

Umweltsicherheit von Arzneimitteln – ein lange unterschätztes Problem

Arzneimittel werden in der Regel nicht mit Umweltproblemen assoziiert. Vielmehr verbindet man mit Arzneimitteln in erster Linie deren Nutzen zur Heilung von Krankheiten, eventuell noch mögliche Risiken für den Patienten durch die Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Das Thema Umweltschutz und Umweltverträglichkeit wurde daher bei der Ausgestaltung des Arzneimittelrechts vernachlässigt, - zu Unrecht, wie inzwischen feststeht.

Arzneistoffe sind biologisch hochaktive Stoffe: Sie bekämpfen als Antibiotika pathogene Bakterien, als Antiparasitika wirken sie gegen Protozoen, Würmer und Insekten. Sie beeinflussen den Stoffwechsel, verschieben das hormonelle Gleichgewicht, modulieren die Signalübertragung innerhalb eines Organismus oder töten als Cytostatika schnell wachsende entartete Zellen ab, um nur einige Beispiele ihrer möglichen Wirkpotenz zu nennen. Dass Arzneistoffe auch unerwünschte Nebenwirkungen beim Patienten (oder als Tierarzneimittel beim behandelten Tier) haben können, ist bekannt; dass sie ebenso Wirkungen auf sonstige Lebewesen haben können, wenn sie in die Umwelt gelangen, ist aufgrund ihrer biologischen Aktivität wahrscheinlich aber weithin unbeachtet geblieben.

Geiersterben in Asien

Erst kürzlich wurde in der Presse über das Sterben von Geiern in Asien aufgrund von Sekundärvergiftungen mit Diclofenac - einem sehr gebräuchlichen Schmerzmittel - berichtet. Die -Geier vergiften sich massenhaft, wenn sie die Kadaver von Rindern fressen, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden. Erstmals zeigten Wissenschaftler, dass ein Arzneimittel schwere ökologische Schäden in einer ganzen geografischen Region auslösen kann. Vogelschutzorganisationen starten nun verzweifelte Versuche, die letzten Bestände der Aasfresser in Gefangenschaft zu stabilisieren.

Paracetamol und Baumschlangen

Auf der Pazifikinsel Guam wird eine Schlangenplage mit Paracetamol bekämpft, dem bekannten Schmerz- und Fiebermittel. Nach mehreren gescheiterten Versuchen, die eingewanderte Braune Baumschlange (*Boiga irregularis*) unter Kontrolle zu bekommen, entpuppte sich das vermeintlich harmlose Arzneimittel, das in jeder Hausapotheke zu finden ist, als die probate Lösung. Auf der ganzen Insel werden jetzt Köder ausgelegt, die mit Paracetamol präpariert sind. Auch andere Schädlinge werden mit Arzneimittel-Wirkstoffen bekämpft, beispielsweise Tauben mit Antiepileptika, Ratten mit Blutverdünnern oder Frösche mit Koffein.

Diese Beispiele unterstreichen, dass der hochspezifische Wirkmechanismus von Arzneimitteln deutliche Wirkungen in der Umwelt hervorrufen kann. In einzelnen Fällen kann der Mensch sich diese Nebeneffekte zunutze machen. Meist stellen sie aber ein nicht zu unterschätzendes Risiko für die Umwelt dar, das genau untersucht werden muss.

Arzneimittel in deutschen Gewässern

Ein abgestimmtes, deutschlandweites Monitoring-Programm des Bund/Länder-Arbeitskreises für Chemikaliensicherheit (BLAC) hat inzwischen ein realistisches Abbild der tatsächlichen Belastung von Umweltmedien mit Arzneistoffen in Deutschland geliefert. Die Ergebnisse zeigen, dass Arzneistoffe flächendeckend in repräsentativen Oberflächengewässern nachgewiesen werden. Dazu gehört auch Diclofenac, das in Deutschland zwar nicht als Tierarzneimittel zugelassen ist, dessen Verbrauch als Humanarzneimittel jedoch bei 90 Tonnen pro Jahr liegt.

Das BLAC-Monitoring Programm zeigte, dass Diclofenac in nahezu allen Oberflächengewässern nachzuweisen ist. Allein der Rhein, so die Auswertung der Messergebnisse, transportiert jährliche eine Fracht von drei Tonnen Diclofenac in Richtung Nordsee. Aufgrund seiner Stoffeigenschaften wird der Entzündungshemmer auch über Uferfiltration in das Grundwasser eingetragen. Andere Arzneistoffe dringen vom Grundwasser sogar bis ins Trinkwasser vor. Mitarbeiter des Bayerischen Landesamtes für Wasserwirtschaft haben das Gewebe von Fischen untersucht, die unterschiedlichen Diclofenac-Mengen ausgesetzt waren. Es zeigte sich, dass in umweltrelevanten Konzentrationen im Bereich von wenigen Mikrogramm pro Liter Leber und – wie bei den Geiern – Nierenschäden auftreten. Zwar waren die Veränderungen nicht tödlich. Jedoch ist das Risiko, dass die in der Umwelt vorhandenen Diclofenac Konzentrationen die Gesundheit der Fische beeinträchtigt, noch nicht ausgeräumt.

Umweltrisikomanagement bei der Zulassung von Tierarzneimitteln - Rechtsvorschriften bewähren sich

Seit 1998 bewertet das Umweltbundesamt die Umweltauswirkungen von Tierarzneimitteln. Durch eine Vorschrift im Arzneimittelgesetz wurde sichergestellt, dass die Zulassung eines Tierarzneimittels mit Auflagen zum Schutz der Umwelt verbunden werden kann und dass eine solche Entscheidung im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt erfolgen soll. Die gesetzlich verankerte Umweltbewertung von Tierarzneimitteln hat sich durchaus als notwendig erwiesen: Die Praxis hat in den letzten Jahren gezeigt, dass die Verwendung etlicher Tierarzneimittel zu Risiken für die Umwelt führt und dass daher die Zulassung mit Auflagen zum Schutz der Umwelt zu verknüpfen ist. Ggfs. ist das Risiko so groß, dass nur einschneidende Maßnahmen zu einer angemessenen Risikominderung führen. Diese behördlicherseits in Aussicht gestellten Auflagen können so weit gehen, dass sie letztlich in der landwirtschaftlichen Praxis schwer zu realisieren sind und ein Mittel daher nicht auf den Markt gebracht wird.

Eine Aufgabe liegt noch vor uns: Gegenwärtig werden nur neue Arzneimittel einer Umweltbewertung unterzogen. Gerade bei Tierarzneimitteln sind es jedoch vornehmlich alte Wirkstoffe, die in der Veterinärtherapie eingesetzt werden. Sie erlangten zu einem Zeitpunkt die Marktreife und Zulassung, als geregelte Prüfungen zur Umweltsicherheit noch nicht etabliert waren. Erst ein europäisches Programm zur Umweltbewertung dieser Wirkstoffe kann die Lücken im Umweltrisikomanagement schließen und – soweit notwendig - Auflagen zur Gewährleistung ihrer Umweltsicherheit nachträglich erwirken.

Beispiele aus der Bewertungspraxis: Gefährliche Fischarzneimittel in der Aquakultur

Ein Beispiel für Tierarzneimittel, bei denen durch bloße Anwendungsaufgaben keine hinreichende Risikominderung erreicht wird, stellt die moderne und sehr effiziente Tierarzneimittelklasse der Avermektine dar. Avermektine werden in beträchtlichem Umfang und in vielen Anwendungsformen zur Behandlung gegen Parasiten eingesetzt. Sie sind aber auch be-

kannt für ihre starke Wirkung auf wirbellose Boden- und Wassertiere. Verschiedene Avermektin-Präparate sind daher in Deutschland und anderen EU-Mitgliedsstaaten nur mit Auflagen zum Schutz der Umwelt zugelassen. Diese Auflagen gelten beispielsweise für die Behandlung von Rindern und Schafen in Weidehaltung: Abstandsaufgaben schützen die Lebewesen in Gewässern, die an das Weideland angrenzen. Diese in der Weidehaltung übliche Risikominderung greift aber dann nicht, wenn Avermektine als Fischarzneimittel bestimmungsgemäß direkt in Gewässer eingebracht werden sollen. Unlängst wurde in Deutschland die Vermarktung eines solchen Präparates zur Behandlung von Fischläusen in Lachsfarmen beantragt. Die vom Antragsteller eingereichten Wirkungsstudien belegten, dass das Fischarzneimittel nicht nur die Fischläuse abtötet, sondern auch verschiedene Meeresbewohner gefährdet, beispielsweise Würmer, Krebse und Muscheln. Zugleich zeigten Laborstudien, dass das Präparat im Sediment des Meeresbodens biologisch nicht abgebaut wird. Auch aufwändige Freilanduntersuchungen, die unter realen Bedingungen in schottischen und kanadischen Fischfarmen durchgeführt wurden, konnten die Besorgnis, dass ein gravierendes Umweltrisiko besteht, nicht entkräften. Avermektine erfüllen zudem die Kriterien der Meeresschutzkonvention OSPAR für gefährliche Stoffe (persistent, bioakkumulierend und toxisch - PBT), deren Einleitung in die Meere in Zukunft vollständig unterbunden werden soll. PBT-Stoffe werden auch im Entwurf der europäischen Chemikalienverordnung REACH als besonders gefährlich und regelungsbedürftig betrachtet. Aus Umweltgründen wurde der Zulassung von Avermektin als Fischarzneimittel daher nicht zugestimmt. Dies steht auch im Einklang mit den Grundsätzen einer neuen Fischereipolitik des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (Oktober 2003). Darin wird betont, dass die Produktion von Süß- und Seewasserrischen in Aquakulturen unter strikter Wahrung der Umweltverträglichkeit durchgeführt werden soll.

Antibiotika in der Landwirtschaft

Lebensmittelliefernde Tiere in der Stall- oder Weidehaltung werden verbreitet mit Antibiotika behandelt. Etwa 700 Tonnen der das Bakterienwachstum hemmenden oder Bakterien abtötenden Substanzen werden pro Jahr eingesetzt, vor allem in der Rinder- und Schweinemast. Einzelne Antibiotika-Klassen sind inzwischen für ihre Toxizität gegenüber Pflanzen und Algen bekannt, abgesehen davon dass sie die Zusammensetzung mikrobieller Biozöten verändern.

Wie ein Risikomanagement für Antibiotika aussehen kann, zeigt der Fall eines neuen Tierarzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen: Während des Zulassungsverfahrens kamen schwere Bedenken gegen eine Zulassung auf, da das antibiotische Präparat nicht nur Wirkungen gegenüber Kieselalgen und Pflanzen zeigte, sondern auch eine Verunreinigung des Grundwassers nicht ausgeschlossen werden konnte. Der Zulassungsantrag wurde daraufhin zunächst zurückgezogen. Weitere Studien müssen nun klären, ob ausreichende Kenntnisse über den natürlichen Abbau des Tierarzneimittels während der Güllelagerung gewonnen werden können. Ziel ist es, zu ermitteln, wie lange die Landwirte nach der Behandlung warten müssen, damit der Tiermist weitgehend arzneimittelfrei auf die landwirtschaftlichen Flächen ausgebracht werden kann.

Kokzidiostatika in der Geflügelhaltung

Kokzidiostatika sind Mittel, die in der Geflügelhaltung eingesetzt werden, um den Befall mit bestimmten einzelligen Parasiten, den Kokzidien, zu kontrollieren. Kokzidiostatika werden mit dem Geflügelkot wieder ausgeschieden. Da Geflügelkot ein beliebter Dünger ist, gelan-

gen diese Mittel auf landwirtschaftlich genutzte Flächen. Bei einem dieser Wirkstoffe zeigte sich, dass er erst nach mehreren Jahren in der Umwelt abgebaut wird. In Laborversuchen erwiesen sich der Arzneistoff und seine Abbauprodukte zudem als toxisch für Pflanzen. Aufgrund des sehr langsamen Abbaus steigt die Konzentration der Arzneimittelreste im Boden mit jeder weiteren Düngung. Somit sind schließlich neben Umweltschäden auch Schäden beim Anbau von Kulturpflanzen zu befürchten. Die daraus abgeleitete Risikominderungsmaßnahme wäre, dass Hühnermist aus behandelten Beständen nicht auf Agrarflächen verbracht werden darf. Bis Anfang nächsten Jahres (2006) wird der Hersteller nunmehr aufwendige Freilanduntersuchungen durchführen, um das Risiko für Umwelt und Kulturpflanzen abschließend bewerten zu können. Mit der Zusage zur Durchführung dieses Prüfprogrammes konnte der Hersteller die skizzierte Auflage, die das „Aus“ für das Mittel bedeuten würde, vorerst vermeiden. Wenn das Prüfprogramm jedoch die vermutete Gefährlichkeit des Mittels bestätigt, wird die Auflage „Geflügelmist von behandelten Tieren darf nicht in die Umwelt gelangen“ verhängt werden. Dies ist zwar im rechtlichen Sinne kein Verbot, würde aber bewirken, dass das Mittel keinen Absatz mehr findet.

Mittel gegen Flöhe bei Hunden

Dass Risikominderungsmaßnahmen zur Verbesserung der Umweltsicherheit von Tierarzneimitteln sich nicht auf die landwirtschaftliche Nutztierhaltung beschränken, zeigen die Zulassungen von Flohhalsbändern und Auftropfpräparaten zur Parasitenbekämpfung bei Hunden. Bei einer ganzen Reihe dieser Mittel finden sich in der Packungsbeilage Hinweise, dass die Tiere für einen gewissen Zeitraum nach der Behandlung nicht in Seen und anderen Oberflächengewässern schwimmen sollen, um toxische Wirkungen auf wasserlebende Tiere zu vermeiden.

Umweltbewertung Humanarzneimittel – ein Anfang ist gemacht

Im Vergleich zu den Tierarzneimitteln steht die behördliche Umweltbewertung von Medikamenten für den menschlichen Gebrauch noch am Anfang. Ein wesentlicher Grund für diesen Mangel ist, dass ein abgestimmtes Bewertungskonzept für die Prüfung der Umweltsicherheit der Humanarzneimittel bislang fehlt. Die Entwicklung eines europäischen Humanarzneimittel-Leitfadens zieht sich seit über zehn Jahren hin. In den letzten zwei Jahren sind jedoch unter Federführung des Umweltbundesamtes große Fortschritte gemacht worden. Der Leitfaden befindet sich nun auf der Zielgeraden, - mit seiner Verabschiedung kann in Kürze gerechnet werden.

Die kommenden Jahre werden davon geprägt sein, die in der Zulassung eingehenden ökotoxikologischen Befunde auszuwerten und Stück für Stück das Bild von Wirkung und Verhalten von Humanarzneimitteln in der Umwelt zusammen zu setzen.

Kleine Dosis – große Wirkung?!

Die in der Umwelt gemessenen Konzentrationen der Arzneimittelwirkstoffe, die für den menschlichen Gebrauch bestimmt sind, liegen in der Regel deutlich unterhalb der therapeutischen Dosen der Medikamente. Damit ist jedoch für die Umwelt keine Entwarnung gegeben: Denn obgleich Arzneimittel zu den humantoxikologisch am besten untersuchten Stoffen zählen, sind die ökotoxikologischen Folgen der vergleichsweise geringen, dafür jedoch permanenten Exposition der Flüsse und Seen mit Arzneimittelresten weitgehend unerforscht. Eine Dauerbelastung mit geringen Dosen könnte beispielsweise Auswirkungen auf das empfindliche Fortpflanzungssystem von Tieren von Wasser- und Bodentieren haben. In La-

bortests, die unter Umweltbedingungen abliefen, hat sich dieser Verdacht für einzelne Wirkstoffe bereits bestätigt. Ein häufig genanntes Beispiel ist der Wirkstoff der Anti-Babypille und einiger Wechseljahrpräparate, das $17\ \alpha$ -Ethinylestradiol. Laborfische, die diesem Wirkstoff in umweltrelevanten Konzentrationen von wenigen Nanogramm pro Liter ausgesetzt werden, haben einen deutlich verminderten Fortpflanzungserfolg. Ein weiteres Beispiel ist Fluoxetin, der Wirkstoff eines Antidepressivums (Prozac), das nicht nur beim Menschen sondern auch in der Umwelt schwere Nebenwirkungen haben könnte. Es wurden Laborexperimente mit Fischen durchgeführt, in denen die in der Umwelt vorkommenden Mengen des Antidepressivums von wenigen Mikrogramm pro Liter abgebildet wurden. Die Analyse der Hirngewebe der Tiere ergab deutlich veränderte Konzentrationen bestimmter Botenstoffe, welche die Kommunikation der Nervenzellen steuern. Sie regeln grundlegende Funktionen des Körpers, beispielsweise den Schlaf/Wachrhythmus, die Sexualität oder die Aktivität des Kreislaufs. Der veränderte Hirnstoffwechsel scheint weitere physiologische Veränderungen nach sich zu ziehen: Die Psychopharmaka verzögern bestimmte Entwicklungsschritte, die in der Entwicklung vom Fischei zum ausgewachsenen Tier ablaufen.

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die daraus gezogenen Schlüsse über die biochemischen Grundlagen von Krankheiten ermöglichen das Design einer Vielzahl von hochspezifischen, völlig neuen Humanarzneimitteln. Ob die klassischen ökotoxikologischen Testsysteme mit der Dynamik der pharmazeutischen Entwicklung Schritt halten oder ob neue, auf spezifische Wirkmechanismen zielende Tests zur Umweltprüfung von Arzneimitteln notwendig sind, muss überprüft werden.

Zugleich sind rechtliche Regelungen erforderlich, die vorhandene Lücken in der Bewertung des Umweltrisikos von Arzneimitteln schließen. Es muss eine europäische Strategie zur Umweltbewertung „alter“ Arzneimittelwirkstoffe verabschiedet werden, die bislang keiner geregelten Umweltbewertung unterlagen. Um den Stein ins Rollen zu bringen, entwickelt das UBA derzeit (bis Ende 2006) mit Hilfe externen Sachverständigen eine wirkstoffbezogene Prioritätenliste der Alt-Tierarzneimittel mit der höchsten Umweltrelevanz. Die Liste wird vermutlich in erster Linie Antibiotika und Antiparasitika enthalten. Ein analoges, wesentlich breiter gefächertes Wirkstoffprogramm für Humanarzneimittel wird folgen.