

**Gemeinsamer Bericht vom Umweltbundesamt und
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
an das Bundesministerium für Gesundheit
über die Prüfung von Handlungsmöglichkeiten zur Mi-
nimierung des Eintrages von Humanarzneimitteln
(inkl. Rückständen) in das Rohwasser der Trinkwasser-
aufbereitung**

UBA-BfArM-Projektkreis **Minimierung des Eintrags von Hu-
manarzneimitteln in das Rohwasser (MinimEHR)**

Berlin, 10. März 2017



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	3
2	Zusammenfassung.....	5
3	Bereich Verschreibung und Entsorgung (VE)	11
3.1	Möglicher Einfluss der Umweltrelevanz auf die Zulassung von Humanarzneimittelwirkstoffen (Empfehlung VE-0 im Bericht von 2010)	11
3.2	Zielgruppenspezifische Information und Aufklärung über Entsorgung von Arzneimitteln (Empfehlung VE-1 im Bericht von 2010)	11
3.3	Bereitstellung von Finanzmitteln für Information und Aufklärung (Empfehlung VE-4 im Bericht von 2010)	12
3.4	Ausdehnung der Lehrtätigkeit im Medizinstudium: Entwicklung eines unabhängigen elektronischen Lehr- und Lernmoduls (Empfehlung VE-5 im Bericht von 2010)	13
3.5	Entsorgungshinweis in der Gebrauchsinformation und auf der Verpackung (Empfehlung VE-6 im Bericht von 2010)	13
3.6	Leichten Zugang zu Informationen über Abbaubarkeit und Umweltverhalten von Humanarzneimittelwirkstoffen schaffen (Empfehlung VE-8 im Bericht von 2010)	15
3.7	Nationale rechtliche Möglichkeiten von Entsorgungshinweisen auf der äußeren Umhüllung von Humanarzneimitteln (z.B. Piktogramm) (Empfehlung VE-9 im Bericht von 2010)	16
4	Bereich Siedlungswasserwirtschaft (SW)	19
4.1	Umweltqualitätsnorm zum Schutz von Wasserressourcen vor dem Eintrag von Humanarzneimittelwirkstoffen (Empfehlung SW-0 im Bericht von 2010)	19
4.2	Screening auf Vorkommen, experimentelle Forschung zum Verhalten in der Umwelt sowie Prognosen zum Auftreten in Rohwässern (Empfehlung SW 1-2 im Bericht von 2010)	20
4.3	Vorschlag für Leitsubstanzen für das Vorkommen von Arzneimitteln im Uferfiltrat und Grundwasser (Empfehlung SW-3-5 im Bericht von 2010).....	29
4.4	Entwicklung einer Strategie zur Klärung, welche technischen Maßnahmen zur Minderung/Entfernung von Humanarzneimittelwirkstoffen am ehesten vertretbar wären (Empfehlung SW-6 im Bericht von 2010).	32
5	Bereich gesundheitliche Bewertung.....	33
6	Konsequenzen aus dem BioIntelligence Report.....	35
7	Bereich Forschung und Entwicklung (FE)	46
8	Abkürzungsverzeichnis	47
9	Abbildungsverzeichnis.....	48
10	Tabellenverzeichnis	48
11	Literaturverzeichnis.....	49

1 Vorwort

Gemäß dem Auftrag des BMG vom 30. Oktober 2014 wurde unter der Federführung des Umweltbundesamtes (UBA) und mit Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Projektkreis eingerichtet, der prüfen sollte, welche Möglichkeiten auf nationaler Ebene bestehen, den Eintrag von Humanarzneimitteln (inkl. deren Metabolite und Transformationsprodukte) in das Rohwasser der Trinkwasseraufbereitung zu minimieren. Maßnahmen zur Minimierung des Eintrages in die Umwelt müssen dabei immer unter der obersten Prämisse gesehen werden, dass die Versorgung der Patienten mit Arzneimitteln sichergestellt und die Einnahmetreue ("Compliance") nicht gefährdet ist. Alle Aktivitäten in Richtung erhöhter Umweltverträglichkeit von Humanarzneimitteln müssen unter diesen Aspekten sorgsam abgewogen und ausbalanciert werden, so dass keine Beeinträchtigung des Therapieerfolges für den Patienten zu erwarten ist.

Das UBA und das Institut für sozial-ökologische Forschung (ISOE) veröffentlichten 2010 als Ergebnis des gleichnamigen Fachgesprächs den Sachstandsbericht „Handlungsmöglichkeiten zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihren Rückständen in das Roh- und Trinkwasser“ (Dieter et al. 2010; siehe auch <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/handlungsmoeglichkeiten-zur-minderung-des-eintrags>). Der nunmehr vom Projektkreis vorgelegte Bericht mit der Aufgabe, insbesondere auf Basis der durch die DG SANCO veröffentlichte Studie Vorschläge für die Handlungsmöglichkeiten zur Minimierung des Eintrags von Humanarzneimitteln zu erarbeiten, greift die Struktur des damaligen Berichts auf. In dem Bericht werden die Handlungsbereiche unter Berücksichtigung des jetzigen Kenntnisstandes bewertet. Dabei werden von den vier in 2010 identifizierten Handlungsfeldern insb. die zwei aufgegriffen, die im Geschäfts- und Einflussbereich von BMG und UBA einen hohen Stellenwert einnehmen, d. h. „Verschreibung und Entsorgung“ sowie „Umgang mit Humanarzneimittel-Rückständen in der Siedlungswasserwirtschaft“. Auf die zwei Handlungsfelder „gesundheitliche Bewertung“ und „Forschung und Entwicklung“ wird kürzer eingegangen; für ersteres ist das Vorgehen klar, und es wurde kein Diskussionsbedarf festgestellt; für zweiteres liegen die erforderlichen Akteure (insb. Arzneimittelhersteller sowie Forschungseinrichtungen und –förderung) weder im Kompetenzbereich des UBA noch im Geschäftsbereich des BMG. Trotzdem könnte BMG Handlungsbedarf bezüglich Forschung und Entwicklung an die jeweiligen Akteure kommunizieren.

Seit der Publikation in 2010 fanden zahlreiche Entwicklungen in den verschiedenen Handlungsbereichen statt. Wesentlich dazu beigetragen hat die BioIntelligence-Service Studie (BIO Intelligence Service (2013), Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers). Der BioIS-Report und weitere Nachfolgeaktivitäten auf EU-Ebene waren u.a. der Anlass, seitens des BMG die Einrichtung des Projektkreises zu initiieren. In Kapitel 6 des vorliegenden Berichts werden die Aktionsvorschläge aus dem BioIS-Report, die inhaltlich dem Auftrag des Projektkreises zugeordnet werden können, diskutiert und bewertet.

An der Thematik der Arzneimittelrückstände in Roh- und Trinkwässern besteht nach wie vor ein ungebrochen hohes gesellschaftliches Interesse. Dies wird flankiert durch die Information, dass im Jahr 2014 ein deutlicher Mehrverbrauch von Arzneimitteln in Deutschland zu verzeichnen war. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt den Anteil der verschiedenen Substanzklassen an den Mehrausgaben für Humanarzneimittel in 2014.

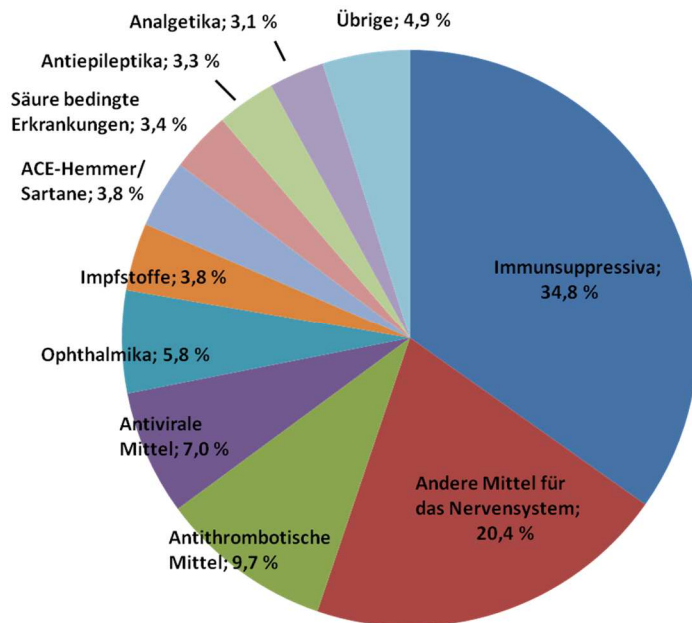


Abbildung 1: Verteilung der Mehrkosten auf verschiedene Arzneimittelgruppen in 2014, aus: Dt. Ärzteblatt, Jahrgang 112, Heft 25, 2015

Für die Mitarbeit im gemeinsamen Projektkreis von UBA und BfArM (MinimEHR, d. h. **Minimierung** des **E**intrags von **H**umanarzneimitteln in das **R**ohwasser) wurden vom UBA und BfArM die nachfolgend aufgeführten Vertreterinnen und Vertreter benannt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Übersicht der an der Erstellung des Berichtes beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler

Name	Behörde	Facheinheit	Name d. Facheinheit
Fr. S. Brendler-Schwaab	BfARM	14	Fachgebiet Parallelimporte
Hr. H. Enzmann		2	Zulassungsabteilung 2
Hr. M. Horn		1	Zulassungsabteilung 1
Hr. H. Völkel		64	Fachrecht
Fr. N. Adler	UBA	IV 2.2	Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel
Hr. H. Bartel		II 3.3	Trinkwasserressourcen und Wasseraufbereitung
Fr. I. Chorus		II 3	Trink- und Badebeckenwasserhygiene
Fr. I. Ebert		IV 2.2	Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel
Hr. A. Eckhardt		II 3.6	Toxikologie des Trinkwassers und Badebeckenwassers
Fr. J. Fastner		II 3.3	Trinkwasserressourcen und Wasseraufbereitung
Fr. T. Grummt		II 3.6	Toxikologie des Trinkwassers und Badebeckenwassers
Fr. S. Klitzke		II 3.3	Trinkwasserressourcen und Wasseraufbereitung
Fr. A. Küster		IV 2.2	Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel
Hr. V. Mohaupt		II 2.4	Binnengewässer
Fr. B. Rechenberg		III	Nachhaltige Produktion und Produkte, Kreislaufwirtschaft
Hr. C. Schlüter		IV 2.2	Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel
Fr. C. Winde		III 2.5	Überwachungsverfahren, Abwasserentsorgung

2 Zusammenfassung

Die vom Projektkreis erarbeiteten Handlungsmöglichkeiten und Empfehlungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt hält der Projektkreis die Weiterführung der mit MinimEHR begonnenen Arbeit im Rahmen eines gesamtgesellschaftlichen, kooperativen Vorgehens für erforderlich, um eine nachhaltige Reduzierung von Arzneimittelrückständen im Trinkwasser zu erreichen (wie bereits in 2010 als Empfehlung VE-2 vorgeschlagen). Hierzu sollten sich Vertreter aller beteiligten Gruppen (thematisch einschlägige Ministerien und Behörden, pharmazeutische Industrie, Ärzte, Apotheker, Krankenkassen, Wasserwirtschaft, Verbände, etc.) zusammenfinden, austauschen und einen Vorschlag für eine nationalen Minderungsstrategie erarbeiten bzw. abstimmen. Tabelle 2 fasst die weiteren in MinimEHR diskutierten und bewerteten Handlungsmöglichkeiten und Empfehlungen zusammen.

Unterschiedliche Auffassungen bestehen in MinimEHR hinsichtlich des Vorschlages aus 2010, „Trinkwasserrelevante Humanarzneimittelwirkstoffe vom Markt zu nehmen, wenn ein therapeutisch oder diagnostisch gleichwertiger, jedoch weniger umweltrelevanter Humanarzneimittelwirkstoff zur Verfügung steht“ (S. 10) sowie des Vorschlages der „Erweiterung des Spektrums nicht-medikamentöser Therapieformen und Vorsorgemaßnahmen, für die eine (teil-)weise Kostenerstattung möglich ist“ (S. 11). Schon in 2010 konnte hierzu kein klares Ergebnis erzielt werden (siehe Dieter et al. 2010). Im Rahmen der MinimEHR-Beratungen vertrat das UBA die Notwendigkeit einer Minimierung des Arzneimittelkonsums durch präventive Maßnahmen zu erreichen, die an der Quelle greifen. Zum einen sollten Änderungen im Gesundheitssystem, wie z. B. die Verschreibungspraxis diskutiert werden. Außerdem könnten auch präventive Maßnahmen im Hinblick auf eine Reduzierung des übermäßigen oder unsachgemäßen Konsums von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln erarbeitet werden. Das BfArM unterstützt grundsätzlich Vorschläge, die zu einer Reduzierung des Eintrags von Human-Arzneimitteln in das Rohwasser/Trinkwasser führen. Hier wird der Schwerpunkt in der Aufklärung der Ärzte und der sachgerechten Entsorgung von Arzneimittel, sei es in Krankenhäusern, Arztpraxen oder direkt beim Patienten selber gesehen. Da die Umweltverträglichkeit keinen Versagungsgrund darstellt, ist die Möglichkeit, umweltbelastendere Arzneimittel vom Markt zu nehmen, derzeit nicht gegeben. Desweiteren würde dieses in die Therapiefreiheit der Ärzte eingreifen. Insbesondere bei Arzneimittelunverträglichkeiten ist eine therapeutische Vielfalt zwingend erforderlich. Daher darf in keiner Weise weder die Möglichkeit der Verschreibung der aktuell im Einzelfall besten geeigneten Therapie noch die Einnahmetreue der Patienten eingeschränkt bzw. gefährdet werden. Die Erarbeitung von Konzepten, die einen unsachgemäßen Konsum von Arzneimitteln verhindern sollen, verfolgt das BfArM bereits jetzt im Sinne der Abwehr von Gesundheitsgefahren und der Erhöhung der Patientensicherheit.

Tabelle 2: Handlungsmöglichkeiten und Empfehlungen des Projektkreises MinimEHR (+ = niedrig, ++ = mittel, +++ = hoch)

Handlungsmöglichkeit	Empfehlung	Akteure	Einschätzung Effektivität	Einschätzung Aufwand
Möglicher Einfluss der Umweltrelevanz auf die Zulassung von Humanarzneimittelwirkstoffen (siehe Kapitel 3.1)	MinimEHR hält eine zentrale Datenbank mit verlässlichen wissenschaftlichen Daten zur Bewertung des Umweltrisikos von Humanarzneimitteln für wünschenswert. Konsequenzen für die Zulassungen von Humanarzneimitteln a. G. umweltrelevanter Aspekte werden jedoch als zur Zeit unrealistisch angesehen. Oberste Prämisse muss die therapeutisch adäquate Versorgung des Patienten bleiben.	UBA, BfArM, EMA, EU KOM	+++	++
Zielgruppenspezifische Information und Aufklärung über Entsorgung von Arzneimitteln (siehe Kapitel 3.2)	MinimEHR sieht in Kommunikation und Aufklärung kostengünstige Maßnahmen, um Einträge bereits an der Quelle zu reduzieren.	UBA, Umweltbehörden der Länder, Apotheken, Verbände (Pharmazeutische Industrie und Umweltverbände), BZgA, niedergelassene Ärzte	+++	+
Bereitstellung von Finanzmitteln für Information und Aufklärung (siehe Kapitel 3.3)	Das BMG wird gemeinsam mit dem für Abfallentsorgung zuständigen BMUB um Prüfung gebeten, inwieweit in einer Kooperation mit der BZgA die verstärkte Information der Patienten und der Ärzteschaft erfolgen kann, u. a. für bundesweite Aktionen zur richtigen Entsorgung von Arzneimitteln	BMG, BMUB, pharmazeutische Industrie	++	+
Ausdehnung der Lehrtätigkeit im Medizinstudium: Entwicklung eines unabhängigen elektronischen Lehr- und Lernmoduls (siehe Kapitel 3.4)	MinimEHR empfiehlt die Entwicklung von Ausbildungsmaterialien wie E-Learning-Module zur Wissensvermittlung zum Thema „Arzneimittel in der Umwelt“, welche in die Aus- und Fortbildung der Apotheker- und Ärzteschaft integriert werden können.	UBA, Länderbehörden, Apothekerverbände, Ärztekammern, Universitäten	+	++
Entsorgungshinweis in der Gebrauchsinformation und auf der Verpackung (siehe Kapitel 3.5)	Ein Entsorgungshinweis in SmPC (Fachinformation) und PIL (Gebrauchsinformation) ist europäisch abgestimmt und gilt auch für nationale Zulassungen. Ein entsprechender Hinweis auf der Verpackung wird auf europäischer Ebene derzeit abgelehnt. MinimEHR sieht daher im Moment keine Möglichkeit einer rein	BfArM	++	+

Handlungsmöglichkeit	Empfehlung	Akteure	Einschätzung Effektivität	Einschätzung Aufwand
	nationalen Vorgehensweise. Zudem müsste ein entsprechender Hinweis auf der Verpackung unter dem Aspekt der Patienten-Compliance kritisch beleuchtet werden (siehe auch Kapitel 2.7).			
Leichten Zugang zu Informationen über Abbaubarkeit und Umweltverhalten von Humanarzneimittelwirkstoffen schaffen (siehe Kapitel 3.6)	<p>MinimEHR hält es für notwendig, Ärzte und Apotheker besser über die Umwelteigenschaften von Arzneimitteln aufzuklären und für einen umweltgerechten Umgang mit Arzneimitteln zu sensibilisieren. Dies sollte allerdings die therapiegerechte Arzneimittelwahl bei der Behandlung und die Compliance des Patienten nicht beeinflussen. Auch sollte die Möglichkeit der Einführung eines nationales Umweltinformationssystems näher geprüft werden.</p> <p>MinimEHR unterstützt die Forderung nach der Einführung eines Monographie-Systems für Arzneimittelwirkstoffe. Wirkstoffmonographien, die auch die Altstoff-Problematik abdecken können, bieten u.a. die Möglichkeit, validierte Stoffdaten und Informationen zugänglich zu machen. Dies würde z. B. Länderbehörden oder Wasserversorgern die Prognose, das Management und die Priorisierung von sogenannten „Problemstoffen“ deutlich erleichtern.</p> <p>Deutschland vertritt die Forderung nach einem Monographie-system derzeit bei der Überarbeitung der europäischen Tierarzneigesetzgebung. MinimEHR empfiehlt daher, dass ein entsprechendes System auch für Humanarzneimittelwirkstoffe initiiert wird.</p>	UBA, BfArM, BMG, BMUB, EMA; EU KOM	+++	++
Nationale rechtliche Möglichkeiten von Entsorgungshinweisen auf der äußeren Umhüllung von Humanarzneimitteln (siehe Kapitel 3.7)	MinimEHR bewertet den Vorschlag der Aufbringung eines Entsorgungshinweises, vor allem in Form eines Piktogramms auf der äußeren Umhüllung des Arzneimittels kritisch. Einschlägige Erfahrungen des BfArM mit Piktogrammen auf Arzneimittelver-	BfArM, BMG	+	+

Handlungsmöglichkeit	Empfehlung	Akteure	Einschätzung Effektivität	Einschätzung Aufwand
	packungen lassen sich auch auf diesen Fall übertragen. Zusätzlich bestünde die Gefahr, dass die Lesbarkeit der auf der äußeren Umhüllung gesetzlich zwingend notwendigen Angaben verringert wird.			
Umweltqualitätsnorm zu Schutz von Wasserressourcen vor dem Eintrag von Humanarzneimittelwirkstoffen (siehe Kapitel 4.1)	MinimEHR begrüßt die Einführung von Umweltqualitätsnormen für gewässerrelevante Arzneimittel in das europäische und nationale Wasserrecht als Maßnahme zum Schutz des Trinkwassers. Es wird angeregt, einen Vorsorgewert für Arzneimittel im Trinkwasser zu diskutieren.	UBA, BMUB, BMG, Bundesländer, EU KOM	++	++
Screening auf Vorkommen, experimentelle Forschung zum Verhalten in der Umwelt sowie Prognosen zum Auftreten in Rohwässern (siehe Kapitel 4.2)	MinimEHR empfiehlt zu prüfen, ob und wie Monitoringdaten, Daten zu Stoffeigenschaften der Arzneimittelwirkstoffe (AZMW) sowie Informationen zum Verhalten von AZMW bei der Abwasserbehandlung und Trinkwasseraufbereitung zusammengeführt und für die verschiedenen Interessengruppen (Wasserver- und Entsorger, Behörden, Forschungseinrichtungen) verfügbar gemacht werden können.	Wasserbehörden der Länder, UBA, Forschungseinrichtungen	+	++
Vorschlag für Leitsubstanzen für das Vorkommen von Arzneimitteln im Uferfiltrat und Grundwasser (siehe Kapitel 4.3)	<p>Als Leitsubstanzen für das Vorkommen von Arzneimitteln im Uferfiltrat und Grundwasser schlägt MinmEHR folgende Stoffe vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durch die Auswahl geeigneter Leitsubstanzen sollen Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arzneimittelrückständen im allgemeinen ermöglicht werden. - Zur Schaffung eines ersten Überblicks bzw. für Screeningzwecke Gadolinium (Gd) - nicht zuletzt wegen seiner kosteneffizienten Analytik. - Bei einem Positivbefund an anthropogenem Gd, Carbamazepin und/oder Propyphenazon als zusätzliche Leitsubstanzen für das Auftreten weiterer Arzneimittel. Auch wenn 	Wasserver- und Entsorger, Bundes- und Länderbehörden, Forschungseinrichtungen, UBA	++ (hohe Aussagekraft)	+ wenn Probenahmeprogramme und Analytik beriets etabliert; +++ wenn neu zu etablieren

Handlungsmöglichkeit	Empfehlung	Akteure	Einschätzung Effektivität	Einschätzung Aufwand
	bei einem Negativbefund keine verbindliche Aussage getroffen werden kann, dass das Wasser nicht belastet ist, soll durch die Auswahl geeigneter Leitsubstanzen erzielt werden, dass bei einem Negativbefund die Belastung des Wassers wenig wahrscheinlich ist.			
Entwicklung einer Strategie zur Klärung, welche technischen Maßnahmen zur Minderung/Entfernung von Humanarzneimittelwirkstoffen am ehesten vertretbar wären (siehe Kapitel 4.4)	MinimEHR unterstützt die Forderung der Einführung der 4. Reinigungsstufe auf zentralen kommunalen Kläranlagen der Größenklasse 5 und in ökologisch empfindlichen Gebieten. Dies ist in aller Regel eine wirtschaftlich und ökologisch sinnvolle Lösung. Für Krankenhäuser in ländlichen Gebieten müssen situationsbezogene Lösungen gesucht werden.	UBA, BMUB, Länderbehörden, BMG	+++	++
	MinimEHR unterstützt für die getrennte Sammlung und Entsorgung des mit Röntgenkontrastmittel belasteten Urins andere Lösungen an der Quelle. Gegenbenenfalls sollte das Jod durch Verbrennung der Urinkonzentrate oder andere Maßnahmen zurückgewonnen werden. Diese Maßnahmen sollten sowohl im Krankenhaus als auch in den Röntgenpraxen durchgeführt werden, da im Krankenhaus nur ca. 50 % der Röntgenkontrastmittel verwendet werden.	UBA, BMUB, Länderbehörden, BfArM, BMG	++	++
Bereich gesundheitliche Bewertung (siehe Kapitel 5)	Die gesundheitliche Bewertung erlaubt die anlassbezogene Festlegung von Maßnahmeoptionen, die einerseits dem Prinzip der gesundheitlichen Vorsorge Rechnung tragen und andererseits den technischen Aufwand auf ein akzeptables Maß beschränken.	UBA, BfArM, BMG	++	++

Handlungsmöglichkeit	Empfehlung	Akteure	Einschätzung Effektivität	Einschätzung Aufwand
Übertragung der relevanten Maßnahmen aus dem BioIntelligence Report auf nationale Ebene (siehe Kapitel 6)	<p>MinimEHR begrüßt die Veröffentlichung und Diskussion möglicher Handlungsoptionen aus dem BioIS Bericht. Die nicht-gesetzgebenden vorgeschlagenen Aktionen bewertet MinimEHR mehrheitlich positiv, auch wenn in einigen Fällen die Umsetzung problematisch sein dürfte. Die Umsetzung der vorgeschlagenen gesetzgebenden Aktionen kann auf nationaler Ebene häufig erst in einem 2. Schritt nach der europäischen Festlegung erfolgen.</p> <p>Derzeit wird auf europäischer Ebene die Priorisierung der Handlungsoptionen vorgenommen, um eine europäische Strategie zur Minderung der Wasserverschmutzung durch Arzneimittel zu erarbeiten. Die Ergebnisse aus der EU-Diskussion werden engmaschig verfolgt und die Möglichkeit der Umsetzung auf nationaler Ebene geprüft.</p>	BMG, BMUB, BMWi, UBA, BfArM	+++	+++

3 Bereich Verschreibung und Entsorgung (VE)

3.1 Möglicher Einfluss der Umweltrelevanz auf die Zulassung von Humanarzneimittelwirkstoffen (Empfehlung VE-0 im Bericht von 2010)

Eine Versagung, Suspendierung oder Widerruf der Zulassung von Humanarzneimitteln aus Umweltgründen ist nach aktuell geltendem Recht auf europäischer und nationaler Ebene nicht möglich. Hierzu wäre eine Änderung der EU-Richtlinie 2001/83/EG notwendig, dies ist derzeit nicht absehbar. Das UBA kann auf Basis anderer Gesetze den Verkauf eines Humanarzneimittels nur stoppen, wenn auf Grund stark umweltschädigender Effekte akut Gefahr für die menschliche Gesundheit im Verzug ist.

Derzeit sollte der Hauptfokus auf der Sammlung von verlässlichen wissenschaftlichen Daten zum Vorkommen von Humanarzneimitteln in der Umwelt und der Bewertung des Umweltrisikos anhand harmonisierter Kriterien liegen. Eine zentrale Datenbank wäre hier wünschenswert (siehe auch Kapitel 3.6). Diese Informationen stehen bisher in Deutschland nicht umfassend abrufbar zur Verfügung. Eine Konsequenz, wie die Anordnung des Ruhens einer Zulassung oder gar der Widerruf auf Grund umweltrelevanter Aspekte, erscheint nicht verhältnismäßig und auf absehbare Zeit nicht realistisch. Dies wäre nur zu rechtfertigen, wenn mit der therapeutischen oder diagnostischen Alternative der Behandlungserfolg der Patienten in jedem Fall (d.h. beispielsweise auch für Patientinnen oder Patienten mit Überempfindlichkeit/Unverträglichkeit gegen ein oder mehrere Arzneimittel) in gleicher Weise gewährleistet ist. Dies kommt auch darin zum Ausdruck, dass aus regulatorischer Sicht eine solche Anordnung nur erfolgen könnte, wenn die Bewertung des Umweltrisikos eines Humanarzneimittels Teil der Nutzen-Risiko-Analyse und damit versagungsrelevant würde. Bei solchen Erwägungen ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Reduzierung medikamentöser Alternativen insbesondere dann zu einem akuten Problem wird, wenn die verbliebenen umweltverträglicheren Arzneimittel aus anderen, wie z.B. Pharmakovigilanzgründen, nicht mehr für die Therapie zur Verfügung stehen.

MinimEHR hält eine zentrale Datenbank mit verlässlichen wissenschaftlichen Daten zur Bewertung des Umweltrisikos von Humanarzneimitteln für wünschenswert

Konsequenzen für die Zulassungen von Humanarzneimitteln auf Grund umweltrelevanter Aspekte werden jedoch als nicht verhältnismäßig und zur Zeit unrealistisch angesehen. Oberste Prämisse muss die therapeutisch adäquate Versorgung des Patienten bleiben.

3.2 Zielgruppenspezifische Information und Aufklärung über Entsorgung von Arzneimitteln (Empfehlung VE-1 im Bericht von 2010)

Ziel solcher Aufklärungskampagnen ist, Bürgerinnen und Bürger darüber zu informieren, dass abgelaufene oder nichtverbrauchte Arzneimittel keinesfalls über Toilette oder Abfluss entsorgt werden dürfen, da dies ein zusätzlicher und unnötiger Eintrag über das Abwasser in die Umwelt darstellt. Gegenwärtig existiert in Deutschland kein einheitlich kommuniziertes Rücknahmesystem für nicht verbrauchte Arzneimittel. Die offizielle Empfehlung der Bundesregierung ist, Arzneimittelreste über den Hausmüll zu

entsorgen, da dieser in der Regel verbrannt wird und somit die biologisch aktiven Substanzen zerstört werden. Wie das BMBF-Verbundprojekt RiSKWa (Risikomanagement von neuen Schadstoffen und Krankheitserregern im Wasserkreislauf) gezeigt hat, wird diese Praxis von vielen Beteiligten kritisch gesehen. Das Risikopotenzial, welches von unverbrauchten Arzneimitteln ausgeht, wird möglicherweise verharmlost, wenn diese dem Hausmüll zugeordnet werden. Andere Vorgehensweisen wurden als zukunftsfähiger angesehen, denn neben der Entsorgung von Arzneimittelresten über den Restmüll gibt es regional weitere Regelungen und Sammelsysteme wie die Medi-Tonne, das Schadstoffmobil oder Schadstoffsammelstellen. Auch Apotheken nehmen teilweise noch Arzneimittel zurück, obwohl sie gesetzlich nicht dazu verpflichtet sind. Um hier mehr Transparenz zu schaffen, wurde im Rahmen des BMBF-Verbundprojektes RiSKWa eine interaktive Entsorgungslandkarte für Arzneimittel erarbeitet. Mit Hilfe dieser Karte können sich Bürgerinnen und Bürger über die in ihrer Region bestehenden Entsorgungsmöglichkeiten informieren: www.arzneimittelentsorgung.de.

Das UBA empfiehlt zu prüfen, ob die Etablierung eines apothekenbasierten Rücknahmesystems für alte Arzneimittel dazu beitragen kann, die unsachgemäße Entsorgung von nicht mehr benötigten Arzneimitteln über den Abwasserpfad zu vermindern (Zuständigkeit für Produktverantwortung beim BMUB, Referat WR II 3, Branchenbezogene Produktverantwortung). Flüssige Arzneimittel werden wesentlich häufiger über das Abwasser entsorgt werden als Tabletten. Einer Umfrage des Frankfurter Instituts für sozial-ökologische Forschung (ISOE) unter 2000 Deutschen zufolge geben 47 % der Befragten an, flüssige Arzneimittel „selten“ bis „immer“ ins Abwasser zu schütten. Dagegen trifft dies bei Tabletten auf 22 % zu (Götz et al., 2014).

Um Verbraucher auf richtiges Entsorgungsverhalten hinzuweisen, gibt es neben EU-Projekten wie no-Pills bereits verschiedene dezentrale Initiativen in den Bundesländern. Auch im Rahmen von RiSKWa konzentrierten sich viele Projekte auf begleitende Öffentlichkeitsarbeit und Kommunikation u. a. zu umweltfreundlicherem Umgang mit Arzneimitteln. Das Umweltbundesamt gibt seit 2015 ebenfalls einen Flyer heraus, mit dem Verbraucherinnen und Verbraucher auf richtiges Entsorgungsverhalten hingewiesen werden (<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/arzneimittel-nicht-in-die-toilette-spueler>).

UBA und BfArM unterstützen weiterhin die Idee, Aufklärungsplakate zu entwickeln, die in Apotheken und Arztpraxen öffentlichkeitswirksam platziert werden können. Verschiedene andere Ansätze, wie z.B. ein kurzer Videofilm zur richtigen Arzneimittelentsorgung, werden als sinnvoll angesehen.

MinimEHR sieht in Kommunikation und Aufklärung kostengünstige, Maßnahmen, um Einträge bereits an der Quelle zu reduzieren.

3.3 Bereitstellung von Finanzmitteln für Information und Aufklärung (Empfehlung VE-4 im Bericht von 2010)

Das BMG wird gemeinsam mit dem für Abfallentsorgung zuständigen BMUB um Prüfung gebeten, inwieweit in einer Kooperation mit der BZgA die verstärkte Information der Patienten und der Ärzteschaft erfolgen kann, u. a. für bundesweite Aktionen zur richtigen Entsorgung von Arzneimitteln

3.4 Ausdehnung der Lehrtätigkeit im Medizinstudium: Entwicklung eines unabhängigen elektronischen Lehr- und Lernmoduls (Empfehlung VE-5 im Bericht von 2010)

Die Apotheker- und Ärzteschaft als wichtigste Akteure im Gesundheitswesen können einen großen Beitrag dazu leisten, den Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt zu reduzieren. Um Ärzte/Ärztinnen und Apotheker/Apothekerinnen für diese Problematik zu sensibilisieren, müssen geeignete Kommunikations- und Umweltbildungskonzepte geschaffen werden, welche spezielle Lösungsansätze für diese Bereiche aufzeigen.

Ein wichtiger Ansatz hierfür ist beispielsweise die Umsetzung der in einem Forschungsprojekt (FKZ 37 08 61 400) des Umweltbundesamtes erarbeiteten und in einem Handbuch aufbereiteten, zielgruppenspezifischen Kommunikationsstrategie für die wichtigsten Akteursgruppen im Gesundheitssystem. Die in diesem Handbuch erarbeiteten Strategien haben zum Ziel, über das Thema „Arzneimittel in der Umwelt“ zu informieren und zielgruppenspezifische Empfehlungen für einen nachhaltigen Umgang mit Arzneimitteln in Praxen, Kliniken und Apotheken anzubieten.

In einem Pilotprojekt (UFOPLAN FKZ 3712 65 411) wurde bereits ein entsprechendes Ausbildungsmodul für das Medizinstudium entwickelt und erfolgreich mit Medizinstudierenden der Universität Witten-Herdecke umgesetzt. Darüber hinaus wurde in Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Baden-Württemberg ein für das Thema "Arzneimittel in der Umwelt" entwickeltes Fortbildungskonzept erarbeitet, welches in die ärztliche Fortbildung integriert und erfolgreich umgesetzt wurde. Ein weiteres Forschungsprojekt, in welchem speziell die Apothekerschaft angesprochen und als Multiplikator für einen bewussteren Umgang mit Arzneimitteln gewonnen und motiviert werden soll, wird noch 2016 starten.

Wünschenswert ist es, über Einzelprojekte hinaus das Thema „Arzneimittel in der Umwelt“ dauerhaft in die Fort- und Weiterbildung von Ärzten/Ärztinnen und Apothekern/Apothekerinnen zu integrieren. Als geeignetes Werkzeug zur Vermittlung des einschlägigen Wissensstandes wird beispielsweise die Erstellung eines Informationsportals im Internet angesehen, auf dem E-Learning-Materialien und E-Vorträge eingestellt werden, die zur Wissensvermittlung innerhalb von Weiterbildungsmaßnahmen, Vortragsreihen oder der Lehre genutzt werden können. Hierzu bedarf es u.a. der Sensibilisierung für das Thema bei der Bundesärztekammer und der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA).

MinimEHR empfiehlt die Entwicklung von Ausbildungsmaterialien wie E-Learning-Module zur Wissensvermittlung zum Thema „Arzneimittel in der Umwelt“, welche in die Aus- und Fortbildung der Apotheker- und Ärzteschaft integriert werden können.

3.5 Entsorgungshinweis in der Gebrauchsinformation und auf der Verpackung (Empfehlung VE-6 im Bericht von 2010)

In der 1. Hälfte 2014 wurde von der "SmPC advisory group" der European Medicinal Agency (EMA) eine Diskussion initiiert, in welcher Form vorhandene Informationen zu einem möglichen oder belegten Umweltrisiko eines Humanarzneimittels in die Summary of Products Characteristics (SmPC), das

Patient Information Leaflet (PIL) und auf der äußeren Verpackung aufgenommen und dargestellt werden können. Ausgelöst wurde dies durch die Probleme, eine einheitliche und in allen EWR Ländern harmonisierte Formulierung zu finden. Neben der Working Group on Quality Review of Documents (QRD) war auch die Safety Working Party (SWP) als die für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln in Europa zuständige Arbeitsgruppe intensiv in die nachfolgende Diskussion involviert.

Die Vertreter der Mitgliedsstaaten sahen mehrheitlich die Gefahr, dass eine Kennzeichnung des Arzneimittels auf der Verpackung als "umwelttoxisch" zu einer starken Verunsicherung des Patienten und schlussendlich zur Nichteinnahme des Arzneimittels führen kann. Eine mögliche Verringerung der Patienten-Compliance auf Grund eines bereits auf der Verpackung hervorgehobenen Umweltrisikos wurde mit großer Besorgnis betrachtet.

Zudem bestand die Ansicht, dass die Lesbarkeit der Angaben bei noch mehr Informationen auf der Verpackung beeinträchtigt werden könnte.

Im Ergebnis und in der finalen Version des Vorschlags der SmPC-AG wurde klar festgehalten, dass in keinem Fall auf der Verpackung des Arzneimittels ein entsprechender Hinweis auf ein Umweltrisiko aufgenommen werden soll, völlig unabhängig davon, ob Daten, die ein Umweltrisiko des Arzneimittels belegen, vorliegen oder nicht.

Auf Basis der durch das QRD Template vorgegebenen Struktur wurde für die SmPC (5.3) und die PIL (5) beschlossen, bei eindeutig belegtem Umweltrisiko einen entsprechenden Fazit aufzunehmen. In allen Fällen, also auch bei nicht belegtem Umweltrisiko, sollte ein Entsorgungshinweis in der SmPC unter 6.6 und in die PIL (5) aufgenommen werden (siehe auch Kapitel 3.7).

Auch bei nationalen Zulassungen inklusive der Zulassungen aus Decentralized- (DC) oder Mutual Recognition (MR)-Verfahren gelten für die Inhalte der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der Beschriftung des Behältnisses die englischsprachigen europäischen Vorlagen (QRD-Templates). Änderungen der Vorgaben sind daher nur auf europäischer Ebene möglich. Aus diesem Grund wird eine spezielle deutsche Vorgehensweise im Rahmen der rein nationalen Zulassungsverfahren seitens des Projektkreises als nicht zielführend angesehen, zumal die Möglichkeit einer negativen Beeinflussung der Patienten-Compliance besteht.

Ein Entsorgungshinweis in SmPC (Fachinformation) und PIL (Gebrauchsinformation) ist europäisch abgestimmt und gilt auch für nationale Zulassungen. Ein entsprechender Hinweis auf der Verpackung wird auf europäischer Ebene derzeit abgelehnt. MinimEHR sieht daher im Moment keine Möglichkeit einer rein nationalen Vorgehensweise. Zudem müsste ein entsprechender Hinweis auf der Verpackung unter dem Aspekt der Patienten-Compliance kritisch beleuchtet werden (siehe auch Kapitel 2.7).

3.6 Leichten Zugang zu Informationen über Abbaubarkeit und Umweltverhalten von Humanarzneimittelwirkstoffen schaffen (Empfehlung VE-8 im Bericht von 2010)

Ziel dieser Maßnahme ist es, Ärzten und Apothekern eine Hilfestellung zu geben, sich über Umwelteigenschaften von Arzneimitteln zu informieren und für einen umweltgerechten Umgang mit Arzneimitteln zu sensibilisieren, ohne die therapiegerechte Arzneimittelwahl bei der Behandlung des Patienten negativ zu beeinflussen. Ein nationales Umweltinformationssystem soll schnell und einfach über die wesentlichen Umwelteigenschaften von Arzneimittelwirkstoffen Auskunft geben, idealerweise in Form einer gut handhabbaren Ärzte-/Apotheker-Software.

Neben den Ärzten und Apothekern wäre eine Verfügbarkeit von Umweltdaten zu Arzneimitteln auch für weitere involvierte Berufsgruppen wie z.B. Wasserver- und Entsorger sinnvoll.

Die Umsetzung eines solchen Informationssystems auf europäischer Ebene ist aus Umweltsicht erstrebenswert, erscheint derzeit aber nicht realisierbar. Wenn auf nationaler Ebene ein zentrales Umweltinformationssystem entwickelt werden soll, wären vor allem folgende Fragen zu klären:

1. Welche Daten müssen hierfür verfügbar gemacht werden und aus welchen Quellen?
2. Welche Anforderungen müssen an die Qualität der Daten gestellt werden?
3. Wie könnte die Einrichtung und Pflege eines solchen Systems finanziert werden?
4. Wer könnte als Träger in Frage kommen?
5. Welche Möglichkeiten bestehen, dieses System an schon bestehende Informationssysteme im Gesundheitswesen anzuknüpfen?
6. Stehen gesetzliche Regelungen dem entgegen oder bedarf es gesetzlicher Änderungen, dieses Konzept umzusetzen?

Ein weiterer Lösungsansatz könnte die Einführung eines Monographie-Systems für Arzneimittelwirkstoffe sein, d.h., eine Abkehr von der bisherigen Präparate-basierten hin zu einer Wirkstoff-basierten Umweltrisikobewertung (siehe auch Kapitel 4.2 und Kapitel 6). Monographien sind qualitätsgesicherte Zusammenstellungen aller relevanter Umweltinformationen zu einem Wirkstoff, die regelmäßig aktualisiert werden sollen. Dabei wird pro Wirkstoff eine eigene Monographie erstellt. Für die Erstellung und Aktualisierung der Monographien müssten gesetzliche Regelungen, vor allem in Bezug auf die Verantwortlichkeiten, getroffen werden. Ein möglicher Ansatz wäre, die Zulassungsinhaber zu verpflichten, die ggf. koordiniert über die Pharmaverbände die Monographien ausarbeiten und pflegen könnten.

MinimEHR unterstützt die Idee eines Monographie-Systems für Arzneimittelwirkstoffe. Wirkstoffmonographien, die auch die Altstoff-Problematik abdecken können, bieten u.a. die Möglichkeit, validierte Stoffdaten und Informationen zugänglich zu machen. Dies würde z. B. Länderbehörden oder Wasserversorgern die Prognose, das Management und die Priorisierung von sogenannten „Problemstoffen“ deutlich erleichtern.

Deutschland vertritt die Forderung nach einem Monographiesystem derzeit bei der Überarbeitung der europäischen Tierarzneigesetzgebung. Diese Forderung wurde auch vom BMG mitgetragen. MinimEHR empfiehlt daher, dass ein entsprechendes System auch für Humanarzneimittelwirkstoffe initiiert wird.

MinimEHR hält es für notwendig, Ärzte und Apotheker besser über die Umwelteigenschaften von Arzneimitteln aufzuklären und für einen umweltgerechten Umgang mit Arzneimitteln zu sensibilisieren. Dies darf allerdings die therapiegerechte Arzneimittelwahl bei der Behandlung und die Compliance des Patienten nicht beeinflussen. Auch sollte die Möglichkeit der Einführung eines nationalen Umweltinformationssystems für Fachkreise näher geprüft werden.

MinimEHR unterstützt die Forderung nach der Einführung eines Monographie-Systems für Arzneimittelwirkstoffe. Wirkstoffmonographien, die auch die Altstoff-Problematik abdecken können, bieten u.a. die Möglichkeit, validierte Stoffdaten und Informationen zugänglich zu machen. Dies würde z. B. Länderbehörden oder Wasserversorgern die Prognose, das Management und die Priorisierung von sogenannten „Problemstoffen“ deutlich erleichtern.

Deutschland vertritt die Forderung nach einem Monographiesystem derzeit bei der Überarbeitung der europäischen Tierarzneigesetzgebung. MinimEHR empfiehlt daher, dass ein entsprechendes System auch für Humanarzneimittelwirkstoffe initiiert werden soll.

3.7 Nationale rechtliche Möglichkeiten von Entsorgungshinweisen auf der äußeren Umhüllung von Humanarzneimitteln (z.B. Piktogramm) (Empfehlung VE-9 im Bericht von 2010)

Nach § 10 Abs. 1 Nr. 13 AMG sind „soweit erforderlich besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden“ auf der äußeren Umhüllung von Arzneimittel anzugeben.

Nach § 28 Abs. 2 Nr. 1 AMG können mit der Zulassungsentscheidung oder auch später Auflagen angeordnet werden, um sicherzustellen, dass die Kennzeichnung der Behältnisse und äußeren Umhüllungen den Vorschriften des § 10 entspricht.

Gleiches folgt auch aus einer Betrachtung der die Zulassung und u.a. auch die Kennzeichnungsvorschriften von Humanarzneimitteln harmonisierenden Richtlinie 2001/83/EG. Nach deren Art. 54 lit. j) muss die äußere Umhüllung auch Angaben aufweisen über „gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls von Arzneimitteln sowie einen Hinweis auf bestehende geeignete Sammelsysteme“. „Zusätzliche Angaben auf der äußeren Umhüllung betreffen jedoch in der Regel Sonderfälle wie z. B. Onkologika oder radioaktive Arzneimittel.“

Für die Gebrauchs- und Fachinformation werden im Rahmen des Zulassungsverfahrens wie auch im Rahmen der Verlängerung und Änderung der Zulassung entsprechend die jeweils aktuellen Versionen der europäisch abgestimmten sog. QRD-Templates (derzeit Version 10) zugrunde gelegt. Das QRD-Template für die Gebrauchsinformation

<Do not throw away any medicines via wastewater <or household waste>. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.>

erlaubt es aufgrund der Kennzeichnung der Formulierung "or household waste" in eckigen Klammern, diesen Teil wegen nationaler Besonderheiten der Entsorgungssysteme aus der nationalen Übersetzung herauszunehmen. Dem BfArM erscheint dieser Zusatz aufgrund der fast vollständigen Entsorgung des Hausmülls durch Verbrennung inzwischen entbehrlich, und es fordert derzeit in der Regel den folgenden Entsorgungshinweis:

"Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei."

In Bezug auf Piktogramme finden sich in oben genannten Vorschriften keine ausdrücklichen Regelungen. Lediglich aus § 28 Abs. 2 Nr. 3 AMG und der dortigen Ermächtigung, „aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationellen Arbeitsweise“ „einheitliche und allgemein verständliche Begriffe und ein einheitlicher Wortlaut“ zu verwenden, lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die Verwendung vereinfachender Symbole zumindest nicht ausgeschlossen ist.

Art. 62 Richtlinie 2001/83/EG erlaubt, zur Veranschaulichung einiger der u. a. in Art. 54 Richtlinie 2001/83/EG genannten u. a. Informationen Zeichen oder Piktogramme zu verwenden.

Für Arzneimittel, die einer Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Europäische Kommission bedürfen (sog. zentral zugelassene Arzneimittel) finden sich nähere Regelungen in der "Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union", die Bestandteil der sog. Notice to Applicants ist. Hier sind im Annex u.a. die von den einzelnen Ländern der EU geforderten Symbole/Piktogramme aufgeführt.

Die Verwendung von Piktogrammen wird seitens MiniMEHR kritisch gesehen. Das BfArM hat in diesem Bereich in der Vergangenheit bereits einige Erfahrungen gesammelt, auch wenn die Fälle inhaltlich anders gelagert waren (Hinweise zur Dopingrelevanz und zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit von Arzneimitteln). Die in diesen Fällen angeführten Argumente können als generell gültig betrachtet und ohne Abstriche auch auf den Fall eines Entsorgungshinweises als Piktogramm übertragen werden. Folgend auszugsweise die damalige Begründung seitens des BfArM:

"... Das BfArM steht einer Aufnahme von Piktogrammen aus folgenden Gründen kritisch gegenüber:

Piktogramme sollten eindeutig und ohne weitere Erklärung verständlich sein.

Aus Erfahrung entsprechender Anfragen von Zulassungsinhabern waren die bisher vorgeschlagenen Piktogramme nach hiesiger Einschätzung weder aus sich heraus verständlich noch eindeutig.

Um eine Verwirrung des Patienten zu vermeiden, sollten für den gleichen Sachverhalt sowohl national als auch europäisch grundsätzlich einheitliche Piktogramme verwendet werden. Allerdings zeigen die Erfahrungen mit einem ursprünglich für Kinderarzneimittel vorgesehenen Piktogramm, dass es sehr schwierig (bzw. im genannten Fall unmöglich) ist, sich auf ein einheitliches Piktogramm zu einigen. Auch die zur Zeit für Warnungen bezüglich der Verkehrstüchtigkeit verwendeten Piktogramme sind in den einzelnen Ländern der EU unterschiedlich.

Piktogramme auf der äußeren Umhüllung erhöhen die Gefahr, dass der Patient auf das Lesen der Packungsbeilage verzichtet. Anstelle des beabsichtigten Informationsgewinns könnte dies zu einem Informationsdefizit führen.

Weiterhin sollte der Aspekt der Lesbarkeit nicht außer Acht gelassen werden. Schon jetzt ist es oft schwierig, auf dem zur Verfügung stehenden Raum die gesetzlich vorgeschriebenen Angaben lesbar unterzubringen. Die Forderung zusätzlicher Abbildungen würde dieses Problem verstärken und unter Umständen zur Verwendung einer kleineren Schriftgröße veranlassen, die für viele Patienten schlechter lesbar ist. Damit steht auch hier einem fraglichen Informationsgewinn der mögliche Informationsverlust gegenüber.

MinimEHR bewertet den Vorschlag der Aufbringung eines Entsorgungshinweises, vor allem in Form eines Piktogramms auf der äußeren Umhüllung des Arzneimittels, kritisch. Einschlägige Erfahrungen des BfArM mit Piktogrammen auf Arzneimittelverpackungen lassen sich auch auf diesen Fall übertragen. Zusätzlich bestünde die Gefahr, dass die Lesbarkeit der auf der äußeren Umhüllung gesetzlich zwingend notwendigen Angaben verringert wird.

4 Bereich Siedlungswasserwirtschaft (SW)

4.1 Umweltqualitätsnorm zum Schutz von Wasserressourcen vor dem Eintrag von Humanarzneimittelwirkstoffen (Empfehlung SW-0 im Bericht von 2010)

Die EU-Wasserrahmenrichtlinie (WRRL¹) sieht vor, dass ökotoxikologisch relevante Stoffe unter dem ökologischen Zustand national geregelt werden, wenn sie in Gewässern in relevanten Mengen vorkommen. In Deutschland erfolgt dies in der Oberflächengewässerverordnung (OGewV, 2011²) des Bundes. Als Relevanzschwelle wurde in Deutschland „Überschreiten der halben Umweltqualitätsnorm“ vereinbart. Stoffe die zusätzlich für das Schutzgut „menschliche Gesundheit“ und EU-weit (Kriterium: in mehr als 4 Ländern) relevant sind, werden von der EU im chemischen Zustand geregelt (Richtlinie prioritäre Stoffe [2008/105/EG](#)³ i.d.F. 2013/39/EU⁴). Das Ableitungsverfahren für die nationale Umweltqualitätsnorm ist in Anhang V, 1.2.6, WRRL geregelt. Es basiert auf der EU-Stoffbewertung und wurde in der CIS-Leitlinie Nr. 27⁵ umfassend erläutert sowie auf das Schutzgut menschliche Gesundheit erweitert, so dass es für die Ableitung EU-weiter Normen nutzbar wurde.

Dieses Vorgehen wurde für Arzneimittel zu Gunsten einer EU-Arzneimittel-Strategie außer Kraft gesetzt (Fassung 2013 der Richtlinie prioritäre Stoffe). Mehrere Arzneimittelwirkstoffe (Diclofenac, 17 alpha-ethinylestradiol, 17-beta-estradiol (E2)/ estron (E1) sowie die Macrolide Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin) setzte die Richtlinie allerdings auf die EU-Watch-List⁶, in der EU-weit repräsentative Daten für das Vorkommen von vermutlich relevanten Stoffen erarbeitet werden sollen. Das BMUB vertritt für die anstehende Novelle der OGewV ebenfalls die Ansicht, dass keine Arzneimittelüberwachungsliste nötig ist. Das heißt, für Arzneimittel werden derzeit in der Gewässerschutzgesetzgebung keine Normen festgesetzt. In Anlehnung an das EU-weite Vorgehen ist eine „nationale Beobachtungsliste“ in Diskussion, die u. a. flussgebietspezifische Arzneimittelwirkstoffe umfasst. Auch ein Vorsorgewert für Trinkwasser ist in der Gesetzgebung zum Gewässerschutz derzeit nicht vorgesehen.

MinimEHR begrüßt die Einführung von Umweltqualitätsnormen für gewässerrelevante Arzneimittel in das europäische und nationale Wasserrecht als Maßnahme zum Schutz des Trinkwassers. Es wird angeregt, einen Vorsorgewert für Arzneimittel im Trinkwasser zu diskutieren.

¹ http://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:5c835afb-2ec6-4577-bdf8-756d3d694eeb.0003.02/DOC_1&format=PDF

² <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ogewv/gesamt.pdf>

³ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:348:0084:0097:de:PDF>

⁴ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:DE:PDF>

⁵ http://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/facts_figures/guidance_docs_en.htm

⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0495&from=EN>

4.2 Screening auf Vorkommen, experimentelle Forschung zum Verhalten in der Umwelt sowie Prognosen zum Auftreten in Rohwässern (Empfehlung SW 1-2 im Bericht von 2010)

Vorkommen in der Umwelt

Rückstände von Arzneimitteln (AZM) werden in Deutschland fast flächendeckend in Oberflächengewässern gefunden. Einige Wirkstoffe und/oder deren Metabolite und Transformationsprodukte werden auch im Grundwasser sowie in manchen Roh- und Trinkwässern gemessen (Bergmann et al. 2011, Abbildung 2). In den letzten Jahren wurden in Deutschland zunehmend Monitoringdaten im Rahmen der Überwachung der Bundesländer, in Forschungsprojekten, gezielten Messkampagnen oder Screeningprogrammen der Bundesländer erhoben. Ein großer Teil dieser Daten wird auch publiziert und ist demzufolge öffentlich zugänglich. In [Wasserwirtschaft in Deutschland, Teil II](#) (S. 53⁷) wird zum Beispiel die Relevanz von fünf AZM in Flüssen auf der Basis von Messungen der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) an den Überblicksüberwachungsmessstellen eingeschätzt. Einige Bundesländer wie Nordrhein-Westfalen, Bayern, Baden-Württemberg oder Rheinland-Pfalz veröffentlichen Monitoringdaten zu Spurenstoffen und speziell zu Arzneimitteln in der Umwelt regelmäßig in speziellen Berichten. Europaweite Monitoringdaten werden z.B. über das NORMAN-Netzwerk gesammelt (<http://www.norman-network.net/>).

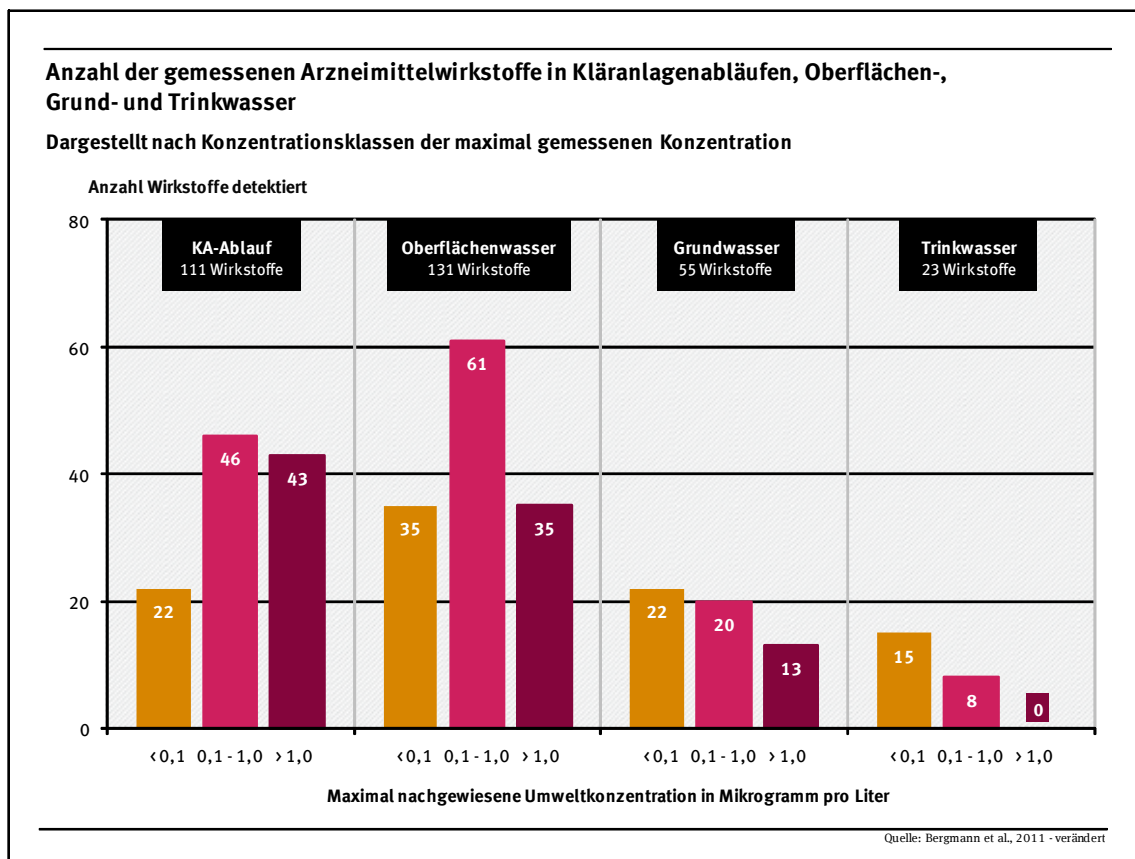


Abbildung 2: Anzahl der gemessenen Arzneimittelwirkstoffe in Deutschland (Bergmann et al. 2011, verändert)

⁷ https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/wawi_teil_02_2014.pdf

Einen guten Überblick über die veröffentlichten Daten zum Monitoring von Arzneimitteln in der Umwelt in Deutschland bietet beispielsweise die Literaturstudie von Bergmann et al. (2011), die im Auftrag des UBA vom IWW Mülheim an der Ruhr durchgeführt wurde (<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/zusammenstellung-von-monitoringdaten-zu>). Diese Bestandsaufnahme wurde im Rahmen eines UBA-Forschungsprojektes aktualisiert und auf das weltweite Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt erweitert (<https://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>). Eine Datenbank mit globalen Monitoringdaten für Arzneimittel will das UBA auf seiner Website 2016 für die Öffentlichkeit zur Verfügung stellen.

Tabelle 3: Arzneimittelwirkstoffe, die in Konzentrationen > 0,1 µg/L im Zeitraum 2009-2011 in deutschen Oberflächengewässern gefunden wurden [Daten: Bund/Länder Arbeitsgemeinschaft Wasser LAWA, Zusammenstellung: UBA, 2013]

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe	Max. mittlere Konz. ¹ [µg/L] 2009-2011	Konzentrationsbereich [µg/L]	Verkauf in Deutschland 2012 ⁽²⁾ [t/Jahr]
Iomeprol	Jodiertes Kontrastmittel	13,7	< 0,01 - 20	254,7
Iopamidol	Jodiertes Kontrastmittel	7,58	< 0,005 - 10	27,8
Amidotrizoesäure	Jodiertes Kontrastmittel	3,98	< 0,01 - 7,1	*
Iopromid	Jodiertes Kontrastmittel	3,10	< 0,005 - 5,3	55,8
Gabapentin	Antiepileptikum	1,97	< 0,100 - 3,1	83,6
Metoprolol	Beta-Blocker	1,59	< 0,005 - 2,9	157,0
Diclofenac	Analgetikum	1,47	< 0,005 - 9,3	84,4
Carbamazepin	Antiepileptikum	0,726	< 0,001 - 1,6	52,3
Sotalol	Beta-Blocker	0,718	< 0,005 - 1,3	4,8
Beta-Sitosterol	Lipidsenker	0,568	< 0,03 - 4,8	< 0,1
Bezafibrat	Lipidsenker	0,493	< 0,001 - 0,66	12,2
Atenolol	Beta-Blocker	0,475	< 0,005 - 0,71	5,7
Ibuprofen	Analgetikum	0,448	< 0,003 - 1,2	975,5
Sulfamethoxazol	Antibiotikum	0,423	0,007 - 1,2	26,1
Metformin	Antidiabetikum	0,340	Single value	1.602,9
Clarithromycin	Antibiotikum	0,313	0,003 - 0,43	13,3
Roxythromycin	Antibiotikum	0,296	0,002 - 0,52	4,3
Iohexol	Jodiertes Kontrastmittel	0,279	0,017 - 0,82	19,9
Oxazepam	Psychopharmakon	0,268	< 0,025 - 0,53	1,2
Bisoprolol	Beta-Blocker	0,250	< 0,003 - 0,36	9,0
Naproxen	Analgetikum	0,235	< 0,01 - 0,32	16,5
Sulfadimidin/ Sulfamethazin	Antibiotikum	0,213	0,003 - 0,74	*
Erythromycin	Antibiotikum	0,213	< 0,005 - 0,24	7,8
Trimethoprim	Antibiotikum	0,210	< 0,005 - 0,3	5,7
Fenofibrinsäure	Metabolit von Fenofibrat (Lipidsenker)	0,146	< 0,025 - 0,29	8,3 (Fenofibrate)
Codein	Analgetikum	0,144	< 0,002 - 0,35	3,6
Ioxitalaminsäure	Jodiertes Kontrastmittel	0,136	< 0,01 - 0,25	6,6

*Keine Verkaufszahlen verfügbar, ⁽¹⁾ Messwerte: Bund/Länder Arbeitsgemeinschaft Wasser LAWA, zusammengestellt vom Umweltbundesamt, ⁽²⁾ Verkaufsdaten: IMS Health AG. 2012. MIDAS Database. Frankfurt/Main, Germany

In Deutschland wurden bislang mehr als 150 verschiedene Arzneimittel-Wirkstoffe in der Umwelt, vor allem in Oberflächengewässern, nachgewiesen. Hier werden für viele Wirkstoffe regelmäßig Konzentrationen im Bereich von 0,1 bis 1 Mikrogramm pro Liter, in seltenen Fällen aber auch von mehreren Mikrogramm pro Liter gemessen (**Tabelle 3**). Obwohl in Deutschland viele Daten erhoben werden, gibt

es noch kein kontinuierliches, bundesweit abgestimmtes Monitoring. Die Europäische Kommission hat im Rahmen der Überarbeitung der Richtlinie über prioritäre Stoffe in Oberflächengewässern eine Beobachtungsliste für besonders gewässerrelevante Chemikalien beschlossen, die zukünftig europaweit verstärkt überwacht werden sollen. In dieser Liste sind auch sechs Arzneimittelwirkstoffe enthalten. Eine solche Beobachtungsliste ist auch für Deutschland in der Diskussion.

Priorisierung/Prognosen zum Auftreten in der Umwelt und in Rohwässern

Das UBA identifiziert bereits frühzeitig im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Umweltrisikobewertung bei der Zulassung von Tier- und Humanarzneimitteln potenziell umwelttoxische Arzneimittelwirkstoffe. Dabei prüft das UBA anhand der von den Antragstellern eingereichten Unterlagen die Eigenschaften der Wirkstoffe, deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt sowie deren Ökotoxizität. Ein Abgleich mit Daten zum Verbrauch bzw. Verkauf der einzelnen Wirkstoffe, die dem UBA für den Zeitraum 2002 bis 2013 vorliegen, erlaubt auch eine Einschätzung der mengenmäßigen Relevanz für die Umwelt. Dies ermöglicht eine Priorisierung der Wirkstoffe aufgrund ihrer Nachweisbarkeit im Oberflächenwasser, Rohwasser und Trinkwasser und der damit verbundenen Relevanz für die menschliche Gesundheit. Das Vorsorgeprinzip bedingt, dass zur Vermeidung einer tatsächlichen ebenso wie nur möglicherweise bestehenden gesundheitlichen Besorgnis die Konzentrationen von Mikroverunreinigungen so niedrig wie möglich gehalten werden sollen. Dies steht im Einklang mit dem Minimierungsgebot der Trinkwasserverordnung (§6 Abs.3), das auch die Minimierung von Stoffen, die zwar ungiftig aber im Trinkwasser nutzlos sind, fordert.

UBA (Fachbereich II „Gesundheitlicher Umweltschutz und Schutz der Ökosysteme“ in Zusammenarbeit mit Fachbereich IV „Chemikaliensicherheit“) liefert relevante Informationen aus der Arzneimittelbewertung an die Länderarbeitsgemeinschaft Wasser und die Europäische Kommission. Diese Informationen werden verwendet:

- bei der Stoffauswahl für Monitoringprogramme der Länder
- bei der Ableitung von Umweltqualitätsnormen auf nationaler und EU-Ebene (UQN)

Problematisch dabei ist, dass die Umweltdaten aus den Arzneimitteldossiers vertraulich sind und somit nicht für die Information der Öffentlichkeit und die Ableitung von UQN verwendet werden können. Weiterhin ist auch die Umweltrisikobewertung für die sogenannten „Altstoffe“ nicht gewährleistet. Dies sind Wirkstoffe, die vor der Einführung der Umweltrisikobewertung (2006) bereits auf dem Markt waren. Für diese liegen meist nur lückenhafte Umweltdaten vor, so dass ihre Umweltrelevanz oft nicht eingeschätzt werden kann. Abhilfe könnte hier die Einführung eines Monographie-Systems für Arzneimittelwirkstoffe schaffen, d.h. eine Abkehr von der bisherigen Präparate-basierten hin zu einer Wirkstoff-basierten Umweltrisikobewertung (siehe Kapitel 3.6 und Kapitel 6).

Arzneimittel mit hoher Trinkwasserrelevanz

Am häufigsten werden derzeit Röntgenkontrastmittel und deren Transformationsprodukte im Trinkwasser nachgewiesen. Daneben werden auch Vertreter anderer Wirkstoffgruppen wie Antiepileptika,

Schmerzmittel, Antibiotika sowie Blutdrucksenker und deren Metabolite und Transformationsprodukte gefunden. Tabelle 4 listet Beispiele für Humanarzneimittelwirkstoffe mit hoher Trinkwasserrelevanz für Deutschland auf. Als Trinkwasser-relevant werden diese Stoffe eingestuft, weil sie bereits mehrfach und/oder in Konzentrationen $> 0,1 \mu\text{g/L}$ in Trinkwässern in Deutschland gefunden wurden und weil ihr Auftreten aufgrund ihres hohen Verbrauchs ($>1\text{t/Jahr}$) und ihrer Stoffeigenschaften (mobil, schwer biologisch abbaubar) auch in Zukunft zumindest lokal im Trinkwasser wahrscheinlich ist. Diese Zusammenstellung basiert auf einer Literaturrecherche zum globalen Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt, die im Rahmen eines UBA-Forschungsprojektes (FKZ 3712 65 408) im Zeitraum 2012-2014 durchgeführt wurde. Diese Recherche ergab Literaturnachweise für mehr als 30 verschiedene Arzneimittelwirkstoffe und Transformationsprodukte im Trinkwasser in Deutschland. Es wurde in 2015 außerdem eine Expertenbefragung bei drei Wasserversorgern durchgeführt und auf dieser Basis wurden aktuell relevante Substanzen identifiziert. Die toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften der Wirkstoffe spielten bei dieser Aufstellung keine Rolle.

Tabelle 4: Arzneimittelwirkstoffe mit hoher Trinkwasserrelevanz in Deutschland: Verbrauchszahlen und gemessene Maximalkonzentrationen (MECmax)

Arzneimittelwirkstoff	Wirkstoffgruppe	Verbrauch 2013 [t]*	Verbrauchstendenz 2002-2013 [%]*	MECmax [$\mu\text{g/L}$]	Ort der Messung	Referenz
Amidotrizoesäure	Kontrastmittel	52,0	Keine Angabe	0,470	NRW	LANUV, 2010
Carbamazepin	Antiepileptika	48,9	-43	0,086	Bayern	Nödler et al. 2013
Gabapentin	Antiepileptika	87,38	+321	Kein Wert publiziert	Berlin	Pers. Information: Schmidt (ARW); Sacher (TZW), 2015
Gadolinium	Kontrastmittel	8,5	+155	>0,012	Berlin+12 weitere Städte	Ökotest 9/2014
Iomeprol**+ Iomeprol TP***	Kontrastmittel	242,6	+144	0,092 1,660	Deutschland	Seitz, 2006 Kormos, 2011
Phenazon	Analgetika	1,67	-92	0,400	Deutschland	Reddersen et al. 2002
Sulfamethoxazol	Antibiotika	25,2	-44	0,023	Bayern	LfU Bayern 2010
Valsartansäure (TP von Valsartan)	Blutdrucksenker	103,3 (Valsartan)	+558 (Valsartan)	0,072	Berlin	Nödler et al. 2013

* Quelle: IMS Health, 2013

** Relevantester Vertreter der jodierten Röntgenkontrastmittel, stellvertretend für die ganze Gruppe

*** TP=Transformationsprodukt

Die Aufstellung in Tabelle 4 zeigt Stoffe, die zurzeit häufig im Trinkwasser in Konzentrationen $> 0,1 \mu\text{g/l}$ gemessen werden. Sie können sich somit als Indikatoren für eine Belastung des Trinkwassers mit Arzneimittelwirkstoffen eignen (siehe Kapitel 3.3: Indikatorsubstanzen).

Elimination von Humanarzneimittelwirkstoffen bei der Anwendung verschiedener Abwasserbehandlungstechniken

Bei der Abwasserbehandlung werden Mikroverunreinigungen (u. a. Humanarzneimittelwirkstoffe, Kosmetika, Reinigungsmittel oder Lebensmittelzusatzstoffe bis hin zu Industrie- und Agrarchemikalien) aus dem Wasser unterschiedlich eliminiert. Durch Einführung einer vierten Reinigungsstufe bei der

Abwasserbehandlung kann die Elimination von Mikroverunreinigungen erhöht werden. In Tabelle 5 sind Untersuchungsergebnisse der Elimination von Humanarzneimittelwirkstoffen bei der Anwendung verschiedener Abwasserbehandlungstechniken aufgeführt. Es handelt sich hierbei um Beispiele aus der konventionellen biologischen Abwasserbehandlung (Belebtschlammbecken) und der Membranbioreaktortechnik (MBR). Zusätzlich sind Verfahren der vierten Reinigungsstufe, die bereits in Kläranlagen angewendet werden, hier die Ozonung, Zugabe von Pulveraktivkohle (PAK) und der direkten Zugabe von PAK in Membranbioreaktor, aufgelistet.

Tabelle 5: Elimination von Humanarzneimittelwirkstoffen mit verschiedenen Verfahren bei der Abwasserbehandlung

Arzneimittelwirkstoff	Verfahren der Abwasserbehandlung						
	Konventionell	MBR	Konventionell + Ozonung	Konventionell + Aktivkohle	MBR + PAK	MBR + Ozon	MBR/PAK
Amidotrizoesäure		-	-	o-			
		- (-5±16%)			o (18 ± 9%)	o (16 ± 2%)	
Carbamazepin	-	-	++	-			
	o (< 25 %)						
Gabapentin	(o) + (25-75%)	o (23±8%)		≤ 30 %	o (47±1 %)	+ (74±1 %)	o (43 %)
Gadolinium							
Iomeprol+ Iomeprol TP	-	o (2±28 %)	o/+	+ / ++	++ (90±3 %)	+ (52±3 %)	
				> 80 %			
Phenazon	o	o (156±99 %)			++ (97±1%)	+ (> 71%)	
Sulfamethoxazol	(o) +	-/o (7±57 %)	++		+(62±11%)	++ (99±0%)	
	(o) + (25-75%)						
Valartansäure (TP von Valsartan)							++ (89%)

Quellen:

[Bergmann, 2007]
 [McArdell et al., 2011]
 [Petersohn, 2015]
 [Ribi AG Ingenieure für die Wasserwirtschaft, 2014]
 [Metzger et al., 2012]

generalisierter Eliminationsgrad nach [Bergmann, 2007]

- = < 10 %,
- o = 10 - 50 %,
- + = 50 - 90 %,
- ++ = > 90 %

Eliminierung von Humanarzneimittelwirkstoffen bei der Anwendung verschiedener Verfahren der Trinkwassergewinnung und -aufbereitung

Die Konzentrationen an Mikroverunreinigungen im Trinkwasser sind wesentlich geringer als die im Abwasser. Die Verfahren, die bei der Abwasserbehandlung untersucht werden, um gezielt Mikroverunreinigungen zu eliminieren, finden teilweise auch in der Trinkwasseraufbereitung Anwendung (Ozonung, granulierte Aktivkohlefilter (GAK), Pulveraktivkohle (PAK)). Aufgrund mangelnder Literatur zur Entfernung von Mikroverunreinigungen bei der Trinkwasseraufbereitung wird in

Tabelle 6 Spalte 3-5 auf Daten der Abwasserbehandlung und Oberflächenwasseraufbereitung zurückgegriffen, um Aussagen zu Verfahren der Trinkwasseraufbereitung zu treffen. Die Entfernbarkeit bei der Trinkwasseraufbereitung ist im Allgemeinen etwas höher einzuschätzen als bei den für Abwasser angegebenen Werten. Allerdings handelt es sich hierbei nur um die relative prozentuale Entfernbarkeit. Die absolute Entfernbarkeit (μg Spurenstoff pro mg Aktivkohle) ist im Abwasser um ein Vielfaches höher, da die Beladungskapazität der Aktivkohle dort infolge der höheren Konzentrationen stärker ausgeschöpft wird.

Sowohl für die Ozonung als auch für die Adsorption spielt insbesondere die Konkurrenz durch den gelösten organischen Kohlenstoff (DOC) eine wesentliche Rolle. Bei der Adsorption ist gemäß Zietzschmann (2015) vor allem die Konkurrenz zwischen bestimmten DOC-Fraktionen und Mikroverunreinigungen maßgeblich für ihre Entfernbarkeit. Werden die Hintergrundverbindungen für verschiedene Wässer (Abwasser, Oberflächenwasser, Trinkwasser) durch Verdünnung vergleichend auf dieselbe Konzentration eingestellt und dann die Konzentrationen der Mikroverunreinigungen durch Spiking künstlich angeglichen, so zeigt sich, dass sich die Entfernbarkeit der Mikroverunreinigungen von Abwasser über Oberflächenwasser hin zum Trinkwasser bei gleicher PAK-Dosierung verbessert. Zurückzuführen ist dieser Effekt auf den Anteil der DOC-Fraktion (z. B. kleine organische Säuren, neutrale Organik), der konkurrierend auf die Entfernung von Mikroverunreinigungen wirkt. Dieser Anteil nimmt laut Zietzschmann (2015) vom Abwasser über das Oberflächenwasser hin zum Trinkwasser ab. Dieses Verhalten gilt in ähnlicher Weise auch für GAK-Filter (Zietzschmann 2016).

Mithilfe der Literatur aus der Abwasserbehandlung und Oberflächenwasseraufbereitung können durch diese Korrelation konservative Aussagen hinsichtlich der Trinkwasseraufbereitung getroffen werden (Zietzschmann et al, 2016). Dennoch ist die Entfernbarkeit von Mikroverunreinigungen immer ein Zusammenspiel aus individuellen Charakteristika des Wassers (z. B. DOC), Mikroverunreinigung, Konzentrationsbereichen, Verfahren und ggf. eingesetztem Adsorbens.

Bei der Trinkwassergewinnung und -aufbereitung werden Arzneimittel unterschiedlich gut entfernt (

Tabelle 6). Die Effektivität der Elimination hängt dabei neben den eingesetzten Methoden und den vorherrschenden Bedingungen stark von den Stoffeigenschaften ab und ist daher sehr variabel. Mit Ausnahme von Amidotrizoensäure, die sowohl bei der Uferfiltration als auch mittels Aktivkohle und Ozonung schlecht eliminiert wird, sind die Eliminationsleistungen der verglichenen Methoden zum Teil sehr unterschiedlich. Das bedeutet, dass bei einer Prognose zum Auftreten der jeweiligen Stoffe im Trinkwasser stets dessen „Geschichte“, d. h. dessen Gewinnungs- und Aufbereitungsart mit in Betracht gezogen werden muss. Dies beeinflusst auch die Auswahl von Stoffen als Leitsubstanzen zum Vorkommen von HAM im Trinkwasser.

Tabelle 6: Arzneimittelwirkstoffe mit hoher Trinkwasserrelevanz: Bewertung der unterschiedlichen Rückhaltmöglichkeiten bei der Trinkwassergewinnung – Uferfiltration und Trinkwasseraufbereitung

Arzneimittelwirkstoff	Uferfiltration	Daten aus der Abwasserbehandlung ⁱ		
		Ozon ⁱⁱ bei Solleintrag von 0,7 mg O ₃ /mg DOC	GAK ⁱⁱⁱ für einen 50 % Durchbruch	PAK ^{iv} bei PAK-Dosierung 20 mg/l
Amidotrizoessäure	Sehr schlecht, da persistent und gut verlagerbar (Jekel und Dott 2013)	0-40 % [Miehe, 2015]	< 2.500 BV [Altmann, 2015]	< 10 % [Altmann, 2015]
				30 % bei Rezirkulierung [Meinel, 2015]
Carbamazepin	sehr schlecht (pers. Info Schmidt, ARW) aufgrund der hohen Persistenz und guten Verlagerbarkeit (Kuroda et al. 2012, Wenzel et al. 2015)	≥ 80 % [Miehe, 2015]	> 15.000 BV [Altmann, 2015]	< 70 % [Altmann, 2015]
				90 % bei Rezirkulierung [Meinel, 2015]
Gabapentin	keine Angaben	40 - < 80 % [Miehe, 2015]	< 4.000 BV [Altmann, 2015]	~ 10 % [Altmann, 2015]
				bis zu 50 % bei Rezirkulierung [Meinel, 2015]
Gadolinium	keine, da tracerartiges Verhalten			
lomeprol*+ lomeprol TP	lomeprol: gut, da Eliminationsleistung > 80 % unabhängig der Redoxbedingungen (Schmidt und Brauch, 2008)		3.500 BV (20 % Durchbruch) 25.000 BV (50% Durchbruch) [Altmann, 2015]	40 % [Altmann, 2015]
				70 % bei Rezirkulierung [Meinel, 2015]
Phenazon	Sehr schlecht, da hohe Persistenz und hohe Mobilität (Massmann et al., 2008); Metaboliten sehr schlecht rückhaltbar (pers. Info Schmidt, ARW).			
Sulfamethoxazol	sehr schlecht (pers. Info Schmidt, ARW); mäßig, teilweiser Abbau unter anaeroben Bedingungen (Jekel und Dott, 2013)	40 - < 80 % [Miehe, 2015]	5.000 BV [Altmann, 2015]	40 % [Altmann, 2015]
Valartansäure(TP von Valsartan)	sehr schlecht (Nödler et al., 2013)		4.000 BV (20 % Durchbruch) 15.000 BV (50% Durchbruch) [Altmann, 2015]	30 % [Altmann, 2015]

ⁱ Die Aussagen basieren auf Literatur zur Abwasserbehandlung und Oberflächenwasseraufbereitung. Vergleiche hierzu Tabelle 5, in der explizit auf die Abwasserbehandlung eingegangen wird. Die Aussagen in Bezug die Adsorption und die Abwasserdaten werden als konservativ gewertet. Tendenziell liegt die Entfernbarkeit bei der Trinkwasseraufbereitung höher, weil konkurrierende Fraktionen des DOCs dort weniger vertreten sind.

ⁱⁱ Die Ozonung wurde an einer Pilotanlage untersucht, bei der der Ablauf eines Klärwerks mithilfe der Ozonung weiter aufbereitet wurde. Die Eliminierung hängt auch hier sehr stark vom Gehalt am gelösten organischen Kohlenstoff (DOC) ab.

ⁱⁱⁱ Für den granulierten Aktivkohlefilter (GAK) wird die Entfernbarkeit in Bettvolumen (BV) angegeben, die den Filter durchfließen bis eine Konzentration an Mikroverunreinigung von 50 % des Rohwassers im Reinwasser erreicht ist. Altmann [2015] betrieb hierzu eine halbtechnische Anlage, die in eine bestehende Kläranlage integriert wurde. Die Konzentrationen der Mikroverunreinigungen wurden dabei künstlich erhöht. Für ein Filtrationsverfahren ist die Angabe von Bettvolumen, bis zu einem definierten Durchbruch (hier 50 %) charakteristisch. Filtergeschwindigkeit entsprachen 6 m/h bei einem Säulendurchmesser von 15 cm.

^{iv} Die Angaben zur Entfernung beziehen sich auf eine Zugabe an Pulveraktivkohle (PAK) von 20 mg/l und damit einer in der Praxis gängigen Zugabemenge. Meinel [2015] betrieb hierzu eine Pilotanlage an der Oberflächenwasseraufbereitungsanlage (OWA) in Tegel (Berlin). Dabei untersuchte er unter anderem die Rezirkulierung des Kohleschlammes, um die Beladungskapazität der Kohle

weiter auszuschöpfen. Die PAK wird hierbei nach Beladung abgetrennt und weiter vorne im Prozess wieder zudosiert und somit im Kreislauf geführt. Die Konsequenz ist eine verbesserte Eliminierung.

Für eine aussagekräftige Prognose des Auftretens von Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser sind neben den Verschreibungs- und Verbrauchsdaten vor allem folgende weitere Informationen relevant: Daten aus der Zulassung zu Stoffeigenschaften, Verbleib und Verhalten der Wirkstoffe in der Umwelt, Screeningdaten der Bundesländer zum Auftreten in Oberflächengewässern und Grundwasser sowie Informationen und Forschungsergebnisse zum Verhalten der Wirkstoffe bei verschiedenen Verfahren der Abwasserbehandlung und Trinkwasseraufbereitung.

MinimEHR empfiehlt zu prüfen, ob und wie Monitoringdaten, Daten zu Stoffeigenschaften der AZMW sowie Informationen zu deren Verhalten bei der Abwasserbehandlung und Trinkwasseraufbereitung zusammengeführt und für die verschiedenen Interessengruppen (Wasserver- und Entsorger, Behörden, Forschungseinrichtungen) verfügbar gemacht werden können. Das Ziel ist die Identifikation von Handlungsoptionen, z.B. für die 4. Reinigungsstufe.

4.3 Vorschlag für Leitsubstanzen für das Vorkommen von Arzneimitteln im Uferfiltrat und Grundwasser (Empfehlung SW-3-5 im Bericht von 2010)

Vorschlag für Leitsubstanzen für das Vorkommen von Arzneimitteln im Uferfiltrat und Grundwasser

Im Folgenden werden Arzneimittel vorgeschlagen, die als Leitsubstanzen für das Vorkommen im Uferfiltrat oder Grundwasser dienen können. Unter Leitsubstanzen versteht man nach Jekel und Dott (2013) Stoffe, die für eine Gruppe an Stoffen mit vergleichbaren Eigenschaften z. B. hinsichtlich Herkunft, Verwendungsprofil und Umweltverhalten repräsentativ sind. Wichtige Kriterien dafür sind u. a. i) hohe chemische und biologische Persistenz, ii) dauerhaftes Auftreten in Konzentrationen deutlich oberhalb der Bestimmungsgrenze sowie iii) eine mit vertretbarem Aufwand empfindliche analytische Quantifizierbarkeit. Für die Substanzauswahl wurden folgende Gruppen festgelegt:

- i) Hohe Eintragsmenge, gute Abbaubarkeit
- ii) Hohe Eintragsmenge, schlechte Abbaubarkeit
- iii) Geringe Eintragsmenge, schlechte Abbaubarkeit

Für die Eintragsmengen wurden die Verbrauchsmengen (Krankenhäuser und Apotheken) aus dem Jahr 2013 (IMS Health, 2013) zugrunde gelegt. Grundlage der Stoffauswahl bildet eine auf einer Literaturrecherche basierende Liste zu Arzneimittelfunden im Trinkwasser. Um eine umfassende Bewertung des Verbleibs der Stoffe bei der Uferfiltration zu ermöglichen, muss zu den Verbrauchsmengen das Eliminationsverhalten (z. B. Abbau, Sorption) in den relevanten Umweltmedien mit in Betracht gezogen werden. Ergebnisse aus dem vom BMBF-geförderten Verbundvorhaben „Risikomanagement von neuen Schadstoffen und Krankheitserregern im Wasserkreislauf“ (RiSKWa) fließen mit in die Auswertung ein.

Die sieben meist verbrauchten Arzneimittelwirkstoffe mit Nachweisen im Trinkwasser waren danach (in der Reihenfolge abnehmender Verbrauchsmengen):

- Ibuprofen 1081 t
- Iomeprol 243 t
- Diclofenac 83 t
- Iopromid 78 t
- Amidotrizesäure 52 t
- Carbamazepin 49 t
- Iopamidol 28 t

Die sieben Arzneimittelwirkstoffe mit Nachweisen im Trinkwasser mit dem geringsten Verbrauch waren:

- Clofibrinsäure (ME von Clofibrat) 0 t
- Benperidol 0,039 t
- 17- α -Ethinylestradiol 0,045 t
- Iotalaminsäure 0,095 t
- Haloperidol 0,161 t
- Propyphenazon 0,345 t
- Cyclophosphamid 0,346 t

Verbrauchszahlen: IMS Health, 2013 (vertraulich).

Arzneimittel mit hoher Eintragsmenge – gute Abbaubarkeit

Ibuprofen wird sowohl bei der Uferfiltration unter aeroben Bedingungen (Mersmann et al. 2002, Jekel und Dott 2013, Preuß et al. 2002) als auch bei der Bodenpassage (Opiel et al. 2004) als gut mikrobiell abbaubar beschrieben. Ibuprofen gilt als guter Vertreter für abbaubare Arzneimittel mit einem hohen Eintrag, da das Verhalten bei der Uferfiltration bereits vielfach untersucht wurde. Außerdem zeichnet es sich durch den höchsten Verbrauch in der Liste der Arzneimittelfunde im Trinkwasser aus.

Als weiterer Vertreter in dieser Gruppe eignet sich **Diclofenac**. Die Substanz ist bei der Uferfiltration unter aeroben Bedingungen gut abbaubar (Jekel und Dott 2013, Preuß et al. 2001) und sorbiert gut an sandigen Sedimenten (Mersmann 2003). Auch bei der Bodenpassage konnte keine Verlagerung ins Grundwasser beobachtet werden (Ternes et al., 2007).

Das Röntgenkontrastmittel **Iopromid** wird nach Kormos et al. (2011) bei einer aeroben Uferfiltration am Rhein in Transformationsprodukte umgewandelt (Konzentrationsabnahme des Ausgangsstoffes > 80 %). Auch bei der Bodenpassage wird der polare Stoff schnell verlagert und zum Teil in mindestens drei verschiedene Transformationsprodukte umgewandelt (Opiel et al. 2004).

Arzneimittel mit hoher Eintragsmenge – schlechte Abbaubarkeit

Das Verhalten von **Carbamazepin** bei der Uferfiltration wurde in zahlreichen Studien untersucht. Das Antiepileptikum wird als biologisch sehr schlecht abbaubar beschrieben (Kuroda et al. 2012, Wenzel et al. 2015, Benotti et al. 2012, Gasser et al. 2010, Mersmann et al. 2002, Preuß et al. 2001). Lediglich unter anaeroben Bedingungen kommt es zu einem nennenswerten Abbau von Carbamazepin (Schmidt

und Brauch 2008). Aufgrund der hohen Persistenz und der guten Verlagerbarkeit wird Carbamazepin häufig als Tracer für Kontaminationen des Grundwassers durch kommunale Abwässer vorgeschlagen bzw. bereits verwendet (Heberer et al. 2004, Kuroda et al. 2011, Gasser et al. 2010). Der Verbleib bei der Uferfiltration ist im Vergleich zu anderen Arzneimitteln gut beschrieben. Carbamazepin eignet sich dadurch als Leitsubstanz für Arzneimittel mit einem hohen Verbrauch und einer schlechten Abbaubarkeit.

Das Röntgenkontrastmittel **Iopamidol** ist bei der Untergrundpassage bzw. Bodenpassage verlagerbar (Ternes et al. 2007, Zemmann et al. 2014, Lapworth 2012). Die Massenbilanz von Iopamidol und seinen Transformationsprodukten liegt nach einer aeroben Uferfiltration (Batchsimulation) bei ca. 20 % (Kormos et al. 2011). Die Abbaubarkeit von Iopamidol ist stark von den Redoxbedingungen abhängig und steigt von einer relativ schlechten Abbaubarkeit (< 50 %) bei aeroben Verhältnissen über suboxische und anoxische bis hin zu einer guten Abbaubarkeit (> 75 %) unter anaeroben Bedingungen (Schmidt und Brauch 2008).

Eine Sonderstellung kommt dem als MRT-Kontrastmittel eingesetzten **Gadolinium** zu. Es handelt sich hier im Vergleich zu sämtlichen anderen hier genannten Arzneimitteln um eine anorganische Substanz aus der Reihe der seltenen Erden, die in komplexierter Form vorliegt. Sie wird deshalb bei der Abwasserbehandlung kaum entfernt und gelangt somit in die Gewässer und von dort weiter in oberflächennahes Grundwasser. Aufgrund seines tracerartigen Verhaltens wird der Stoff auch als Leitsubstanz für persistente, nicht sorbierende Arzneimittel vorgeschlagen (Tepe et al., 2014).

Arzneimittel mit geringer Eintragsmenge – schlechte Abbaubarkeit

Propyphenazon ist bei der Untergrundpassage schlecht abbaubar (Kuroda et al. 2012, Mersmann et al. 2002, Heberer et al. 2003) und zeigt eine geringe bis mittelmäßige Adsorption an Sediment (Mersmann 2003). An einem Berliner Standort wird das Analgetikum als Indikator für altes Uferfiltrat genutzt (Wiese et al. 2011, Reddersen et al. 2002). Der Eintrag in den Grundwasserleiter ist hier auf die ehemalige Abgabe von belastetem Produktionswasser eines chemisch-pharmazeutischen Werks zurückzuführen (Zühlke 2004).

Aufgrund seiner hohen Persistenz, der geringen Sorption und des niedrigen aber bestehenden Eintrags von Propyphenazon eignet sich das Analgetikum als Leitsubstanz.

Als Sonderfall in dieser Gruppe kann **Clofibrinsäure** betrachtet werden, das aufgrund seines starken Verbrauchsrückgangs (Heberer et al. 2004) nicht als Leitsubstanz geeignet ist. **Clofibrinsäure** ist ein Metabolit des Lipidsenkers Clofibrat und wird als sehr mobil im Boden und bei der Uferfiltration beschrieben (Oppel et al. 2004, Mersmann et al. 2002, Heberer et al. 2004). Die Tatsache, dass der Einsatz von Clofibrinsäure bereits seit 2003 verboten ist, es aber dennoch im Trinkwasser nachgewiesen wird (IMS Health, 2013), deutet auf die hohe Persistenz des Arzneimittels in der Umwelt hin. Daher ist es empfehlenswert, das Vorkommen dieses Stoffes im Trinkwasser weiterhin zu screenen. Dies zeigt auch, dass die Eignung der ausgewählten Leitsubstanzen durch Änderungen in der Arzneimittelzulassung und -anwendung beeinflusst wird und somit in gewissen zeitlichen Abständen überprüft und angepasst werden muss.

Als Leitsubstanzen für das Vorkommen von Arzneimitteln im Uferfiltrat und Grundwasser schlägt MinmEHR folgende Stoffe vor:

- Durch die Auswahl geeigneter Leitsubstanzen sollen Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arzneimittelrückständen im allgemeinen ermöglicht werden.
- Zur Schaffung eines ersten Überblicks bzw. für Screeningzwecke Gadolinium (Gd) - nicht zuletzt wegen seiner kosteneffizienten Analytik.
- Bei einem Positivbefund an anthropogenem Gd, Carbamazepin und/oder Propyphenazon als weitere Leitsubstanzen für das Auftreten weiterer Arzneimittel.
- Auch wenn bei einem Negativbefund keine verbindliche Aussage getroffen werden kann, dass das Wasser nicht belastet ist, soll durch die Auswahl geeigneter Leitsubstanzen erzielt werden, dass bei einem Negativbefund die Belastung des Wassers wenig wahrscheinlich ist.

4.4 Entwicklung einer Strategie zur Klärung, welche technischen Maßnahmen zur Minderung/Entfernung von Humanarzneimittelwirkstoffen am ehesten vertretbar wären (Empfehlung SW-6 im Bericht von 2010).

- **Reduzierung des Eintrages von Humanarzneimittelwirkstoffen in die Oberflächenwasser aus der kommunalen Kläranlage**

Der Anteil an Humanarzneimittelwirkstoffen, der von den Krankenhäusern in das kommunale Abwasser eingeleitet wird, liegt bei annähernd 20 % [Adamczak et al., 2012; Seidel et al., 2013]. Der Anteil an Röntgenkontrastmitteln, einigen Antibiotika und Zytostatika ist höher. Die restlichen 80 % fallen über Anwendungen außerhalb des Krankenhauses an.

Wie aus vergleichenden Untersuchungen zur zentralen und dezentralen Aufbereitung von Krankenhausabwässern zur Eliminierung von Mikroverunreinigungen wie Humanarzneimittelwirkstoffen zeigen, ist die zentrale Behandlung auf kommunalen Kläranlagen sinnvoll, wenn diese mit einer 4. Reinigungsstufe ausgestattet sind.

In Deutschland könnten bei der Einführung der 4. Reinigungsstufe auf kommunalen Kläranlagen der Größenklasse 5 Mikroverunreinigungen (u. a. Humanarzneimittelwirkstoffe) aus ca. 50 % des anfallenden Abwassers reduziert werden.

In den Anforderungen an die Ableitung von verschmutztem Abwasser der Gewässerschutzverordnung (GSchV) der Schweiz vom 28. Oktober 1998 (Stand am 2. Februar 2016) werden die Anforderungen an die Elimination von organischen Stoffen, die bereits in tiefen Konzentrationen Gewässer verunreinigen können, gestellt. Die Elimination (bezogen auf Rohabwasser und gemessen anhand von ausgewählten Substanzen) muss 80 % betragen. Die ausgewählten Substanzen werden nicht in die Verordnung aufgenommen, um schnelle Anpassungen bei zu erwartenden Änderungen vornehmen zu können. Die Substanzen wurden durch ein umfangreiches Screening ermittelt.

MinimEHR unterstützt die Forderung der Einführung der 4. Reinigungsstufe in zentralen kommunalen Kläranlagen der Größenklasse 5 und in ökologisch empfindlichen Gebieten. Dies ist in aller Regel eine wirtschaftlich und ökologisch sinnvolle Lösung. Für Krankenhäuser in ländlichen Gebieten müssen situationsbezogene Lösungen gesucht werden.

- **Reduzierung des Röntgenkontrastmitteleintrages in das Oberflächengewässer**

In mehreren Studien wurden verschiedene Systeme zum Sammeln des Urins von Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit Röntgenkontrastmittel untersucht und wirtschaftliche Betrachtungen vorgenommen (u. a. der Zeitbedarf für die Überzeugung des Patienten). Hierbei handelt es sich u. a. um folgende Systeme:

- i. getrennte Sammlung des Urins über spezielle Sanitärtechnik (Installation von Separationstoiletten) in Krankenhäusern (und ggf. Röntgenpraxen)
- ii. Sammlung am Bett im Krankenhaus (spezielle Sammelbehälter) und in Röntgenpraxen und im häuslichen Bereich nach der medizinischen Anwendung (Urinbeutel)
- iii. Entsorgung nicht verwendeter Röntgenkontrastmittel im Krankenhaus und den Praxen über Spezialsammelsysteme.

Bei den Sammlungstechniken würde sich eine Wiedergewinnung des Jods aus dem Urin durch Verbrennung oder andere Verfahren anbieten. Für dieses System müsste eine spezielle Entsorgungslogistik entwickelt werden.

Eine Verminderung der Gewässerbelastung durch Sammlung der Ausscheidung im Urinbeutel erscheint prinzipiell plausibel. Die Fokussierung auf Kontrastmittel ist ein pragmatischer Ansatz, um einen "proof of concept" zu ermöglichen (kurze Ausscheidungsdauer, gut definierte Abgabewege der Arzneimittel). Um eine (Kosten)-Belastung der Krankenhäuser oder radiologischen Fachpraxen zu minimieren, sollte angestrebt werden, dass die Hersteller der Produkte geeignete Urinbeutel zusammen mit ihrem Produkt bereitstellen.

MinimEHR unterstützt für die getrennte Sammlung und Entsorgung des mit Röntgenkontrastmittel belasteten Urins andere Lösungen an der Quelle. Gegenbenfalls sollte das Jod durch Verbrennung der Urinkonzentrate oder andere Maßnahmen zurückgewonnen werden. Diese Maßnahmen sollten sowohl im Krankenhaus als auch in den Röntgenpraxen durchgeführt werden, da im Krankenhaus nur ca. 50 % der Röntgenkontrastmittel verwendet werden.

5 Bereich gesundheitliche Bewertung

Unabhängig davon, ob und wenn, und mit welchem Erfolg Minimierungen des Arzneimitteleintrages erfolgen, ist eine gesundheitliche Bewertungen von Arzneimittelfunden insbesondere im Trinkwasser erforderlich. Nach dem derzeitigen Wissensstand geht von Arzneimittelkonzentrationen unterhalb von 0,1 µg/l keine gesundheitliche Besorgnis aus, auch wenn das entsprechende Wasser lebenslang konsumiert wird (Ternes & Zwiener, 2015; UBA, 2012). Bei höheren Konzentrationen ist dagegen eine gesundheitliche Bewertung erforderlich. Je nach Vollständigkeit der Datenlage wird dazu entweder das Konzept des Gesundheitlichen Orientierungswertes (GOW-Konzept) angewendet, dies ist vor allem bei

älteren Arzneimitteln der Fall, oder es erfolgt eine vollständige Bewertung bei ausreichenden toxikologischen Informationen. Soweit möglich wird hierbei im Rahmen der Zusammenarbeit von UBA und BfArM auf die Zulassungsunterlagen zurückgegriffen. Ergänzend werden auch Informationen aus der ROTEN LISTE® im Hinblick auf besondere Indikationsstellungen berücksichtigt.

Gentoxisch & relevanter Metabolismus?	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	
Gentoxisch?		JA / keine Daten	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	
Immun- und/oder Neurotoxisch?			JA / keine Daten	NEIN	NEIN	NEIN	
Keimzellschädigung? Subchronische Toxizität?				JA / keine Daten	NEIN	NEIN	
Chronische Toxizität?					JA / keine Daten	NEIN	
Gesundheitlicher Orientierungswert [µg/l]	Besorgnisbereich					3,0 µg/l (GOW ₅)	> 3,0 µg/l
	↓ ≤ 0,01 µg/l (GOW ₀)	↓ 0,1 µg/l (GOW ₁)	↓ 0,3 µg/l (GOW ₃)	↓ 1,0 µg/l (GOW ₄)	Vorsorgebereich		

Abbildung 3: Schematische Darstellung des GOW-Konzeptes.

Das GOW-Konzept findet bei einer für eine vollständige toxikologische Bewertung nicht ausreichenden Datenlage Anwendung. Dabei werden die toxikologisch relevanten Endpunkte Gentoxizität, Neurotoxizität, Keimzellschädigung und (sub)chronische Toxizität berücksichtigt (Abbildung 3). Der Ausgangspunkt der Bewertung ist immer eine maximale Konzentration von 0,1 µg/l, d.h. wenn keine Daten zur betreffenden Substanz vorhanden sind, gilt automatisch der GOW₁ in Höhe von 0,1 µg/l. Der GOW₁ von 0,1 µg/l entspricht auch als Vorsorgewert dem trinkwasserhygienischen Prinzip der Minimierung von Fremdstoffen im Trinkwasser gemäß § 6 Abs. 3 der Trinkwasserverordnung. Erst mit zusätzlichen Daten kann eine Erhöhung des GOW möglich sein. Wichtig ist hierbei, dass eine Erhöhung des GOW nur dann erfolgen kann, wenn alle erforderlichen Daten vorliegen. So kann z. B. der GOW₄ nur dann angewandt werden, wenn entsprechende Daten zu Gentoxizität und Neurotoxizität vorliegen, nicht aber, wenn nur Daten zur Neurotoxizität vorhanden sind.

Gerade für Arzneimittel, die schon länger auf dem Markt sind, liegen jedoch häufig lediglich unvollständige Daten vor. Um eine toxikologische Bewertung vornehmen zu können, sind in diesen Fällen Labortests erforderlich. Im Rahmen des Forschungsverbundes ToxBio, der einen Teil der BMBF Fördermaßnahme RiSKWa (<http://www.bmbf.riskwa.de/>) bildete, wurden deshalb endpunktbezogene Testbatterien entwickelt, die es ermöglichen, mit Hilfe von in Vitro-Verfahren Prüfungen auf Gentoxizität, Neurotoxizität und ergänzend auch auf endokrine Wirkungen durchzuführen. Hierzu wird ein anwenderorientierter Leitfaden zur praktischen Durchführung der einzelnen Tests und deren Bewertung erstellt. Die festgelegten Vorgehensweisen bleiben nicht auf Arzneimittel beschränkt, sondern sollen die

Bewertung aller im (Trink-)Wasser gefundenen Einzelstoffe nach harmonisierten Teststrategien ermöglichen. Auf diese Weise wird hinsichtlich einer gesundheitlichen Besorgnis sichergestellt, dass der Endverbraucher gesundheitlich unbedenkliches Trinkwasser konsumieren kann.

Die gesundheitliche Bewertung erlaubt die anlassbezogene Festlegung von Maßnahmeoptionen, die einerseits dem Prinzip der gesundheitlichen Vorsorge Rechnung tragen und andererseits den technischen Aufwand auf ein akzeptables Maß beschränken.

6 Konsequenzen aus dem BioIntelligence Report

Im Jahre 2010 wurde die EU-Kommission aufgefordert, anhand der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der Europäischen Umweltagentur (EEA) und von den Mitgliedstaaten übermittelten Daten einen Bericht über das Ausmaß der Verunreinigung von Gewässern und Böden mit Arzneimitteln (Human und Veterinär) zu erstellen. In diesem Zusammenhang sollte die Notwendigkeit von Änderungen des Humanarzneimittelrechts der Union oder anderer einschlägiger Rechtsvorschriften der Union bewertet werden (Amtsblatt der Europäischen Union vom 31.12.2010). Der finale Bericht zu Umwelt-risiken von Arzneimittelprodukten (Bio Intelligence Service (BioIS) 2013) wurde von der EU-Kommission (KOM) im Juni 2014 auf der Seite des Generaldirektorates Gesundheit der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt (http://ec.europa.eu/health/human-use/environment-medicines/index_en.htm). Momentan entwickelt die KOM ein strategisches Konzept gegen die Wasserverschmutzung durch pharmazeutische Stoffe und soll bis zum September 2017 Maßnahmen vorschlagen, die gegebenenfalls auf Ebene der Union und/oder der Mitgliedstaaten zu ergreifen sind, um gegen die möglichen Umweltauswirkungen von pharmazeutischen Stoffen vorzugehen (Richtlinie 2013/39/EU). Für die Erarbeitung des entsprechenden strategischen Konzeptes bzw. der Maßnahmen soll nun der veröffentlichte BioIS Bericht als Grundlage genommen werden. Um die im BioIS Bericht zusammengestellten Lösungsansätze und Vorschläge für Maßnahmen erstmals zu diskutieren, führte die Europäische Kommission bereits im September 2014 einen Workshop mit unterschiedlichen Berufsgruppen durch. Aufbauend auf den bisher nicht veröffentlichten Ergebnissen des Workshops wurde im September 2015 die Ausarbeitung des europäischen Konzeptes gegen die Wasserverschmutzung durch pharmazeutische Stoffe in einem nächsten Schritt ausgeschrieben.

Der durch den Auftragnehmer BioIS gemeinsam mit der Kommission ausgearbeitete Bericht fasst Informationen zu allen Stationen des Lebenszyklusses eines Arzneimittels (von der Herstellung bis zur Entsorgung), zu den Eintragungspfaden in die Umwelt, zu Auswirkungen auf die tierische und menschliche Gesundheit sowie zu möglichen Lösungsansätzen und Aktionen in den jeweils diskutierten Bereichen zusammen. Zusätzlich werden im Anhang des Berichtes Informationen zu Verbrauchsmengen von Arzneimitteln in der Aquakultur (Annex 1), Monitoringdaten von Arzneimitteln in Europa (Annex 2) und durchgeführten Fallstudien zu 7 Arzneimittelwirkstoffen (Annex 3) präsentiert. Im Allgemeinen stellt der Bericht daher eine ausführliche und aktuelle Zusammenstellung aller Umweltaspekte als Folge der Arzneimittelproduktion und des Arzneimittelgebrauchs dar. Handlungsmöglichkeiten zur Minimierung des Eintrages von Humanarzneimitteln in die Umwelt werden in Kapitel 7 – „Non Legislative Factors of

Influence“, Kapitel 8 – „Legislative Factors of Influence“ dargestellt, und in Kapitel 9 – „Possible Solutions“ diskutiert und zusammengefasst. Es bleibt jedoch unklar, welche der jeweils benannten Akteure in welchem Zeitfenster die vorgeschlagenen Lösungswege umsetzen sollen.

Um eine übersichtliche Diskussion der durch den BioIS Bericht erarbeiteten Handlungsmöglichkeiten zu gewährleisten, geben die folgenden Tabellen 7 und 8 nur die in dem BioIS Bericht zusammengestellten Handlungsoptionen wieder (Tabelle 7 – Non Legislative Factors, Tabelle 8– Legislative Factors), die für das BfArM und das UBA auch für die nationale Ebene relevante Forderungen darstellen. (Die Gesamttabellen liegen dem BMG im BioIS Bericht (2013) vor). Daher beschränken sich die in den unten stehenden Tabellen dargestellten Maßnahmen auf diejenigen, die im Folgenden im Hinblick auf die Erfolgsaussichten sowie die Möglichkeit bzw. Notwendigkeit einer nationalen Umsetzung zur Minimierung von HAM im Rohwasser der Trinkwasseraufbereitung und damit im Trinkwasser bewertet werden. Es ist jedoch auf jeden Fall zu berücksichtigen, dass eine Umsetzung der Handlungsoptionen, vor allem der in Tabelle 8 gelisteten, oft nur im Zuge einer europäischen Einigung und Harmonisierung unter der Federführung der EU möglich ist. Aufgrund der Möglichkeit, dass eine Umsetzung der in Tabelle 8 aufgeführten Maßnahmen auf europäischer Ebene eine Änderung auf nationaler Ebene zur Folge haben kann, wurden auch diese Maßnahmen aufgeführt und diskutiert. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass weitere Maßnahmen aus dem BioIS Bericht nach deren Umsetzung auf EU-Ebene auch eine Bearbeitung auf nationaler Ebene mit sich bringen.

Tabelle 7: Relevante nicht gesetzgebende Handlungsmöglichkeiten aus dem BioIS Bericht (2013), basierend auf dortiger Tabelle 13 “Summary and prioritisation of non-legislative actions” (S. 189-192) inklusive dortiger Angaben zu Akteuren

Action 1	Fostering research activities for the development of green medicinal products	Pharmaceutical companies Research laboratories
Action 2	Further developing green technologies and application of green processes in manufacturing	Pharmaceutical companies
Action 3	Reconsidering the adequacy of packaging sizes to consumers' needs	Pharmaceutical companies
Action 4	Better valorise the role of pharmacists in the collection of unused medicinal products	Pharmacists Organisations in charge of the collection system
Action 5	Provide streamline information on the importance of collecting unused medicines and the current efficiency	Pharmacists Organisations in charge of the collection system

Action 8	Developing and publishing European guidelines for the successful implementation of collection schemes	National authorities Medicine agencies Organisations in charge of the collection system
Action 9	Assessing the relevance of source separation measures and applying these measures where relevant	Health care infrastructures Local authorities
Action 10	Ensuring appropriate maintenance and design of sewage networks and wastewater treatment plants	Wastewater handling and treatment services Local authorities
Action 11	Developing advanced wastewater treatments as short-term corrective actions	Wastewater handling and treatment services Local authorities
Action 13	Integrating environmental considerations into medical education and advanced training	Policy makers Environmental agencies National authorities
Action 15	Including environmental aspects in the products leaflets and/or labelling	National authorities Pharmaceutical companies Medicine agencies Environmental agencies
Action 16	Organising information campaigns and assessing their effectiveness	National authorities Environmental and water agencies Non-Governmental Organisations
Action 22	Monitoring systematically active substances and/or compartments of concern	Environmental and water agencies Pharmaceutical companies National authorities Research laboratories
Action 26	Developing a systematic reporting of unused medicines collected	Pharmacists Organisations in charge of collection system
Action 27	Developing a systematic reporting on marketing of OTC medicinal products and internet sales	Retailers Pharmacies

Aktionen 1 und 2: "Green Pharmacy"

Die Förderung pharmazeutischer Unternehmer, die bereits bei der HAM-Entwicklung und Produktion auf eine gute Umweltverträglichkeit achten, würde in erster Näherung nicht die Menge an verbrauchten Humanarzneimitteln reduzieren, die ins Abwasser gelangen. Vorstellbar ist die gezielte Entwicklung von Arzneimittelstrukturen, die in Kläranlagen besser zurückgehalten werden können und somit erst gar nicht in die Gewässer gelangen. Ob und wie hier zusätzliche Anreize z. B. durch gezielte finanzielle Förderung in Deutschland für die Forschung und für die pharmazeutische Industrie geschaffen werden können, ist auf politischer Ebene zu entscheiden (siehe auch Kapitel 7).

Aktion 3: Verkleinerung von Packungsgrößen

Die Therapiegerechtigkeit der beantragten Packungsgrößen wird bereits beim Zulassungsantrag geprüft. Nicht-therapiegerechte Packungsgrößen werden versagt. Insofern wird hier bereits seit langem ein regulatorisches Werkzeug zur Begrenzung von Packungsgrößen nach oben genutzt. Eine signifikante Reduzierung des Eintrags von HAM in die Umwelt über Verkleinerung von Packungsgrößen erscheint daher kaum möglich.

Aktion 4: Aufwertung der Rolle der Apotheker

Für eine Stärkung der Rolle der Apotheker in Deutschland im Hinblick auf die Rücknahme von HAM fehlen derzeit die gesetzlichen Grundlagen. Resultierend aus der 5. Novelle der Verpackungsverordnung gibt es in Deutschland kein Rücknahmesystem für HAM in Apotheken. Solange es keine neue politische Entscheidung in Richtung einer zentralen Annahme von HAM in Apotheken gibt, wird die Annahme der nicht verbrauchten HAM in Apotheken von der Eigeninitiative und Bereitwilligkeit zu erhöhtem Arbeitsaufwand und Kostenübernahme der jeweiligen Apotheker/ Apothekerinnen liegen. Eine Unterstützung der Aufklärungsarbeit der Apotheker wäre jedoch auch über die Bereitstellung von Flyern zur umweltbewussten Entsorgung von Arzneimitteln möglich. (siehe auch 3.2)

Aktion 5: Optimierte Information zur Notwendigkeit der Sammlung von ungebrauchten HAM

Auf Grund der fehlenden gesetzlichen Grundlage (siehe Aktion 4) wird eine übersichtliche Information aller Beteiligten (Patienten/Innen, Apotheker/Innen, Ärzte/Innen) über die gegenwärtigen Entsorgungsmöglichkeiten von nicht verwendeten HAM in Deutschland und der Effektivität dieser Wege als sehr wichtig angesehen. (siehe auch 3.2)

Aktion 8: Entwicklung und Veröffentlichung eines Europäischen Leitfadens für die Umsetzung von Rücknahmesystemen für Humanarzneimittel.

Laut Artikel 127b der Richtlinie für die Zulassung von Humanarzneimitteln (2001/83/EG) soll jeder EU-Mitgliedstaat sicherstellen, dass angemessene Rücknahmesysteme für ungenutzte oder verfallene Arzneimittel existieren. Eine Studie der Europäischen Umweltagentur im Jahre 2009 über das Entsorgungsverhalten von Arzneimitteln zeigte jedoch, dass von 28 teilnehmenden Staaten in nur 10 Staaten eine gesetzlich verbindliche Rückgabe über Apotheken etabliert ist. Weiterhin wird dem Verbraucher in 16 Staaten auf freiwilliger Basis ermöglicht, Arzneimittel in der Apotheke zu entsorgen. Die Studie

zeigt auf, dass Rücknahmesysteme bisher national geregelt sind und es große Unterschiede in der Durchführung und Effektivität gibt. (siehe auch 3.2)

Aktion 9: Untersuchung der möglichen Quellen von HAM im Trinkwasser

Die Evaluierung möglicher Quellen von HAM im Trinkwasser sowie deren Relevanz in Bezug auf Menge und Versagen der Filtermöglichkeiten in den Kläranlagen auf nationaler Ebene wird als sehr wichtig angesehen. (siehe auch 4.2)

Aktionen 10 und 11: Gewährleistung und sachgerechte technische Weiterentwicklung der Effektivität von Kläranlagen

Es wird als eine der höchsten Prioritäten angesehen, die Abwasser-Sammelsysteme und die physikalischen und chemischen Möglichkeiten in den Kläranlagen zur Minimierung von HAM im Trinkwasser an den aktuellen Stand der Technik anzupassen. (siehe auch 4.4)

Aktion 13: Berücksichtigung von Umweltaspekten bei der Ausbildung

Gerade im Medizin- und Pharmaziestudium wäre es wünschenswert, Module auf- und einzubauen, die sich mit der Umweltrelevanz von HAM beschäftigen. Auch für das Pflegepersonal in Krankenhäusern und Altenheimen sind Lehrveranstaltungen zu diesem Thema denkbar. (siehe auch 3.4)

Aktion 15: Aufnahme von Umweltaspekten in die Gebrauchsinformation und die Beschriftung von HAM

Im Juli 2014 wurde auf europäischer Ebene (EMA, QRD, SWP, SmPC AG) die Diskussion zur Art und Weise der Aufnahme von Umweltaspekten in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie auf der Verpackung mit einer abgestimmten Formulierung vorerst abgeschlossen. Darüber hinausgehende ERA-Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Verpackung erscheinen im Moment europäisch nicht umsetzbar und auch nicht unproblematisch im Hinblick auf das Einnahmeverhalten von Patienten. Zudem wären weitere Änderungen nur über die Änderung der europäischen SmPC-Guideline möglich und nicht rein national umsetzbar. (siehe auch Bericht ans BMG 02.09.2014, Berichterstatteerin Fr. Dr. Brendler-Schwaab) (siehe auch 3.5 und 3.7)

Aktion 16: Organisation von Aufklärungskampagnen inkl. Erfolgskontrolle

Aufklärungskampagnen unter der Berücksichtigung der Patienten-Compliance sind sehr positiv zu bewerten und haben sicher mit die größten Erfolgsaussichten, kurzfristig zur Minimierung von HAM im Abwasser und damit auch im Trinkwasser zu führen. Eine anschließende Erfolgskontrolle solcher Maßnahmen wird als sehr sinnvoll erachtet. Eine Aufklärung wäre hier sowohl im Bereich der Öffentlichkeit aber auch der berufsbezogenen Akteure anzustreben. (siehe auch 3.2)

Aktion 22: Systematisches Monitoring von Wirkstoffen in relevanten Kompartimenten, inklusive Trinkwasser.

Ein systematisches Monitoring von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben der Wasserrahmenrichtlinie wird befürwortet. Dies sollte ergänzt werden durch gezieltes Screening nach

neuen Problemsubstanzen in den relevanten Kompartimenten (siehe 4.1). Ein gezieltes Monitoring von Leitsubstanzen im Trinkwasser ist als Erfolgskontrolle von lokalen Minderungsmaßnahmen erforderlich.

Aktion 26: Systematische Erfassung nicht verbrauchter HAM

Eine mengenmäßige Erfassung nicht verbrauchter Arzneimittel wäre sicherlich hilfreich zur Abschätzung möglicher Konzentrationen im Trinkwasser. So lange es in Deutschland jedoch keine einheitliche Regelung zu Rücknahmesystemen gibt, ist dies kaum umsetzbar.

Aktion 27: Systematische Erfassung der Verkaufsraten von rezeptfreien (OTC) Produkten und der im Internet verkauften Arzneimitteln

Es wäre vorstellbar, den Verkauf von OTC HAM über die Apotheken oder kommerzielle Anbieter wie z. B. IMS Health in Deutschland zu erfassen. Dies hilft im Hinblick auf die zu erwartenden Mengen im Trinkwasser nur dann, wenn der Wirkstoff ausschließlich als OTC Produkt verkauft wird.

Eine Erfassung der Verkaufsraten im Internet erscheint problematisch und nicht realisierbar.

In Tabelle 8 sind Aktivitäten mit gesetzlicher Grundlage aufgelistet, die im Folgenden im Hinblick auf die Erfolgsaussichten sowie die Möglichkeit bzw. Notwendigkeit einer nationalen Umsetzung zur Minimierung von HAM im Rohwasser der Trinkwasseraufbereitung und damit im Trinkwasser bewertet werden.

Tabelle 8: Relevante gesetzgebende Handlungsmöglichkeiten aus dem BioIS Bericht (2013), basierend auf dortiger Tabelle "Summary of legislative actions and possible prioritization" (S. 216-221)

5.4	Requiring medicinal agencies to communicate ERA results and data to water authorities and other interested parties.
6.2	Creating a dedicated centralised Internet database, which could stem from or constitute the monograph system.
7.1	Amending EU legislation on medicinal products so that monitoring data (particularly for water, obtained pursuant to the Water Framework Directive) could be used for post-market evaluation of authorisation, which could lead to possible revision of RMM or even MA withdrawal.
7.2	Implementation of existing RMMs have to be controlled.
8.1	Amending REACH Regulation to limit exemptions applicable to medicinal products and to ensure that formulation and production of medicinal products are covered.
9.1	Ensuring that aspects of environmental protection related to active medicinal products fall within the scope of the GMP legislation.
9.2	Establishing environmental certifications for pharmaceutical manufacturing plants as called for by the previous feasibility assessment of such a solution.
11.1	Extending data protection or patent duration for green medicinal products, through: Amendment to the European Patent Convention, notably with regards to the adoption of the "EU patent package"; or Extension of data protection under the EU medicines legislation, through extension of time periods applicable to generic medicinal products for human or veterinary use.

11.2	Promoting innovation by lowering fees and taxes for green medicinal products or, alternatively, financing the development of ecotoxicological tests and data retrieval.
11.3	Establishing a specific label for green pharmacy.
13.1	Ensuring enforcement of the provisions in existing EU legislation on medicinal products regarding take-back schemes, and amending it to better identify the objectives and functioning of such schemes.
14.1	Encouraging, potentially through legislation, the improvement of wastewater treatment methodologies to increase removal of medicinal products.
14.2	Imposing more stringent requirements for “hot spots”, such as hospitals, at least for specific molecules that have a particular impact on the environment.
15.3	Amending the GWD to ensure that ERA results for pharmaceutical substances are taken into account by the Commission when reviewing Annexes I and II (ground-water quality)
16.2	Requiring monitoring of some pharmaceutical substances in drinking water (e.g. substances on the Water Framework Directive list of priority substances or watch list).
17.1	Amending the Water Framework Directive and its daughter Directives, but also possibly the Drinking Water Directive, to ensure Member States make publicly available and easily accessible (e.g. through a dedicated database) water monitoring data on pharmaceutical substances listed in the priority substances list and watch list, taking into account the confidential nature of certain data.
19.3	Cooperating with professionals to develop best practices guidance.

Aktion 5.4 : Weitergabe der Ergebnisse der Umweltbewertung an Wasserbehörden und weitere Interessierte

Für Wasserbehörden aber auch für die Öffentlichkeit sind bisher die Ergebnisse der Umweltbewertung nicht bzw. schwer zugänglich. Ein verbesserter und erleichterter Zugriff auf diese Daten unterstützt weitere involvierte Berufsfelder und Interessierte. Erst wenn Risiken erkannt und auch kommuniziert werden, können Wasserbehörden spezielle Maßnahmen ergreifen, die zu einer Reduktion führen können. Durch eine klare und adäquate Kommunikation wird eine umfassendere Risikominderung ermöglicht.

Aktion 6.2: Aufbau einer zentralen Internetdatenbank zur Bereitstellung von Umweltdaten (evt. verknüpft mit Monographiesystem)

Daten bezüglich der Umweltverträglichkeit von Humanarzneimitteln, sofern sie überhaupt vorhanden sind, sind für die interessierte Öffentlichkeit und die Akteure im Wasserbereich bzw. Gesundheitswesen schwer zugänglich. Für eine erhöhte Transparenz und eine bessere Darstellung der Ergebnisse auf aktive Wirkstoffe bezogen wäre es von Vorteil, eine zentrale europäische Datenbank für Fachkreise aufzubauen, die solche Informationen aufnehmen könnte. Dadurch wären auch Produkte bzw. Substanzen abgedeckt, die in DCP oder national nur in einigen Mitgliedstaaten der EU zugelassen sind, die jedoch durch den Verlauf von z. B. Flüssen bzw. Grundwasserströme in die Oberflächengewässer/Grundwässer von anderen Mitgliedstaaten gelangen können.

Das vom UBA und BfArM propagierte „Monographiesystem“ strebt an, die vorhandenen Daten zur Umweltrisikobewertung zusammenzustellen, Datenlücken zu identifizieren und eine einheitliche Bewertung der Substanzen zu gewährleisten. Letztendlich können die Ergebnisse dann, in vereinfachter Form, an die interessierte Öffentlichkeit kommuniziert werden (siehe auch 3.6).

Aktion 7.1: Anpassung der Gesetzgebung, um Monitoringdaten (WRRL) nutzbar für die Nachmarktkontrolle und Kontrolle der Risikominderungsmaßnahmen bzw. Zulassungsverbot zu machen

Auf gesetzlicher Ebene wäre es wünschenswert, wenn es eine „Verlinkung“ der bestehenden Wasserrahmenrichtlinie mit der Gesetzgebung der Zulassung von Arzneimitteln geben würde. Zum einen könnten die in der Zulassung gewonnenen Daten für die Erstellung von „Datenblättern“ für Prioritäre Stoffe oder Stoffe auf der sog. „Watch List“ verwendet werden. Zum anderen könnten Substanzen, die während der Zulassung als besonders „umweltrelevant“ eingestuft werden, in die Monitoring-Programme der Länder aufgenommen werden. Dies würde zumindest auch eine Überprüfung von Risikominderungsmaßnahmen für bestimmte Arzneimittel ermöglichen.

Aktion 7.2: Einführung eines Kontrollmechanismus für Risikominderungsmaßnahmen

Bisher werden für Humanarzneimittel nur sehr „beschränkt“ Risikominderungsmaßnahmen im Hinblick auf die Umwelt formuliert, die sich immer auf die Entsorgung der unverwendeten Arzneimittel beziehen. Da in Deutschland der Hausmüll als „sicherer“ Entsorgungsweg für unverwendete Arzneimittel angesehen wird, ist hier eine Kontrolle nur beschränkt möglich.

Aktion 8.1: Anpassung der REACH-Gesetzgebung, um Lücken bezüglich der Produktion von Arzneimitteln zu schließen

Arzneimittel sind von den meisten Regelungsgebieten der REACH-Gesetzgebung ausgenommen. Da die Richtlinie, die die Zulassung von Arzneimitteln regelt, nicht den gesamten Lebenszyklus der Arzneimittelprodukte umfasst, besteht vor allem für die Entstehung von Umweltrisiken durch Herstellung und Formulierung somit eine Regelungslücke. Eine detaillierte Betrachtung dieser nicht geregelten Bereiche und eine Anpassung der REACH-Gesetzgebung müsste daher folgen. Damit wäre gewährleistet, dass die Umweltrisiken von Arzneimitteln im gesamten Lebenszyklus betrachtet werden.

Aktion 9.1: Sicherstellung von Umweltaspekten unter Good Manufacturing Practice (GMP)

Bezogen auf Punkt 8.1 könnte die Erstellung von Daten über Produktion und Formulierung von Arzneimitteln über das GMP-System geschehen. Das GMP-System hat bereits Kontrollmechanismen vorgesehen, die auf den Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt erweitert werden könnten, ohne übermäßigen administrativen Aufwand zu betreiben. Wenn auch bisher noch keine abschließende Möglichkeit

hierzu erarbeitet wurde, gab es jedoch in den letzten Jahren bereits Vorschläge wie z. B. die Erarbeitung von Umweltqualitätsstandards an Produktionsstandorten, die veröffentlicht wurden. Diese sollten gezielt zusammengetragen werden, um eine bestmögliche Umsetzung der Sicherstellung von Umweltaspekten unter GMP zu gewährleisten und den Eintrag durch Produktion und Formulierung zu minimieren. Hier gilt jedoch wiederum, dass Änderungen der GMP-Richtlinien im europäischen Rahmen eingeführt werden müssten.

Aktion 9.2: Erarbeitung von Umweltzertifikaten für Arzneimittelproduktionsstandorte

Eine weitere Möglichkeit im Bezug zu Umweltaspekten unter GMP ist die Einführung von Umweltzertifikaten oder eine Umweltzertifizierung für die Produktion bzw. Formulierung von Arzneimitteln. Erste Ansätze hierzu finden sich in einem Vorschlag verschiedener UN-Organisationen, die anhand von speziell erarbeiteten Fragebögen die nachhaltige Produktion der UN-Lieferanten von u. a. pharmazeutischen Produkten abfragen (<http://iiattsphs.org/2015/04/01/welcome/>). Eine weitere Möglichkeit der Umsetzung wären Audits zur Kontrolle einer umweltschonenden Produktion.

Aktionen 11.1, 11.2, 11.3: Verbesserung des Daten- und Patentschutzes, der Kennzeichnung etc., für Green Pharmacy Produkte

Es kann darüber nachgedacht werden, ob Produkte, die eine bessere Umweltverträglichkeit aufweisen, auf dem Markt und in der Zulassung zu begünstigen. Im BioIS Report werden verschiedene Ansätze diskutiert und vorgeschlagen: z.B. einen verlängerten Datenschutz der Unterlagen vor „Freigabe“ für generische Produkte, eine spezielle Kennzeichnung „umweltfreundlicherer“ Produkte oder aber finanzielle Anreize über eine teurere Vermarktung. Diese Ansätze müssten z.B. durch die EMA und die EU-Kommission auf ihre Auswirkungen hin kritisch überprüft werden (impact assessment), bevor sie in Gesetzgebungen implementiert werden können (siehe auch Aktionen 1 und 2).

Aktion 13.1: Erarbeitung einer gesetzlichen Grundlage zu dem Aufbau und der Kontrolle von Rücknahmesystemen

Rücknahmesysteme in der Europäischen Union sind in zahlreichen Mitgliedstaaten eingeführt. Hierbei ist aber auch zu bedenken, dass in Deutschland die Deponierung zuvor nicht vorbehandelter Abfälle untersagt ist. In anderen Mitgliedstaaten gelten zum Teil andere Bestimmungen.

In Deutschland gab es eine Selbstentsorgerlösung der Vfw GmbH für Verpackungen (Remedica.de), bei dem es sich um ein bundesweites Angebot an Apotheken handelte, sich diesem System anzuschließen. Die an solchen sogenannten Selbstentsorger-Lösungen beteiligten Unternehmen hatten ihre Verpackungen nicht – wie andere Hersteller und Vertreiber – bei einem der Dualen Systeme lizenziert, welche die Abholung von Verpackungsabfällen in Gelben Säcken und Gelben Tonnen sowie in Altpapier-tonnen und Glascontainern finanzieren. Sie hatten stattdessen die Verpackungsrücknahme über den Handel (z. B. Apotheken) angeboten und die Lizenzentgelte bei Dualen Systemen eingespart. Offenbar

wurde jedoch nur ein geringer Teil der Verpackungen aus privaten Haushalten tatsächlich an den Verkaufsstellen zurückgegeben. Der wesentliche Teil fand sich in den Erfassungsbehältern der Dualen Systeme. Das bedeutet, dass größtenteils die Dualen Systeme die Entsorgung der Verpackungen der sogenannten Selbstentsorger finanzierten.

Diese Wettbewerbsverzerrung wurde mit der Fünften Novelle der Verpackungsverordnung beendet. Alle Verpackungen, die bei privaten Haushalten anfallen, müssen nun bei Dualen Systemen lizenziert werden. Damit wurde jedoch keineswegs die Rücknahme von Altarzneimitteln untersagt. Ausgeschlossen ist nun lediglich, dass die Rücknahme von nicht mehr benötigten Arzneimitteln und von nicht bei Dualen Systemen lizenzierten Verpackungen durch die Dualen Systeme und deren Kunden finanziert wird. Die Verpackungsverordnung lässt zudem weiterhin Raum für eine Rücknahme der Verpackung mitsamt dem Altarzneimittel an der Apotheke.

Apotheken können wie bisher freiwillig Arzneimittelreste sammeln. Nach wie vor gilt zudem, dass als Abfall anfallende Altarzneimittel den öffentlich-rechtlichen Entsorgungsträgern überlassen werden können. In beiden Fällen gelangen die Altarzneimittel in die Hausmüllverbrennung oder in mechanisch-biologische Behandlungsanlagen. Das UBA empfiehlt zu prüfen, ob die Etablierung eines apothekenbasierten Rücknahmesystems, dazu beitragen kann, die unsachgemäße Entsorgung von nicht mehr benötigten Arzneimitteln über den Abwasserpfad zu vermindern.

Aktion 14.2: Verbesserte Elimination von Arzneimitteln in Klärwerken vor allem an sogenannten Hotspots, wie Krankenhäusern, etc.

Abwasser-Sammelsysteme (vor allem an sogenannten Hotspots wie Krankenhäusern) an den aktuellen Stand der Technik anzupassen und die physikalischen und chemischen Möglichkeiten in den Kläranlagen zu optimieren, wird als eine sehr hohe Priorität angesehen. (siehe auch Aktionen 10 und 11, siehe 4.4)

Aktion 15.3: Aufnahme von Arzneimitteln in die Anhänge I und II der Grundwasserrichtlinie

Während Pflanzenschutzmittel und Biozide sowie einige andere Substanzen in den Anhängen der Grundwasserrichtlinie erwähnt werden, bzw. durch Grenzwerte geregelt sind, ist dies für Arzneimittelwirkstoffe nicht der Fall. Hierbei ist zu beachten, dass i) es Substanzen gibt, die sowohl als Arzneimittel, Biozid oder Pflanzenschutzmittel geregelt sind, ii) Arzneimittel bereits in Konzentrationen über 0,01 µg/l gefunden werden, iii) es für Arzneimittel in der Deutschen Mineralwasserverordnung einen Orientierungswert für Belastungsstoffe als Kriterium für die ursprüngliche Reinheit von 0,05 µg/l in der allgemeinen Verwaltungsvorschrift über die Anerkennung und Nutzungsgenehmigung von natürlichem Mineralwasser gibt. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, auch für Arzneimittel einen Grenzwert für das Grundwasser in den Anhängen der Grundwasserrichtlinie festzulegen. Erste umweltrelevante Arzneimittelsubstanzen wurden in einer Beobachtungsliste für das Grundwasser aufgenommen und werden auf freiwilliger Basis in den Mitgliedsstaaten gemessen. Dieser Prozess befindet sich noch in den Anfängen, erste hierfür relevante Arzneimittelsubstanzen sind jedoch benannt.

Aktion 17.1: Überarbeitung der Wasserrahmenrichtlinie und der Tochterrichtlinien sowie möglicherweise der Trinkwasserrichtlinie, um sicherzustellen, dass Mitgliedstaaten Wassermonitoringdaten öffentlich und einfach zugänglich machen (z. B. durch geeignete Datenbanken). Hierbei sollte die Vertraulichkeit bestimmter Daten berücksichtigt werden.

Die Messung von Gewässern auf mögliche Kontaminationen liegt in Deutschland in der Zuständigkeit der Bundesländer. Bei der Erhebung und Kommunikation der Daten gibt es ein bekanntes systemimmanentes Problem. Bundesländer stellen nur Geld für Messungen von gesetzlich geregelten Substanzen zur Verfügung. Daher können die Länder theoretisch auch keine neuen Substanzen detektieren und kommunizieren. Werden Daten erhoben und Substanzen gemessen, die nicht gesetzlich geregelt sind, wird eine Kommunikation dieser neuen Situation dadurch erschwert, dass die Länder, falls Verunreinigungen auftreten, diese aktiv einschränken, bzw. Maßnahmen zur Minimierung einleiten müssen. Folglich wird die Veröffentlichung von Daten durch Messungen letztendlich mit einem Mehraufwand bestraft, der zusätzlich in den Ländern Kosten verursacht. Dieses Verfahren spiegelt sich ebenfalls in der EU auf der Ebene der EU-Mitgliedstaaten wider.

Aktion 19.3: Ausbau der Kooperation mit thematisch involvierten Berufsgruppen, um Anleitungen zur besten verfügbaren Praxis zu entwickeln.

Für die Produktion, den Vertrieb und die Entsorgung von Arzneimitteln sollten Anleitungen für die jeweils beste verfügbare Praxis in Kooperation mit Experten entwickelt werden. Diese sollten dann in den entsprechenden Bereichen zur Anwendung kommen.

MinimEHR begrüßt die Veröffentlichung und Diskussion möglicher Handlungsoptionen aus dem BioIS Bericht. Die nicht-gesetzgebenden vorgeschlagenen Aktionen bewertet MinimEHR mehrheitlich positiv, auch wenn in einigen Fällen die Umsetzung problematisch sein dürfte. Die Umsetzung der vorgeschlagenen gesetzgebenden Aktionen kann häufig auf nationaler Ebene erst in einem 2. Schritt nach der europäischen Festlegung erfolgen.

Derzeit wird auf europäischer Ebene die Priorisierung der Handlungsoptionen vorgenommen, um eine europäische Strategie zur Minderung der Wasserverschmutzung durch Arzneimittel zu erarbeiten. Die Ergebnisse aus der EU-Diskussion werden engmaschig verfolgt und die Möglichkeit der Umsetzung auf nationaler Ebene geprüft.

7 Bereich Forschung und Entwicklung (FE)

Auf den Ergebnissen des 1. durch das BMBF geförderten RiSKWa Verbundes (2011 – 2015) ist das Verbundprojekt HyReKA (2016 -2019) hervorgegangen. Es untersucht die „Biologische bzw. hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern“. Ziel des Projektes ist die u.a. Prüfung der Übertragbarkeit und Anwendbarkeit der im Leitfaden „Gefährdungsbasiertes Risikomanagement für anthropogene Spurenstoffe zur Sicherung der Trinkwasserversorgung“ der RiSKWa-Initiative festgelegten Handlungsoptionen.

Ein möglicher Forschungsschwerpunkt wird in der gezielten Entwicklung von „umweltfreundlichen“ Arzneimitteln gesehen, die z. B. in Kläranlagen besser zurückgehalten werden können und daher nicht in die Gewässer gelangen. Weiterhin sollten Alternativen zu Wirkstoffen entwickelt werden, die in der Umwelt persistent sind und langfristig Trinkwasserprobleme erzeugen können. Ob und wie hier eine gezielte finanzielle Förderung in Deutschland für die Forschung geschaffen werden kann, ist zu prüfen.

Auch werden Studien zur Erfolgskontrolle einzelner Minderungsmaßnahmen für sinnvoll angesehen. Dies würde helfen, das Minderungspotenzial der in diesem Bericht diskutierten Maßnahmen quantitativ zu erfassen und deren weitere Implementierung zu priorisieren.

8 Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AZM(W)	Arzneimittel(wirkstoff)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BioIS	Bio Intelligence Service
BZgA	Bundeszentral für gesundheitliche Aufklärung
DC(P)	Decentralised Procedure
EMA	European Medicinal Agency
GMP	Good manufacturing practice
GOW	Gesundheitlicher Orientierungswert
GWD	Ground Water Directive
HAM	Humanarzneimittel
HAMW	Humanarzneimittelwirkstoff
KOM	EU Kommission
LAWA	Bund/Länder Arbeitsgemeinschaft Wasser
MR(P)	Mutual Recognition Procedure
OTC	Over the counter
PAK	Pulveraktivkohle
PIL	Patient Information Leaflet
QRD	Quality Review of Documents
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RMM	Risk Mitigation Measures?
SmPC	Summary of Product Characteristics
SW	Siedlungswasserwirtschaft
SWP	Safety Working Party
UBA	Umweltbundesamt
VE	Verschreibung und Entsorgung
WG	Working Group
WRRL	Wasserrahmenrichtlinie

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Mehrkosten auf verschiedene Arzneimittelgruppen in 2014, aus: Dt. Ärzteblatt, Jahrgang 112, Heft 25, 2015.....	4
Abbildung 2: Anzahl der gemessenen Arzneimittelwirkstoffe in Deutschland (Bergmann et al. 2011, verändert).....	20
Abbildung 3: Schematische Darstellung des GOW-Konzeptes.	34

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der an der Erstellung des Berichtes beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler	4
Tabelle 2: Empfehlungen des Projektkreises MinimEHR	6
Tabelle 3: Arzneimittelwirkstoffe, die in Konzentrationen > 0,1 µg/L im Zeitraum 2009-2011 in deutschen Oberflächengewässern gefunden wurden [Daten: Bund/Länder Arbeitsgemeinschaft Wasser LAWA, Zusammenstellung: UBA, 2013]	21
Tabelle 4: Arzneimittelwirkstoffe mit hoher Trinkwasserrelevanz in Deutschland: Verbrauchszahlen und gemessene Maximalkonzentrationen (MECmax)	23
Tabelle 5: Elimination von HMAW mit verschiedenen Verfahren bei der Abwasserbehandlung.....	24
Tabelle 6: Arzneimittelwirkstoffe mit hoher Trinkwasserrelevanz: Bewertung der unterschiedlichen Rückhaltungsmöglichkeiten bei der Trinkwassergewinnung – Uferfiltration und Trinkwasseraufbereitung	28
Tabelle 7: Relevante nicht gesetzgebende Handlungsmöglichkeiten aus dem BioIS Bericht (2013), basierend auf Tabelle 13 “Summary and prioritisation of non-legislative actions” (S. 189-192)	36
Tabelle 8: Relevante gesetzgebende Handlungsmöglichkeiten aus dem BioIS Bericht (2013), basierend auf der Tabelle “Summary of legislative actions and possible prioritization” (S. 216-221) .	40

11 Literaturverzeichnis

2013/39/EU: Richtlinie 2013/39/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. August 2013 zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik.

2001/83/EG: Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.

Adamczak, K., et al. (2012), *Pharmazeutische Rückstände in der aquatischen Umwelt – eine Herausforderung für die Zukunft - Erkenntnisse und Aktivitäten des Europäischen Kooperationsprojektes PILLS.*

Altmann, J. (2015), Pulveraktivkohledosierung und Flockungsfiltration zur kombinierten Entfernung von anthropogenen organischen Spurenstoffen und Phosphor (Vortrag), Abschlussveranstaltung der Verbundprojekte ASKURIS und IST4R, Berlin.

Bergmann, A. (2007), Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt Literaturstudie Fachbericht 2, Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes NordrheinWestfalen Schwannstraße 3, 40476 Düsseldorf.

Bergmann A, Fohrmann R, Weber F-A (2011): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Umweltbundesamt Texte Nr. 66/2011. <http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien/4188.html>.

Benotti, M J, Song, R, Wilson, D & Snyder, SA. (2012). Removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds through pilot-and full-scale riverbank filtration,. Water Science and Technology: Water Supply, 12, 11-23

BIO Intelligence Service (2013). Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers.

de Ridder, D. J., Verliefde, A. R. D., Heijman, S. G. J., Verberk, J. Q. J. C., Rietveld, L. C., van der Aa, L. T. J., Amy, G. L., van Dijk, J. C., (2011), Influence of natural organic matter on equilibrium adsorption of neutral and charged pharmaceuticals onto activated carbon. Water Science and Technology, 63:3, 416-423.

Dieter, H.H., Götz, K., Kümmerer, K., Rechenberg, B., Keil, F. (2010). Handlungsmöglichkeiten zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihren Rückständen in das Roh- und Trinkwasser – Statusbeschreibung und Empfehlungen aus einem Fachgespräch, das Umweltbundesamt (UBA) und Institut für sozial-ökologische Forschung (ISOE) am 21./22. Januar 2010 in Berlin auf Anregung des Bundesministeriums für Gesundheit (Ref 324) . Umweltbundesamt und Institut für Sozialökologische Forschung. 26 pp.

Drewes, JE, Heberer, T & Reddersen, K. (2002). Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse. Water Science and Technology, 46, 73-80

- Gasser, G, Rona, M, Voloshenko, A, Shelkov, R, Tal, N, Pankratov, I, Elhanany, S & Lev, O. (2010). Quantitative evaluation of tracers for quantification of wastewater contamination of potable water sources. *Environmental Science and Technology*, 44 (10), 3919-3925
- Götz, K., B. Birzle-Harder und G. Sunderer Ergebnisse einer Repräsentativbefragung zu Medikamentenrückständen im Wasserkreislauf und zur Medikamentenentsorgung (2014) *Korrespondenz Abwasser – Abfall*, Vol. 61: 12.
- IMS Health (2013). MIDAS database, Frankfurt/Main, Germany
- Heberer, T, Mechlinski, A & Fanck, B. (2003). NASRI - Occurrence and Fate of Pharmaceuticals during Bank Filtration. *Conference Wasser Berlin 2003*, 41-49
- Heberer, T, Mechlinski, A, Fanck, B, Knappe, A, Massmann, G, Pekdeger, A & Fritz, B. (2004). Field studies on the fate and transport of pharmaceutical residues in bank filtration. *Ground Water Monitoring and Remediation*, 24 (2) 70-77
- Jekel, M & Dott, W. (2013). Leitfaden - Polare organische Spurenstoffe als Indikatoren im anthropogen beeinflussten Wasserkreislauf Ergebnisse des Querschnittsthemas „Indikatorsubstanzen“. Wissenschaftliches Begleitvorhaben der BMBF-Fördermaßnahme „Risikomanagement von neuen Schadstoffen und Krankheitserregern im Wasserkreislauf“ (RISKWa), DECHEMA e. V., Frankfurt/Main
- Kormos, JL, Schulz, M & Ternes, TA. (2011). Occurrence of iodinated X-ray contrast media and their biotransformation products in the urban water cycle. *Environmental Science and Technology*, 45 (20) 8723-8732
- Kuroda, K, Murakami, M, Oguma, K, Muramatsu, Y, Takada, H & Takizawa, S. (2012). Assessment of groundwater pollution in Tokyo using PPCPs as sewage markers. *Environmental Science and Technology*, 46 (3) 1455-1464
- Lapworth, DJ, Baran, N, Stuart, ME & Ward, RS. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution*, 163, 287-303
- McArdell, C., L. Kovalova, H. Siegrist, C. Kienle, R. Moser, and T. Schwartz (2011), Input and Elimination of Pharmaceuticals and Disinfectants from Hospital Wastewater - Emission von Arzneimitteln und Desinfektionsmitteln aus Spitälern und Behandlung von Spitalabwasser.
- Meinel, F., (2015), Pilotuntersuchungen zur Dosierung von Pulveraktivkohle in eine separate Adsorptionsstufe (Vortrag), Abschlussveranstaltung der Verbundprojekte ASKURIS und IST4R, Berlin.
- Mersmann, P. (2003). Transport- und Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und -ungesättigten Zone. *Dissertation*.
- Mersmann, P, Scheytt, T & Heberer, T. (2002). Column experiments on the transport behavior of pharmaceutically active compounds in the saturated zone. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 30 (5-6) 275-284
- Metzger, S., A. Rößler, and H. Kapp (2012), Erweiterung des Klärwerks Mannheim um eine Adsorptionsstufe zur Verbesserung der Abwasserreinigung - Spurenstoffbericht.

Miehe, U. (2015), Pilotuntersuchungen verschiedener Nachbehandlungsstufen bei der Ozonung (Vortrag), Abschlussveranstaltung der Verbundprojekte ASKURIS und IST4R, Berlin.

Oppel, J, Broll, G, Löffler, D, Meller, M, Römbke, J & Ternes, Th. (2004). Leaching behaviour of pharmaceuticals in soil-testing-systems: A part of an environmental risk assessment for groundwater protection. *Science of the Total Environment*. 328 (1-3) 265-273
 Petersohn, D. (2015), Humanarzneimittelrückstände im Wasserkreislauf – Handlungsoptionen eines Wasserversorgers; WaBoLu-Wasserkurs 2014 : Fortbildungstagung für Wasserfachleute ; 4. bis 6. November 2014, Berlin, edited by W. Puchert and H.-J. Grummt, pp. 1 DC-ROM, Eigenverl. Verein WaBoLu, Berlin.

Preuß, G, Willme, U & Zullei-Seibert, N. (2002). Behaviour of some pharmaceuticals during artificial groundwater recharge - Elimination and effects on microbiology. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*. 29 (5) 269-277

Ribi_AG_Ingenieure_für_die_Wasserwirtschaft (2014), *Traitement des micropolluants par dosage de cap dans laboue activee d'un mbr; Rapport final sur les essais pilotes à la STEP du Locle*.

Schmidt, CK & Brauch, HJ. (2008). Benefits of riverbank filtration and artificial groundwater recharge: The German experience. In: *Groundwater management in large river basins*. M. Dimkic, Brauch, H. J., Kavanough, M. (Hrsg), IWA publishing, 310-331

Seidel, U., S. Ante, A. Börgers, H. Herbst, A. Matheja, F. Remmler, B. Sayder, and J. Türk (2013), *Analyse der Eliminationsmöglichkeiten von Arzneimitteln in den Krankenhäusern in NRW (TP 3)*, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MKULNV), AZ IV-7 - 042 600 001C, Vergabenummer 08/0581.

Tepe, N, Romero, M & Bau, M. (2014). High-technology metals as emerging contaminants: Strong increase of anthropogenic gadolinium levels in tap water of Berlin, Germany, from 2009 to 2012. *Applied Geochemistry*, 45, 191-197

Ternes, TA, Bonerz, M, Herrmann, N, Teiser, B & Andersen, HR. (2007). Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere*, 66 (5) 894-904

Ternes, T. & Zwiener, C., (2015): Rückstände von Humanarzneimitteln (HAMR) und ihre Transformationsprodukte in der Umwelt und bei der Wasseraufbereitung. In: Dieter, Chorus, Krüger und Mendel (Hrsg.) *Trinkwasser aktuell*, Kapitel 1202.3

UBA (2012): Maßnahmen zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihrer Rückstände in das Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung - Empfehlung des Umweltbundesamtes vom 30.08.2011 nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt*, 55: 143-149

Wenzel, A, Schlich, K, Shemotyuk, K & Nendza, M. (2015). Revision der Umweltqualitätsnormen der Bundes-Oberflächengewässerverordnung nach Ende der Übergangsfrist für Richtlinie 2006/11/EG und Fortschreibung der europäischen Umweltqualitätsziele für prioritäre Stoffe. *Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, Dessau-Roßlau, Umweltbundesamt*

Wiese, B, Massmann, G, Jekel, M, Heberer, T, Dünnbier, U, Orlikowski, D & Grützmaker, G. (2011). Removal kinetics of organic compounds and sum parameters under field conditions for managed aquifer recharge. *Water Research*, 45 (16) 4939-4950

Zemann, M, Wolf, L, Pöschko, A, Schmidt, N, Sawarieh, A, Seder, N, Tiehm, A, Hötzl, H & Goldscheider, N. (2014). Sources and processes affecting the spatio-temporal distribution of pharmaceuticals and X-ray contrast media in the water resources of the Lower Jordan Valley, Jordan. *Science of the Total Environment*, 488-489 (1) 110-114

Zietzschmann, F. , (2015), Laborversuche zur Einschätzung der Spurenstoffentfernung mittels Aktivkohle (Vortrag), Abschlussveranstaltung der Verbundprojekte ASKURIS und IST4R, Berlin.

Zietzschmann, F. ,Stützer, C. and Jekel, M., (2016), Granular activated carbon adsorption of organic micro-pollutants in drinking water and treated wastewater – Aligning breakthrough curves and capacities. *Water Research*, 92:180-187.

Zuehlke, S, Dünnbier, U, Heberer, T & Fritz, B. (2004). Analysis of endocrine disrupting steroids: Investigation of their release into the environment and their behavior during bank filtration. *Ground Water Monitoring and Remediation*, 24 (2) 78-85