



# Innovative Konzepte und Technologien für die separate Behandlung von Abwasser aus Einrichtungen des Gesundheitswesens

---

Projektleitung  
Institut für Siedlungswasserwirtschaft  
RWTH Aachen  
Prof. Dr.-Ing. J. Pinnekamp

---

## Bericht zum Teilergebnis AP.1.1: Stoffliche und einrichtungsspezifische Belastungen

Arbeitspaket 1.1: Januar 2013  
(aktualisierte Version vom 11.10.2013)

Institut für Nachhaltige Chemie und Umweltchemie, Leuphana Universität Lüneburg  
Prof. Dr. rer. nat. K. Kümmerer  
Dr.-Ing. O. Olsson

ORTENAU KLINIKUM, Offenburg-Gengenbach  
Manuel Herrmann

## 1 Inhaltverzeichnis

1	Inhaltverzeichnis.....	1
2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	2
3	Einführung.....	3
3.1	Einrichtungen des Gesundheitswesens .....	3
3.1.1	Allgemeine Krankenhäuser .....	4
3.1.2	Ärztelhäuser.....	4
3.1.3	Psychiatrische Fachkliniken .....	5
3.1.4	Pflegeeinrichtungen.....	5
3.2	Methodik der Bilanzierung .....	5
3.2.1	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches (ATC) Klassifikationssystem .....	6
3.2.2	Defined daily dose (DDD).....	6
3.3	Metabolismus und PWWC .....	6
4	Bilanzierungsergebnisse .....	7
4.1	Betrachtung nach Einrichtung.....	7
4.1.1	Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 1 [CHIR] .....	7
4.1.2	Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 2 [ORTHO] .....	9
4.1.3	Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 3 [OPHTH] .....	10
4.1.4	Ärztelhaus mit onkologischer Fachpraxis [ONKO].....	11
4.1.5	Psychiatrische Fachklinik [PSYCH] .....	12
4.1.6	Pflegeheim [NH].....	13
4.2	Vergleich der Einrichtungen.....	14
5	Wirkstoffauswahl zur weiteren Betrachtung.....	16
5.1	Analytik.....	16
5.1.1	Gabapentin .....	18
5.1.2	Levetiracetam.....	18
5.1.3	Pregabalin.....	18
5.1.4	Quetiapin.....	18
5.1.5	Amisulprid .....	19
6	Schlussfolgerung.....	19
7	Anhang.....	20
8	Literaturverzeichnis .....	25

## 2 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abb. 1 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 1.....	8
Abb. 2 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 2.....	9
Abb. 3 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 3.....	10
Abb. 4 Ärztehaus mit onkologischer Fachpraxis .....	11
Abb. 5 Psychiatrische Fachklinik .....	12
Abb. 6 Pflegeheim .....	13
Tabelle 1 Absolutverbrauch der medizinischen Einrichtungen im Jahr 2011.....	14
Tabelle 2 Verbrauch pro Bett im Jahr 2011 .....	15
Tabelle 3 Relevanz von Wirkstoffen abhängig von PWWC.....	17
Tabelle 4 Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation .....	20
Tabelle 5 fnm-Werte für relevante Wirkstoffe.....	23

### 3 Einführung

Das Ziel des Verbundvorhabens SAUBER+ ist es, ein ganzheitliches, interdisziplinäres Konzept zum Risikomanagement des Eintrags von Schadstoffen und Krankheitserregern aus Einrichtungen des Gesundheitswesens zu entwickeln. Ausgewählte Einrichtungen, wie Pflegeheime, Ärztehäuser und Hospize stehen dabei im Vordergrund. Hierfür erfolgt zunächst eine Grundlagenerhebung der Verbrauchsdaten von Arzneimitteln und eine Abschätzung des von den Stoffen ausgehenden Risikos. Im Anschluss wird eine technologische Versuchsanlage errichtet, um die Elimination von Stoffen einschätzen und bewerten zu können. Diese Informationen sollen letztendlich kommuniziert und eine nachhaltige Induzierung von Verhaltensanpassungen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen erwirken.

Arbeitspaket (AP) 1.1 charakterisiert ausgewählte Einrichtungen des Gesundheitswesens hinsichtlich ihres spezifischen Verbrauchs an Arzneimitteln. Durch die Bilanzierung jährlich verbrauchter Arzneimittel pro ausgewählte Einrichtung und mit Hilfe von Daten zur Metabolisierung sowie auch zum Wasserverbrauch lassen sich der Eintrag und die im Abwasser erwartete Konzentration PWWC (predicted wastewater concentration) von verschiedenen Wirkstoffen abschätzen (siehe 3.3). Die Bilanzierung lässt sich durch eine instrumentell-analytische Quantifizierung mittels LC-MS aus dem Abwasser der jeweiligen Einrichtung stützen. Aufbauend auf den gewonnenen Erkenntnissen erfolgt eine selektive Risikocharakterisierung (AP 1.2) der identifizierten Substanzen. In der Literatur beschriebene Informationen zu biologischer Abbaubarkeit, Bildung entsprechender Transformationsprodukte und deren toxikologischen Eigenschaften lassen eine solche Bewertung zu. Ein Vergleich der hier bilanzierten Einrichtungen des Gesundheitswesens zum bundesweiten Verbrauch und ein Vergleich zum regionalen Verbrauch gibt Aufschluss über den Anteil dieser Einrichtungen am Abwassereintrag von Arzneistoffen und über mögliche (besondere) Risiken. Da über allgemeine Krankenhäuser schon vergleichsweise viele Daten vorliegen (Heberer, Feldmann 2005; Kümmerer, Henninger 2003), wurde ein allgemeines Krankenhaus diesbezüglich nur ergänzend als Vergleich und im Hinblick auf die Resistenzsituation, die im AP 1.1 ebenfalls erfasst wird (Prof. Dr. med. Jonas, Universitätsklinikum Freiburg), bilanziert.

#### 3.1 Einrichtungen des Gesundheitswesens

Das Augenmerk liegt hier auf Einrichtungen, über die bislang nicht viel hinsichtlich ihrer Bedeutung am Eintrag von Arzneistoffen in die Umwelt bekannt ist. Risiken, die von allgemeinen Krankenhäusern ausgehen, sind derzeit gut untersucht. Im Vergleich zum Eintrag über die privaten Haushalte kann ihr Anteil am Gesamteintrag nach den bisher vorliegenden Kenntnissen als gering eingestuft werden (Heberer und Feldmann 2005;

Schuster et al. 2008). Im AP 1.1 SAUBER+ wurden daher ein Ärztehaus, eine psychiatrische Fachklinik und ein Pflegeheim sowie zur Vergleichbarkeit ein allgemeines Krankenhaus in die Untersuchungen mit aufgenommen. Weitere Pflegeheime sowie weitere psychiatrische Fachkliniken befinden sich derzeit in Bearbeitung.

### 3.1.1 Allgemeine Krankenhäuser

Die im Folgenden vorgestellten Standorte des allgemeinen Krankenhauses haben immer eine Abteilung für Innere Medizin, unterscheiden sich aber bei den anderen Abteilungen. Interessant wird hierbei sein, ob die Arzneimittelverbräuche sich dadurch wesentlich unterscheiden.

#### - *Krankenhaus 1*

Der größte Standort mit 502 Betten des allgemeinen Krankenhauses versorgt hauptsächlich Patienten aus den Bereichen Chirurgie, Urologie, Gynäkologie und Radiologie. Die Abteilung Innere Medizin hat in den Jahren 2010 und 2011 auch onkologische Patienten behandelt. Es ist also damit zu rechnen, dass auch Zytostatika (L) verbraucht werden. Diese Abteilung ist allerdings im Sommer 2012 an einen anderen Standort (Krankenhaus 3) umgezogen.

#### - *Krankenhaus 2*

Dieser Standort mit 108 Betten des allgemeinen Krankenhauses ist als „Sportklinik“ zu charakterisieren. Es werden stationär hauptsächlich orthopädische Fälle behandelt. Eine Abteilung für Innere Medizin gibt es auch.

#### - *Krankenhaus 3*

Dieser Standort mit 131 Betten des allgemeinen Krankenhauses versorgt hauptsächlich Patienten aus den Bereichen der Augenheilkunde, Radio-Onkologie und seit Sommer 2012 auch der Hämatologie und Onkologie. In der Bilanzierung aus den Jahren 2010 und 2011 werden aus diesem Grund eher keine Zytostatika (L) vorkommen, da diese Abteilung damals noch an einem anderen Standort (Krankenhaus 1) war (s.o.).

### 3.1.2 Ärztehäuser

#### - *Ärztehaus mit onkologischer Fachpraxis*

Das Ärztehaus mit verschiedenen Facharztpraxen enthält unter anderem eine onkologische Fachpraxis. Patienten verweilen bis zu 6 Stunden dort, um ihre zytostatischen Infusionen zu erhalten.

### 3.1.3 Psychiatrische Fachkliniken

#### - Psychiatrische Fachklinik

Hierbei handelt es sich um eine psychiatrische Fachklinik für Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die die Behandlung über eine Tagesklinik und die stationäre Behandlung von 146 Patienten bietet.

### 3.1.4 Pflegeeinrichtungen

#### - Pflegeheim

Im Pflegeheim wohnen 286 ältere und jüngere alkoholkrank, psychisch kranke und behinderte pflegebedürftige Menschen.

## 3.2 Methodik der Bilanzierung

Die Verbrauchsdaten der Einrichtungen wurden mit Hilfe des Apothekenwarenwirtschaftssystems AMOR 3 der versorgenden Krankenhausapotheke generiert. 75 % der am häufigsten verwendeten Arzneimittel wurden aus Gründen der Relevanz in die Bilanzierung mit aufgenommen. Da die Daten sich auf die Stückzahl eines bestimmten Wirkstoffs mit einer bestimmten Stärke beziehen, wurden fehlende Wirkstoffstärken eines entsprechenden Arzneistoffs aufgefüllt. Die Antiinfektiva wurden in allen Einrichtungen komplett bilanziert, um eine Korrelation zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation im Abwasser herstellen zu können (Prof. Dr. med. Jonas, Universitätsklinikum Freiburg). Bei einigen Einrichtungen wurden, im Folgenden beschrieben, spezielle Verbrauchsanalysen durchgeführt. Der größte Standort des allgemeinen Krankenhauses Krankenhaus 1 wurde als Referenz zum Vergleich mit den anderen Bilanzierungen komplett bilanziert (100 %-Analyse). Die psychiatrische Fachklinik haben wir aufgrund der besonderen Relevanz für den Bereich Gruppe N Nervensystem voll bilanziert. Das Ärztehaus wurde aufgrund seiner onkologischen Fachpraxis und dem damit verbundenen Einsatz von onkologischen Chemotherapeutika, von denen sich allein aus dem Wirkmechanismus eine Zytotoxizität ableiten lässt, voll bilanziert (100 %-Analyse). Das Pflegeheim wird von einer öffentlichen Apotheke mit Arzneimitteln versorgt. Die Abgabe erfolgt daher in Packungen verschiedener Größe. Die Apothekensoftware lässt nur eine Auflistung der abgegebenen Packungen zu. Eine Einschränkung bei der Datengenerierung bezüglich Häufigkeit ist nicht möglich. Aus diesem Grund wurde das Pflegeheim auch komplett bilanziert.

Keine Berücksichtigung erhielten Mineralstoffe und Vitamine. Sie gelten als nicht toxisch. Mineralstoffe und Vitamine sind zudem auch in Nahrungsmitteln enthalten.

Biopharmazeutika (Biologicals) wurden aufgrund ihrer Proteinstruktur, die vollständig im menschlichen Körper metabolisiert wird, außen vor gelassen.

Die Bilanzierungszeiträume belaufen sich auf die Jahre 2010, 2011, 2012 und 2013. Wobei die Jahre 2010 und 2011 bereits abgeschlossen sind.

### 3.2.1 Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches (ATC) Klassifikationssystem

Eine Einordnung der Wirkstoffe erfolgt nach ATC-Code. Das ATC-Klassifikationssystem ist international. Es wird fünfstufig klassifiziert (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2012a): Ebene 1 als anatomische Hauptgruppe (Bsp. N Nervensystem), Ebene 2 als therapeutische Untergruppe (Bsp. N05 Psycholeptika), Ebene 3 als therapeutische/pharmakologische Untergruppe (Bsp. N05A Antipsychotika), Ebene 4 als chemisch/therapeutische/pharmakologische Untergruppe (Bsp. N05AH Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine), Ebene 5 als Untergruppe für die chemische Substanz (Bsp. N05AH04 Quetiapin). Für die Bilanzierung im Projekt SAUBER+ wird die Einordnung bis Ebene 2 vorgenommen, da dabei Übersichtlichkeit und charakteristische Einordnung gleichermaßen berücksichtigt sind (Anhang Tab. 4).

### 3.2.2 Defined daily dose (DDD)

DDD beschreibt die durchschnittliche tägliche therapeutische Dosis in der Hauptindikation eines Wirkstoffs bei Erwachsenen (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2012b). Aufgrund der unterschiedlichen Wirkstärken und Wirkungsweisen im menschlichen Körper kann eine DDD im  $\mu\text{g}/\text{d}$ -Bereich aber auch im  $\text{g}/\text{d}$ -Bereich liegen. Durch die Unterschiede der DDD kann bei einem geringen absoluten Verbrauch nicht automatisch auf eine geringfügige Anwendung geschlossen werden, daher wird diese Definition zum Vergleich eingesetzter Dosen verwendet.

## 3.3 Metabolismus und PWWC

Ein Arzneistoff wird im Körper teilweise metabolisiert (enzymatisch verändert) und wird damit später als nicht metabolisierter Anteil wieder ausgeschieden. Die bekannten nicht metabolisierten Anteile  $f_{\text{nm}}$  (fraction not-metabolised) aller Wirkstoffe mit einem hohen Verbrauch in einer Einrichtung im Jahr 2010 oder 2011 wurden durch eine Literaturrecherche ermittelt (Anhang Tab.5). Um die nicht metabolisierten Anteile zu berechnen, wurden die Bioverfügbarkeit bzw. die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt und der humane Metabolismus mit einbezogen. Die verfügbaren Daten zur Bestimmung des nicht metabolisierten Anteils eines Wirkstoffs zeigen nicht selten große Spannbreiten. Deshalb ist in

Tabelle 5 (Anhang) ein unterer und ein oberer Zahlenwert für  $f_{\text{nm}}$  angegeben. Er gibt die minimale und maximale Ausscheidung des Wirkstoffs an ( $f_{\text{nm-min}}$  bzw.  $f_{\text{nm-max}}$ ). Für diese Wirkstoffe konnten somit die Bereiche für die Massen nach Ausscheidung über den Urin und die Fäzes berechnet werden. Mit den entsprechenden Daten zum Wasserverbrauch in einem Jahr ließen sich die Konzentrationsbereiche der einzelnen Substanzen im Abwasser abschätzen. Mit folgender Formel berechnet sich die vermutete Konzentration PWWC eines Wirkstoffs im Abwasser:

$$PWWC\left[\frac{g}{l}\right] = \frac{A_{KH} \cdot f_{nm-min} \text{ bzw. } f_{nm-max}}{V_{KH}}$$

Wobei  $A_{KH}$  [kg/a] die Verbrauchsmenge eines Wirkstoffs in einer Einrichtung in einem Jahr,  $V_{KH}$  [m<sup>3</sup>/a] die Jahresabwassermenge der Einrichtung und  $f_{nm}$  (fraction not-metabolised) den nicht metabolisierten Anteil des Wirkstoffs darstellt.

Beispielweise wurden 2,6 kg Levetiracetam im Pflegeheim im Jahr 2011 verbraucht. Der nicht metabolisierte Anteil des Wirkstoffs laut Fachinformation beträgt 66 – 73 % (Aliud PHARMA GmbH 2011) und der Wasserverbrauch 19.279 m<sup>3</sup> in selbigem Jahr an der erwähnten Einrichtung. Nach Berechnung ergibt sich ein zu erwartender Konzentrationsbereich PWWC von 89,01 – 98,31 µg/l:

$$PWWC = \frac{2,6 \text{ kg} \cdot 0,66 \text{ bzw. } 0,73}{19279 \text{ m}^3} = 8,901 \cdot 10^{-5} \frac{g}{l} \text{ bis } 9,831 \cdot 10^{-5} \frac{g}{l}$$

## 4 Bilanzierungsergebnisse

Im Einzelnen werden zuerst die Bilanzierungsergebnisse jeder Einrichtung im Überblick dargestellt, um sie danach miteinander zu vergleichen. Im Anschluss darauf kommt es zu einer Begründung für die Stoffauswahl zur weiteren Bewertung und analytischer Untersuchungen im Abwasser. Da die Jahre 2010 und 2011 sich nicht maßgeblich unterscheiden, wird die Bilanzierung des Jahres 2011 zur Charakterisierung der Einrichtungen herangezogen.

### 4.1 Betrachtung nach Einrichtung

Im Zuge der expliziten Charakterisierung werden im Folgenden hauptsächlich die Daten aus dem Jahr 2011 herangezogen und an prägnanten Stellen mit Daten aus dem Jahr 2010 verglichen. Die Verbrauchsmengen der Wirkstoffe, gruppiert nach den einzelnen anatomischen Hauptgruppen (ATC Code) sind für die einzelnen Standorte in Form eines Tortendiagramms aufgeführt (Abb. 1-6).

#### 4.1.1 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 1 [CHIR]

Sehr auffällig war der große Anteil der anatomischen Hauptgruppe A (Alimentäres System und Stoffwechsel) mit 349,7 kg/a, wobei dies im hohen Einsatz an Macrogol mit einer Einzeldosis von 13,2 g (Gesamtverbrauch 2011: 328,1 kg) als Laxans (A06) im Jahr 2011 begründet liegt. Dieser Verbrauch ist auf die Immobilität der Patienten nach Operationen zurückzuführen. Darmträgheit wird durch Bewegungsmangel verstärkt oder ausgelöst. Um die Verdauung anzuregen und eine Defäkation zu erreichen, wird daher ein Laxans verabreicht.



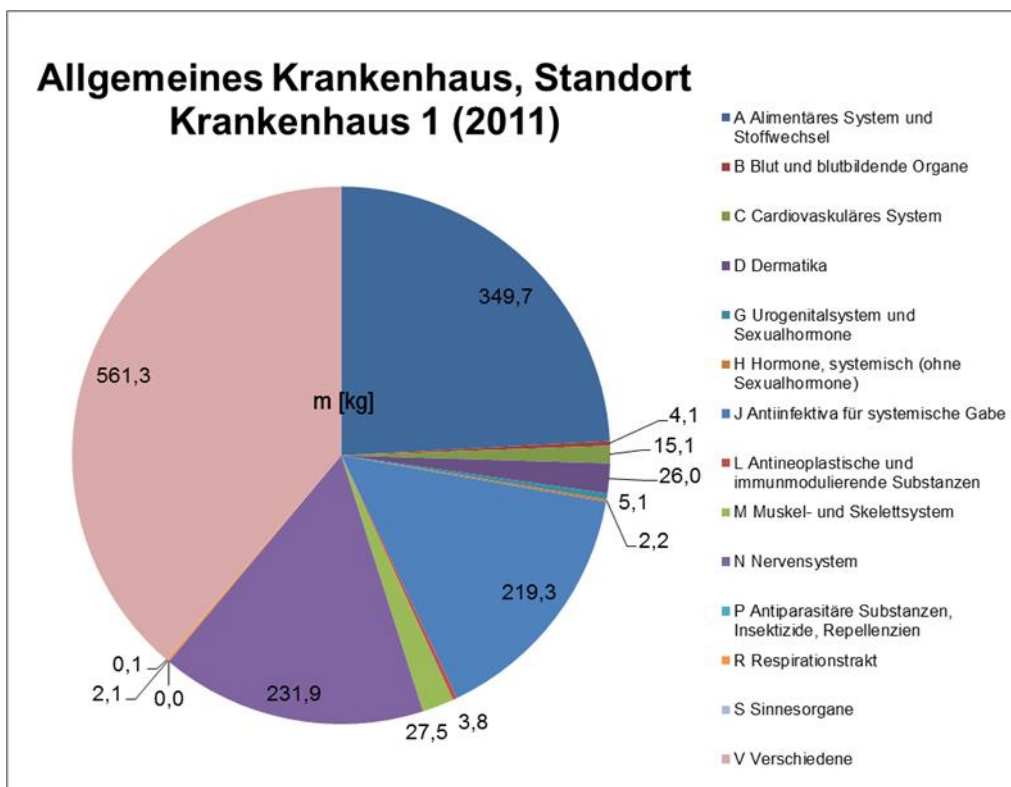


Abb. 1 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 1

Hingegen verwunderlich war der relativ hohe Einsatz an Acetylsalicylsäure (B01) als Thrombozytenaggregationshemmer mit 4,9 kg im Jahr 2011, da diese Substanz eigentlich mindestens eine Woche vor einer Operation aufgrund des Blutungsrisikos abgesetzt werden sollte. Die Verbräuche der Pharmaka zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen waren im Einzelnen recht hoch, wenn man sie mit dem Pflegeheim, wo das Durchschnittsalter der Bewohner höher als im Krankenhaus ist, vergleicht. Dies liegt sehr wahrscheinlich an der begrenzten Auswahl an Wirkstoffen in Krankenhäusern. Hier werden die Patienten nur mit gelisteten Präparaten versorgt, das heißt die Medikation des Hausarztes wird entsprechend angepasst. Außerhalb von Kliniken steht eine viel höhere Anzahl an Wirkstoffen zur Verfügung. Dadurch werden die Wirkstoffe im Einzelnen, bezogen auf eine einzelne Person, verhältnismäßig weniger verordnet.

Ein großer Anteil der anatomischen Hauptgruppen fiel mit 15 % (219,3 kg im Jahr 2011) auf Antiinfektiva für systemische Gabe (J). Piperacillin machte mit 81,2 kg dabei den größten Anteil aus.

Wirkstoffe der Hauptgruppe V (Verschiedene) wurden am Standort Krankenhaus 1 noch öfters eingesetzt (561,3 kg/a), weil hierzu die Kontrastmittel gehören (Gesamtverbrauch im Jahr 2011: 552,0 kg).

Als Zytostatika wurden, wie auch im Ärztehaus (s.u.), meist Capecitabin (1,1 kg) und Fluorouracil (0,6 kg) im Jahr 2011 eingesetzt. Allerdings werden Chemotherapeutika, wie schon erwähnt, in der Bilanzierung von 2012 vermindert oder gar nicht mehr zu finden sein,

da die onkologische Abteilung im Sommer 2012 an den Standort Krankenhaus 3 (s.u.) umgezogen ist. Die Verbräuche werden dann dort registriert und in etwa gleicher Höhe zu erwarten sein.

Metamizol (N02) war das meist eingesetzte Analgetikum (145,2 kg/a). Als zweithäufigstes verwendetes Schmerzmittel findet man Ibuprofen (M01) mit 19,4 kg im Jahr 2011.

#### 4.1.2 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 2 [ORTHO]

Der Verbrauch von 38,5 kg Macrogol (A06) war im Jahr 2011, wie an allen Standorten, an denen Operationen durchgeführt werden, sehr hoch (Abb.2). Als Antiinfektivum wurde Cefuroxim mit 15,2 kg im Jahr 2011 am meisten verbraucht. Dies liegt daran, dass die Patienten in Gengenbach meist prophylaktisch Antibiotika erhalten, um eine Infektion zu vermeiden. Am Standort Krankenhaus 1 und am Standort Krankenhaus 3 haben die Patienten auch schon erworbene Infektionen, die akut behandelt werden müssen. Deshalb wurde dort Piperacillin häufiger eingesetzt.

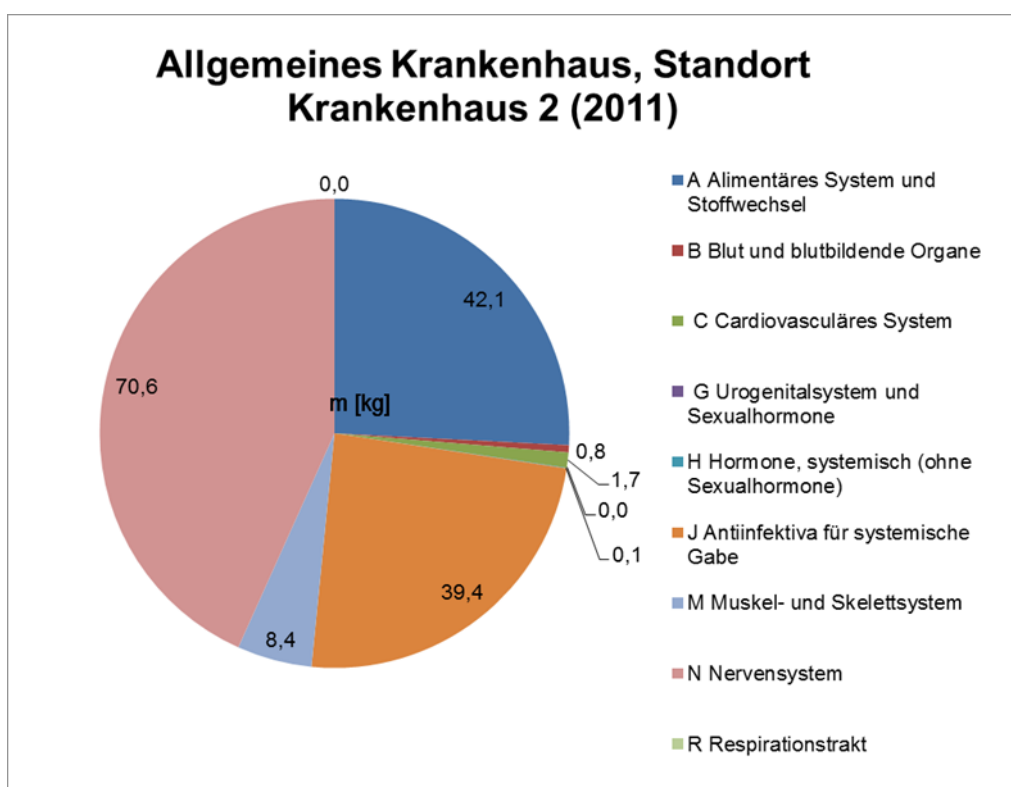


Abb. 2 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 2

Metamizol war auch hier das meist verbrauchte Analgetikum mit 58,5 kg im Jahr 2011. Darauf folgen als Antiphlogistika mit 5,2 kg/a Ibuprofen und mit 2,1 kg/a Diclofenac. Der zuletzt genannte Wirkstoff war hier recht stark vertreten, wenn man die defined daily doses (DDD) (definierte Tagesdosen) der drei Substanzen vergleicht: Bei Diclofenac liegt die DDD bei 0,1 g/d (entspricht 21.000 Tagesdosen in der Sportklinik), bei Ibuprofen bei 1,2 g/d

(entspricht 433 Tagesdosen in der Sportklinik) und bei Metamizol bei 3,0 g/d (entspricht 19.500 Tagesdosen in der Sportklinik). Diclofenac wurde somit am häufigsten verwendet. Dies ist im Bereich der Orthopädie auch sinnvoll, denn es wirkt nicht nur schmerzstillend, sondern auch entzündlich.

#### 4.1.3 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 3 [OPHTH]

Die Bilanzierungsergebnisse, dargestellt in Abb.3, zeigen, dass auch am Standort Krankenhaus 3 Macrogol im Jahr 2011 sehr häufig verwendet wurde (46,2 kg/a). Antiinfektiva (J) machen am Gesamtverbrauch 41 % (57,7 kg/a) aus. Wobei auch hier, wie am Standort Krankenhaus 1 Piperacillin die wichtigste Rolle spielte. Der Anteil am Gesamtverbrauch von Arzneimitteln verschob sich hier in Richtung der Antiinfektiva, da es nur eine kleine radiologische Abteilung gibt. Dementsprechend ist der Verbrauch an Kontrastmitteln nicht erwähnenswert.

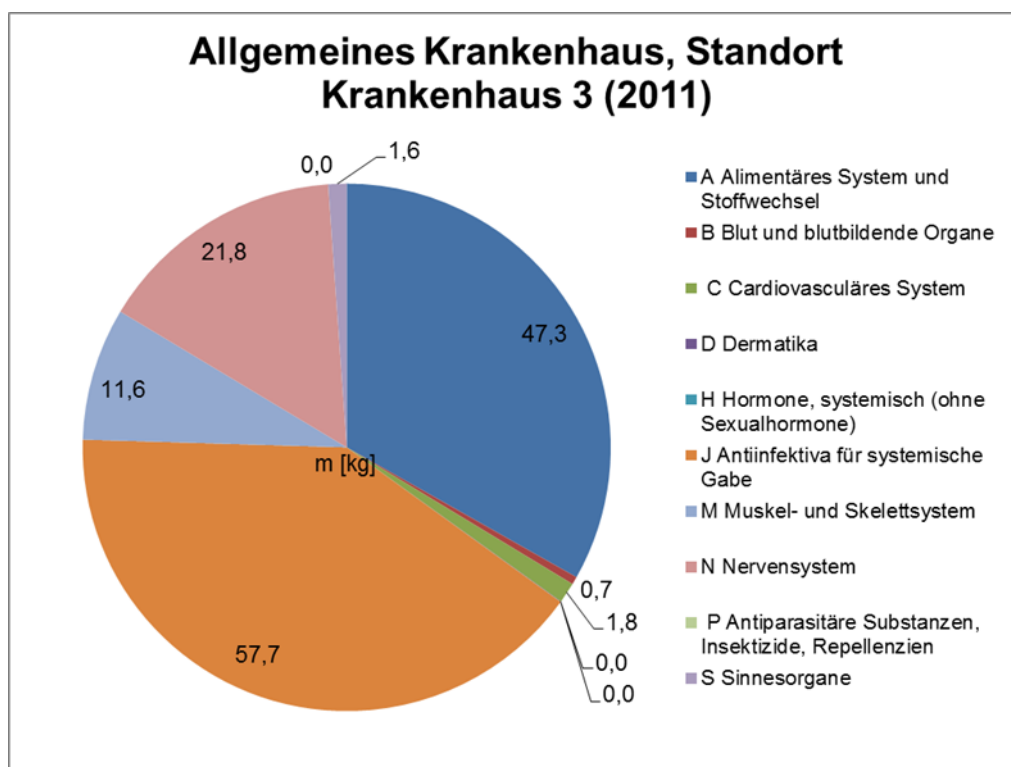


Abb. 3 Allgemeines Krankenhaus, Standort Krankenhaus 3

Zur Behandlung von Schmerzen wurde Metamizol (20,0 kg im Jahr 2011) am meisten eingesetzt, während Ibuprofen (M01) mit 11,4 kg folgt. Aufgrund der Behandlung von Augenkrankheiten wurde hier auch der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (S01) mit 1,5 kg/a verwendet, der an den anderen Standorten sonst nur sehr wenig verwendet wird.

#### 4.1.4 Ärztehaus mit onkologischer Fachpraxis [ONKO]

Im Ärztehaus wurden aufgrund der onkologischen Arztpraxis hauptsächlich Zytostatika (L Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen) eingesetzt (Abb. 4). 2011 betrug der Verbrauch an zytotoxischen Chemotherapeutika 6,9 kg im Vergleich zu 8,9 kg Gesamtverbrauch an Wirksubstanzen.

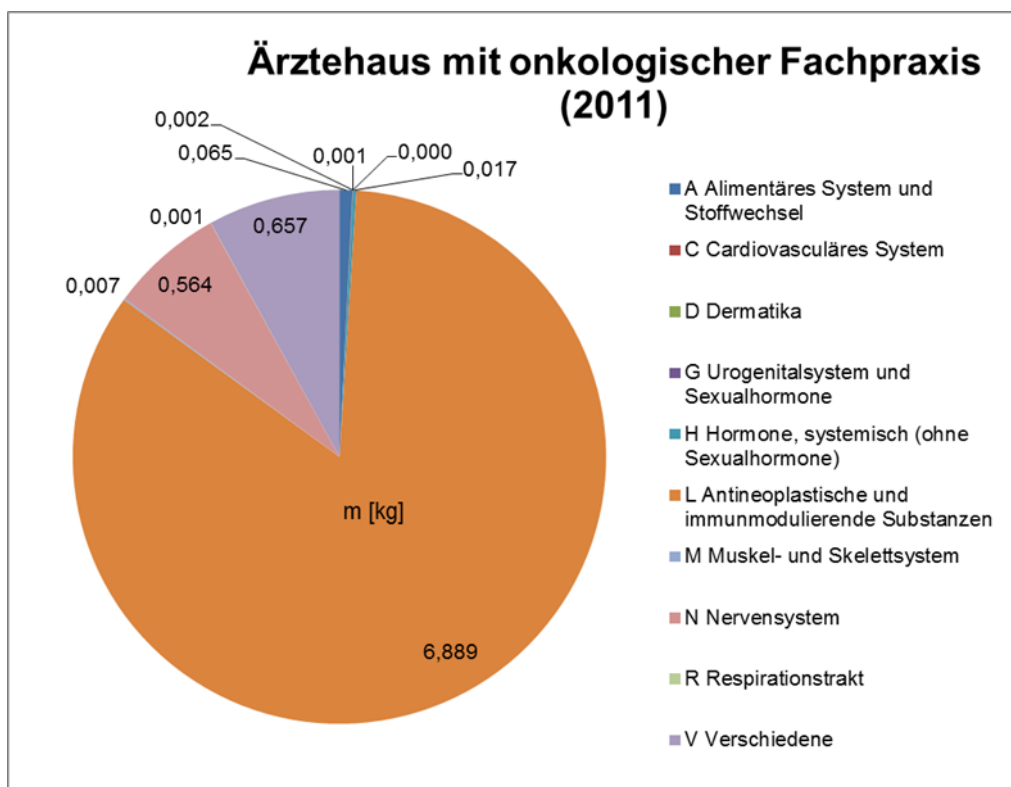


Abb. 4 Ärztehaus mit onkologischer Fachpraxis

Mit Abstand am meisten wurden Capecitabin (3,0 kg) und Fluorouracil (1,7 kg) im Jahr 2011 verbraucht. In diesem speziellen Fall ist das interessant, da Capecitabin ein Prodrug von Fluorouracil ist, d.h. Capecitabin wird im Körper in 5-Fluorouracil umgewandelt und die ausgeschiedene Menge an Fluorouracil wird dadurch noch größer. Allerdings sind die nicht metabolisierten Anteile  $f_{nm}$  (5-Fluorouracil: 15 % bzw. Capecitabin: 1 %) gering. Der Humanmetabolit  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -Alanin (FBAL) hingegen wird zu 54 % der Gesamtdosis an Capecitabin im Urin zu finden sein (Roche Registration Limited 2011) und damit leichter nachweisbar sein. Allerdings ist er zu diesem Zeitpunkt nicht käuflich zu erwerben. FBAL hat zumindest einen neurotoxischen Effekt auf Hunde, die es oral verabreicht bekommen (Yamashita et al. 2004).

Im Projekt SAUBER+ ist das analytische Interesse an dem Wirkstoff 5-Fluorouracil allerdings gemindert, da er derzeit schon beim Projekt EU Pharms untersucht wird.

Die zu erwartenden Mengen im Abwasser pro Jahr (bezogen auf 2011) belaufen sich bei

Cyclophosphamid nach Metabolisierung auf 59,6 g und bei Treosulfan auf 90,2 g (vgl. Fluorouracil mit 249,8 g/a und Capecitabin mit 30,0 g/a).

#### 4.1.5 Psychiatrische Fachklinik [PSYCH]

In der Psychiatrischen Fachklinik (Abb.5) ist ein hoher Anteil der Gruppe Alimentäres System und Stoffwechsel (A) durch den Verbrauch des Laxans Macrogol zu verzeichnen. Außerdem wurden aufgrund der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen in großer Häufigkeit Wirkstoffe, die das Nervensystem (N) betreffen, verwendet. Sie machten mit 24,7 kg im Jahr 2011 27 % der Gesamtmenge an eingesetzten Arzneistoffen aus. Aufgrund des eher geringen Durchschnittsalters der Patienten (verglichen mit Krankenhäusern oder Pflegeheimen) wurden wenige Substanzen angewendet, die das Herz-Kreislauf-System betreffen (C).

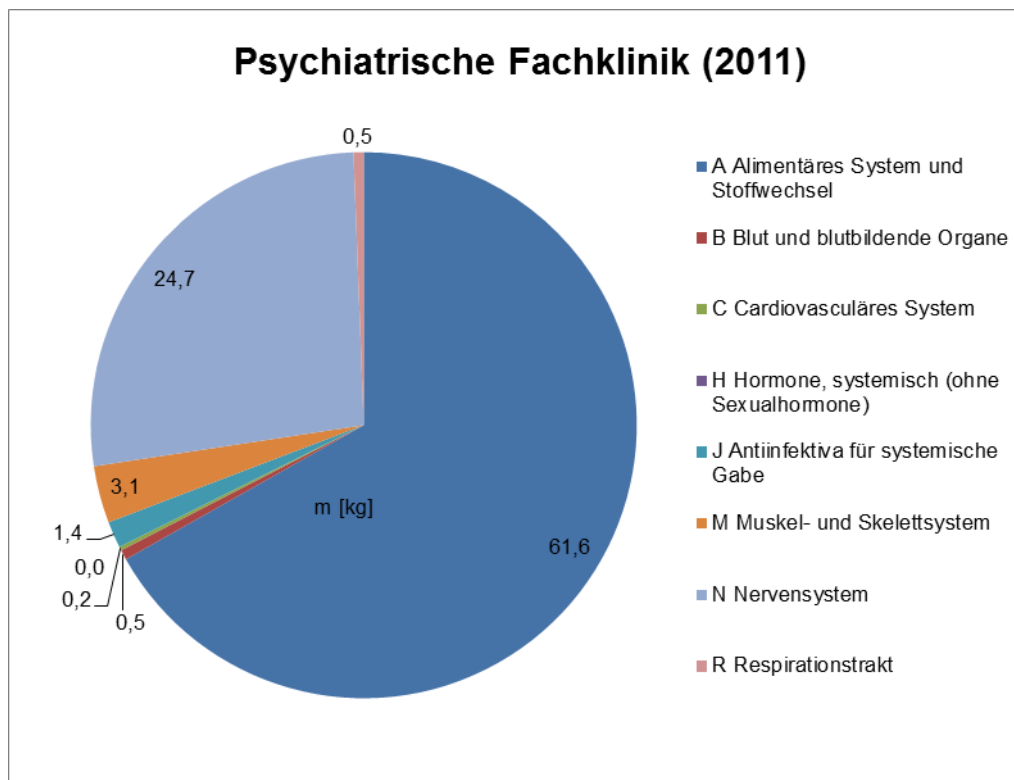


Abb. 5 Psychiatrische Fachklinik

Bei den Antiinfektiva wurde Amoxicillin mit 0,5 kg/a am meisten angewendet. Antiinfektiva spielen offensichtlich aufgrund der nicht vorkommenden Operationen und der behandelten Krankheitsbilder eine sehr untergeordnete Rolle.

Bei den Analgetika war Metamizol (N02) mit 3,9 kg im Jahr 2011 vor Ibuprofen (M01) mit 3,1 kg hoch anzusiedeln. Die zentral dämpfenden Psycholeptika (N05), mit Quetiapin als meist verwendete Substanz (3,8 kg/a), wurden bei den Arzneistoffen aus der Gruppe N am zweithäufigsten verbraucht. Antiepileptika machten mit 8,2 kg im Jahr 2011 den größten Anteil aus der Gruppe N aus. Valproinsäure (5,0 kg/a), Pregabalin (0,9 kg/a), Carbamazepin

(1,1 kg/a), Oxcarbazepin (0,6 kg/a) Levetiracetam (0,4 kg/a) wurden dabei am meisten verwendet.

#### 4.1.6 Pflegeheim [NH]

Im Pflegeheim (Abb.6) wurden hauptsächlich das Nervensystem betreffende Substanzen eingesetzt (N). Sie machen mit 60,1 kg im Jahr 2011 58 % der Gesamtmenge an bilanzierten Arzneistoffen aus. Auffällig ist die gleichmäßige Verteilung von Wirkstoffen, die das kardiovaskuläre System betreffen (Antihypertonika, Diuretika, Lipidsenker). Zehn verschiedene Substanzen hatten einen Verbrauch von 0,2 kg/a – 0,5 kg/a.

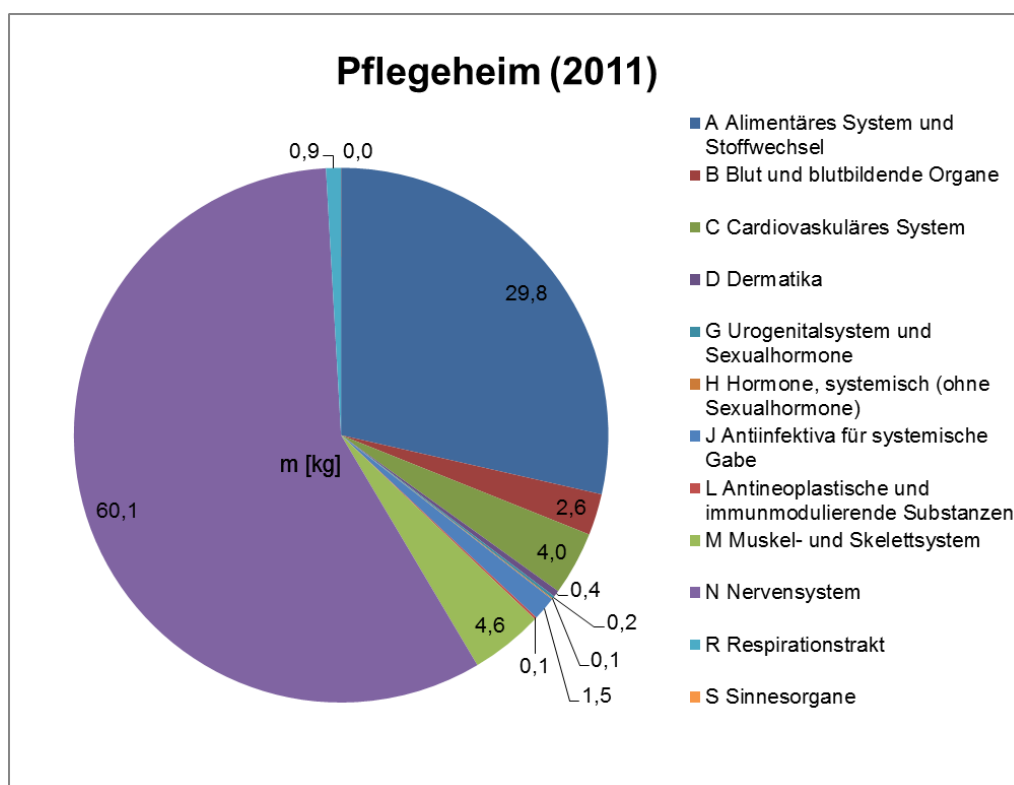


Abb. 6 Pflegeheim

Als Antiinfektivum verwendete man auch hier, wie in der Psychiatrie, hauptsächlich Amoxicillin (0,7 kg/a). Es wird hauptsächlich bei Infektionen im Bereich der Atemwege und des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs eingesetzt. Das meist verwendete Analgetikum (N02) war Metamizol mit 13,7 kg im Jahr 2011. Ibuprofen mit 2,0 kg als Antiphlogistikum (M01) wird in ähnlicher Indikation verwendet, kommt aber weniger vor. Vom, die Blutgerinnung beeinflussenden, Wirkstoff Acetylsalicylsäure wurden auch 2,0 kg verbraucht. Antiepileptika (N03) machten mit 25,7 kg/a trotz des hohen Metamizol-Verbrauchs (N02) in der gleichen Hauptgruppe den größten Anteil der Gruppe N aus. Die Prävalenz von Epilepsie in Deutschland liegt gerade mal bei etwa bei 0,5 % – 1 % (Hufnagel 2012). Allerdings lässt sich der im Vergleich hohe Verbrauch an Antiepileptika in einem Pflegeheim leicht begründen. Die Inzidenz des Krampfleidens ist bei den 75- bis 84-jährigen am höchsten.

Dies ist auf Durchblutungsstörungen und neurodegenerative Erkrankungen zurückzuführen (Borchard-Tuch 2012). Auch die Anwendung von bestimmten Pharmaka kann einen epileptischen Anfall begünstigen (Herder 2006). Allerdings werden Wirkstoffe wie Valproinsäure, Lamotrigin, Gabapentin oder Carbamazepin auch bei bipolaren Störungen eingesetzt und beispielsweise Topiramamat zur Migräneprophylaxe.

Die therapeutische Untergruppe N05 Psycholeptika - als zentral dämpfende Pharmaka - stellte mit 13,3 kg im Jahr 2011 hauptsächlich aufgrund von Quetiapin (10,1 kg) den dritthäufigsten Verbrauch in der Gruppe Nervensystem dar.

## 4.2 Vergleich der Einrichtungen

Zwischen den einzelnen Einrichtungen des Gesundheitswesens sind bezüglich des Arzneimittelverbrauchs eindeutige Unterschiede zu verzeichnen. Zum Vergleich der charakteristischen Verbräuche je Einrichtung wurden die Absolutverbräuche (Tabelle 1) bzw. die Verbräuche pro Bett (Tabelle 2) im Jahr 2011 je Einrichtung tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 1 Absolutverbrauch der Einrichtungen im Jahr 2011

ATC-Code	Absolutverbrauch in Einrichtung im Jahr 2011 [kg]					
	CHIR	ORTHO	OPHTH	ONKO	PSYCH	NH
A	349,7	42,1	47,3	0,1	61,6	29,8
B	4,1	0,8	0,7	n/a	0,5	2,6
C	15,1	1,7	1,8	0,0	0,2	4,0
D	26,0	n/a	0,0	0,0	n/a	0,4
G	5,1	0,0	n/a	0,0	n/a	0,2
H	2,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
J	219,3	39,4	57,7	n/a	1,4	1,5
L	3,8	n/a	n/a	6,9	n/a	0,1
M	27,5	8,4	11,6	0,0	3,1	4,6
N	231,9	70,6	21,8	0,6	24,7	60,1
P	0,0	n/a	0,0	n/a	n/a	n/a
R	2,1	0,0	n/a	0,0	0,5	0,9
S	0,1	n/a	1,6	n/a	n/a	0,0
V	561,3	n/a	n/a	0,7	n/a	n/a
<b>Betten</b>	502	108	131	ambulant	146	286

Tabelle 2 Verbrauch pro Bett im Jahr 2011

ATC-Code	Verbrauch pro Bett im Jahr 2011 [g]					
	CHIR	ORTHO	OPHTH	ONKO	PSYCH	NH
A	696,6	389,8	361,1	n/a	21,2	104,2
B	8,2	7,4	5,3	n/a	2,7	9,1
C	30,1	15,7	13,7	n/a	1,4	14,0
D	51,8	n/a	0,0	n/a	n/a	1,4
G	10,2	0,0	n/a	n/a	n/a	0,7
H	4,4	0,9	0,0	n/a	0,0	0,3
J	436,9	364,8	440,5	n/a	3,4	5,2
L	7,6	n/a	n/a	n/a	n/a	0,3
M	54,8	77,8	88,5	n/a	2,1	16,1
N	462,0	653,7	166,4	n/a	169,2	210,1
P	0,0	n/a	0,0	n/a	n/a	n/a
R	4,2	0,0	n/a	n/a	3,4	3,1
S	0,2	n/a	12,2	n/a	n/a	0,0
V	1118,1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

An den drei Standorten des allgemeinen Krankenhauses [CHIR, ORTHO, OPHTH] wurden anteilig hauptsächlich Antiinfektiva (Gruppe J) und Arzneimittel aus der Gruppe A (Alimentäres System und Stoffwechsel) verwendet. Der hohe Antibiotikaverbrauch ist auf Operationen und die Behandlung von erworbenen Infektionen, der hohe Laxantienverbrauch (A07) auf die Immobilität von Patienten und die damit verbundene Verwendung von Macrogol zurückzuführen.

Der hauptsächliche Anteil aus der Gruppe N war Metamizol als Schmerzmittel. Am Standort KH 2 wurde es im Verhältnis durch den hohen Anteil an orthopädischen Patienten („Sportklinik“) am meisten verbraucht. Am Standort CHIR werden aufgrund der radiologischen Abteilung zusätzlich hohe Mengen an Kontrastmitteln verwendet.

Das Ärztehaus wurde nur im Hinblick auf die Herstellung und den damit verbundenen Verbrauch an Zytostatika bilanziert und erhält damit eine hohe Bedeutung hinsichtlich des Verbrauchs an neoplastischen und immunmodulierenden Substanzen (Gruppe L).

Bezüglich der Patienten unterscheiden sich PSYCH und NH deutlich von allgemeinen Krankenhäusern. Dementsprechend ist in PSYCH und NH ein hoher Anteil an das Nervensystem betreffende Substanzen (Gruppe N) zu verzeichnen. Dieser Anteil bezieht sich allerdings nicht auf das Analgetikum Metamizol – wie im allgemeinen Krankenhaus – sondern viel mehr auf Antiepileptika (N03), Psycholeptika (N05) und Psychoanaleptika (N06). In der Psychiatrie ist eine Anwendung von Psychopharmaka zu erwarten und mit der



Bilanzierung hiermit auch belegt. Im Pflegeheim lässt sich der hohe Verbrauch auf die Neurodegeneration im Alter und auf die Pflegebedürftigkeit bei psychischen Erkrankungen zurückführen.

Die hier präsentierten Daten einer einrichtungsspezifischen Bilanzierung zeigen eindeutig, dass sich spezielle Einrichtungen des Gesundheitswesens von denen der allgemeinen Krankenhäuser bezogen auf den Einsatz an Arzneimitteln hinsichtlich Art und Menge unterscheiden.

In einer Diplomarbeit wurde der Arzneimittelverbrauch von zehn stationären Pflegeeinrichtungen über vier Wochen betrachtet. Auch hier wurde ein hoher Anteil an das Nervensystem betreffender Substanzen in allen Einrichtungen festgestellt (Janot 2012).

## 5 Wirkstoffauswahl zur weiteren Betrachtung

### 5.1 Analytik

Zur analytischen Untermauerung der Bilanzierung und der damit verbundenen PWWC-Berechnung wurden 20 Wirkstoffe aus verschiedenen Klassen des ATC-Codes gewählt. Die Hauptkriterien hierbei sind:

- eine hohe berechnete Konzentration im Abwasser einer oder mehrerer Einrichtung(en),
- die Repräsentanz für eine Wirkstoffklasse,
- die Möglichkeit, neue Erkenntnisse zu dem Vorkommen, den Umsetzungen, der Eliminierbarkeit und den Umweltauswirkungen wenig erforschter Wirkstoffe zu gewinnen,
- die Möglichkeit, Daten aus dem Projekt SAUBER+ mit existierenden Erkenntnissen aus anderen Projekten zu vergleichen,
- die analytische Machbarkeit der Messung des Wirkstoffs bzw. seiner Haupttransformationsprodukte im Abwasser.

Die Relevanz bezogen auf die PSYCH und das NH wird abhängig von den berechneten PWWC-Werten (Berechnung siehe 3.3) in Tabelle 3 dargestellt, um einen schnellen Überblick über die Substanzen mit einer hohen zu erwartenden Abwasserkonzentration zu bekommen. In dieser Tabelle ist auch dargestellt, welches Institut für die Analytik verantwortlich ist. Das Institut für Siedlungswasserwirtschaft der RWTH Aachen und das Institut für Umweltchemie und Nachhaltige Chemie der Universität Lüneburg haben jeweils die gleichen Proben zur Analyse erhalten. Es handelt sich dabei um eine 24 h-Mischprobe. Aus den Abläufen wurden alle 2 h 300 ml gewonnen und zusammen geführt.

**Tabelle 3 Relevanz von Wirkstoffen abhängig von PWWC**

ATC-Code	Wirkstoff	Relevanz für PSYCH	Relevanz für NH	Verantwortlich für Analytik
A02	<b>Pantoprazol</b>	↑	↑	ISA
A10	<b>Metformin</b>	↑↑	↑↑	ISA
C07	<b>Metoprolol</b>	↓↓	↓	ISA
C09	<b>Valsartan</b>	↓↓	↑	ISA
C10	<b>Simvastatin</b>	↓↓	↓↓	ISA
J01	<b>Cefuroxim</b>	↑	↓↓	ISA
J01	<b>Sulfamethoxazol</b>	↔	↓	ISA
M01	<b>Diclofenac</b>	↓↓	↓↓	ISA
M01	<b>Ibuprofen</b>	↑↑	↑	ISA
M04	<b>Allopurinol</b>	↓↓	↔	ISA
N02	<b>Metamizol</b>	↔	↔	ISA
N02	<b>Tramadol</b>	↓	↓	ISA
N03	<b>Carbamazepin</b>	↓	↔	ISA
N03	<b>Gabapentin</b>	↑	↑↑	INUC
N03	<b>Levetiracetam</b>	↑	↑↑	INUC
N03	<b>Pregabalin</b>	↑↑	↑↑	INUC
N04	<b>Levodopa</b>	↓↓	↔	ISA
N05	<b>Amisulprid</b>	↑↑	↓↓	INUC
N05	<b>Quetiapin</b>	↑	↑	INUC
N06	<b>Bupropion</b>	↑	↓	ISA

wenn PWWC ≥ 50 µg/l, dann ↑↑ (Relevanz sehr hoch)

wenn PWWC ≥ 10 µg/l, dann ↑ (Relevanz hoch)

wenn PWWC ≥ 5 µg/l, dann ↔ (Relevanz mittel)

wenn PWWC ≥ 1 µg/l, dann ↓ (Relevanz niedrig)

wenn PWWC < 1 µg/l, dann ↓↓ (Relevanz sehr niedrig)

Teilweise sind Methoden zur Bestimmung von Arzneistoffen im Abwasser schon vorhanden. Bei anderen Substanzen müssen noch Methoden entwickelt werden.

Fünf von den 20 Wirkstoffen (Pregabalin, Gabapentin, Levetiracetam, Amisulprid, Quetiapin) wurden bei besonderem Interesse aus den Bereichen der Antiepileptika und der Psycholeptika gewählt, da bisher nur wenige Daten hinsichtlich ihres Umweltvorkommens vorhanden sind. Außerdem wird die Bedeutung dieser Wirkstoffe laut Arzneiverordnungsreport 2011 weiterhin steigen (Schwabe und Paffrath 2011). Sie sollten vor allem in den Abwässern von PSYCH und des NH zu finden sein und werden im Folgenden genauer beschrieben.

### 5.1.1 Gabapentin

Gabapentin gehört zu den neuen Antiepileptika. Es ist als Zusatz- oder Monotherapie partieller Anfälle und bei neuropathischen Schmerzen zugelassen. In Deutschland kam es zum Anstieg der defined daily doses im Jahr 2009 zu 2010 um 7,3 % (Schwabe und Paffrath 2011). Auch am Standort Krankenhaus 1 und im Pflegeheim war der Verbrauch mit 1,1 kg bzw. 2,1 kg im Jahr 2011 hoch. Der Eintrag in das Abwasser bleibt beträchtlich, da keine Metabolisierung des Wirkstoffs erfolgt (Ratiopharm GmbH 2009).

### 5.1.2 Levetiracetam

Levetiracetam zeigt bundesweit vom Jahr 2009 zum Jahr 2010 einen hohen Anstieg der DDD von 23,7 % (Schwabe und Paffrath 2011). Seit März 2011 ist dieser Wirkstoff nicht mehr Patent geschützt und wird nicht mehr nur unter dem Namen Keppra® vertrieben. Dies wird den Verordnungen des Wirkstoffs eventuell einen zusätzlichen Schub verleihen. Am Standort Krankenhaus 1 bezifferte sich der Verbrauch auf 4,0 kg im Jahr 2010 bzw. 3,3 kg im Jahr 2011. Im Pflegeheim wurden 2,6 kg im Jahr 2011 verbraucht. Die Ausscheidung der Muttersubstanz liegt bei 73 % (Aliud PHARMA GmbH 2011), so dass eine große Menge im Abwasser der Einrichtungen zu erwarten ist.

### 5.1.3 Pregabalin

Pregabalin ist an dieser Stelle der letzte vorzustellende Wirkstoff aus der Gruppe der anderen Antiepileptika (N03AX). Er hat vom Jahr 2009 auf 2010 in Deutschland einen Zuwachs von 18,8 % erfahren und mit 54,3 Mio. definierten Tagesdosen den größten Anteil der neuen Antiepileptika zu verzeichnen (Schwabe und Paffrath 2011). Bis Juli 2014 ist die Substanz nur unter dem Namen Lyrica® auf dem Markt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Verordnungszahlen ab diesem Zeitpunkt noch mehr ansteigen werden, da der Preis bei Auslaufen des Patents meistens fällt. Auch am Standort Krankenhaus 1, in der psychiatrischen Fachklinik und im Pflegeheim wird der Wirkstoff verwendet. Sein hauptsächliches Indikationsgebiet ist die Behandlung neuropathischer Schmerzen (Schwabe und Paffrath 2011). Die Umwandlungsrate der Muttersubstanz im menschlichen Körper liegt bei 2 % (PFIZER PHARMA GmbH 2011).

### 5.1.4 Quetiapin

Quetiapin hatte im Jahr 2010 mit 39,6 Mio. definierten Tagesdosen das größte Verordnungsvolumen in Deutschland unter den weiteren atypischen Neuroleptika (Schwabe und Paffrath 2011). Auch die psychiatrische Fachklinik und das Pflegeheim hatten einen hohen Verbrauch dieses Wirkstoffs (3,5 kg bzw. 10,1 kg im Jahr 2011). Allerdings werden nur 5 % der Muttersubstanz ausgeschieden (AstraZeneca GmbH 2011). Die Metabolite sind weitestgehend aufgeklärt und es gibt eine Veröffentlichung zur quantitativen Bestimmung dieser Metabolite mittels HPLC aus menschlichem Plasma (Davis et al. 2010).

### 5.1.5 Amisulprid

Der Verbrauch von Amisulprid lag bundesweit im Jahr 2010 nur bei 6,7 Mio. definierten Tagesdosen, hat aber von 2009 auf 2010 einen Zuwachs von 62,0 % erfahren (Schwabe und Paffrath 2011). Die Verwendung in den Einrichtungen war auch recht gering (mit 1 kg im Jahr 2010 in der psychiatrischen Fachklinik, eigentlich nur erwähnenswert), allerdings werden bei diesem Wirkstoff nur 4 % metabolisiert (Ratiopharm GmbH 2010).

## 6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse aus der Bilanzierung zeigen, dass die Hauptgruppe J Antiinfektiva und die Hauptgruppe V mit Kontrastmitteln am Pflegeheim im Vergleich zum allgemeinen Krankenhaus eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Gruppe N Nervensystem hingegen hat an der psychiatrischen Fachklinik und im Pflegeheim die größte Bedeutung, auch wenn in der psychiatrischen Fachklinik vermehrt das Laxans Macrogol verwendet wurde. Bei den Neurologika liegt ein großes Augenmerk auf den Substanzen der Gruppe Antiepileptika (N03), Psycholeptika (N05) und Psychoanaleptika (N06). Diese können sich hinsichtlich der Arzneistoffverbräuche pro gewählte Einrichtung unterscheiden. Die Ergebnisse ermöglichen eine erste Abschätzung charakteristischer Medikamentenverbräuche für psychiatrische Kliniken und Pflegeheime. Eine repräsentative Aussage für Einrichtungen dieses Typs auf das gesamte Bundesgebiet lässt sich erst nach der Bilanzierung weiterer vergleichbarer Einrichtungen treffen. Auf dieser Basis kann dann auch ein Vergleich der Emission von charakteristischen Substanzen im Vergleich zu privaten Haushalten erfolgen.

## 7 Anhang

Tabelle 4 Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation

<b>A</b>	<b>Alimentäres System und Stoffwechsel</b>
A01	Stomatologika
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
A03	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit
A05	Gallen- und Lebertherapie
A06	Laxanzien
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva
A08	Antiadiposita, exklusive Diätprodukte
A09	Digestiva, inklusive Enzyme
A10	Antidiabetika
A11	Vitamine
A12	Mineralstoffe
A13	Tonika
A14	Anabolika zur systemischen Anwendung
A15	Appetit stimulierende Mittel
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel
<b>B</b>	<b>Blut und blutbildende Organe</b>
B01	Antithrombotische Mittel
B02	Antihämorrhagika
B03	Antianämika
B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen
B06	Andere Hämatologika
<b>C</b>	<b>Kardiovaskuläres System</b>
C01	Herztherapie
C02	Antihypertonika
C03	Diuretika
C04	Periphere Vasodilatoren
C05	Vasoprotektoren
C06	Antihypotonika
C07	Beta-Adrenozeptor-Antagonisten
C08	Calciumkanalblocker
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen
<b>D</b>	<b>Dermatika</b>
D01	Antimykotika zur dermatologischen Anwendung
D02	Emollientia und Hautschutzmittel
D03	Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren
D04	Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.
D05	Antipsoriatika
D06	Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung
D07	Corticosteroide, Dermatologische Zubereitungen
D08	Antiseptika und Desinfektionsmittel

D09	Medizinische Verbände
D10	Aknemittel
D11	Andere Dermatika
<b>G</b>	<b>Urogenitalsystem und Sexualhormone</b>
G01	Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika
G02	Andere Gynäkologika
G03	Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems
G04	Urologika
<b>H</b>	<b>Systemische Hormonpräparate, exklusive Sexualhormone und Insuline</b>
H01	Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga
H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung
H03	Schilddrüsentherapie
H04	Pankreashormone
H05	Calciumhomöostase
<b>J</b>	<b>Antiinfektiva zur systemischen Anwendung</b>
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung
J04	Mittel gegen Mykobakterien
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung
J06	Immunsera und Immunglobuline
J07	Impfstoffe
<b>L</b>	<b>Antineoplastische und immunmodulierende Mittel</b>
L01	Antineoplastische Mittel
L02	Endokrine Therapie
L03	Immunstimulanzien
L04	Immunsuppressiva
<b>M</b>	<b>Muskel- und Skelettsystem</b>
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika
M02	Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen
M03	Muskelrelaxanzien
M04	Gichtmittel
M05	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen
M09	Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems
<b>N</b>	<b>Nervensystem</b>
N01	Anästhetika
N02	Analgetika
N03	Antiepileptika
N04	Antiparkinsonmittel
N05	Psycholeptika
N06	Psychoanaleptika
N07	Andere Mittel für das Nervensystem
<b>P</b>	<b>Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien</b>
P01	Mittel gegen Protozoenerkrankungen

P02	Antihelminthika
P03	Mittel gegen Ektoparasiten, inklusive Antiscabiosa, Insektizide und Repellenzien
<b>R</b>	<b>Respirationstrakt</b>
R01	Rhinologika
R02	Hals- und Rachentherapeutika
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
R04	Bruststeinreibungen und andere Inhalate
R05	Husten- und Erkältungspräparate
R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung
R07	Andere Mittel für den Respirationstrakt
<b>S</b>	<b>Sinnesorgane</b>
S01	Opthalmika
S02	Otologika
S03	Ophthalmologische und otologische Zubereitungen
<b>V</b>	<b>Varia</b>
V01	Allergene
V03	Alle übrigen therapeutischen Mittel
V04	Diagnostika
V06	Allgemeine Diätetika
V07	Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel
V08	Kontrastmittel
V09	Radiodiagnostika
V10	Radiotherapeutika
V20	Wundverbände
V60	Homöopathika und Anthroposophika
V70	Rezepturen
V90	Sondergruppen

Tabelle 5  $f_{nm}$ -Werte für relevante Wirkstoffe

ATC-Code	Wirkstoff	$f_{nm-min}$	$f_{nm-max}$	Quelle
A02	<b>Pantoprazol</b>	0,00	0,23	(Nycomed GmbH 2011)
A02	<b>Sucralfat</b>	0,98	1,00	(Merck Serono GmbH 2011)
A07	<b>Mesalazin</b>	0,10	0,10	(Dr. Falk Pharma GmbH 2010)
A10	<b>Metformin</b>	1,00	1,00	(STADApHarm GmbH 2011c)
B01	<b>Acetylsalicylsäure</b>	0,01	0,02	(STADApHarm GmbH 2009)
C01	<b>Amiodaron</b>	0,35	0,66	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
C03	<b>Furosemid</b>	0,93	0,97	(STADApHarm GmbH 2011a)
C07	<b>Metoprolol</b>	0,15	0,15	(AstraZeneca GmbH 2011a)
C09	<b>Valsartan</b>	0,92	0,95	(Novartis Pharma GmbH 2011b)
C10	<b>Simvastatin</b>	0,05	0,05	(Krewel Meuselbach GmbH 2010)
J01	<b>Cefuroxim</b>	0,95	1,00	(Ratiopharm GmbH 2004)
J01	<b>Sulfamethoxazol</b>	0,15	0,20	(Ratiopharm GmbH 2008b)
L01	<b>Fluorouracil</b>	0,15	0,15	(GRY-Pharma GmbH 2007)
M01	<b>Diclofenac</b>	0,00	0,01	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
M01	<b>Ibuprofen</b>	0,10	0,15	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
M04	<b>Allopurinol</b>	0,00	0,10	(STADApHarm GmbH 2010)
N01	<b>Lidocain</b>	0,05	0,10	(B. Braun Melsungen AG 2009)
N01	<b>Mepivacain</b>	0,05	0,10	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
N01	<b>Propofol</b>	0,03	0,03	(B. Braum Melsungen AG 2011)
N02	<b>Metamizol</b>	0,00	0,01	(Asmardi, Jamali)
N02	<b>Tilidin</b>	0,10	0,10	(Ratiopharm GmbH 2011)
N02	<b>Tramadol</b>	0,10	0,10	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
N03	<b>Carbamazepin</b>	0,02	0,03	(Novartis Pharma GmbH 2011a)
N03	<b>Eslicarbazepinacetat</b>	0,00	0,10	(BIAL- Portela & Ca 2012)
N03	<b>Gabapentin</b>	1,00	1,00	(Ratiopharm GmbH 2009)
N03	<b>Lamotrigin</b>	0,00	0,10	(Desitin Arzneimittel GmbH 2011)
N03	<b>Levetiracetam</b>	0,66	0,73	(Aliud PHARMA GmbH 2011)
N03	<b>Oxcarbazepin</b>	0,01	0,06	(Ratiopharm GmbH 2008a)
N03	<b>Pregabalin</b>	0,98	0,98	(PFIZER PHARMA GmbH 2011)



Bericht zum Teilergebnis AP 1.1 (Projekt SAUBER+)

N03	<b>Valproinsäure</b>	0,00	0,05	(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012b)
N04	<b>Entacapon</b>	0,00	0,01	(Orion Corporation 2010)
N04	<b>Levodopa</b>	0,03	0,07	(Ratiopharm GmbH 2010a),
N05	<b>Amisulprid</b>	0,96	0,98	(Ratiopharm GmbH 2010b), (Truven Health Analytics Inc. 2013)
N05	<b>Chlorprothixen</b>	0,02	0,42	(Lundbeck GmbH 2012)
N05	<b>Clomethiazol</b>	0,00	0,01	(Cheplapharm Arzneimittel GmbH 2011)
N05	<b>Clozapin</b>	0,05	0,11	(Novartis Pharma GmbH 2012)
N05	<b>Melperon</b>	0,05	0,10	(Ratiopharm GmbH 2012)
N05	<b>Promethazin</b>	0,00	0,00	(Bayer Vital GmbH 2010)
N05	<b>Quetiapin</b>	0,05	0,05	(AstraZeneca GmbH 2011b)
N06	<b>Amitriptylin</b>	0,01	0,01	(Dahl-Puustinen et al. 1989)
N06	<b>Bupropion</b>	0,01	0,31	(GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2012)
N06	<b>Doxepin</b>	0,00	0,03	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
N06	<b>Duloxetin</b>	0,00	0,21	(Truven Health Analytics Inc. 2013)
N06	<b>Mirtazapin</b>	0,00	0,01	(STADAPharm GmbH 2012)
N06	<b>Moclobemid</b>	0,00	0,01	(STADAPharm GmbH 2011b)
N06	<b>Sertralin</b>	0,00	0,00	(PFIZER PHARMA GmbH 2012)
N06	<b>Trimipramin</b>	0,10	0,10	(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012a)
N06	<b>Venlafaxin</b>	0,05	0,13	(STADAPharm GmbH 2007)
S01	<b>Acetazolamid</b>	1,00	1,00	(Koch 2009)
V07	<b>Lanthan</b>	1,00	1,00	(Shire Pharmaceutical Contracts Ltd 2011)
V07	<b>Sevelamer</b>	1,00	1,00	(Genzyme Europe B. V. 2011)

## 8 Literaturverzeichnis

- Aliud PHARMA GmbH (2011): Levetiracetam AL Fachinformation.
- Asmardi, G.; Jamali, F.: Pharmacokinetics of dipyrone in man; role of the administration route. In Eur J Drug Metab Pharmacokinet 10 (2), pp. 121–125.
- AstraZeneca GmbH (2011a): Beloc-Zok Fachinformation.
- AstraZeneca GmbH (2011): Seroquel Filmtabletten Fachinformation.
- B. Braun Melsungen AG (2011): Propofol-Lipuro 5 mg/ml Fachinformation.
- B. Braun Melsungen AG (2009): Lidocain Braun 1 % Injektionslösung Fachinformation.
- Bayer Vital GmbH (2010): Atosil Fachinformation.
- BIAL- Portela & Ca, S. A. (2012): Zebinix 800 mg Tabletten Fachinformation.
- Borchard-Tuch, C. (2012): Epilepsie im Alter: das heimliche Leiden. Hg. v. Pharmazeutische Zeitung Online. Online verfügbar unter [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=44067&no\\_cache=1&sword\\_list\[0\]=epilepsie&sword\\_list\[1\]=im&sword\\_list\[2\]=alter](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=44067&no_cache=1&sword_list[0]=epilepsie&sword_list[1]=im&sword_list[2]=alter), zuletzt geprüft am 25.11.2012.
- Cheplapharm Arzneimittel GmbH (2011): Distraneurin Kapsel, Mixtur Fachinformation.
- Dahl-Puustinen, Marja-Liisa; Aberg-Wistedt, Anna; Bertilsson, Leif (1989): Glucuronidation of Amitriptyline in Man in Vivo (65), pp. 37–39.
- Davis, Patricia C.; Bravo, Orlando; Gehrke, Mark; Azumaya, Connie T. (2010): Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of quetiapine and four related metabolites in human plasma. In: J Pharm Biomed Anal 51 (5), S. 1113–1119.
- Desitin Arzneimittel GmbH (2011): Lamotrigin Desitin Tabletten Fachinformation.
- Dr. Falk Pharma GmbH (2010): Salofalk 500 mg Fachinformation.
- Genzyme Europe B. V. (2011): Renagel 800 mg Filmtabletten.
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2012): Elontril 150 mg/300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Fachinformation.
- GRY-Pharma GmbH (2007): Fluorouracil-Gry 50 mg/ml Injektionslösung Fachinformation.
- Heberer, Thomas; Feldmann, Dirk (2005): Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents--modeling versus measurements. In: J. Hazard. Mater. 122 (3), S. 211–218.
- Herder, J. (2006): Epilepsie im höheren Lebensalter. Inaugural-Dissertation. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn. Online verfügbar unter <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2006/0852/0852.htm>.
- Hufnagel, A. (2012): Epilepsie-Netz. Inzidenz, Prävalenz, Ätiologie. Online verfügbar unter [http://www.epilepsie-netz.de/128/Epilepsie\\_kompakt/Verlauf/Inzidenz,\\_Praevalenz,\\_Aetiologie.htm](http://www.epilepsie-netz.de/128/Epilepsie_kompakt/Verlauf/Inzidenz,_Praevalenz,_Aetiologie.htm), zuletzt geprüft am 23.11.2012.
- Janot, C. (2012): Bilanzierung und Bewertung von Arzneistoffen in Abwässern aus Seniorenpflegeeinrichtungen. Diplomarbeit. Universität Koblenz-Landau, Koblenz, zuletzt geprüft am 25.11.2012.
- Koch, Horst J. (2009): Moderne Indikationen für Acetazolamid. Arzneistoffklassiker. Edited by Pharmazeutische Zeitung Online. Available online at <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30696>, checked on 8/02/2013.
- Krewel Meuselbach GmbH (2010): Simvastatin Krewel 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten Fachinformation.
- Kümmerer, K.; Henninger, A. (2003): Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. In Clin Microbiol Infec 9 (12), pp. 1203–1214.
- Lundbeck GmbH (2012): Truxal Fachinformation.
- Merck Serono GmbH (2011): Ulcogant Tabletten Fachinformation.
- Novartis Pharma GmbH (2011a): Tegretal 600 mg retard Fachinformation.
- Novartis Pharma GmbH (2011b): DIOVAN Fachinformation.
- Novartis Pharma GmbH (2012): Leponex 25 mg/- 100 mg Tabletten.
- Nycomed GmbH (2011): Pantozol 40 mg magensaftresistente Tabletten Fachinformation.
- Oldenkamp, Rik; Huijbregts, Mark A.J; Hollander, Anne; Versporten, Ann; Goossens, Herman; Ragas, Ad M.J (2013): Spatially explicit prioritization of human antibiotics and antineoplastics in Europe. In: Environment International 51, S. 13–26.
- Orion Corporation (2010): Comtess 200 mg Filmtabletten Fachinformation.
- PFIZER PHARMA GmbH (2011): LYRICA Hartkapseln Fachinformation.
- PFIZER PHARMA GmbH (2012): Zoloft 50/100 mg, Filmtabletten Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2004): Cefuroxim-ratiopharm p.i. Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2008a): Oxcarbazepin-ratiopharm Filmtabletten Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2008b): Cotrim forte-ratiopharm 960 mg Tabletten Fachinformation.

## Bericht zum Teilergebnis AP 1.1 (Projekt SAUBER+)

- Ratiopharm GmbH (2009): Gabapentin ratiopharm 600 mg/800 mg Filmtabletten Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2010a): Levodopa-ratiopharm comp. 100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2010b): Amisulprid-ratiopharm 400 mg Filmtabletten Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2011): Tilidin-ratiopharm plus Tropfen Fachinformation.
- Ratiopharm GmbH (2012): Melperon-ratiopharm Fachinformation.
- Roche Registration Limited (2011): Xeloda Fachinformation.
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2012a): Stangyl Tropfen, Stangyl 25 mg, Stangyl 100 mg Tabs Fachinformation.
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2012b): Ergenyl chrono 300 mg/500 mg Fachinformation.
- Schuster, A.; Hädrich, C.; Kümmerer, K. (2008): Flows of Active Pharmaceutical Ingredients Originating from Health Care Practices on a Local, Regional, and Nationwide Level in Germany—Is Hospital Effluent Treatment an Effective Approach for Risk Reduction? In: Water Air Soil Pollut: Focus 8 (5-6), S. 457–471.
- Schwabe, Ulrich; Paffrath, Dieter (2011): Arzneiverordnungs-Report 2011. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Shire Pharmaceutical Contracts Ltd (2011): Fosrenol Kautabletten Fachinformation.
- STADApHarm GmbH (2007): Venlafaxin STADA 75 mg/- 150 mg Retardtabletten Fachinformation.
- STADApHarm GmbH (2009): ASS STADA Protect 100 mg magensaftresistente Tabletten.
- STADApHarm GmbH (2010): Allopurinol STADA 300 mg Tabletten Fachinformation.
- STADApHarm GmbH (2011a): Furosemid STADA.
- STADApHarm GmbH (2011b): Moclobemid STADA 150 mg/- 300 mg Filmtabletten.
- STADApHarm GmbH (2011c): Metformin STADA 1000 mg Fachinformation.
- STADApHarm GmbH (2012): Mirtazapin STADA Filmtabletten Fachinformation.
- Truven Health Analytics Inc. (2013): Micromedex 2.0. Available online at <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>, checked on 5/04/2013.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2012a): WHOCC - Structure and principles. Online verfügbar unter [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/), zuletzt geprüft am 23.11.2012.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2012b): WHOCC - Definitions and general considerations. Online verfügbar unter [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/), zuletzt geprüft am 25.11.2012.
- Yamashita, K.; Yada, H.; Ariyoshi, T. (2004): Neurotoxic effects of alpha-Fluoro-Alanine (FBAL) Fluoroacetic acid (FA) on dogs. In: The Journal of Toxicological Sciences (29 (2)), S. 155–166.