

Auch die Frachtbilanzierung in Brake zeigt hinsichtlich der Quellen der Antibiotikabelastung vergleichbare Ergebnisse (Abbildung 8). Auch in Brake stammt demnach der überwiegende Anteil der Antibiotikawirkstoffe Clarythromycin und Ciprofloxacin aus der klinischen Anwendung. Die Messwerte zu Amoxicillin sind aus den bereits genannten Gründen (abiotische Umsetzung und damit ggf. falsch zu niedrige Messwerte) nicht verwertbar.

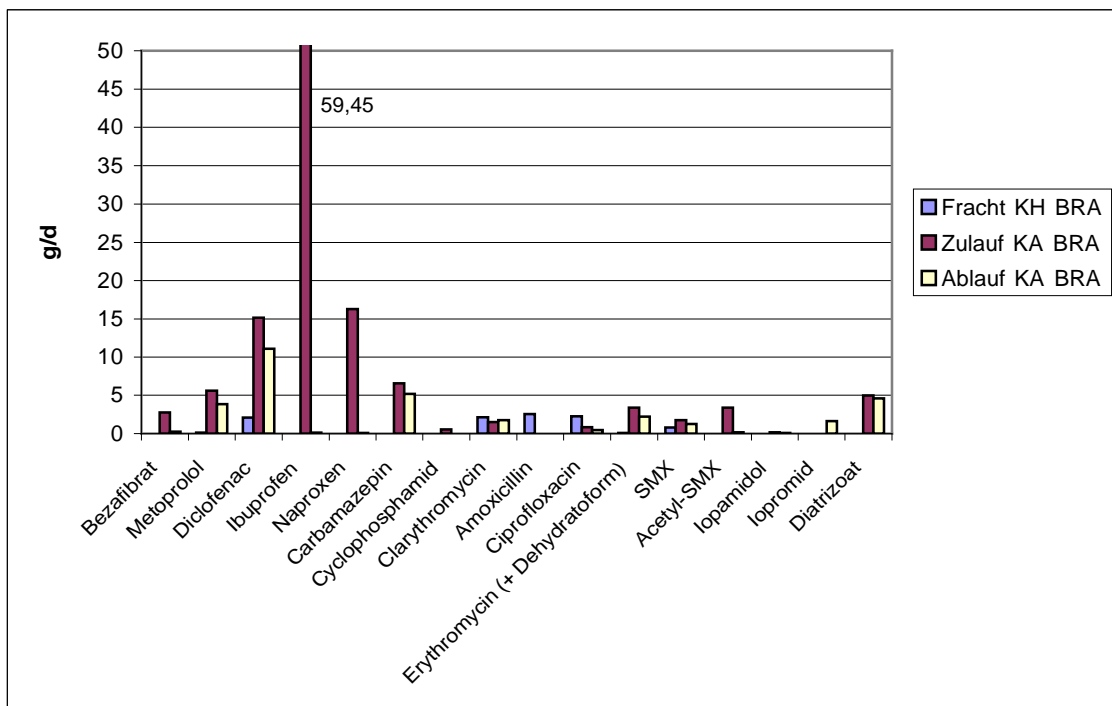


Abbildung 8: Vergleich der prognostizierten HAM-Frachten aus dem Krankenhaus Brake und der gemessenen Frachten in der Kläranlage Brake

9.3 Elimination von Arzneimittelresten in der Kläranlage

Aus der Korrelation der Frachten im Zu- und Ablauf einer Kläranlage lässt sich die mittlere Eliminationsrate ableiten (Abbildung 9). Eine Aussage zum konkreten Eliminationsweg ist daraus jedoch nicht abzuleiten. Eine Elimination der Originalsubstanz kann erfolgen durch

- (biologische) Transformation
- biologischen Abbau
- abiotische Hydrolyse
- Adsorption an Schlammpartikel

Je nach Prozess bleibt dabei ein mehr oder weniger hoher Anteil der Substanz in veränderter, teilweise auch noch biologisch aktiver Form erhalten, obwohl die Ausgangssubstanz nicht mehr detektiert wird. Daher ist ohne genauere Kenntnis der für den jeweiligen Einzelstoff geltenden Eliminationsprozesse auch nicht von einem „Abbau“ zu sprechen.

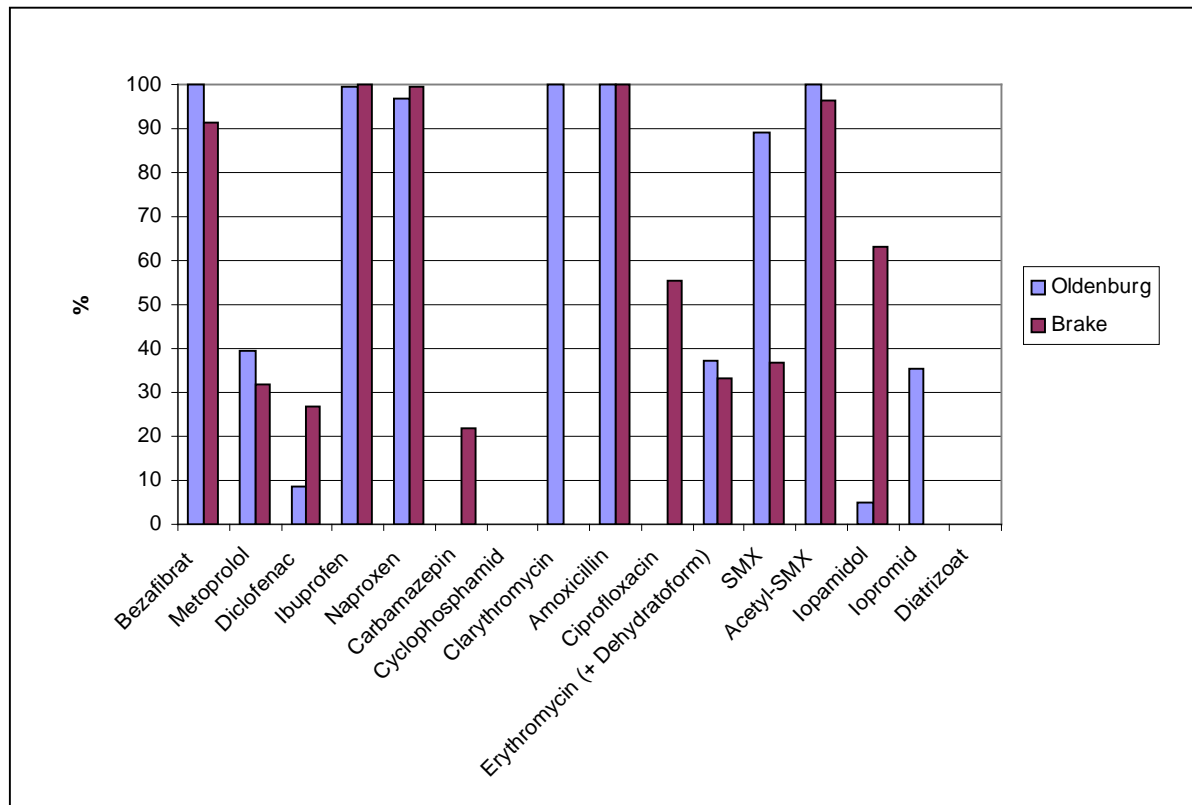


Abbildung 9: Eliminationsrate für untersuchte HAM in den Kläranlagen Oldenburg und Brake

Nachstehende Gesichtspunkte sind bei der Interpretation der Ergebnisse in Abbildung 9 zu berücksichtigen:

- Für Carbamazepin wurde das Phänomänen der (vermeintlichen) Konzentrationszunahme im Ablauf der Kläranlage Oldenburg bereits beschrieben (siehe Abschnitt 9.1.3). Diese „negative Elimination“ ist in der grafischen Darstellung mit 0 gleichgesetzt.
- Für einzelne Wirkstoffe (Clarythromycin, Ciprofloxacin, Iopromid) sind nur für eine der beiden Kläranlagen Eliminationsraten angegeben. Dies ist nicht etwa einer festgestellten fehlenden Elimination geschuldet, sondern den infolge Unterschreitung der Bestimmungsgrenze fehlenden Messwerten. In diesem Falle wurde die Fracht und damit die Eliminationsrate auf 0 gesetzt.

Für eine Reihe von Wirkstoffen (Diclofenac, Carbamazepin, Sulfamethoxazol, Iopamidol) ist in den beiden Kläranlagen eine deutlich unterschiedliche Eliminationsrate abzuleiten. Für Diclofenac, Carbamazepin und Iopamidol liegt es nahe, die bessere Elimination in Brake auf das deutlich höhere Schlammalter der Kläranlage (33 d gegenüber 12 d in OL) zurückzuführen. Diese Ableitung scheint jedoch nicht für alle HAM-Wirkstoffe zu gelten; so liegt die Elimination für Sulfamethoxazol in Oldenburg mit rund 90 % rund doppelt so hoch wie in Brake. Die Eliminationsrate scheint somit für eine Reihe von Wirkstoffen weniger ein allgemeingültige Größe zu sein, die über alle Kläranlagen anzuwenden ist, als vielmehr eine kläranlagen-spezifische Größe, die in jedem Einzelfall zu ermitteln ist.

10. Abschätzung ökotoxikologischer Auswirkungen im Gewässer

10.1 Methode

Neben der Messung der Arzneistoffbelastung im Abwasser und der Elimination dieser Wirkstoffe sollten auch die möglichen Auswirkungen der Einleitung aus den beiden Kläranlagen Oldenburg und Brake ins Gewässer betrachtet werden. Zu diesem Zweck wird das in Abschnitt 5.2 dieses Berichtes beschriebene PEC/PNEC-Konzept auf die beiden Oberflächengewässer Hunte (Kläranlage Oldenburg) und Weser (Kläranlage Brake) angewandt. Als PNEC für die einzelnen HAM wurden die in Tabelle 4 dieses Berichtes genannten Konzentrationen herangezogen. In drei Fällen war die PNEC nicht bekannt; für die RKM wurde dabei ersatzweise eine Konzentration von 2000 µg/l angesetzt und für den Sulfamethoxazol-Metaboliten der gleiche Wert wie für die Originalsubstanz (0,59 µg/l).

Die Vorbelastung der Gewässer mit Arzneimittelresten ist derzeit noch nicht bekannt. Seitens des Niedersächsischen Landesbetriebes für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz (NLWKN) wurden zwar einige Angaben zu prioritären Stoffen gemäß WRRL gemacht, nicht jedoch zu pharmazeutischen Spurenstoffen. Daher wird für die überschlägige Abschätzung des Gefährdungspotentials vorläufig von einem hinsichtlich HAM unbelasteten Gewässer ausgegangen.

Die Wassermenge der beiden Gewässer wurde beim NLWKN erfragt. Herangezogen wurde der jeweilige Minimalabfluss aus dem Jahre 2013 für Brake (Weser: 128,3 m³/s) und Reithörne (Hunte: 3,65 m³/s). Um die HAM-Konzentrationen im Gewässer abzuschätzen, wurde die jeweilige Tagesfracht aus den Kläranlagen mit einem minimalen Tagesabfluss im Gewässer korreliert. Vereinfachend wird davon ausgegangen, dass im Gewässer eine ideale Durchmischung von Wasserkörper des Gewässers und Kläranlagenablauf erfolgt. Tideneinflüsse in der Weser bleiben dabei unberücksichtigt.

10.2 Ergebnisse Kläranlage Brake

Für den Ablauf aus der Kläranlage in Brake ergibt sich lediglich für den Wirkstoff Diclofenac ein PEC/PNEC-Verhältnis von > 0 (0,01). Für alle anderen HAM liegt das Verhältnis aufgrund der großen Wassermenge der Weser so gering, dass es bei der gewählten Darstellungsart als „0“ ausgegeben wird. Ein ökotoxikologisches Risiko lässt sich daher für die Weser nicht ableiten. Für eine endgültige Abschätzung ist jedoch die Vorbelastung der Weser noch zu berücksichtigen.

10.3 Ergebnisse Kläranlage Oldenburg

Aufgrund der höheren Stofffracht aus der Kläranlage Oldenburg und der sehr viel geringeren Verdünnung der Stoffe in der Hunte ergibt die Abschätzung für Oldenburg in einigen Fällen deutlich messbare Konzentrationen im Gewässer (Tabelle 13). Für den Wirkstoff Diclofenac resultiert daraus ein PEC/PNEC-Verhältnis > 1 , was einen Hinweis darstellt auf ein mögliches ökotoxikologisches Risiko. Sofern das Gewässer bereits eine Vorbelastung mit HAM aufweist, ist bei weiteren Wirkstoffen von einer Überschreitung der Risikoschwelle auszuge-

hen. Dieses Ergebnis ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass Diclofenac als derzeit noch einziger Arzneimittelwirkstoff auf der sog. „watch-list“ der WRRL der EU geführt wird, wonach dieser Stoff in der aquatischen Umwelt zu beobachten und künftig ggf. eine eigene Umweltqualitätsnorm erhält.

Tabelle 13: Abschätzung des PEC/PNEC-Verhältnisses für Arzneimittelwirkstoffe in der Hunte

	Ablauf KA OL	PEC	PNEC	PEC/PNEC- Verhältnis
	(g/d)	(µg/l)	(µg/l)	
Bezafibrat	0,00	0,000	1,2	0,00
Metoprolol	47,12	0,149	3,2	0,05
Diclofenac	110,32	0,350	0,1	3,50
Ibuprofen	1,78	0,006	60	0,00
Naproxen	7,57	0,024	3,3	0,01
Carbamazepin	48,08	0,152	2,5	0,06
Ifosfamid	0,00	0,000	2000	0,00
Cyclophosphamid	0,00	0,000	19700	0,00
Clarythromycin	0,00	0,000	0,2	0,00
Amoxicillin	0,00	0,000	0,0156	0,00
Ciprofloxacin	0,00	0,000	0,036	0,00
Erythromycin (+ Dehydratoform)	8,37	0,027	0,206	0,13
SMX	2,33	0,007	0,59	0,01
Acetyl-SMX	0,00	0,000	0,59	0,00
Iopamidol	72,22	0,229	2000	0,00
Iopromid	259,50	0,823	6800	0,00
Diatrizoat	337,81	1,071	2000	0,00

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse dieser Berechnungen von einer Vielzahl beeinflussbarer Faktoren abhängt. So gibt es weder für die minimale Wirkungskonzentration (NOEL bzw. NOEC) eines Stoffes übereinstimmende Angaben noch für den anzusetzenden Sicherheitsfaktor. So können die auf solchen Berechnungen beruhenden Angaben zur PNEC eines Stoffes aus verschiedenen Quellen um mehrere Größenordnungen differieren. Daher ist nicht auszuschließen, dass bei der Wahl anderer Quellen im vorliegenden Fall eine deutlich höhere Zahl von HAM-Wirkstoffen den Wert von 1 überschreitet – oder für Diclofenac unterschreitet.

11. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

11.1 Auswahl von Leitsubstanzen

Vor dem Hintergrund der jeweils zu bearbeitenden Fragestellungen und der Studienökonomie ist bei jeder Untersuchung zum Thema „Spurenstoffe in der Umwelt“ eine zeitliche und analytische Beschränkung erforderlich. Zur Eingrenzung des analytischen Aufwandes sind möglichst Leitparameter heranzuziehen, deren Analyse eine Übertragung auf andere, gleichartige Wirkstoffe erlaubt.

Im vorliegenden Fall wurden als Leitsubstanzen die in einem früheren EU-Fördervorhaben (PILLS) angewandten Wirkstoffe herangezogen. Bei der Analytik stellte sich heraus, dass für eine Reihe von Stoffen (z. B. Antibiotika) die im Untersuchungslabor angewandte Bestimmungsgrenze zu hoch war. Außerdem wurde der Wirkstoff Amoxicillin wegen seiner Instabilität in wässriger Lösung als für orientierende Untersuchungen ungeeignet erkannt.

Das Ergebnis und die resultierende Aussage jeder Untersuchung zu Spurenstoffen steht und fällt mit der Auswahl der Analyseparameter. Vor diesem Hintergrund sind auch die vorliegenden Ergebnisse aus Oldenburg und Brake zu bewerten. So ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse hinsichtlich Frachten und ökotoxikologischem Risiko bei Betrachtung anderer Stoffe mit hohen Verbrauchsmengen pro Anwendung (z. B. Piperacillin) oder extrem niedriger PNEC (z. B. 17- α -Ethinylestradiol) völlig anders ausfallen würden. Deshalb ist es unzulässig, von einer einzelnen Untersuchung mit einem begrenzten Spektrum von Wirkstoffen eine Allgemeingültigkeit für alle Wirkstoffgruppen abzuleiten. Für eine allgemeingültige Aussage bedarf es einer Reihe verschiedener Untersuchungen mit einer Vielzahl verschiedener Wirkstoffe an unterschiedlichen Orten und zu unterschiedlichen Jahreszeiten.

11.2 Bestimmung der Arzneimittelfracht in Krankenhausabwasser

Zur Erzielung möglichst genauer Ergebnisse einer Untersuchung zur Arzneimittelfracht im Krankenhausabwasser ist die Vornahme von Messungen wünschenswert und anzustreben. Leider ist dies nicht in allen Fällen möglich. Bei den meisten der in der vorliegenden Studie erfassten Untersuchungsobjekte gab es keinen einzelnen Übergabeschacht für das Krankenhausabwasser in die öffentliche Kanalisation, sondern immer mehrere Übergabestellen. Für ein konsistentes Ergebnis wäre es daher erforderlich, an allen Übergabestellen sowohl (Ab-)Wassermenge als auch Stoffkonzentrationen zu messen, um zu einer Frachtabschätzung zu kommen. Dies ist jedoch aus Gründen der Verfügbarkeit von Probenahmegeräten, fehlender baulicher Voraussetzungen und nicht zuletzt auch aus Kostengründen in aller Regel nicht möglich. Darüber hinaus ist es bei alten Krankenhausstandorten mit einer Vielzahl von An- und Umbauten in den vergangenen Jahrzehnten oft nicht abschließend möglich, medizinischen Funktionseinheiten eindeutig einem einzelnen Abwasserablauf zuzuordnen.

Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Untersuchung die messtechnische Frachtermittlung durch eine Bilanzierung ersetzt. Dabei wurde aus den Verbrauchsangaben der Krankenhäuser und radiologischen Praxen sowie aus den Ausscheidungsraten der jeweili-

gen Wirkstoffe die stoffspezifische jährliche Fracht ins Abwasser ermittelt. In den Krankenhäusern wurde davon ausgegangen, dass die von der Apotheke abgegebenen Arzneimittel auch zeitnah im Hause verbraucht werden.

Der Vollständigkeit halber wurde auch der Verbrauch der Röntgenkontrastmittel in den radiologischen Praxen abgefragt. Dabei stellte sich heraus, dass die drei in der Studie untersuchten Wirkstoffe keineswegs das ganze Spektrum verwendeter RKM abbilden. So wurde in mehreren Fällen entweder alleine oder zusätzlich zu den abgefragten Wirkstoffen auch die Verwendung anderer Wirkstoffe mitgeteilt. Dies führt bei alleiniger Darstellung der untersuchten Wirkstoffe ggf. zu falschen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung von RKM. Für die Differenzierung der Eintragsorte von HAM ins Abwasser (Krankenhaus versus Haushalten) wird davon ausgegangen, dass die in den radiologischen Praxen angewandten RKM ambulant verabreicht werden und daher zum weit überwiegenden Teil im privaten Haushalt ausgeschieden werden.

11.3 Bestimmung der Arzneimittelfracht in den Kläranlagen

Die Fracht der Arzneimittelreste im Zulauf und Ablauf der beiden Kläranlagen wurde mit Hilfe von 24 h-Mischproben bestimmt. In der Kläranlage Oldenburg ist das stationäre Probenahmegerät mit der Durchflussmessung gekoppelt, so dass eine mengenproportionale Probenahme möglich war. Die Kläranlage in Brake weist diese Möglichkeit nicht auf, so dass lediglich eine zeitproportionale Probenahme möglich war. Daher war es wichtig, in Brake nur Messwerte während Trockenwetterperioden zu berücksichtigen, da zusätzliches Niederschlagswasser zu verfälschten Messwerten geführt hätte.

Bei der ersten Messkampagne wurden nicht aus aufeinander folgenden Tagen Proben ausgewertet, sondern aus Kostengründen nur einzelne, nicht zusammenhängende Tage (sowohl Werk- als auch Wochenendtage) berücksichtigt. Dabei wurde das Abwasser im Ablauf mit einem zeitlichen Versatz zum Zulauf entnommen, das der mittleren (theoretischen) Aufenthaltszeit in der Kläranlage entspricht. Dieses Verfahren schränkt jedoch die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse deutlich ein, da kein echter Wochenverlauf abzubilden ist. Im übrigen ist die Verteilung von Stoffen über die Zeit in der Kläranlage auch von der Verfahrenstechnik der Anlage abhängig. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein Wasserkörper im Ablauf nach der theoretischen Verweilzeit tatsächlich dem Wasserkörper des Zulaufs entspricht. Aus diesen Gründen wurde in der zweiten Messkampagne in beiden Kläranlagen jeweils ein kompletter Wochengang in Zu- und Ablauf erfasst.

Um bei Konzentrationsmessungen in Kläranlagen eine möglichst hohe Aussagekraft erzielen zu können und Effekte durch Niederschlag, Verweilzeit etc. gut erkennen zu können, sollten immer Mischproben an aufeinander folgenden Tagen entnommen werden.

Die Ergebnisse der Messungen lassen darauf schließen, dass es nicht ausreicht, nur die Originalwirkstoffe zu untersuchen und aus dem Konzentrationsrückgang der Wirkstoffe auf eine Elimination der Substanzen zu schließen. So sind die beiden mit untersuchten Hauptmetabolite der Wirkstoffe Sulfamethoxazol (Acetylsulfamethoxazol) und Erythromycin (Dihydroerythromycin) teilweise in gleichen oder sogar höheren Konzentrationen im Abwasser

enthalten als die Originalsubstanz. Etwas ähnliches gilt möglicherweise auch für den Wirkstoff Carbamazepin, der im Ablauf der Kläranlage Oldenburg ausnahmslos in allen Proben in höheren Konzentrationen enthalten war als im Zulauf. Es gibt Hinweise auf eine mögliche zwischenzeitliche Metabolitenbildung, die in der Kläranlage wieder rückgängig gemacht wird und dadurch die Originalsubstanz wieder freisetzt.

Bei künftigen Untersuchungen sollten daher zusätzlich zu den Originalwirkstoffen immer die wichtigen Transformationsprodukte mit untersucht werden, sofern sie bekannt sind.

11.4 Vergleich der Arzneimittelfrachten aus Krankenhäusern und Kläranlage

Eine der wesentlichen Ausgangsfragen der DENEWA-Studie ist die nach dem Anteil der Krankenhäuser an der Arzneimittel-Gesamtfracht im Abwasser. Insofern ist der Vergleich dieser beiden Größen eines der zentralen Ergebnisse der Studie (Tabelle 14). Die in den grau unterlegten Feldern dargestellten Frachtanteile der Krankenhäuser zeigen die Schwankungsbreite je nach Wirkstoff.

Tabelle 14: Anteil der Krankenhäuser an der HAM-Gesamtfracht im Kläranlagenzulauf

	Summierte Fracht KH OL	Zulauf KA OL	Anteil KH OL	Fracht KH BRA	KA BRA Zulauf	Anteil KH BRA
	(g/d)	(g/d)	(%)	(g/d)	(g/d)	(%)
		mittel			mittel	
Bezafibrat	27,62	26,36	100	0,00	2,77	0
Metoprolol	2,66	73,39	4	0,12	5,62	2
Diclofenac	18,60	128,93	14	2,08	15,16	14
Ibuprofen	0,00	468,13	0	0,00	59,45	0
Naproxen	0,25	143,60	0	0,00	16,27	0
Carbamazepin	4,20	33,08	13	0,00	6,56	0
Ifosamid	2,83	0,00	n.a.	-	-	-
Cyclophosphamid	0,23	0,00	n.a.	0,00	0,56	0
Clarythromycin	5,53	1,96	100	2,11	1,51	100
Amoxicillin	37,18	684,14	5	2,56	0,00	n.a.
Ciprofloxacin	34,15	0,00	n.a.	2,24	0,86	100
Erythromycin (+ Dehydratofom)	2,47	13,38	18	0,08	3,39	2
SMX	10,59	20,94	51	0,80	1,74	46
Acetyl-SMX	0,00	14,02	0	-	3,40	0
Iopamidol	2,21	79,83	3	0,00	0,17	0
Iopromid	0,02	326,91	0	0,00	0,00	0
Diatrizoat	184,63	306,59	60	0,00	4,99	0

Demnach liegt der Anteil der Krankenhäuser bei den Antibiotika Ciprofloxacin und Clarithromycin bei 100 % (soweit auswertbar), bei anderen Wirkstoffen wie den Analgetika bei 0 – 14 %. Außerdem spiegeln sich in diesen Zahlen örtliche Besonderheiten wieder wie die Verwendung von Bezafibrat in höheren Mengen in einem Krankenhaus in Oldenburg oder der fehlende Einsatz der RKM in den Krankenhäusern aufgrund der Auslagerung der Kontrastmitteldiagnostik an externe Einrichtungen.

Als Ergebnis lässt sich somit festhalten, dass der Anteil der Krankenhäuser an der Arzneimittelfracht im Kläranlagenzulauf sowohl stoffspezifisch als auch kläranlagenspezifisch unterschiedlich ist. Bei bestimmten Antibiotika kann der Anteil der stationären Einrichtungen sehr hoch sein. Bei dem hinsichtlich der aquatischen Umweltqualitätsziele interessanten Wirkstoff Diclofenac liegt der Anteil der Krankenhäuser sowohl in Oldenburg als auch in Brake bei 14 %. Maßnahmen zur Behandlung von Krankenhausabwasser mit dem Ziel der Elimination von Diclofenac hätten demnach nur eine sehr begrenzte Wirkung und wären nicht zielführend.

11.5 Ökotoxikologische Aspekte der Arzneimittelbelastung im Gewässer

Zur Prüfung möglicher Auswirkungen des Eintrages von Arzneimittelresten aus den Kläranlagen ins Gewässer wurden die Wirkstofffrachten aus den beiden Kläranlagen mit der jeweiligen Wassermenge der beiden Gewässer korreliert und eine entsprechende mittlere Konzentration im Gewässer errechnet. Diese sog. PEC (predicted environmental concentration) wurde mit den stoffspezifischen PNEC-Werten aus der Literatur verglichen. Ein PEC/PNEC-Verhältnis > 1 zeigt ein mögliches ökologisches Risiko für den jeweiligen Stoff an.

Die Berechnungen zeigen die starke Abhängigkeit der Ergebnisse von der Art des Gewässers und der jeweiligen Wassermenge. So wird für die Kläranlage Brake und die Weser kein Risikopotential angezeigt, während die Berechnungen für Oldenburg und die Hunte für den Stoff Diclofenac ein PEC / PNEC-Verhältnis > 1 und damit ein potentielles Risiko für das Gewässer anzeigen.

Zu beachten ist bei der Interpretation der Ergebnisse die starke Abhängigkeit von der Auswahl untersuchter Wirkstoffe. So kann die oben getroffene Aussage zum fehlenden Risikopotential immer nur für die untersuchten Wirkstoffe gelten. Für eine abgesicherte Aussage zum ökotoxikologischen Risiko sollten weitere Wirkstoffe untersucht werden, für die bei anderen Untersuchungen ein PEC/PNEC-Verhältnis > 1 bereits gefunden wurde (z. B. hormonell wirksame Substanzen).

11.6 Schlussfolgerungen und weitere Maßnahmen

Abschließend ist festzustellen, dass sich die Messergebnisse in der vorliegenden Studie in vielen Aspekten mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen decken. So konnte z. B. die geringe oder vollständig fehlende Elimination bestimmter Wirkstoffe in der Kläranlage (Diclofenac, Carbamazepin, Röntgenkontrastmittel) bestätigt werden. Hinsichtlich des Vergleichs der Messungen auf den Kläranlagen mit den bilanzierten Arzneistoffeinträgen aus den Krankenhäusern ist zu berücksichtigen, dass die Einträge in den Krankenhäusern bislang nicht

gemessen wurden. Aus anderen Studien ist bekannt, dass die Messung der tatsächlichen Einträge in Krankenhäusern teilweise niedrigere Frachten ergibt als nach den Bilanzierungen zu erwarten war. Dies hat im vorliegenden Fall z. B. Einfluss auf die festgestellten hohen Anteile der Krankenhäuser für die Wirkstoffe Clarythromycin und Ciprofloxacin.

Hinsichtlich der Untersuchungsziele der vorliegenden Studie lassen sich folgende Feststellungen treffen:

- a) Der Anteil der Krankenhäuser an der Arzneistofffracht im Kläranlagenzulauf liegt für die meisten untersuchten Wirkstoffe im Bereich von 0 – 20 %. Er liegt damit für die einzelnen Wirkstoffe in der gleichen Größenordnung wie bei vielen anderen Untersuchungen. Ausnahme sind die Antibiotikawirkstoffe Sulfamethoxazol (ca. 50 %), Ciprofloxacin und Clarythromycin (Hauptanteil aus den Krankenhäusern). Die separate Behandlung von Krankenhausabwasser zur gezielten Verringerung von Arzneimittelresten im kommunalen Abwasser ist daher im allgemeinen nicht zielführend und deshalb – von Ausnahmen bei speziellen Konstellationen abgesehen – im allgemeinen nicht zu empfehlen.
- b) Unterschiede zwischen den beiden Kläranlagen bei der Elimination von Arzneimittelresten ergeben sich ggf. aus verfahrenstechnischen Unterschieden (z. B. Schlammalter), nicht jedoch aus dem unterschiedlichen Einzugsgebiet (städtisch / ländlich). Insbesondere lassen die Ergebnisse keinen Rückschluss darauf zu, dass städtische Einzugsgebiete mit einer höheren Dichte medizinischer Einrichtungen hinsichtlich der Arzneimittelbelastung des Abwassers benachteiligt seien. Die Konzentrationen der Arzneimittelreste im Abwasser bewegen sich in ähnlichen und gut vergleichbaren Größenordnungen, während die Frachten natürlich in Abhängigkeit von der Größe des Einzugsgebietes und der Einwohnerdichte stark differiert.
- c) Die möglichen Auswirkungen von Arzneimittelresten auf die aquatische Umwelt sind nicht von der Größe der Kläranlage und des angeschlossenen Gemeinwesens abhängig, sondern einzig von der Leistungsfähigkeit, d. h. Größe und Empfindlichkeit des aufnehmenden Gewässers. Insofern ist für die untersuchten Wirkstoffe ebenfalls keine Abhängigkeit von städtischer oder ländlicher Umgebung erkennbar.
- d) Ein akuter Handlungsbedarf zur weiteren Verringerung der Einträge von Arzneimittelresten in die hier betroffenen Gewässer ist **derzeit** nicht zu erkennen. Mittelfristig kann jedoch für die Kläranlage Oldenburg aufgrund der Frachteinträge in ein eher kleineres Gewässer und die resultierende Umweltkonzentration (z. B. für Diclofenac) eine Nachrüstung erforderlich werden. Für die Kläranlage Brake wird diese Notwendigkeit zur Zeit nicht gesehen.

Vor weiteren Entscheidungen sollten jedoch durch weitere Maßnahmen und Untersuchungen noch bestehende Erkenntnislücken geschlossen werden:

- Messung der Arzneimittelfrachten im Abwasser der Krankenhäuser zur Verifizierung der Bilanzierungsergebnisse; sofern aufgrund der baulichen Gegebenheiten nicht die Gesamteinrichtung erfasst werden kann, kann ggf. auch die Messung an einer klar definierten und hinsichtlich der Arzneimittelversorgung separat erfassbaren Funktionseinheit hilfreich sein (z. B. einzelnes Bettenhaus).
- Ergänzung der Untersuchungen durch weitere, in Oldenburg und Brake relevante Wirkstoffe (bestimmte Antibiotika wie Piperacillin, weitere Röntgenkontrastmittel wie Iobitridol)
- Ergänzung der Untersuchungen durch bestimmte bekannte und in nennenswertem Anteil entstehende Transformationsprodukte
- Beschaffung von Informationen über die Vorbelastung der Gewässer Hunte und Weser mit Arzneimittelrückständen und genauere Ermittlung der PEC mit den jeweiligen Kläranlagenabläufen.
- Prüfung der Auswirkung kläranlagenspezifischer Parameter (z. B. Schlammalter) auf die HAM-Eliminationsrate durch gezielte Untersuchungen in Oldenburg und Brake
- Erörterung der analytischen Bestimmungsgrenzen in der Routineanalytik mit chemisch-analytischen Experten zur Erhöhung der Aussagekraft der Untersuchungen.

12. Literatur

- [1] Kümmerer, K.: Eintrag von Pharmaka, Diagnostika und Desinfektionsmitteln aus Krankenhäusern in Abwasser und Gewässer. Habilitationsschrift, Freiburg 1998
- [2] Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.): Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte, Band 39. Potsdam 2002
- [3] Emschergenossenschaft: Pharmaceutical Input and Elimination from local sources (PILLS). Final report of a European Partnership Project. Emschergenossenschaft, Essen 2012
- [4] Kümmerer, K. et al.: Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt. Abschlussbericht zu Forschungsvorhaben im Auftrag des Umweltbundesamtes. Universitätsklinikum Freiburg, 2003
- [5] Umweltbundesamt (Hrsg.): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Bearbeitet von A. Bergmann et al. (IWW Mühlheim). UBA-Text 66/2011. Dessau, 2011
- [6] Kalsch, W.: Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide. *The Science of the total environment* 225 (1999), 143-153
- [7] Steger-Hartmann, T., Länge, R., Schweinfurth, H.: Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. *Vom Wasser* 91 (1998), S. 185-194
- [8] Jekel, M.: Gewässerbeurteilung – Sind wir am Ende mit den Qualitätskriterien? *Acta hydrochim. hydrobiol.* 26 (1998), S. 45-50
- [9] Wischnack, S., A. Putschew, M. Jekel: Iodierte Röntgenkontrastmittel in Abwässern, Wässern und Trinkwasser. Tagungsband zum Colloquium „Abwässer der pharmazeutischen Industrie und Krankenhäuser“ am 6./7.9.2000 in Bremen
- [10] Kompetenzzentrum Wasser Berlin, BWB, GÖK: Getrennte Erfassung von jodorganischen Röntgenkontrastmitteln in Krankenhäusern. Abschlussbericht Phase 2: Praktische Durchführung, Berlin 2006
- [11] Umweltbundesamt (Hrsg.): Abwasserbelastende Stoffe und Abwassersituation in Kliniken. Bearbeitet von S. Gartiser et al. (Hydrotox Freiburg). UBA-Text 74/1995, Berlin 1995
- [12] Amt für Umwelt, Thurgau (Hrsg.): Antibiotika in Spital- und Kläranlagenabwässern. Bearbeitet von A. Alder (EAWAG Dübendorf). Dezember 2004
- [13] MUNLV NRW (Hrsg.): Eliminierung von Spurenstoffen aus Krankenhausabwässern mit Membrantechnik und weitergehenden Behandlungsverfahren – Pilotprojekt Kreiskran-

- kenhaus Waldbröl. Abschlussbericht eines Forschungsvorhabens des MUNLV. RWTH Aachen, 2009
- [14] Schröder, H., Osterhorn, S., Flöser, V.: AOX im Krankenhausabwasser. Eine Studie zu Herkunft, Menge und Substitution. Gwf Wasser Abwasser 140 (1999), S. 20 – 26
- [15] Feldmann, D. F.: Modellberechnungen zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser und Beurteilungsmöglichkeiten ihres ökotoxikologischen Gefährdungspotentials. Diss., TU Berlin 2005
- [16] Kantonsspital Liestal: Abwasserkonzept bezüglich organischer Spurenstoffe. Studie der Hunziker Betatech AG im Auftrag des BAFU. Schlussbericht, Winterthur 2009
- [17] Schuster, A., C. Hädrich, K. Kümmerer: Flows of Active Pharmaceutical Ingredients Originating from Health Care Practices in a Local, Regional and Nationwide Level in Germany – Is Hospital Effluent Treatment an Effective Approach for Risk Reduction? Water Air Soil Pollut.: Focus (2008), S. 457 - 471
- [18] Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. (DWA): Merkblatt DWA-M 775: Abwasser aus Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Hennef, Dezember 2010
- [19] Alexy, R., A. Sommer, F.T. Lange, K. Kümmerer: Local use of antibiotics and their input and fate in a small sewage treatment plant – significance of balancing and analysis on a local scale vs. nationwide scale. Acta hydrochim. hydrobiol. 34 (2006), S. 587-592
- [20] Universitätsklinikum Freiburg: Arzneimittel in der aquatischen Umwelt. Identifizierung und Bewertung von Quellen und Maßnahmen zur Reduzierung der Einträge für den Schutz des Trinkwassers am Beispiel der Region Freiburg. Bearbeitet von K. Kümmerer et al. (IUK Freiburg) und H.-J. Brauch et al. (DVGW-TZW Karlsruhe). Freiburg 2008
- [21] Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. (DWA): Anthropogene Spurenstoffe im Wasserkreislauf – Arzneistoffe. DWA-Themen, Mai 2008. Hennef 2008
- [22] Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU) (Hrsg.): Entwicklung eines Verfahrens zur Zerstörung von Röntgenkontrastmitteln und Antibiotika in Abwässern durch UV-Oxidation. Abschlussbericht einer Studie im Auftrag der DBU. Bearbeitet durch M. Sörensen (aqua-concept). Karlsruhe 2007
- [23] AiF (Hrsg.): Oxidative Behandlung von Krankenhausabwasser-Teilströmen zur Beseitigung von persistenten, hochwirksamen Pharmazeutika. Bearbeitet von S. Kabasci et al. (Fraunhofer UMSICHT; Oberhausen) und J. Türk et al. (IUTA Duisburg). Oberhausen/Duisburg 2007
- [24] Ozonung von gereinigtem Abwasser. Schlussbericht Pilotversuch Regensdorf. Studie im Auftrag des BAFU, Dübendorf 2009

- [25] Bundesamt für Umwelt (BAFU) (Hrsg.): Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser. Bearbeitet von C. Abegglen und H. Siegrist et al. (EAWAG). Schriftenreihe Umwelt-Wissen Nr. 1214. Bern 2012
- [26] RiskWa-Fördervorhaben des BMBF, Abschlussveranstaltung am 10./11.2.2015 in Berlin, Mündliche Mitteilung
- [27] Aktories, K. et al.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Aufl. Elsevier, München 2009
- [28] Sachverständigenrat für Umweltfragen: Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme Nr. 12, April 2007
- [29] MUNLV NRW (Hrsg.): Elimination von Arzneimittelrückständen in kommunalen Kläranlagen. Teilprojekt 1 des Vorhabens „Elimination von Arzneimitteln und organischen Spurenstoffen: Entwicklung von Konzeptionen und innovativen, kostengünstigen Reinigungsverfahren“. Abschlussbericht, Essen 2011
- [30] MUNLV NRW (Hrsg.): Elimination von Arzneimittelrückständen in kommunalen Kläranlagen. Teilprojekt 2 des Vorhabens „Elimination von Arzneimitteln und organischen Spurenstoffen: Entwicklung von Konzeptionen und innovativen, kostengünstigen Reinigungsverfahren“. Abschlussbericht der ARGE Spurenstoffe NRW, Teilprojekt 6, März 2014
- [31] MUV BW (Hrsg.): Pharmaka und Hormone in der aquatischen Umwelt. Abschlussbericht Fördervorhaben der Uni Stuttgart, Stuttgart 2003
- [32] Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. (DWA): Bedeutung von Transformationsprodukten für den Wasserkreislauf. DWA-Themen T 4, August 2014. Hennef 2014
- [33] Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. (DWA): Möglichkeiten der Elimination von anthropogenen Spurenstoffen. DWA-Themen T 3, April 2015. Hennef 2015
- [34] MUNLV NRW, IWW (Hrsg.): Metabolitenbildung beim Einsatz von Ozon. Teilprojekt des Vorhabens „Elimination von Arzneimitteln und organischen Spurenstoffen: Entwicklung von Konzeptionen und innovativen, kostengünstigen Reinigungsverfahren. Abschlussbericht der ARGE „Metabolitenbildung“ NRW, Oktober 2011
- [35] Schubert, S. et al.: Messung und Analyse von Antibiotika im urbanen Abwasser und Oberflächengewässer. Vortrag zur Abschlussveranstaltung zum Teilprojekt „Anti-Resist“ des RiskWa-Fördervorhabens des BMBF am 14./15.1.2015 in Dresden

V. Flöser

Hannover, 30.4.2015

(Dipl.-Ing. V. Flöser)

Anhänge

Anhang 1: Verbrauchsangaben der Krankenhäuser (g/a)

	KH 1 (OL)		KH 2 (OL)		KH 3 (OL)		KH 4 (Brake)	
	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Spezif. Verbrauch (g/Bett*a)	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Spezif. Verbrauch (g/Bett*a)	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Spezif. Verbrauch (g/Bett*a)	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Spezif. Verbrauch (g/Bett*a)
Bezafibrat	0,00	0,00	0,00	0,00	20.160,00	55,54	0,00	0,00
Metoprolol	4.195,00	5,23	3.242,00	8,38	2.280,00	6,28	444,00	4,04
Diclofenac	3.493,00	4,36	3.926,00	10,14	2.280,00	6,28	1.085,00	9,86
Ibuprofen	64.574,00	80,52	42.636,00	110,17	14.800,00	40,77	8.480,00	77,09
Naproxen	1.700,00	2,12	75,00	0,19	100,00	0,28	0,00	0,00
Carbamazepin	1.504,00	1,88	3.198,30	8,26	400,00	1,10	0,00	0,00
Ifosfamid	1.660,00	2,07	0,00	0,00	408,00	1,12	0,00	0,00
Cyclophosphamid	1.003,00	1,25	104,20	0,27	105,00	0,29	18,70	0,17
Clarythromycin	2.971,00	3,70	1.547,00	4,00	1.250,00	3,44	2.203,00	20,03
Amoxicillin	4.314,00	5,38	2.650,00	6,85	9.000,00	24,79	1.100,00	10,00
Ciprofloxacin	17.799,00	22,19	9.076,00	23,45	830,00	2,29	1.817,00	16,52
Erythromycin	6.172,00	7,70	665,40	1,72	2.200,00	6,06	284,00	2,58
Sulfamethoxazol	4.830,00	6,02	3.168,00	8,19	3.720,00	10,25	890,00	8,09
Iopamidol	447,50	0,56	357,00	0,92	0,00	0,00	0,00	0,00
Iopromid	7,50	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diatrizoat	67.390,00	84,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Anhang 2: Verbrauchsangaben der Arztpraxen (g/a)

	Praxis 1	Praxis 2	Praxis 3	Praxis 4 (Brake)
	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Jährlicher Verbrauch (g/a)	Jährlicher Verbrauch (g/a)
Iopamidol			-	9,20
Iopromid	137.060,00	70.399,00	-	-
Diatrizoat	-	3.800,00	-	-
Iobitridol*	120.648,00	-	-	37.450,00

* = Im Messprogramm nicht erfasst

Anhang 3: HAM-Konzentrationen in der Kläranlage OL – Messkampagne Aug.-Sept. 2013

	Zulauf (µg/l)						Ablauf (µg/l)				
	Mo	Mi	Fr	Sa	So		Di	Do	Sa	So	Mo
Bezafibrat	0,95	0,71	0,79	0,95	1		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Metoprolol	2,5	1,8	2,2	3,1	3,3		0,95	0,98	< 0,5	0,7	0,53
Diclofenac	3,7	2,6	3	3,4	3,7		5	4,1	3,4	3,1	3,1
Ibuprofen	16	8,5	14	18	17		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Naproxen	2,2	1,3	2	2,5	2,2		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Carbamazepin	1	< 0,5	0,7	0,92	1,3		1,4	1,6	1,5	1,6	1,7
Ifosfamid	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Cyclophosphamid	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Clarythromycin	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Amoxicillin	34	20	23	29	27		< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Ciprofloxacin	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Erythromycin	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Sulfamethoxazol	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Acetyl-SMX	0,64	< 0,5	< 0,5	0,77	1		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Iopamidol	3,2	2,4	0,42	2,3	2,2		2,6	3,4	1,5	1,8	2,6
Iopromid	0,61	13	12	4,9	1,2		0,15	4,1	3,6	2,2	0,93
Diatrizoat	9,6	19	11	11	11		9	15	13	13	12
Abwassermenge (m ³ /d)	25994	26180	26550	26789	23176		20533	26808	27091	22587	25952

Anhang 4: HAM-Konzentrationen in der Kläranlage OL – Messkampagne April 2014

	Zulauf (µ/l)								Ablauf (µ/l)						
	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo		Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di
Bezafibrat	1,1	1,1	1,2	1,1	0,61	< 0,5	0,98		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Metoprolol	2,4	2,5	3	2,4	1,9	0,72	2,1		2,4	2,5	2,3	2,4	1,4	1,5	2
Diclofenac	4,4	5,4	4,8	4,4	2,4	1,2	7,8		3,1	3,7	3,7	3,7	2,3	2,7	4,2
Ibuprofen	17	18	21	18	12	4,8	14		0,08	0,12	0,11	0,24	0,098	< 0,05	< 0,05
Naproxen	5,2	6,5	18	5,7	4,4	2	4		0,55	0,48	0,53	0,66	0,36	0,11	0,071
Carbamazepin	1	1,3	1,3	1,3	1,7	0,66	0,98		1,5	1,8	1,7	1,8	1,3	0,86	1,2
Clarythromycin	< 0,5	< 0,5	0,91	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Ciprofloxacin	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Erythromycin	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Sulfamethoxazol	0,68	0,71	0,63	0,76	0,99	< 0,5	0,58		< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,59	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Acetyl-SMX	0,61	0,65	0,61	0,61	< 0,5	< 0,5	0,63		< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Iopamidol	2,5	4,1	8,4	4,8	4,5	< 0,5	0,11		1,5	4,2	7,7	3,7	1,1	0,05	0,2
Iopromid	24	18	31	23	2,7	1,4	4		21	20	30	16	6,9	0,17	2,3
Diatrizoat	12	9	19	11	2,7	1,6	4,5		7,8	10	18	15	9,1	2	4,6
Dehydr.-erythr.	0,64	0,95	0,74	0,71	< 0,5	< 0,5	< 0,5		0,6	0,76	0,66	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5

Abwassermenge (m ³ /d)	32.903	30.709	30.085	29.817	28.864	105.796	55.579
--------------------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	----------------	--------

	29.682	29.012	28.337	27.657	94.800	53.652	32.812
--	--------	--------	--------	--------	---------------	--------	--------

Anhang 5: HAM-Konzentrationen in der Kläranlage BRA – Messkampagne November 2013

	Zulauf (µ/l)				
	Mo	Mi	Fr	Sa	So
Bezafibrat	0,44	0,36	0,81	0,67	0,61
Metoprolol	1	1,1	1,6	1,7	1,5
Diclofenac	2,8	2,3	3,9	4,6	3,6
Ibuprofen	11	12	15	18	14
Naproxen	1,9	3,7	7,6	8,7	3,5
Carbamazepin	1	0,98	1,3	2,1	1,6
Ifosfamid	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Cyclophosphamid	0,18	0,16	0,39	0,36	0,2
Clarythromycin	0,43	0,3	0,69	0,48	0,36
Amoxicillin	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Ciprofloxacin	0,054	0,054	0,22	0,21	0,098
Erythromycin	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Dehydr.-erythr.	0,83	0,89	1,4	1,2	1,7
Sulfamethoxazol	0,091	0,14	0,14	0,15	0,21
Acetyl-SMX	0,5	0,24	2,2	2	0,46
Iopamidol	0,11	< 0,5	< 0,05	< 0,5	< 0,5
Iopromid	< 0,5	< 0,5	< 0,05	< 0,5	< 0,5
Diatrizaot	3,6	0,6	0,61	0,23	0,19
Abwassermenge (m³/d)	6971	4872	3890	3627	3428

Ablauf (µg/l)				
Do	Sa	Mo	Di	Mi
0,056	0,051	0,055	< 0,05	< 0,05
1,1	1,2	1,2	1,3	1,1
1,6	2,6	3	3,2	4,3
< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
0,12	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
1	0,79	1,4	1,6	0,79
< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
2,7	0,18	0,17	0,13	0,12
< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
0,087	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
1,3	0,79	0,86	0,7	0,62
0,052	0,069	0,077	0,1	0,1
< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,068	0,39
< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,05
< 0,5	< 0,5	1,3	2	1,3
1,1	0,8	0,47	0,48	0,81
4588	3627	3752	3571	3358

Anhang 6: HAM-Konzentrationen in der Kläranlage BRA – Messkampagne Mai 2014

	Zulauf (µ/l)							Ablauf (µg/l)						
	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di
Bezafibrat	0,48	0,69	0,72	0,6	1,2	0,67	0,67	0,099	0,13	0,12	0,07	0,09	0,08	0,066
Metoprolol	0,81	1,1	1	1,3	1,8	1,4	1,4	0,98	0,98	0,66	0,75	0,68	0,72	0,93
Diclofenac	1,7	2,2	3,3	4,6	4,2	5,6	5	1,9	2,6	1,6	1,9	3,2	4,7	5,1
Ibuprofen	9,7	8,2	12	13	23	15	16	< 0,05	0,33	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Naproxen	2,3	2	4,4	2,6	2,7	2,4	2,5	< 0,05	0,07	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Carbamazepin	0,91	0,8	1,7	2,6	2,6	1,7	1,9	1,1	1,4	2,4	1,2	1,8	1,6	1,5
Clarythromycin	0,09	0,18	0,15	0,17	0,77	0,16	0,21	0,1	0,097	0,14	0,2	0,14	0,26	0,24
Ciprofloxacin	< 0,05	0,37	< 0,05	0,5	0,53	0,39	0,32	0,17	0,096	0,13	0,57	0,37	0,11	0,2
Erythromycin	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Sulfamethoxazol	0,46	0,23	0,52	0,57	1,1	1,9	0,18	0,35	0,37	0,56	0,7	0,68	0,72	0,72
Acetyl-SMX	0,16	0,16	0,24	0,93	0,83	0,84	1,2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Iopamidol	0,05	0,067	0,056	< 0,05	0,11	< 0,05	< 0,05	0,078	0,069	0,06	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Iopromid	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Diatrizoat	0,71	0,5	0,64	0,81	0,47	1,3	1,7	1,3	0,93	0,8	1,7	1,6	1,4	1,7
Dehydr.-erythr.	0,31	0,36	0,33	0,61	0,27	0,4	0,35	0,23	0,26	0,23	0,32	0,29	0,34	0,35
Abwassermenge (m³/d)	6.280	5.178	4.413	4.011	3.736	3.507	3.400	5.102	4.584	4.234	3.538	3.296	3.627	3.298

Anhang 7: HAM-Frachten aus med. Einrichtungen und in der Kläranlage Oldenburg

	KH 1	KH 2	KH 3	Praxis 1	Praxis 2	Praxis 3	Summierte Fracht KH OL	KA OL Zu- lauf	KA OL Ab- lauf	KA OL Zu- lauf	KA OL Ab- lauf	Zulauf KA OL	Ablauf KA OL
	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)
	2012	2012	2012	2012	2012	2013		2013	2013	2014	2014	mittel	mittel
Bezafibrat	0,00	0,00	27,62				27,62	22,58	0,00	30,14	0,00	26,36	0,00
Metoprolol	1,15	0,89	0,62				2,66	66,01	15,07	80,76	79,16	73,39	47,12
Diclofenac	6,70	7,53	4,37				18,60	84,15	91,03	173,71	129,61	128,93	110,32
Ibuprofen	0,00	0,00	0,00				0,00	377,26	0,00	558,99	3,56	468,13	1,78
Naproxen	0,23	0,01	0,01				0,25	52,46	0,00	234,73	15,13	143,60	7,57
Carbamazepin	1,24	2,63	0,33				4,20	19,87	38,51	46,29	57,64	33,08	48,08
Ifosfamid	2,27	0,00	0,56				2,83	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cyclophosphamid	0,19	0,02	0,02				0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Clarythromycin	2,85	1,48	1,20				5,53	0,00	0,00	3,91	0,00	1,96	0,00
Amoxicillin	10,05	6,17	20,96				37,18	684,14	0,00	0,00	0,00	684,14	0,00
Ciprofloxacin	21,94	11,19	1,02				34,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Erythromycin (+ Dehydratoform)	1,69	0,18	0,60				2,47	0,00	0,00	13,38	8,37	13,38	8,37
SMX	4,37	2,86	3,36				10,59	0,00	0,00	20,94	2,33	20,94	2,33
Acetyl-SMX							0,00	12,09	0,00	15,94	0,00	14,02	0,00
Iopamidol	1,23	0,98	0,00			9,20	11,41	53,95	58,66	105,71	85,77	79,83	72,22
Iopromid	0,02	0,00	0,00	179,49	135,01		314,52	166,78	56,87	487,03	462,13	326,91	259,50
Diatrizoat	184,63	0,00	0,00	0,00	7,29		191,92	317,73	308,83	295,45	366,78	306,59	337,81

Anhang 8: HAM-Frachten aus med. Einrichtungen und in der Kläranlage Brake

	KH BRA	KA BRA Zu- lauf 2013	KA BRA Ab- lauf 2013	KA BRA Zu- lauf 2014	KA BRA Ab- lauf 2014	KA BRA Zu- lauf	KA BRA Ab- lauf
	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)	(g/d)
	2012	2013	2013	2014	2014	mittel	mittel
Bezafibrat	0,00	2,50	0,13	3,04	0,38	2,77	0,26
Metoprolol	0,12	5,97	4,45	5,26	3,27	5,62	3,86
Diclofenac	2,08	14,98	10,78	15,34	11,36	15,16	11,07
Ibuprofen	0,00	61,55	0,00	57,34	0,22	59,45	0,11
Naproxen	0,00	20,88	0,11	11,66	0,05	16,27	0,08
Carbamazepin	0,00	5,98	4,21	7,13	6,16	6,56	5,19
Cyclophosphamid	0,00	1,11	0,00	0,00	0,00	0,56	0,00
Clarythromycin	2,11	2,02	2,91	1,00	0,64	1,51	1,78
Amoxicillin	2,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ciprofloxacin	2,24	0,52	0,08	1,19	0,88	0,86	0,48
Erythromycin (+ De- hydratoform)	0,08	5,15	3,33	1,62	1,12	3,39	2,23
SMX	0,80	0,62	0,30	2,86	2,22	1,74	1,26
Acetyl-SMX		4,41	0,31	2,39	0,00	3,40	0,16
Iopamidol	0,00	0,15	0,00	0,19	0,14	0,17	0,07
Iopromid	0,00	0,00	3,28	0	0	0,00	1,64
Diatrizoat	0,00	6,37	4,03	3,6	5,18	4,99	4,61

Anhang 9: Projektbeteiligte

OOWV (Brake/Oldenburg)	Silke Bücken, Gerd Blömer
Fa. Deencon (Oldenburg)	Dr. Jörg Brinkmeyer
Ingenieurbüro Flöser (Hannover)	Veit Flöser
Klinikum Oldenburg	Christine Schlütz, Frau Pott (Apothekerin)
Evangelisches Krankenhaus (Oldenburg)	Clemens Baune, Hans-Jürgen Bethge, Peter Schulze, Frau Pott (Apothekerin)
Pius-Krankenhaus (Oldenburg)	Uwe Nissen, Oliver Renz, Hendrik Schüller (Hof-Apotheke, Oldenburg)
St. Johannes Hospital (Brake)	Frau Töben, Guido Friehm, Dr. Haase-Strey (St. Willehad-Apotheke, Wilhelmshaven)
Radiologie Oldenburg, Praxis für Radiologie und Nuklearmedizin (Oldenburg)	Dr. Jochen Stehen, Magdalena Bittmann
Radiologisch-nuklearmedizinisches MVZ Dr. Kuhn · Dr. Behrends · Dr. Wefer (Oldenburg)	Dr. Stefan Kuhn, Dr. Kai Behrends
Urologische Gemeinschaftspraxis Oldenburg	Dr. Hanns-Ferdinand Nacken
Gesellschaft für Bioanalytik GBA (Pinneberg / Hameln)	Ralf Murzen, Dr. Sven Steinhauer
NLWKN, Betriebsstelle Brake	Michael Hanslik