



Arzneimittel und deren Metaboliten im Wasserkreislauf

Marion Letzel (Marion.Letzel@lfu.bayern.de), Klaus Weiß (Klaus.Weiss@lfu.bayern.de), Walter Schüßler (Walter.Schuessler@lfu.bayern.de), Manfred Sengl (Manfred.Sengl@lfu.bayern.de) [alle LfU Bayern]

Abstract

Neben Arzneimittelwirkstoffen gelangen auch deren humane Metaboliten über natürliche Ausscheidungen in kommunale Abwässer sowie Oberflächengewässer und können unter ungünstigen Umständen ins Grundwasser gelangen. Die in dieser Studie untersuchten Metaboliten wurden dabei meist in der gleichen Größenordnung wie die Wirkstoffe selbst nachgewiesen. Laborexperimente zum Abbau und zur Mobilität zeigten in gute Übereinstimmung mit Feldmessungen an Kläranlagen und uferfiltratbeeinflussten Grundwässern ein ähnliches Stoffverhalten der Wirkstoffe und deren Metaboliten. Somit ist auch bei den Arzneimittelmetaboliten von einer relevanten Umweltexposition auszugehen.

Einleitung

Der Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen über Kläranlagen in die Gewässer ist vielfach dokumentiert und kann neben einer Bedrohung des aquatischen Lebensraums auch die Qualität von Trinkwasser beeinträchtigen. Nur in den wenigsten Fällen sind die jeweiligen Metaboliten mit untersucht worden, welche im menschlichen Körper und/oder in der Umwelt entstehen. Von vielen Arzneimitteln und besonders von deren humanen Metaboliten sind zudem die zur Bewertung wesentlichen Stoffeigenschaften wie Persistenz, Bioakkumulationspotential und Ökotoxizität nicht ausreichend bekannt. Dabei ist die Kenntnis dieser Stoffeigenschaften ein zentrales Kriterium für die Bewertung der Umweltrelevanz.

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Humane Metaboliten
Antibiotika	Sulfamethoxazol (SMX)	N ⁴ -Acetylsulfamethoxazol (Ac-SMX) Sulfamethoxazol-N ¹ -Glucuronid (Glu-SMX)
Antiepileptika	Primidon	2-Phenyl-2-ethylmalonamid (PEMA)
	Carbamazepin (CBZ)	10,11-Dihydro-10,11-epoxycarbamazepin (CBZ-Epoxid) 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin (CBZ-DiOH)
Schmerzmittel	Diclofenac (DCF)	4-Hydroxydiclofenac (Hydroxy-DCF)
Sympathomimetika	Methylphenidat (Ritalin ®)	Ritalinsäure

Tab.1: Untersuchte Wirkstoffe und deren humane Metaboliten

Um eine fundierte Bewertung der Umweltposition zu ermöglichen, wurden am Bayerischen Landesamt für Umwelt das Auftreten und die Elimination der in Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe und deren Metaboliten in Kläranlagen, Oberflächengewässern und Uferfiltrat untersucht.

Bei der Stoffauswahl wurden die Umweltrelevanz des Wirkstoffes, die Kenntnis über Ausscheidungsraten sowie die Verfügbarkeit der Metaboliten als Analysenstandard berücksichtigt.

Ergebnisse

Das Verhalten der Arzneimittel-/Metaboliten bei der Abwasserreinigung wurde sowohl in Laborexperimenten als auch in realen Kläranlagen untersucht. Im Labor wurde unter möglichst umweltrelevanten Bedingungen in 2-4 Laborkläranlagen mehrere Wochen lang ein Arzneimittel-/Metabolit zudosiert. Die Zulaufkonzentrationen lagen mit 1 µg/l in der Größenordnung realer Abwassermessungen. Die Konzentrationen wurden einmal wöchentlich im Zulauf und zweimal pro Woche im Ablauf mittels LC-MS/MS bestimmt. Der zeitliche Verlauf der über alle Prüfanlagen gemittelten Elimination (Summe von Abbau und Sorption) ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Simulationstests zeigen, dass die Arzneimittel-/Metaboliten in unterschiedlichem Ausmaß eliminiert werden. Dabei scheint die Eliminationsrate der einzelnen Substanzen in erster Linie von den Stoffeigenschaften bzw. den Substanzklassen abzuhängen, was der Vergleich der gut abbaubaren Sulfonamide (SMX, Ac-SMX und Glu-SMX) bzw. der schlechten Elimination von Primidon/PEMA zeigt. Ebenfalls ersichtlich wurde, dass die Metaboliten keine deutlich bessere Abbaubarkeit im Vergleich zu den Muttersubstanzen zeigen, d.h. durch die Zunahme der Polarität wird keine signifikante Verbesserung der Abbaubarkeit induziert. Hinzu kommt, dass beim biologischen Abbau manche Metaboliten (Ac-SMX, Glu-SMX) wieder zur Muttersubstanz retransformiert werden und so in Kläranlagen als zusätzliche Quelle von Arzneimitteln fungieren.

Die untersuchte reale Kläranlage (30.000 EW) besteht aus einer mechanischen Stufe und einer biologischen Stufe mit vorgeschaltetem Anaerobbecken (biologische Phosphatelimination) und intermittierender Belebung (BB). Besonderes Augenmerk wurde bei der Probenahme darauf gelegt, im Verlauf der Kläranlage immer das gleiche Wasserpaket zu untersuchen, d.h. eine korrespondierende Probenahme durchzuführen. Dazu wurden folgende Bedingungen eingehalten:

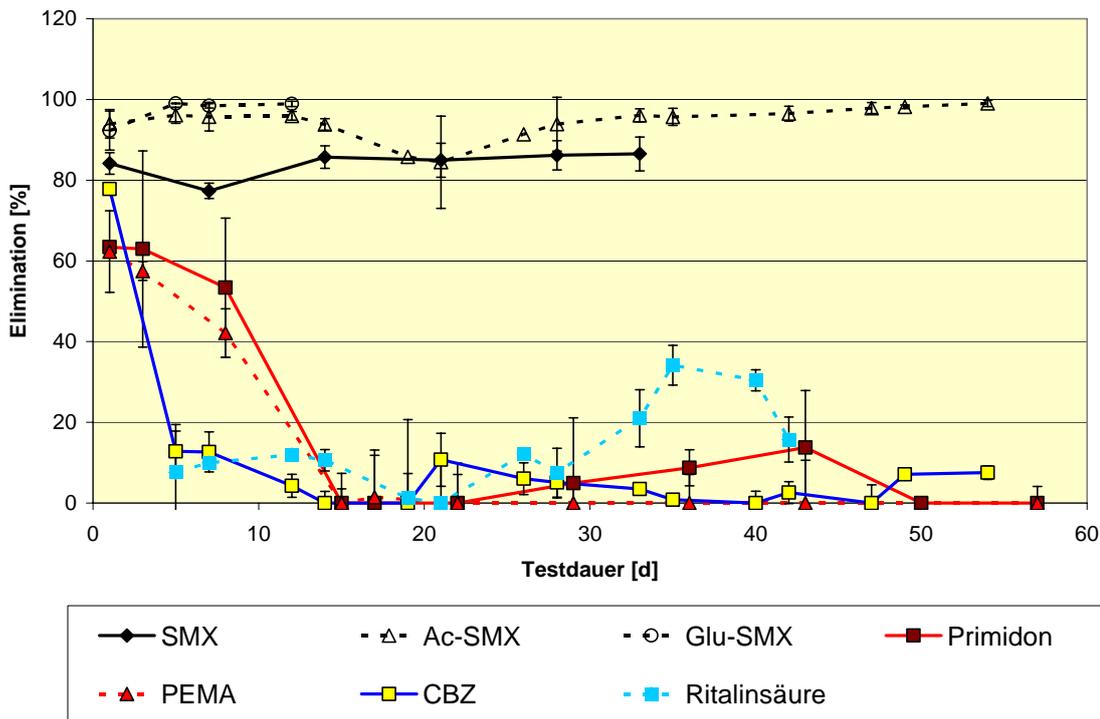


Abb. 1: Ganglinien der Elimination der Arzneimittel-/Metaboliten in Laborkläranlagen (Dosierung 1 µg/l; Mittelwert und Standardabweichung von zwei bis vier Prüfanlagen).

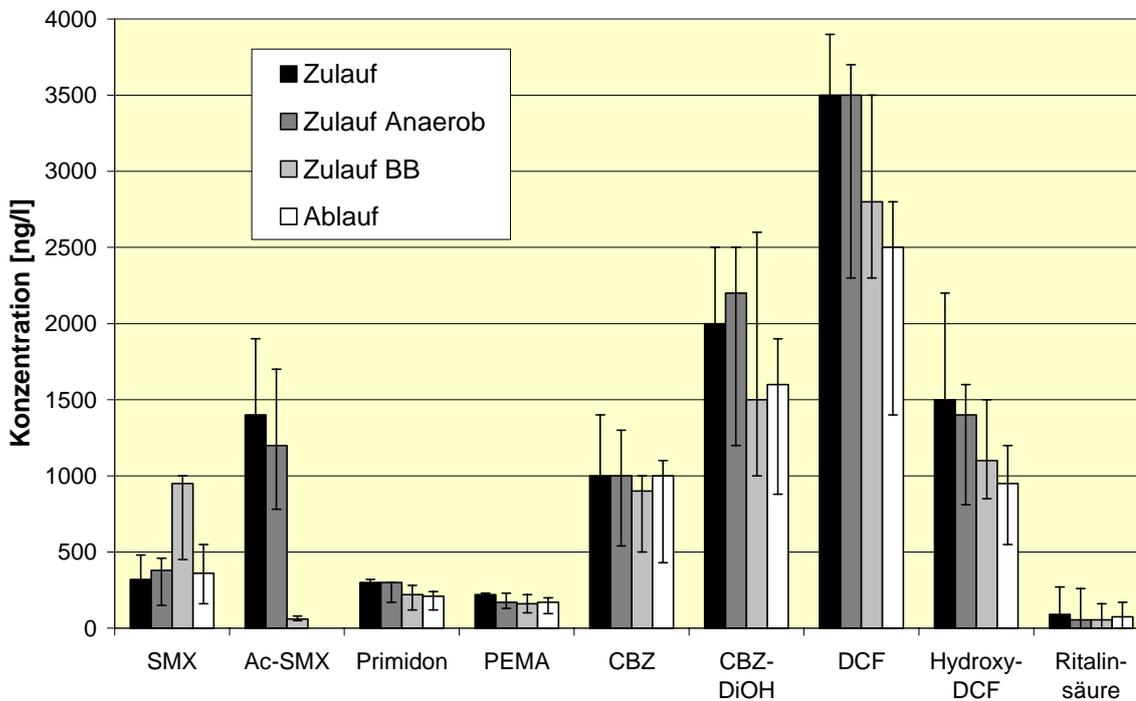


Abb. 2: Mediane (n=5) der Konzentrationen der Arzneimittel-/Metaboliten im Verlauf einer 30.000 EW-Kläranlage. Die Fehlerbalken geben die einfache Standardabweichung der Messwerte wieder.

- Es wurden zeitlich versetzt durchflussproportionale 24h-Mischproben mit automatischen Probenehmern gezogen. Diese standen am Zulauf, Ablauf Vorklärung, Ablauf der Anaerobbecken und am Endablauf.
- Der zeitliche Versatz errechnete sich aus der Aufenthaltszeit des Abwassers bei Trockenwetter, die aus den Beckengrößen ermittelt wurde.
- Bei Regen, wenn die Abflüsse zunahmen, wurden die Probenahmen abgebrochen.

Insgesamt wurden fünf Probenahmezyklen von August bis Oktober 2009 durchgeführt. Die Mediane der gemessenen Konzentrationen sind in Abbildung 2 dargestellt.

Es wird deutlich, dass die Konzentrationen der Wirkstoffe und der humanen Metaboliten jeweils in der gleichen Größenordnung liegen. Die verkaufstarken Arzneimittelwirkstoffe wie CBZ, DCF und SMX sowie deren Metaboliten zeigen Konzentrationen im µg/l-Bereich. Primidon/PEMA und Ritalinsäure mit geringeren, einstelligen Jahrestonnagen finden sich im Konzentrationsbereich von 100-300 ng/l.

Das Abbauverhalten der Substanzen in der realen Kläranlage lässt sich anhand der in den Laborkläranlagen ermittelten Ergebnisse gut erklären. Ac-SMX wird gut und schnell abgebaut (mittlerer Abbau Laborkläranlage 94 %; mittlere Elimination Realkläranlage >95 %), so dass es im Ablauf der realen Anlage unter der Nachweisgrenze von 50 ng/l liegt. Bei diesem Abbau entsteht SMX, weshalb dieses im Verlauf der Kläranlage zunimmt, bevor es dann selbst weiter abgebaut wird (mittlerer Abbau Laborkläranlage 84 %). In der Realkläranlage ergibt sich rechnerisch für SMX eine negative Elimination (-10 %), die der SMX-Bildung im Klärverlauf Rechnung trägt.

Auch die ermittelten Konzentrationsverläufe von Primidon und PEMA sind in guter Übereinstimmung mit den Laborkläranlagen. Beide Untersuchungen deuten nicht auf eine signifikante Elimination hin. Die mittleren Eliminationen in der Realkläranlage liegen bei 31 % für Primidon und 21 % für PEMA.

CBZ verhält sich in der realen Kläranlage (mittlere Elimination 10 %) wie auch in den Laborkläranlagen inert. Die Konzentrationen des humanen Hauptmetaboliten CBZ-DiOH sind etwa doppelt so hoch wie die der Muttersubstanz. Dieser wird ebenfalls nur in geringem Umfang eliminiert; die mittlere Elimination beträgt 25 %.

Die höchsten Konzentrationen wurden für das Schmerzmittel DCF gemessen. Dabei wird DCF im Verlauf der Kläranlage im Mittel zu 32 % eliminiert; sein humaner Hauptmetabolit Hydroxy-DCF zu 40 %.

Ritalinsäure wurde in der realen Kläranlage im Konzentrationsbereich von < 50 bis 270 ng/l gefunden. In guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den Laborkläranlagen wird auch Ritalinsäure in der realen Kläranlage mit einer mittleren Elimination von 23 % kaum abgebaut. Die Muttersubstanz, der Wirkstoff Ritalin®, konnte in keiner Probe nachgewiesen werden, da er bereits im menschlichen Körper fast vollständig zu Ritalinsäure metabolisiert wird.

Um im weiteren Verlauf des Wasserkreislaufs das Verhalten der Arzneimittelwirkstoffe/-Metaboliten im Oberflächengewässer zu simulieren, wurde mit SMX/Ac-SMX sowie mit Primidon und PEMA der Wasser-Sedimenttest durchgeführt. Während die gute Abbaubarkeit der Sulfonamide auch im Oberflächengewässer bestätigt wurde, konnte bei Primidon und PEMA nur eine geringe Elimination, die im Wesentlichen auf Sorption beruht, nachgewiesen werden. In Abbildung 3 sind die Konzentrationen der Arzneimittel-/Metaboliten in den Fließgewässern Main, Regnitz und fränkische Rezat dargestellt (Beprobung 22.4.-24.4.2009).

Es ist ersichtlich, dass die Belastung des Mains mit Arzneimitteln und deren Metaboliten geringer ist als die der Regnitz und der fränkischen Rezat. Dies lässt sich auf die unterschiedlichen Abwasseranteile zurückführen, die im Main (Schweinfurt) bei ca. 11 %, in der Regnitz (Erlangen) bei 20 % und in der fränkischen Rezat (Wassermungenau) bei 44 % liegen.

Das Transportverhalten der Substanzen während der Bodenpassage wurde in Säulen- und Lysimeterexperimenten sowie an uferfiltratbeeinflussten Brunnen untersucht. Die Versuchsansätze mit ungesättigten Bodensäulen und wassergesättigten Aquifersäulen führten hinsichtlich des Rückhaltevermögens des Bodens zu weitestgehend vergleichbaren Ergebnissen. Hiernach wurde das Antibiotikum SMX im Boden nach einer mehrwöchigen Adaptionsphase wahrscheinlich mikrobiell vollständig abgebaut. Ac-SMX wird vollständig zurückgehalten oder abgebaut. Dagegen ist das Rückhaltevermögen des Bodens gegenüber dem Antiepileptikum Primidon und seinem Metaboliten PEMA nach wenigen Monaten erschöpft. Das Antiepileptikum CBZ und sein Metabolit CBZ-Epoxid wurden in den ungestörten Boden- / Aquifersäulen sowie in den Lysimetern zum größten Teil zurückgehalten. In einem Säulenversuch wurde CBZ sogar vollständig zurückgehalten. Der Metabolit CBZ-DiOH war dagegen in den Böden sehr mobil. Die Wiederfindungsraten der Arzneimittel-/Metaboliten im Sickerwasser der Aquifersäulen sind in Abbildung 4 dargestellt.

Die Übertragbarkeit der in Säulen- und Lysimeterversuchen gewonnenen Ergebnisse auf die Umwelt wurde unter Berücksichtigung standortspezifischer Eigenschaften an Brunnen mit relevantem Uferfiltratanteil überprüft. Die Stoffkonzentrationen der von Oberflächenwasser beeinflussten Brunnen liegen weitgehend in der Größenordnung der benachbarten Fließgewässer. Dies bedeutet, dass bei einer Fließdauer von etwa 30-200 Tagen keine wesentliche Elimination der untersuchten Stoffe im Untergrund stattfindet. Da ohne weitere Trinkwasseraufbereitung ggf. auch mit entsprechenden Konzentrationen im Reinwasser zu rechnen ist, ist eine Kontamination des Trinkwassers mit Arzneimittelwirkstoffen und deren Metaboliten nicht auszuschließen.

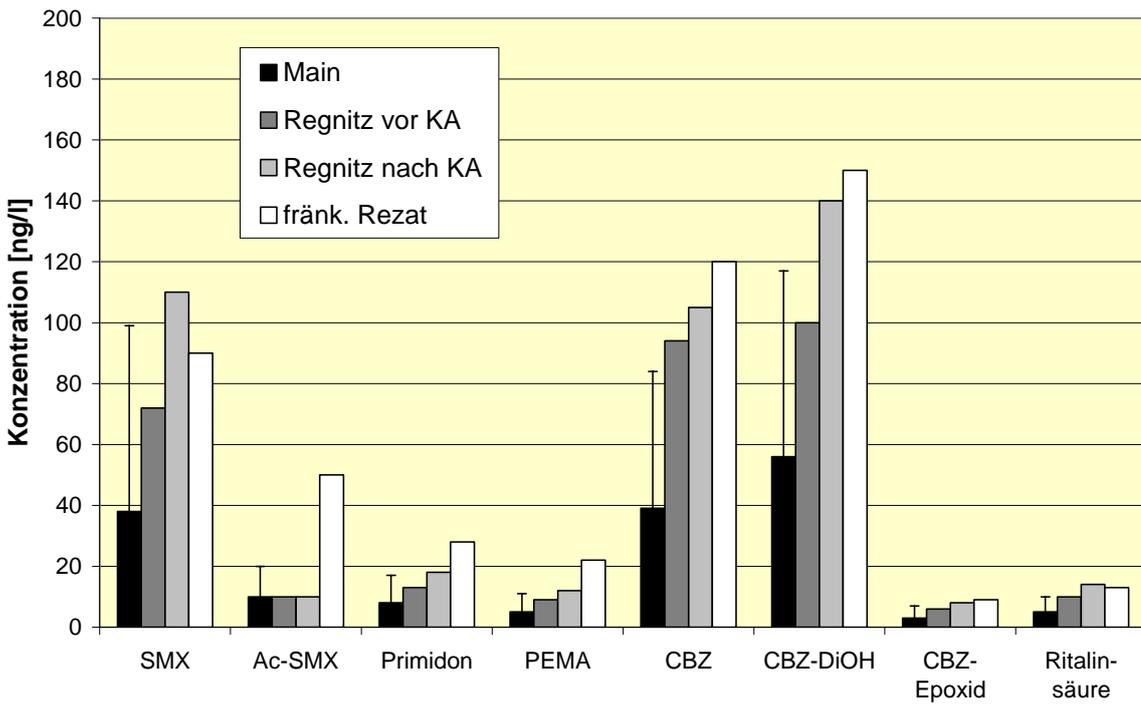


Abb. 3: Konzentrationen der Arzneimittel-/Metaboliten in oberirdischen Gewässern (Main: Medianwerte mit Maximum, n=4)

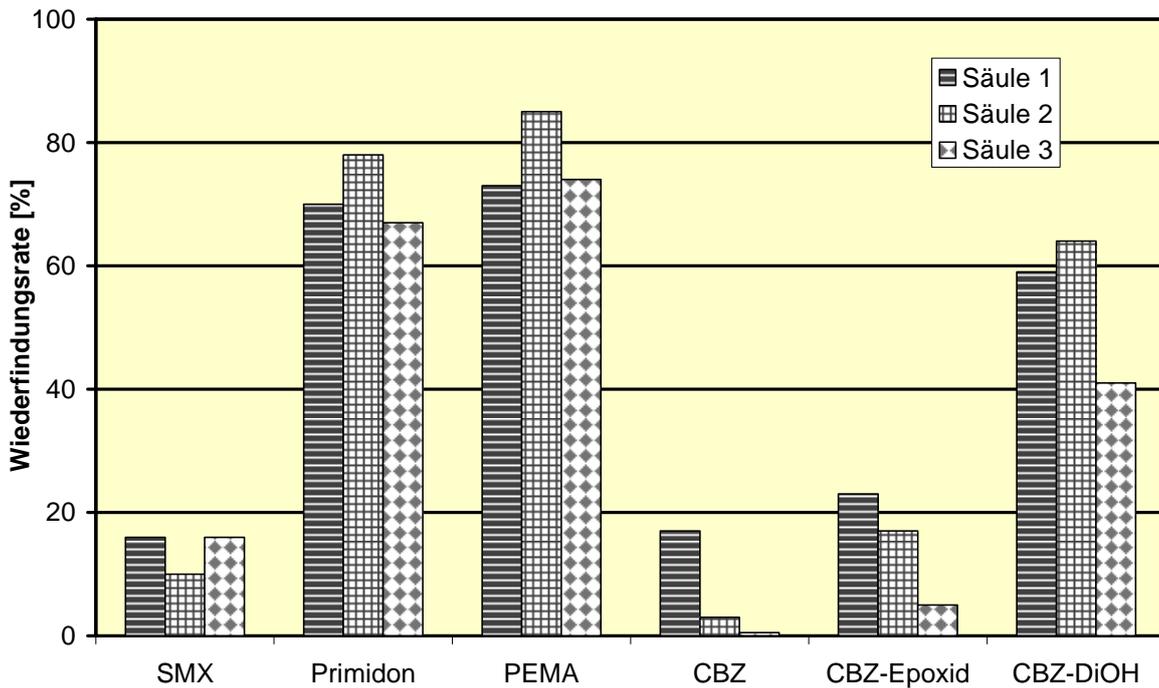


Abb. 4: Wiederfindungsraten der Arzneimittel-/metaboliten im Sickerwasser der Aquifersäulen (Zulaufmenge 1 l/d je Säule, Zulaufkonzentration 1 µg/l pro Substanz, Versuchsdauer 5 Monate)

Der geringe Rückhalt des Bodens gegenüber den untersuchten Stoffen während der Uferfiltratpassage ist wahrscheinlich auf die lange Kontaktzeit des Bodens mit den entsprechenden Substanzen zurückzuführen. So liegen Arzneimittelwirkstoffe wie z.B. CBZ schon seit über 40 Jahren

in der Umwelt vor, d. h. die Sorptionsflächen im Boden sind über diesen langen Zeitraum aufgesättigt worden. Im Gegensatz dazu wird in Säulenversuchen i. d. R. unbelasteter Boden eingesetzt, der noch die vollen Sorptionseigenschaften besitzt.



Beprobungseinrichtung am Ablauf des Anaerobbeckens

Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse belegen ein mit den Wirkstoffen vergleichbares Auftreten und Umweltverhalten von humanen Arzneimittelmetaboliten. Wie die Gefährdung der Umwelt durch Arzneimittelmetaboliten einzuschätzen ist, kann aufgrund fehlender Daten zur Ökotoxizität (noch) nicht ausreichend bewertet werden.

Weiterführende Literatur

Letzel, M., Weiss, K., Schüssler, W., Sengl, M. (2010): Occurrence and fate of the human pharmaceutical metabolite ritalinic acid in the aquatic system. *Chemosphere*, in press (<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.018>).

LfU, 2010: Arzneimittelwirkstoffe und deren Metaboliten: Belastungen des Wasserkreislaufs und Möglichkeiten der Verminderung. Projektabschlussbericht. Reihe Umwelt-Spezial des Bayerischen Landesamts für Umwelt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Marion Letzel
Bayerisches Landesamt für Umwelt
Demollstr. 31
82407 Wielenbach
Tel.: 0881/185-122