

Department Aquatic Ecotoxicology

Ökotoxikologische Bedeutung von Arzneistoffen

Jörg Oehlmann

Goethe-Universität Frankfurt am Main,
Fachbereich Biowissenschaften,
Institut für Ökologie, Evolution und Diversität

www.bio.uni-frankfurt.de/ee/ecotox

oehlmann@bio.uni-frankfurt.de

Übersicht zum Vortrag

- Problemstellung
- Besonderheiten von Arzneistoffen
- Grundzüge der ökotoxikologischen Bewertung
- Fallbeispiele:
 - Steroide: Ethinylestradiol
 - Analgetika: Diclofenac
 - Psychopharmaka: Carbamazepin
- Fazit

Problemstellung

- Arzneistoffe werden seit 1970 regelmäßig in Wasserproben bei Analysen vorgefunden
- Von **65 untersuchten Wirkstoffen** wurden im Rhein-Main-Gebiet von Thomas Ternes nachgewiesen:
 - **59 in Kläranlagenabläufen** (gereinigtes Wasser) in Konzentrationen bis zu mehreren $\mu\text{g/L}$
 - **40 in Oberflächengewässern** in Konzentrationen im unteren $\mu\text{g/L}$ -Bereich
 - **9 im Trinkwasser** von Wiesbaden im ng/L -Bereich (z.B. Carbamazepin, Clofibrinsäure, Ibuprofen)

Wirkungsoptimiert und ohne Wirkung?

- Arzneistoffe treten in allen Umweltkompartimenten auf
- Eigenschaften lassen negative Umweltwirkungen erwarten:
 - optimierte biologische **Aktivität**
 - leichte **Aufnahme**
 - geringe **Abbaubarkeit**
- Wenige Effekte im umweltrelevanten Bereich ermittelt
Kein Risiko oder unzureichende Datenbasis?

Besonderheiten von Arzneistoffen

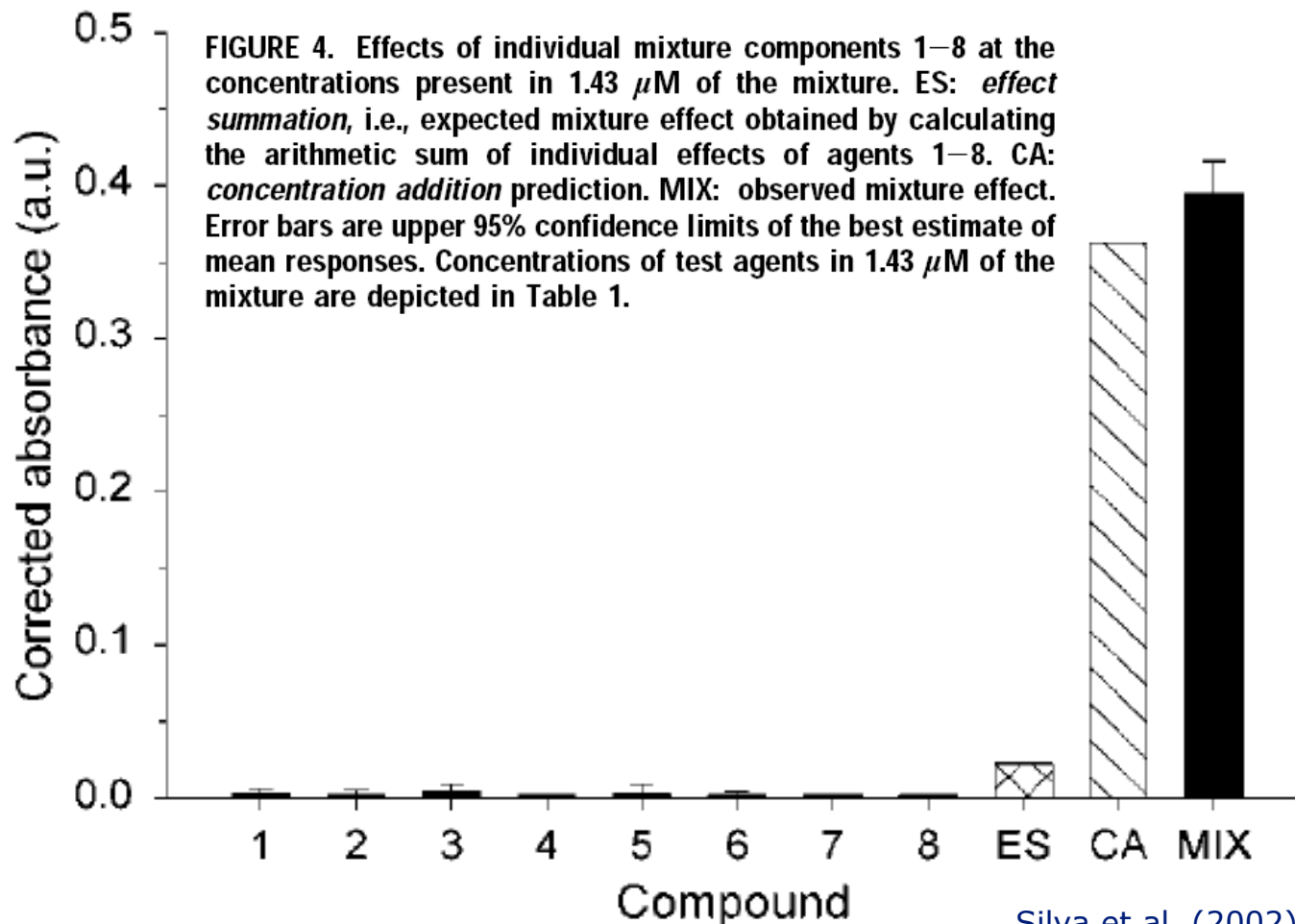
- Ökotoxikologisch relevante Charakteristika eines "guten", oral verabreichten Arzneimittels:
 - **Wirksamkeit:**
 - ✓ Stabilität bei der Lagerung
 - ✓ Beständigkeit gegenüber enzymatischem Abbau
 - **Effektivität:**
 - ✓ erwünschter Effekt bei niedriger Dosis
 - ✓ rasche Aufnahme
 - **Spezifität:**
 - ✓ keine oder vernachlässigbare Nebenwirkungen
 - ✓ große therapeutische Breite

Besonderheiten von Arzneistoffen (Forts.)

- **Umfängliches Wissen** aus der Arzneistoffentwicklung mit pharmakokinetischen und -dynamischen Daten
- Verwendbarkeit für die ökotoxikologische Bewertung:
 - Vorhersage der Effekte auf **Wirbeltiere** möglich
 - Effektprognose für **Mikroorganismen, Primärproduzenten** und **Wirbellose** problematisch
- **Metabolitenbildung** mit unbekanntem Effekten
- Mehrere Arzneistoffe können das gleiche Zielmolekül haben: **Cocktailproblematik** und Effektaddition

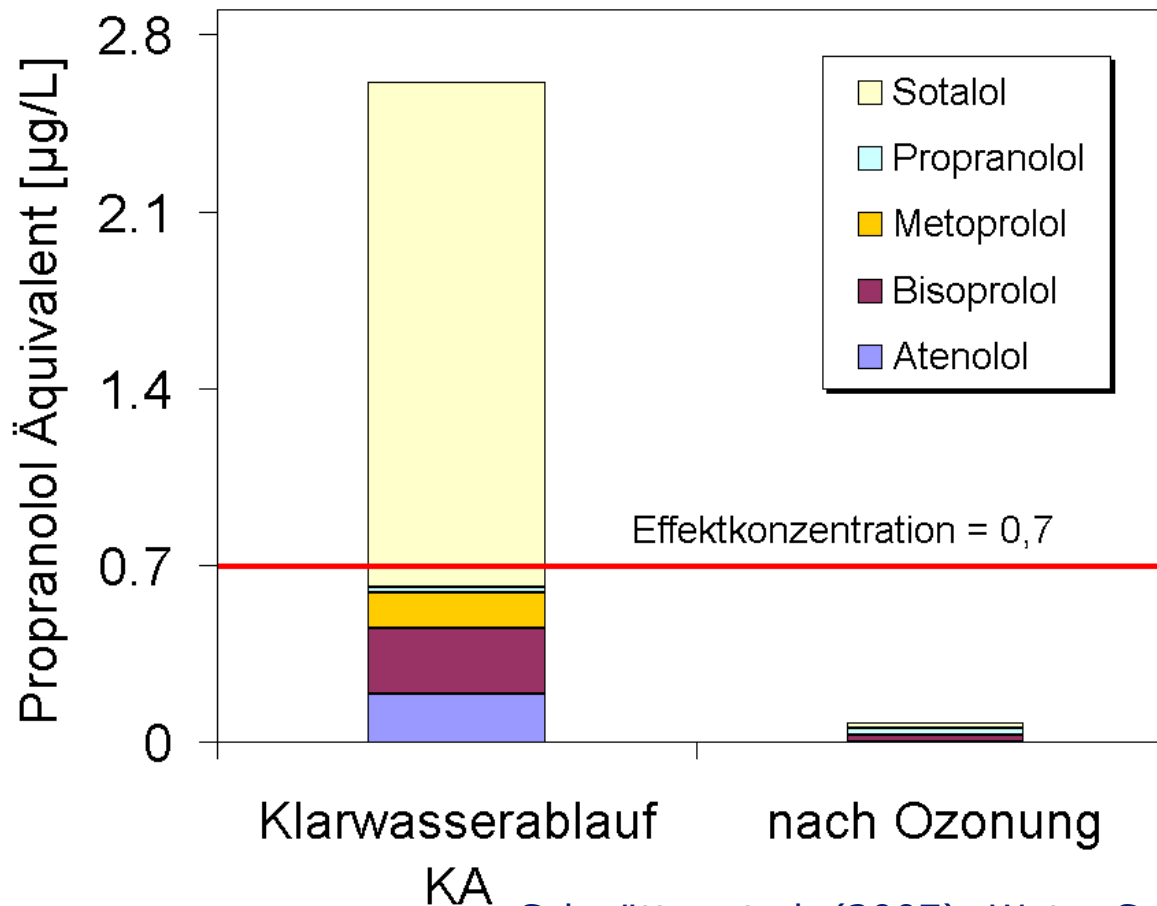
Besonderheiten von Arzneistoffen (Forts.)

- Cocktaileffekte – "*something from nothing*":



Besonderheiten von Arzneistoffen (Forts.)

- Cocktaileffekte – Beispiel β -Blocker:



Bewertung von Humanarzneistoffen

- **Basis:** Richtlinien 2004/27/EG und EMEA/CHMP/SWP/4447/00, analog zu Industriechemikalien (REACH)
- **Besonderheit:**
 - **Phase 1:** Expositionsabschätzung
 - **Phase 2:** Umweltverhalten & Wirkungen, nur wenn $PEC > 10 \text{ ng/L}$ oder spez. Wirkmechanismen, die Effekte unter 10 ng/L erwarten lassen
 - **In Phase 2:**
 - ✓ **Stufe A:** Grunddaten, dominiert von **Kurzzeittests**
 - ✓ **Stufe B,** falls Stufe A mögliche Umweltgefahren ergibt: weiterführende Biotests, Sedimentanreicherung, Adsorption an Belebtschlamm, Bioakkumulation

Ableitung von Wirkschwellen

- Nulleffektkonzentrationen (**PNEC** – *predicted no effect concentration*) für Substanzbewertung
- Umweltqualitätsnormen (**EQS** – *environmental quality standard*) für Gewässer
- Vergleichbare **Ableitung** von PNEC und EQS:
 - Ökotoxikologische **Effektdaten** aus Tests:
EC_x oder NOEC
 - **Sicherheitsfaktoren**: 1000 bis 10, abhängig von Qualität und Quantität der Effektdaten

Ableitung von Wirkschwellen: Beispiel EE2

- Niedrigstes Wirkdatum aus der Testung von 17 α -Ethinylestradiol (EE2):

NOEC = 0,3 ng/L (Befruchtungsrate, 2-Generationentest mit *Danio rerio*, Wenzel et al. 1999)

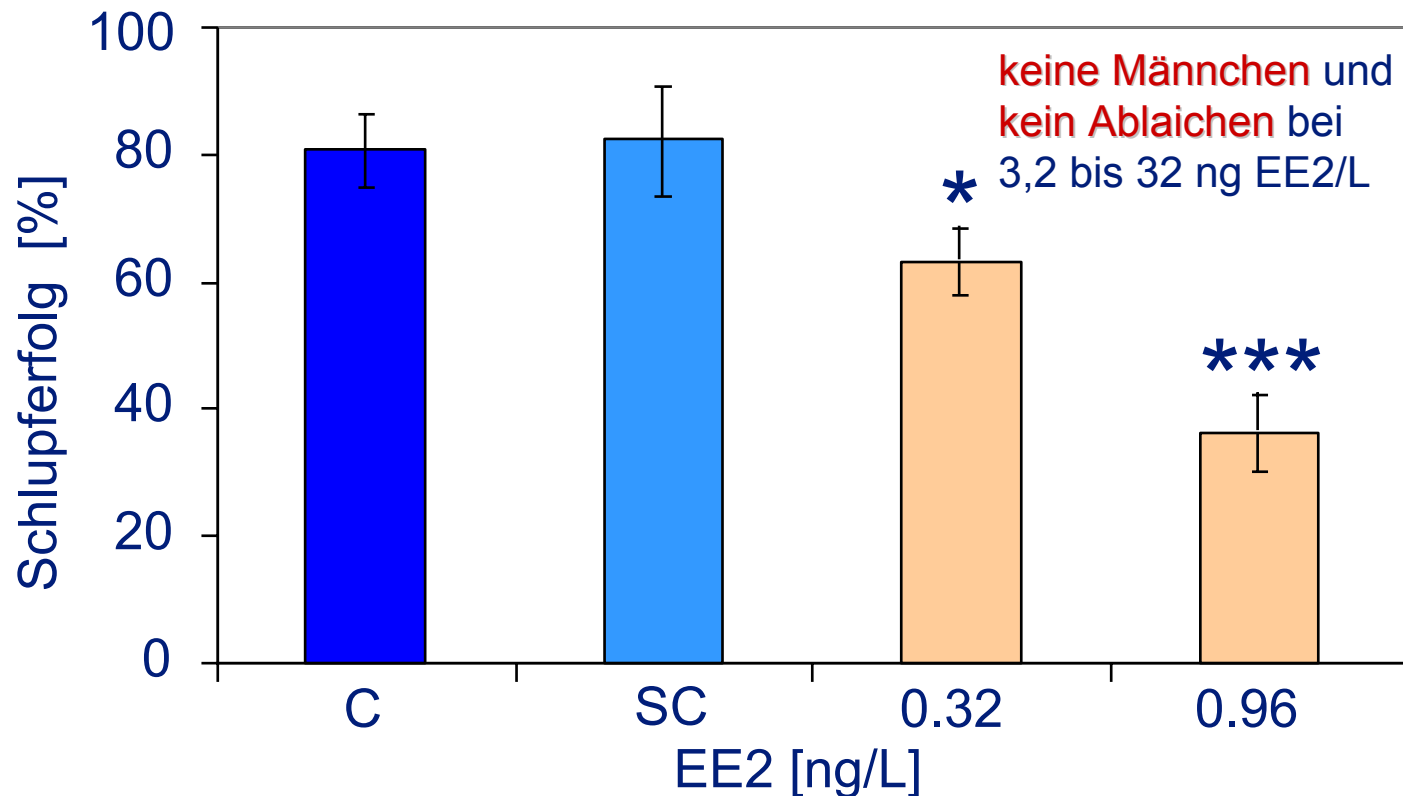
- Ableitung von **PNEC** und **EQS**:

$$\frac{\text{NOEC}}{\text{Sicherheitsfaktor}} = \frac{0,3 \text{ ng/L}}{10} = 0,03 \text{ ng/L}$$



EE2-Effekte bei Fischen

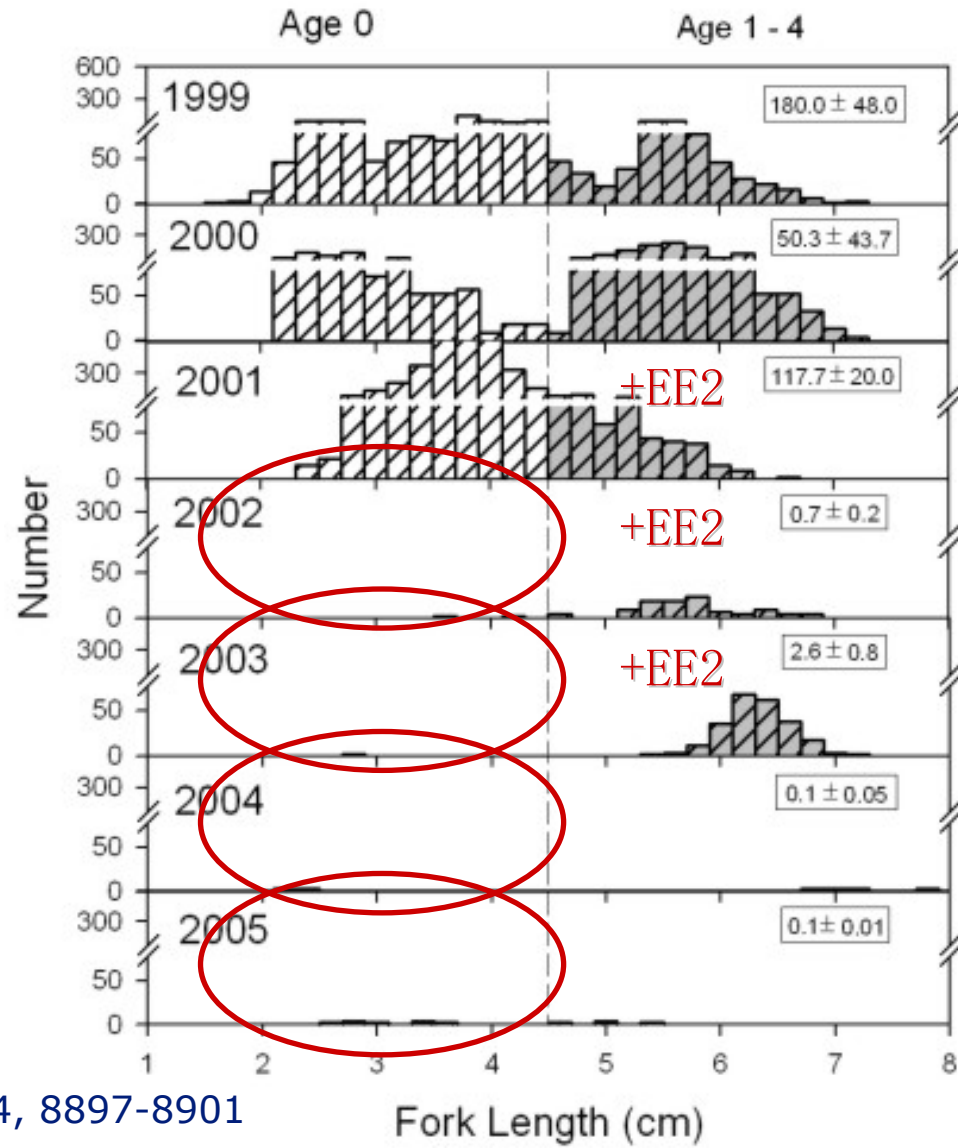
- Keine Männchen und **keine Reproduktion** bei Dickkopfritzen bei **> 1 ng EE2/L**:





EE2-Effekte bei Fischen (Forts.)

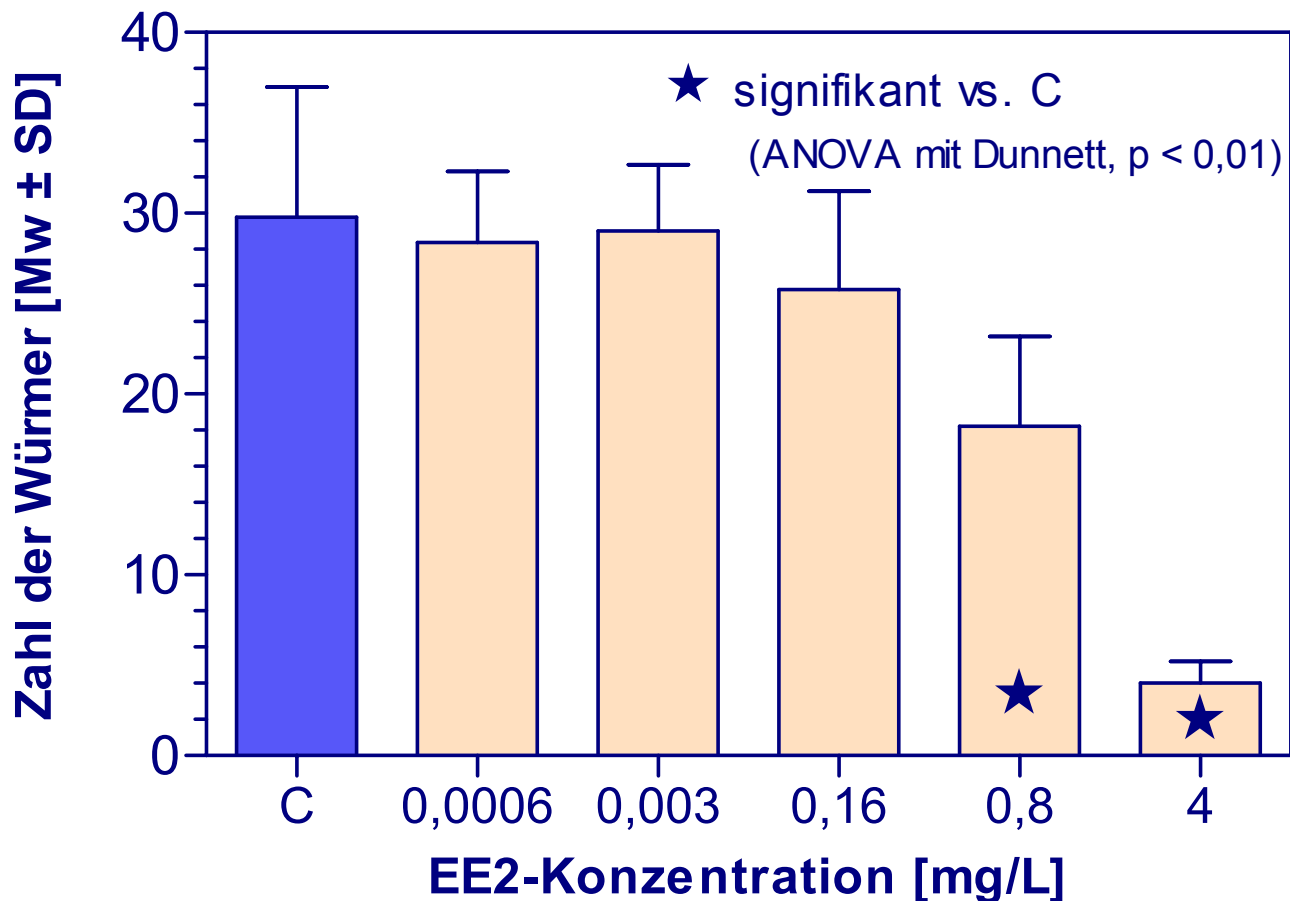
- Populationszusammenbruch von Dickkopflritzen in einem whole lake experiment in Kanada bei 5 ng/L Ethinylöstradiol, dem Wirkstoff der Antibabypille





EE2-Effekte bei Wirbellosen

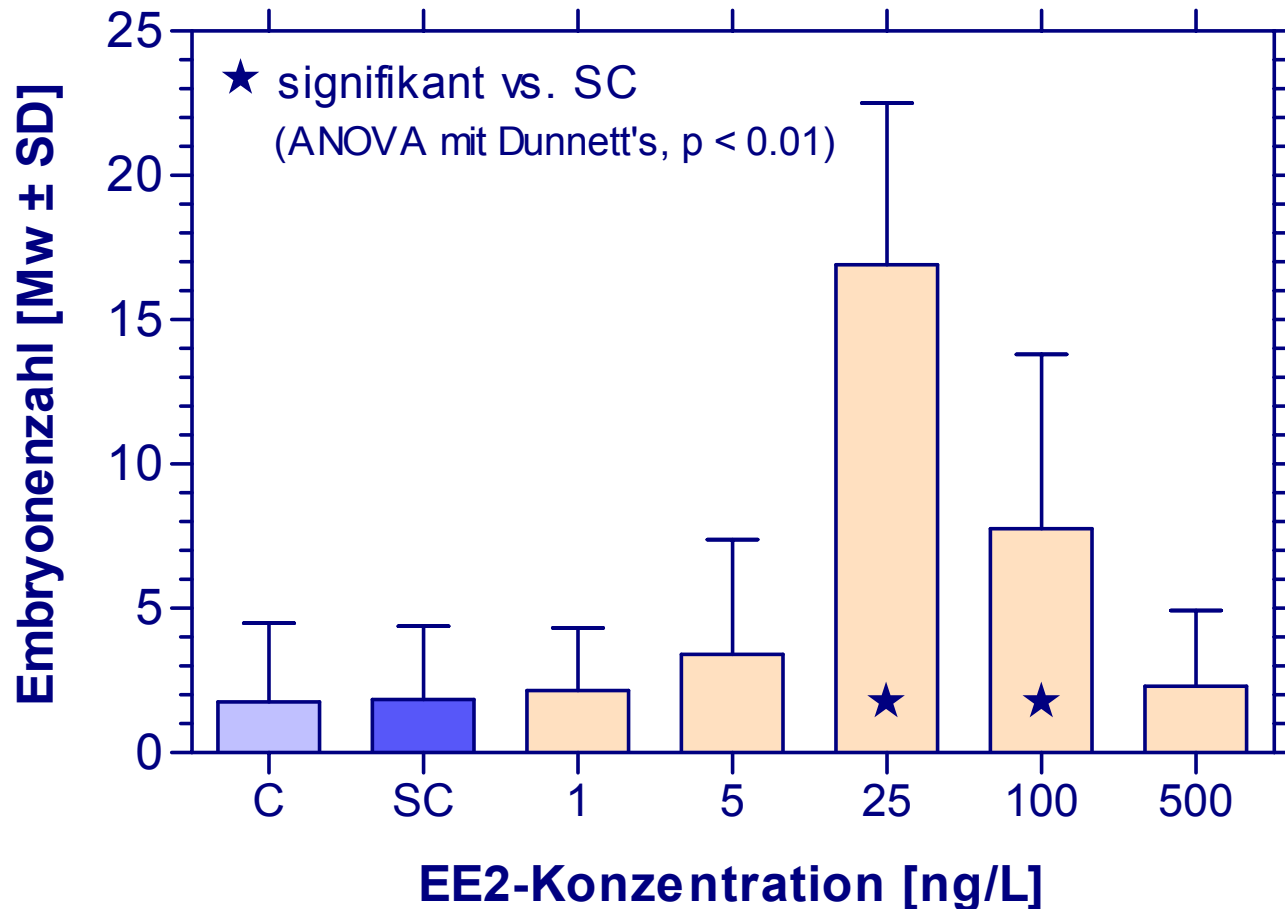
- Individuenzahl bei *Lumbriculus variegatus*:





EE2-Effekte bei Wirbellosen

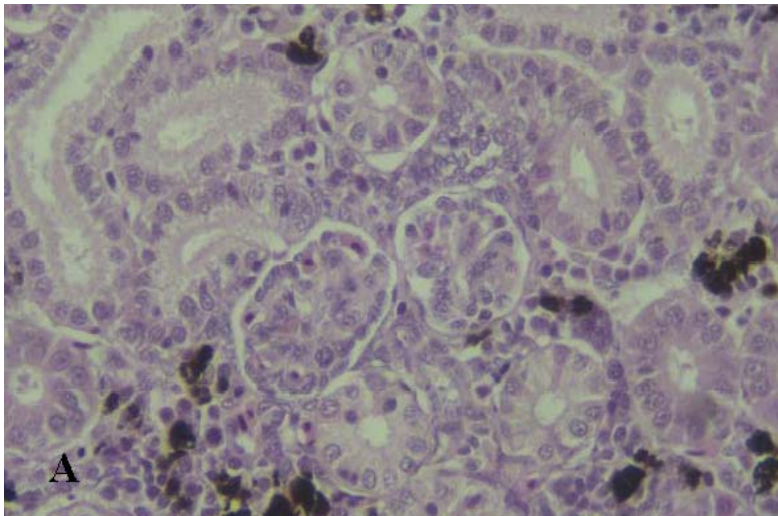
- Embryonenzahl bei *Potamopyrgus antipodarum*:



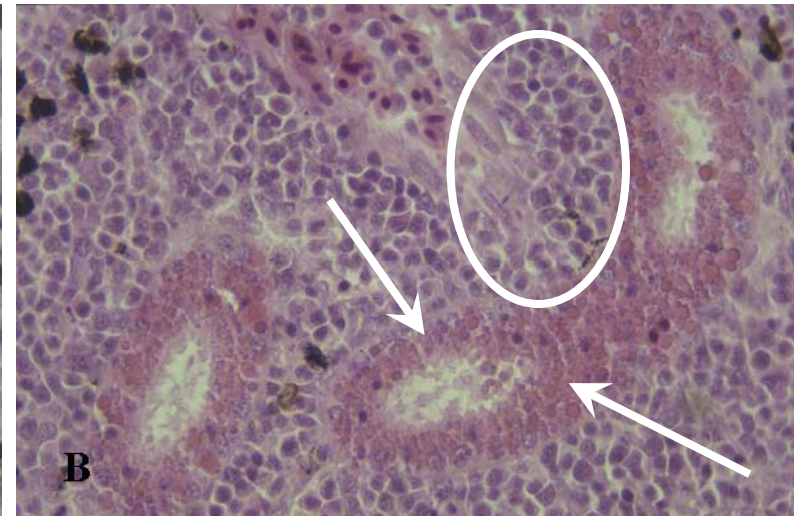


Diclofenac-Effekte bei Fischen

- Schäden an **Nieren**, Kiemen und Leber bei $\geq 1 \mu\text{g/L}$ durch das Analgetikum
- Beispiel Niere: **Proteinanreicherung**, **Epitheldegeneration** und **Proliferation** des Interstitiums



Oncorhynchus mykiss, Kontrolle

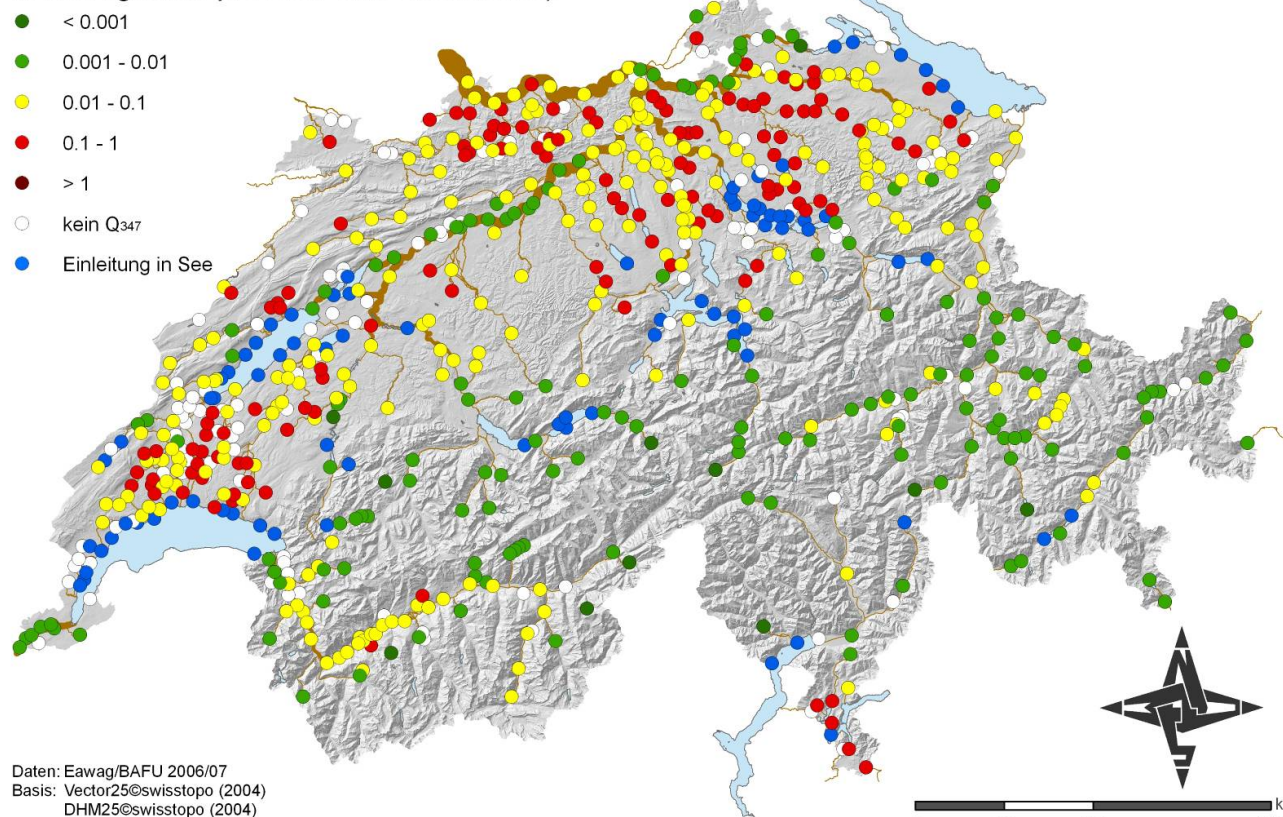


O. mykiss, 100 μg Diclofenac/L

Diclofenac-Schwellenwerte: Fallstudie Schweiz

- 224 KA als **Belastungsschwerpunkte**:

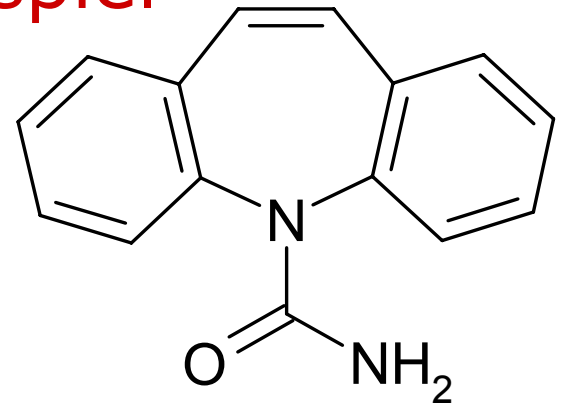
Modelliertes Diclofenac-Risikopotential in Fliessgewässern bei Minimalabfluss Q_{347} in Mikrogramm pro Liter ohne Metabolite)



Carbamazepin als weiteres Beispiel

- **Anwendung:**

- Antiepileptikum
- Depressionstherapeutikum
- Opiat- und Alkoholentzug



- **Jährliche Verschreibungsmenge (nur D): 80 t**

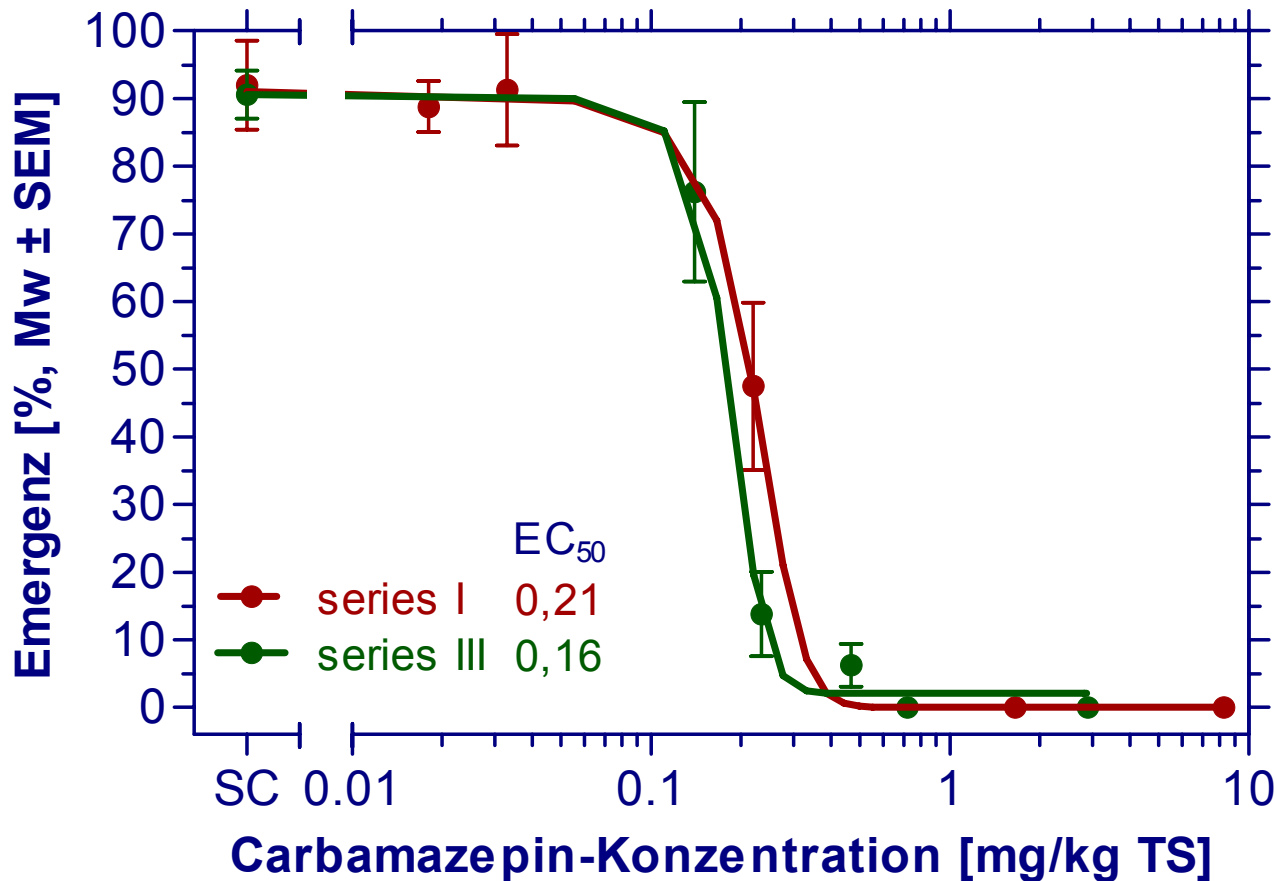
- Charakterisierung des **Umweltverhaltens:**

- Maximalkonzentration:
 - ✓ im gereinigten Abwasser: 6,3 µg/L
 - ✓ im Rhein: 2,1 µg/L
 - ✓ in Sedimenten: 50 µg/kg
- Elimination in Kläranlagen: weniger als 7%



Carbamazepin-Effekte bei Zuckmücken

- Vollständige **Entwicklungsblockade**:





Carbamazepin als Umweltrisiko?

- Die Ergebnisse für **CBZ** ergeben Hinweise auf ein nicht mehr akzeptables Risiko:
 - Bewertung für das Kompartiment Sediment:
 - ✓ Ermittelte Umweltkonzentrationen:

$$\text{MEC}_{\text{Sediment}} = 50 \mu\text{g/kg}$$
 - ✓ Wirkschwelle in Labortests:

$$\text{EC}_{10} = 113 \mu\text{g/kg}$$
 - ✓ Abgeleitete sichere Umweltkonzentration:

$$\text{PNEC}_{\text{Sediment}} = 2,27 \mu\text{g/kg}$$
 - ✓ **Risikoquotient:**

$$\text{MEC/PNEC-Quotient} = 22,0$$

PNEC und EQS für Arzneistoffe

Substanz	PNEC bzw. EQS [µg/L]	90-Perzentil in KA- Abläufen [µg/L]*
Ethinylestradiol	0,00003	n.d. – 0,002
Diclofenac	0,1	0,96 – 4,0
Carbamazepin	0,5	0,94 – 1,6
Atenolol	33,4	0,43 – 0,99
Metoprolol	7,9	1,1 – 1,6
Bisoprolol	0,7	0,11 – 0,26
Sotalol	0,7	1,2 – 2,0
Propranolol	0,7	n.d.
Ibuprofen	7,1	n.d. – 0,41
Clofibrinsäure	0,1	n.d. – 0,14

* Daten für 3 deutsche KA (Schwätter et al. 2007 Water Sci. Technol. 56, 9-13)

Fazit

- Arzneistoffe sind in der Umwelt **weit verbreitet**, ihre Effekte aber **unzureichend charakterisiert**
- **Besonderheiten** der Arzneistoffe werden bisher bei der ökotoxikologischen Testung **zu wenig berücksichtigt** (vgl. Kurzzeittests, Cocktail- und Metabolitenproblematik)
- Für die Mehrzahl der wenigen, umfangreich getesteten Arzneistoffe gibt es Hinweise auf **Effekte bei umweltrelevanten Konzentrationen**
- Daraus ergibt sich die generelle **Notwendigkeit von Risikominderungsstrategien**

Mein Dank gilt:

- Axel Magdeburg, Gerrit Nentwig, Matthias Oetken, Ulrike Schulte-Oehlmann und Daniel Stalter
- Olaf Dittberner, Gabi Elter und Simone Ziebart für die technische Unterstützung
- zahlreichen Studierenden an der Goethe-Universität für die Mitarbeit in den Projekten
- für die finanzielle Förderung:
 - Europäische Union (EU-Projekte CONCRETE, COMPRENDO und NEPTUNE)
 - Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
 - Umweltbundesamt Dessau (UBA)