

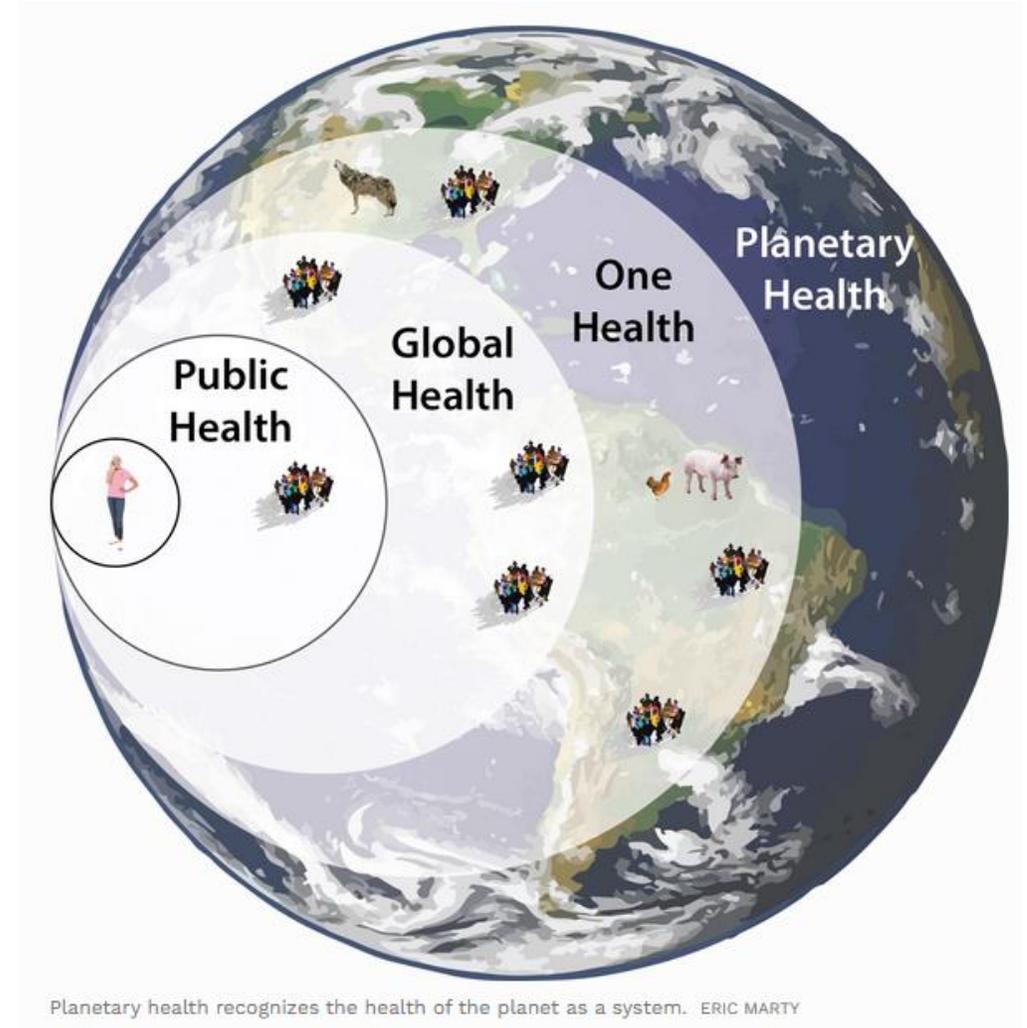
Pharmazeutika in der Umwelt

Ökotoxikologie der Arzneimittel

Prof. Dr. Miriam Langer

23. Januar 2025

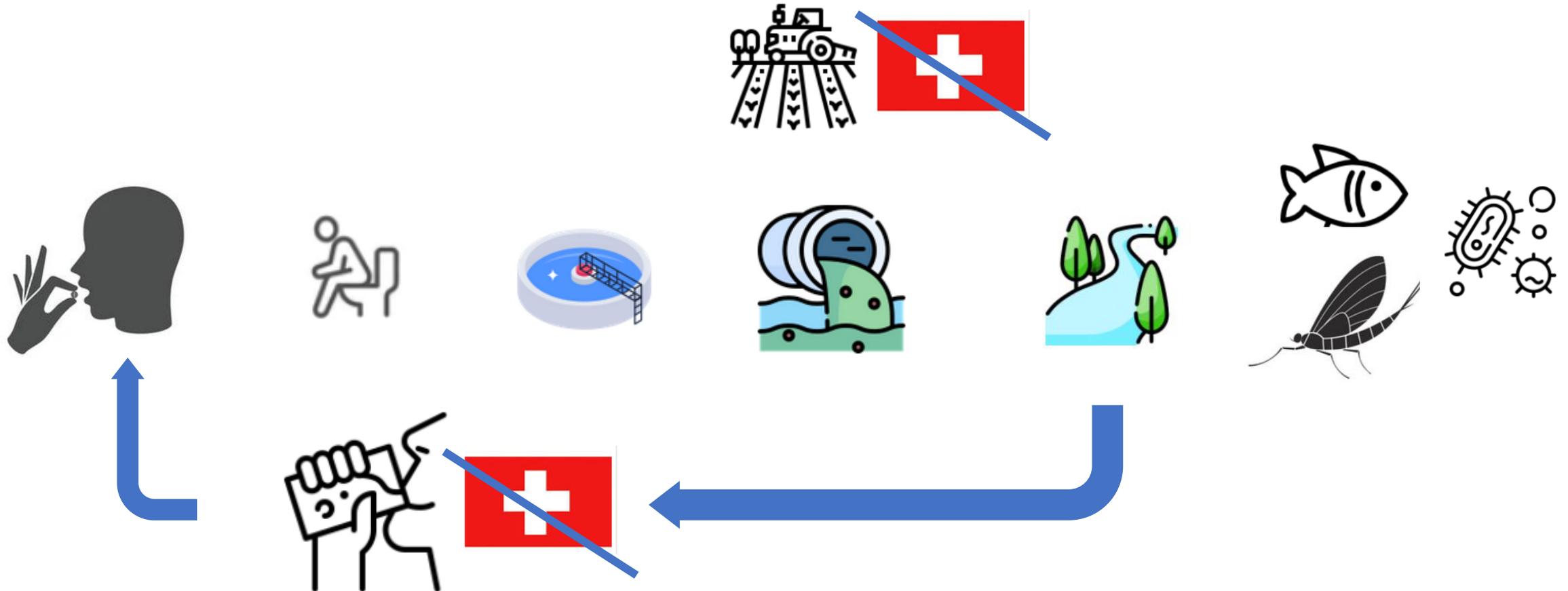




Was passiert nach der Einnahme von Arzneimitteln?



Eintrag von Pharmazeutika in der Umwelt



Konzentrationsbereiche von Pharmazeutika im ARA-Ausfluss

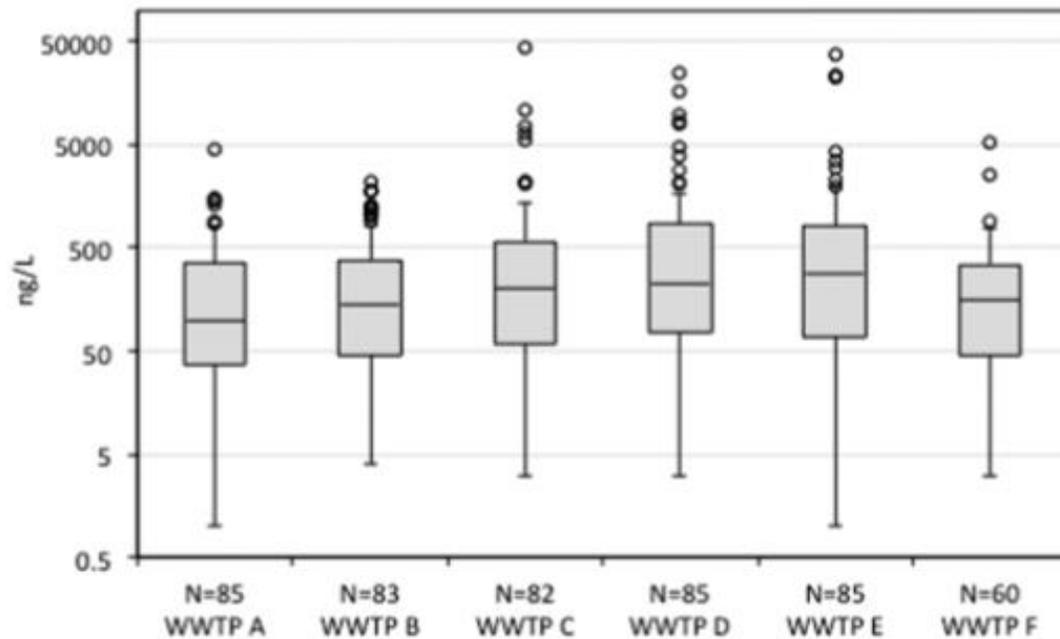


Figure 1. Concentration range of detected targets (APIs and metabolites > LOQ) in effluent of WWTP A–F. The number of positive findings N is indicated per WWTP. *Boxplot: The box denotes the 0.25 and 0.75 percentiles together with the median. The whiskers mark the last value within a range of 1.5 times the 0.25 and 0.75 percentiles. Outliers are plotted as circles.*

Rapid Screening for Exposure to “Non-Target” Pharmaceuticals from Wastewater Effluents by Combining HRMS-Based Suspect Screening and Exposure Modeling

Heinz P. Singer,^{*,1} Annika E. Wössner,^{1,2} Christa S. McArdell,¹ and Kathrin Fenner^{*,1,2}

¹Eawag, Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, 8600 Dübendorf, Switzerland

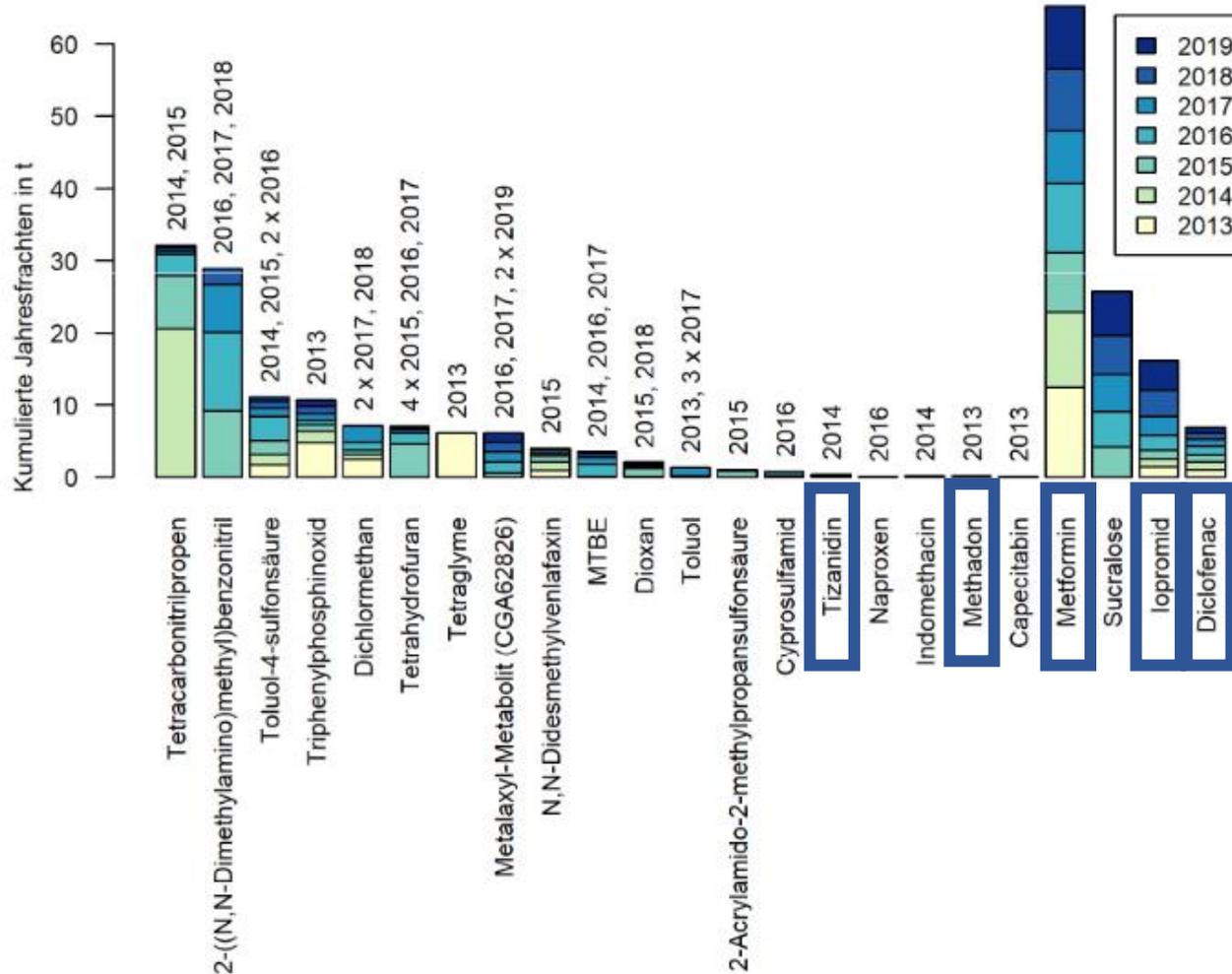
²Department of Environmental Systems Science (D-USYS), ETH Zürich, 8092 Zürich, Switzerland

Supporting Information

ABSTRACT: Active pharmaceutical ingredients (APIs) have raised considerable concern over the past decade due to their widespread detection in water resources and their potential to affect ecosystem health. This triggered many attempts to prioritize the large number of known APIs to target monitoring efforts and testing of fate and effects. However, so far, a comprehensive approach to screen for their presence in surface waters has been missing. Here, we explore a combination of an automated suspect screening approach based on liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry and a model-based prioritization using consumption data, readily predictable fate properties and a generic mass balance model for activated sludge treatment to comprehensively detect APIs with relevant exposure in wastewater treatment plant effluents. The procedure afforded the detection of 27 APIs that had not been covered in our previous target method, which included 119 parent APIs. The newly detected APIs included seven compounds with a high potential for bioaccumulation and persistence, and also three compounds that were suspected to stem from point sources rather than from consumption as medicines. Analytical suspect screening proved to be more selective than model-based prioritization, making it the method of choice for focusing analytical method development or fate and effect testing on those APIs most relevant to the aquatic environment. However, we found that state-of-the-practice exposure modeling used to predict potential high-exposure substances can be a useful complement to point toward overights and known or suspected detection gaps in the analytical method, most of which were related to insufficient ionization.

Component	X	Y	Z
Use	8	4	2
Duration	3	1	9
Removal	2	6	5

Nachweise im Rhein

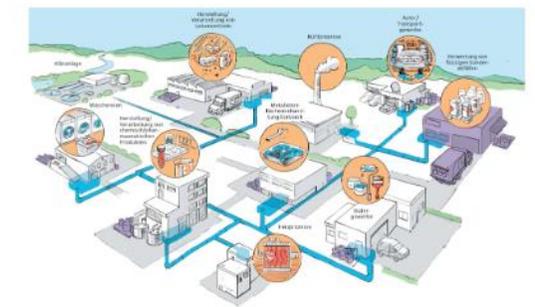


© Frederic Dougoud

Verfahren zur Analyse von Gewässern: Wasserproben werden in der Gewässernahbereich entnommen und in der Gewässernahbereich analysiert. Die Analyse erfolgt in der Gewässernahbereich.

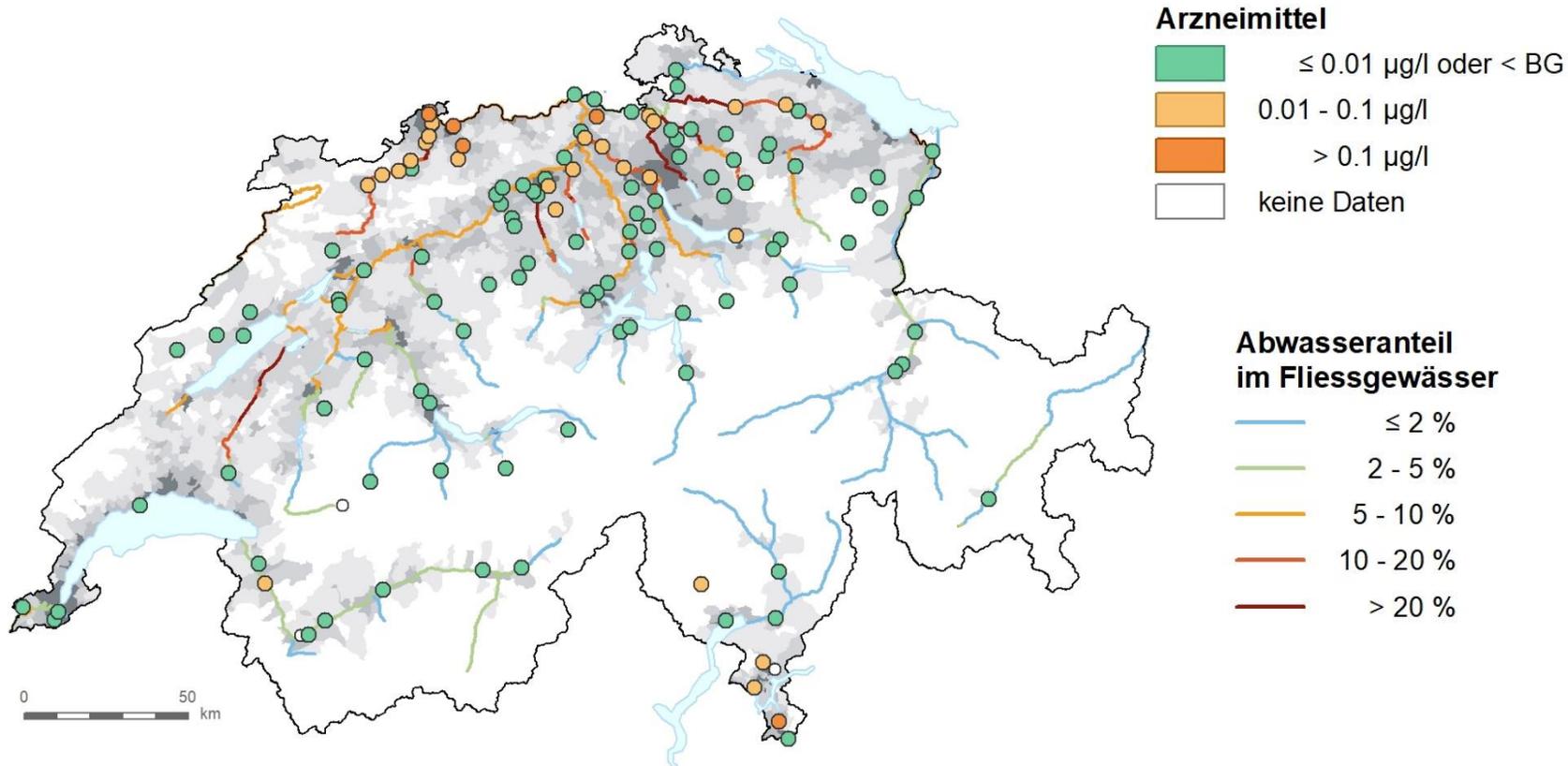


STOFFEINTRÄGE AUS INDUSTRIE UND GEWERBE IN GEWÄSSER Situationsanalyse



Stand: 7. März 2022

Nachweise im Schweizer Grundwasser



- Gelangen Medikamente ins Grundwasser, erschwert dies die Gewinnung von Trinkwasser.
- Die gemessenen Konzentrationen der Wirkstoffe von Arzneimitteln in der Umwelt liegen jedoch unterhalb der Dosierungen, die therapeutische Auswirkungen haben.

<https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/wasser/fachinformationen/zustand-der-gewaesser/zustand-des-grundwassers/grundwasser-qualitaet/arzneimittel-im-grundwasser.html>

Anzahl der in Oberflächenwasser, Grundwasser, Leitungswasser und/oder Trinkwasser nachgewiesenen Arzneimittel weltweit

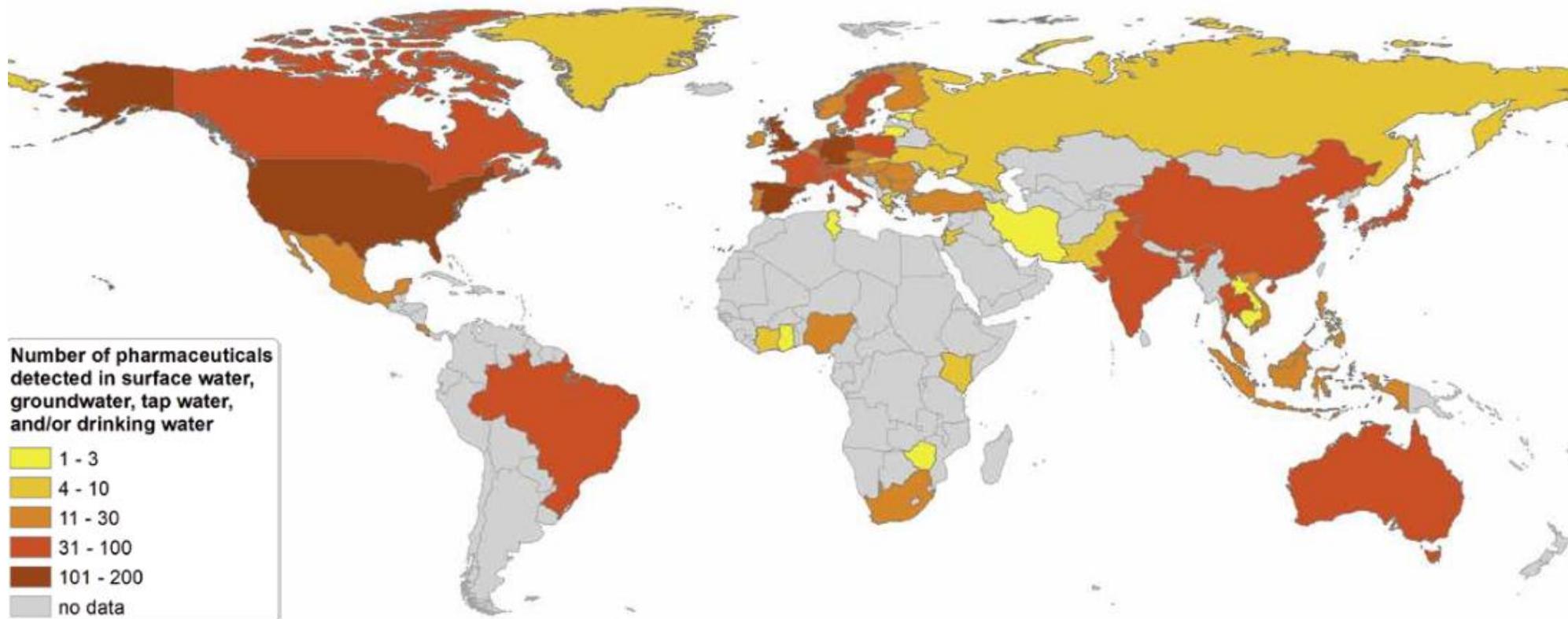
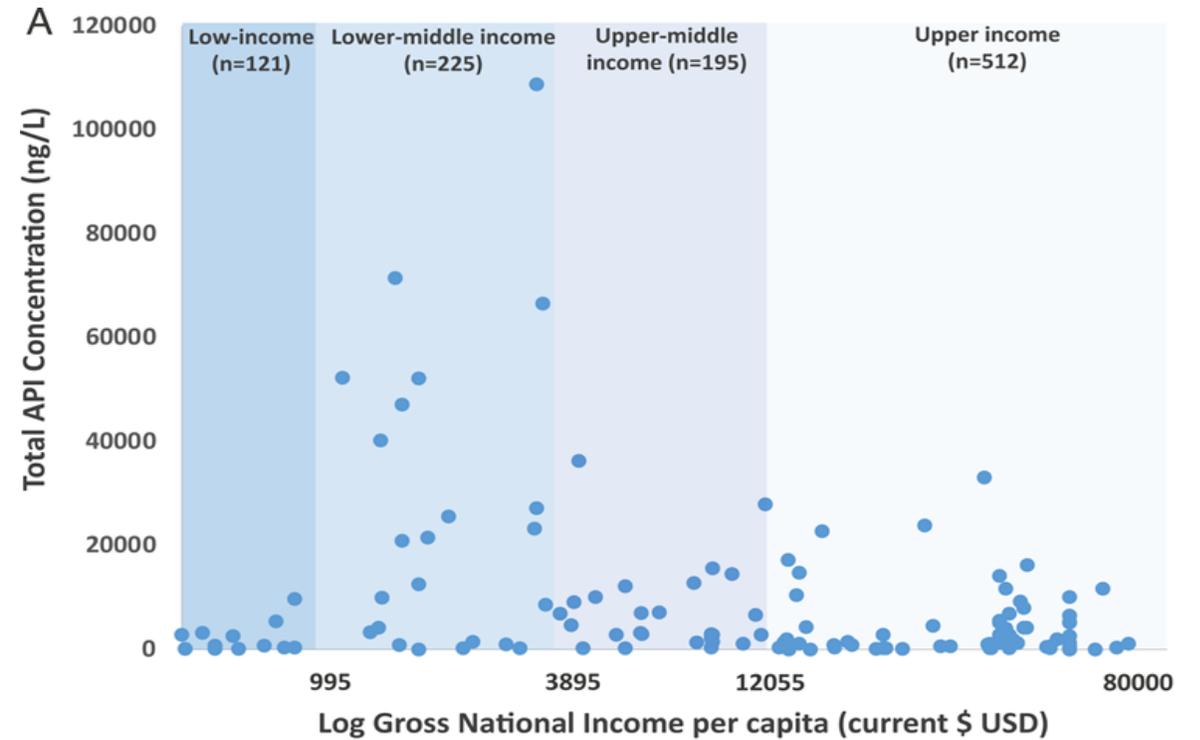
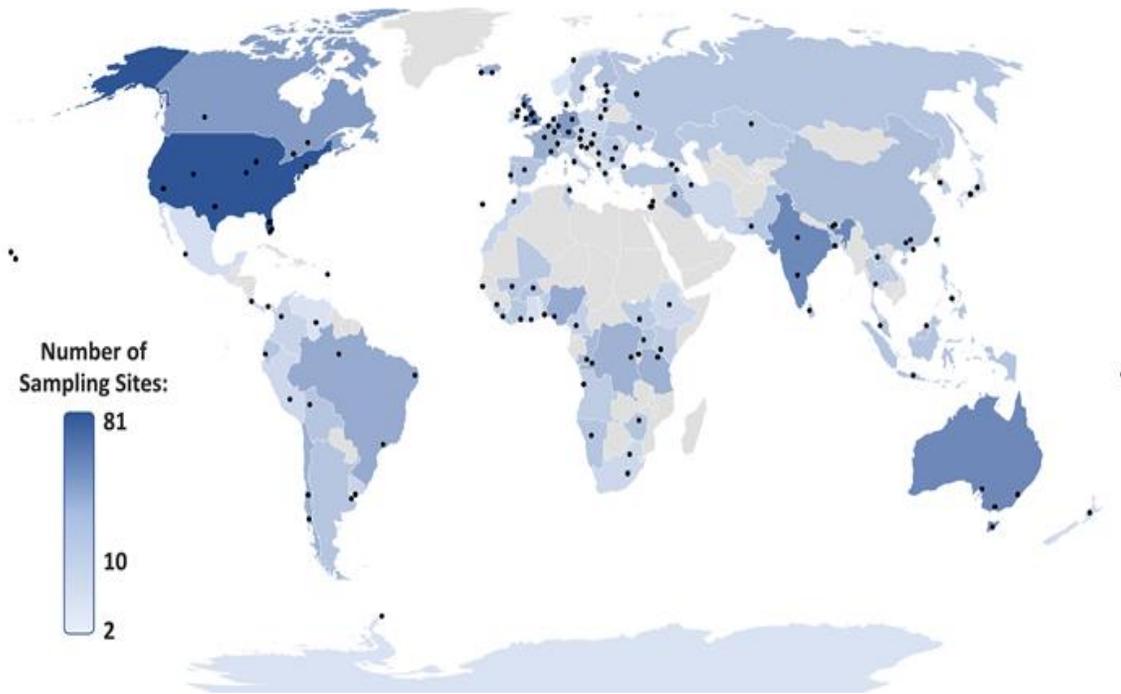


Figure 3: Global occurrence of pharmaceuticals: Pharmaceuticals have been found in the environment in all UN regional groups (IWW 2014).

Konzentrationsbereiche weltweit?



Wilkinson *et al.* (2022): Pharmaceutical pollution of the world's rivers, <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>

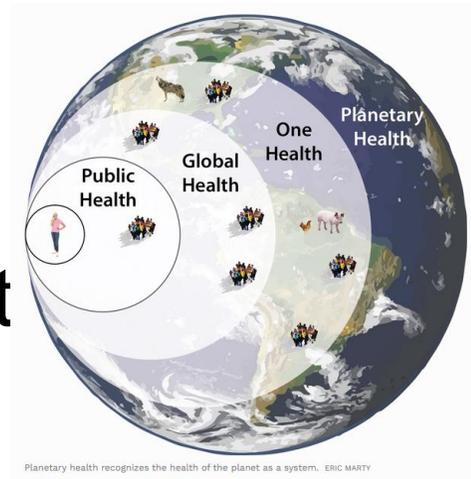
Welche Substanzen werden häufig detektiert?

Pharmaceutical	Therapy Group	Number of countries worldwide in which pharmaceuticals have been found in the aquatic environment
Diclofenac	Analgesics	50
Carbamazepine	Antiepileptic drugs	48
Ibuprofen	Analgesics	47
Sulfamethoxazole	Antibiotics	47
Naproxen	Analgesics	45
Estrone	Estrogens	35
17-β-Estradiol	Estrogens	34
17-α-Ethinylestradiol	Estrogens	31
Trimethoprim	Antibiotics	29
Paracetamol	Analgesics	29
Clofibrilic acid	Lipid-lowering drugs	23
Ciprofloxacin	Antibiotics	20
Ofloxacin	Antibiotics	16
Estriol	Estrogens	15
Norfloxacin	Antibiotics	15
Acetylsalicylic acid	Analgesics	15

Table 1: Several globally marketed pharmaceuticals have been found in the aquatic environment of all UN regional groups (IWW 2014).

270 Arzneimittelstoffe wurden mittlerweile in deutschen Flüssen und Seen, in Sedimenten, im Grundwasser und in Böden nachgewiesen.

- Heutiger Standard für die Bestimmungsgrenze mittels LC-MS/MS: 1 ng/L
- Häufig eingesetzt: Flüssigchromatographie gekoppelt mit Tandem Massenspektrometrie (LC-MS/M)



Planetary health recognizes the health of the planet as a system. ERIC MARTY

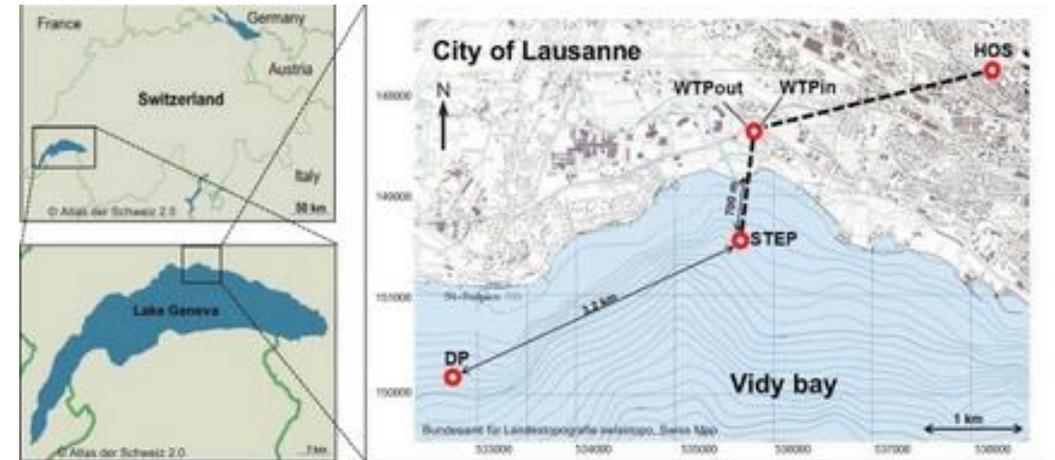
Konsequenzen: Antibiotikaresistenzen in der Umwelt

Increased levels of multiresistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into Lake Geneva, Switzerland

Nadine Czekalski^{1*}
 Tom Berthold²
 Serena Caucci²
 Andrea Egli¹
 Helmut Bürgmann¹

¹ Department of Surface Waters – Research and Management, Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Kastanienbaum, Switzerland
² Department of Environmental Microbiology, UFZ, Helmholtz Centre for Environmental Research, Leipzig, Germany

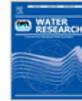
At present, very little is known about the fate and persistence of multiresistant bacteria (MRB) and their resistance genes in natural aquatic environments. Treated, but partly also untreated sewage of the city of Lausanne, Switzerland is discharged into Vidy Bay (Lake Geneva) resulting in high levels of contamination in this part of the lake. In the present work we have studied the prevalence of MRB and resistance genes in the wastewater stream of Lausanne. Samples from hospital and municipal raw sewage, treated effluent from Lausanne's wastewater treatment plant (WTP) as well as lake water and sediment samples obtained close to the WTP outlet pipe and a remote site close to a drinking water pump were evaluated for the prevalence of MRB. Selected isolates were identified (16S rRNA gene fragment sequencing) and characterized with regards to further resistances, resistance genes, and plasmids. Mostly, studies investigating this issue have relied on cultivation-based approaches. However, the limitations of these tools are well known, in particular for environmental microbial communities, and cultivation-independent molecular tools should be applied in parallel in order to take non-culturable organisms into account. Here we directly quantified the sulfonamide resistance genes *sul1* and *sul2* from environmental DNA extracts using TaqMan real-time quantitative PCR. Hospital sewage contained the highest load of MRB and antibiotic resistance genes (ARGs). Wastewater treatment reduced the total bacterial load up to 78% but evidence for selection of extremely multiresistant strains and accumulation of resistance genes was observed. Our data clearly indicated pollution of sediments with ARGs in the vicinity of the WTP outlet. The potential of lakes as reservoirs of MRB and potential risks are discussed.



Starkregenereignisse lassen die ARA «überlaufen»



Water Research
Volume 208, 1 January 2022, 117827



Wastewater bypass is a major temporary point-source of antibiotic resistance genes and multi-resistance risk factors in a Swiss river

Jangwoo Lee ^{a, b}, Karin Beck ^a, Helmut Bürgmann ^a

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117827>

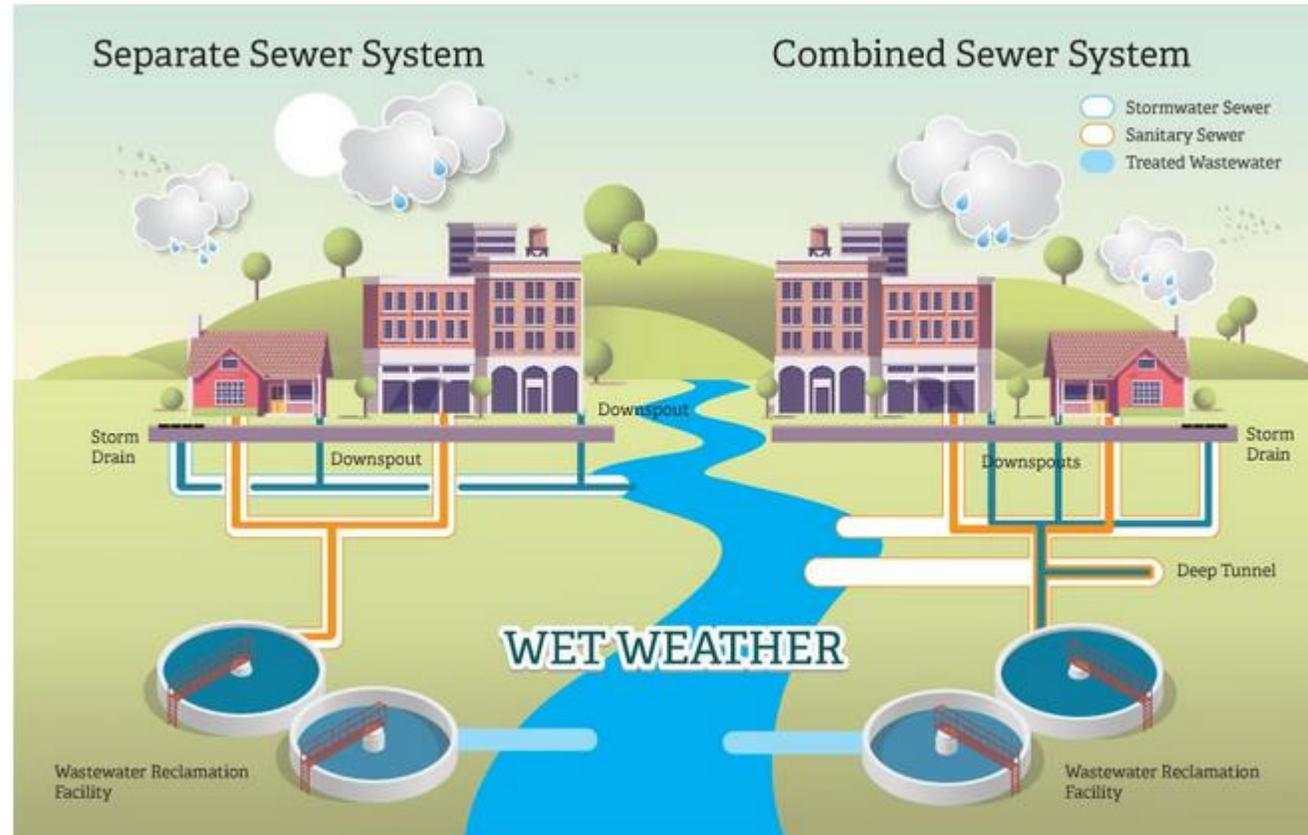
[Get rights and content](#)

[Under a Creative Commons license](#)

open access

Highlights

- Wastewater bypass is temporarily a major contamination source of ARGs in the river.
- Relative abundances of multiresistance risk factor also increase due to bypass inputs.
- Bypass-borne ARGs persist temporarily after stormwater events due to upstream inputs.
- The risk of exposure to aquatic ARGs increases profoundly during stormwater events.



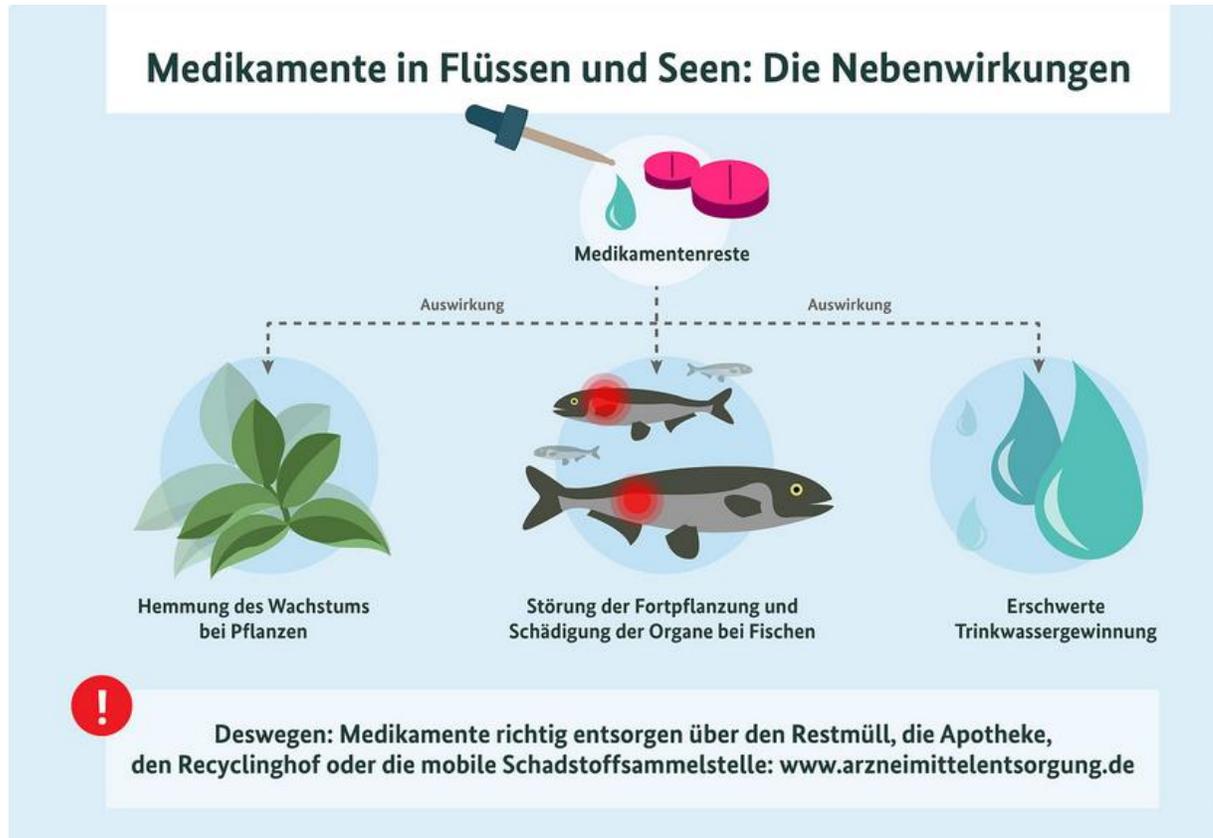
Auswirkungen von Pharmazeutika in der Umwelt

Arzneimittel sind biologisch aktive Substanzen, die gezielt auf Steuerungsmechanismen in lebenden Organismen einwirken, indem sie zum Beispiel den Stoffwechsel regulieren, den Hormonhaushalt beeinflussen oder die Signalübertragung zwischen Zellen.

Wenn sie in die Umwelt freigesetzt werden, kann sich diese biologische Aktivität nachteilig auf wild lebende Tiere (so genannte Nicht-Zielorganismen) auswirken und die Gesundheit des Ökosystems beeinträchtigen.

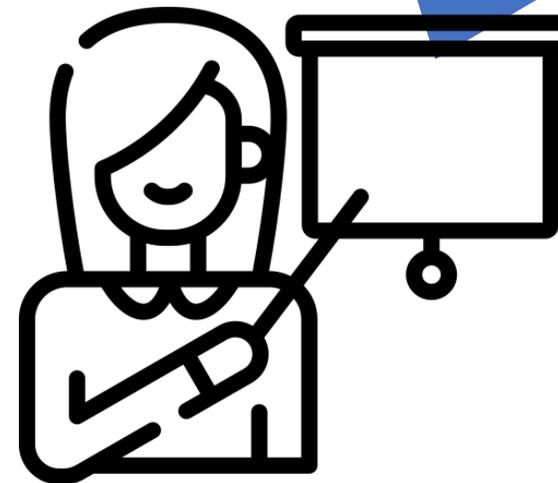
Dies kann durch eine Vielzahl von Mechanismen geschehen, von denen einige in Labor- und Feldbeobachtungen (siehe folgende Beispiele) nachgewiesen wurden; andere werden vielleicht noch entdeckt.

Auswirkungen von Pharmazeutika in der Umwelt



<https://www.bmu.de/richtig-entsorgen-wirkt/welche-auswirkungen-haben-medikamente-auf-die-umwelt>

Wir schauen uns drei aufsehenerregende Fallbeispiele an.



Beispiel 1: Intersex Stadien bei Fischen

Flussaufwärts



Sex Ratio
54 / 46
f / m



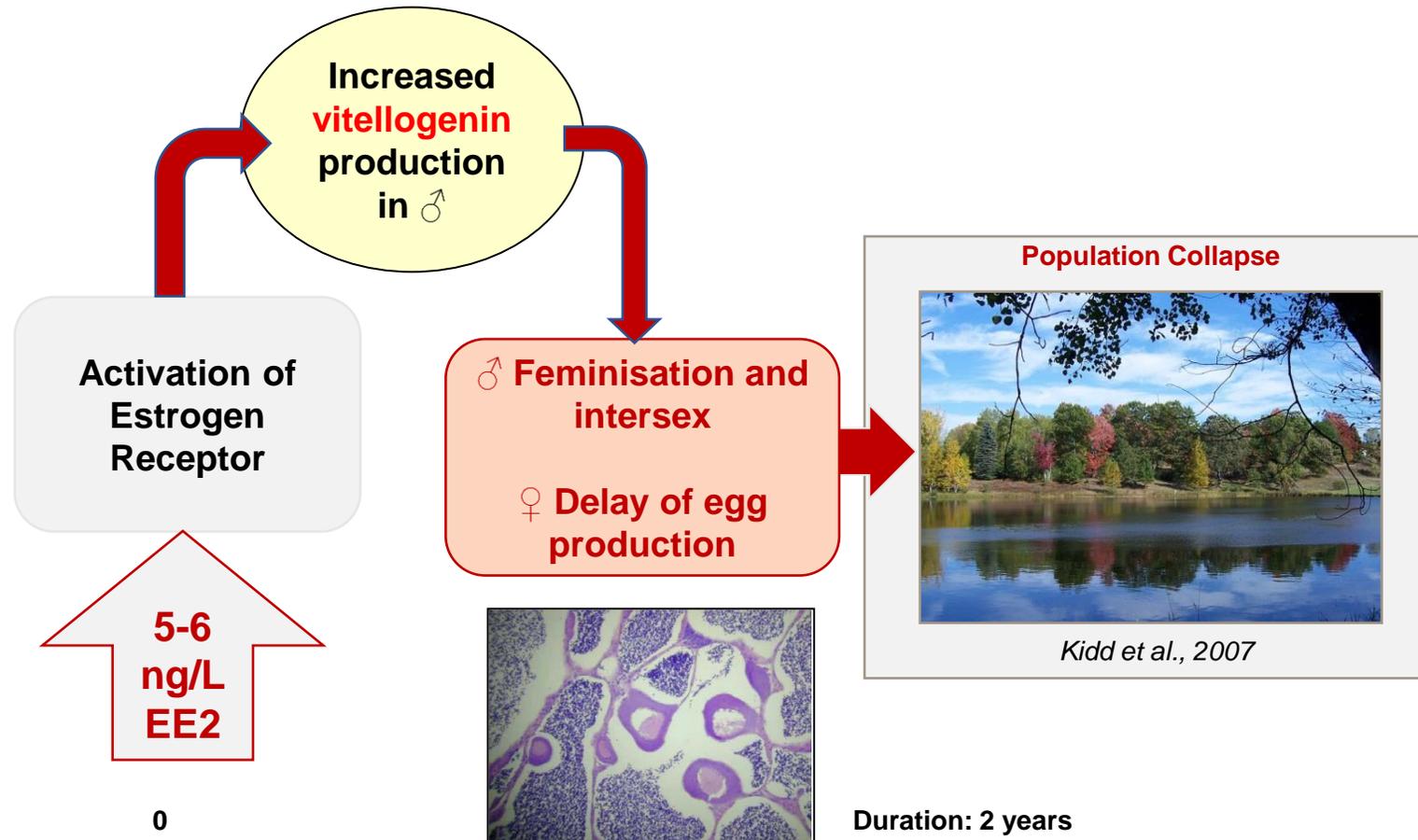
ARA- Auslauf

Flussabwärts



Sex Ratio
79 / 21
f / m

Der Effekt von 17 α -Ethinylestradiol (EE2) auf eine Fischpopulation



Reproductive Disruption in Fish Downstream from an Estrogenic Wastewater Effluent

Alan M. Vajda^{**†}, Larry B. Barber[†], James L. Gray[†], Elena M. Lopez[†], John D. Woodling[†] and David O. Norris[†]

To assess the impact of an estrogenic wastewater treatment plant (WWTP) effluent on fish reproduction, white suckers (*Catostomus commersoni*) were collected from immediately upstream and downstream (effluent site) of the city of Boulder, CO, WWTP outfall. **Gonadal intersex, altered sex ratios, reduced gonad size, disrupted ovarian and testicular histopathology, and vitellogenin induction** consistent with exposure to estrogenic wastewater contaminants were identified in white suckers downstream from the WWTP outfall and not at the upstream site. The **sex ratio** was female-biased at the effluent site in both the fall of 2003 and the spring of 2004; the frequency of males at the effluent site (17–21%) was half that of the upstream site (36–46%). Intersex white suckers comprised 18–22% of the population at the effluent site. Intersex fish were not found at the upstream site. Chemical analyses determined that the WWTP effluent contained a complex mixture of **endocrine-active chemicals, including 17 β -estradiol (E₂) 17 α -ethynylestradiol (EE2), alkylphenols, and bisphenol A** resulting in an **estimated total estrogen equivalence of up to 31 ng E₂ L⁻¹**. These results indicate that the **reproductive potential of native fishes** may be compromised in wastewater-dominated streams.

Beispiel 2: Geiersterben in Indien und Pakistan

- Im Jahr 1991-92 wurde die Populationsdichte von Geiern in Indien auf ca. 40 Millionen geschätzt.
- Durch ihre Ernährungsweise leisteten sie eine wertvolle «Ökologische Dienstleistung» (Ecosystem Service) indem sie Kadaver entfernten.



A historical picture of vultures in Delhi. Photo by Goutam Narayan.



Ecosystem services provided by the vultures. Photo by Nikita Prakash.

Geiersterben in Indien und Pakistan

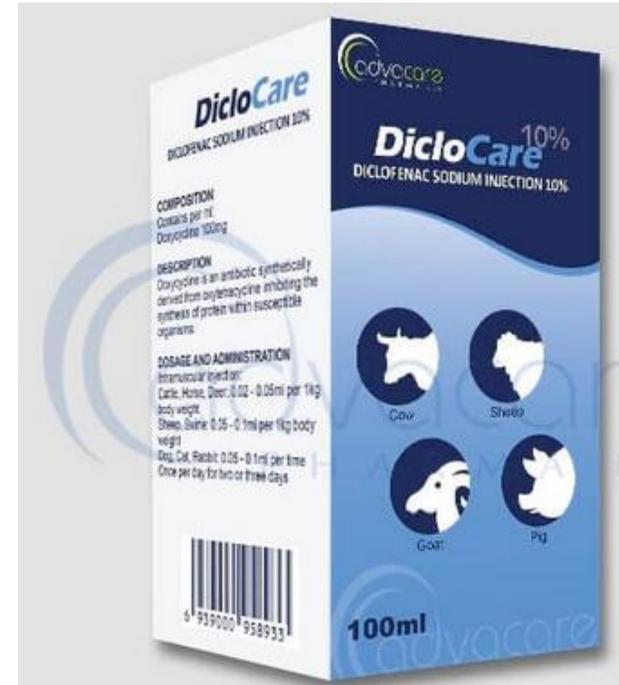
- 2000 stufte die International Union for Conservation of Nature (IUCN) 3 Geierarten in die höchste Risikokategorie ein "vom Aussterben bedroht".
- Im Jahr 2007 hatten sich die Geierbestände der häufigsten 3 Geierarten um 97 - 99% reduziert.

Ursache?

Tierarzneimittel Diclofenac



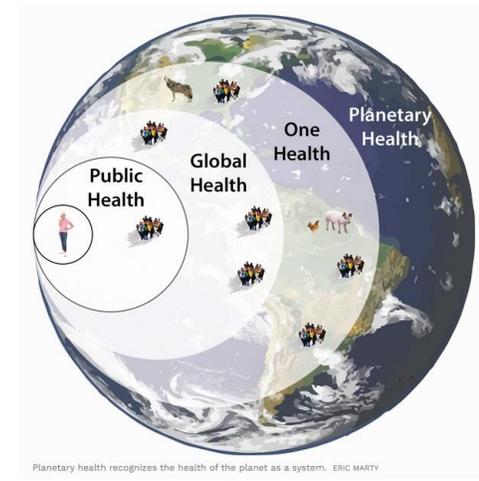
<https://theworld.org/stories/2016-08-23/stray-cattle-india-get-glow-dark-horns-prevent-crashes-vehicles>



<https://www.advacarepharma.com/en/veterinary/diclofenac-sodium-injection>

Und die Folgen?

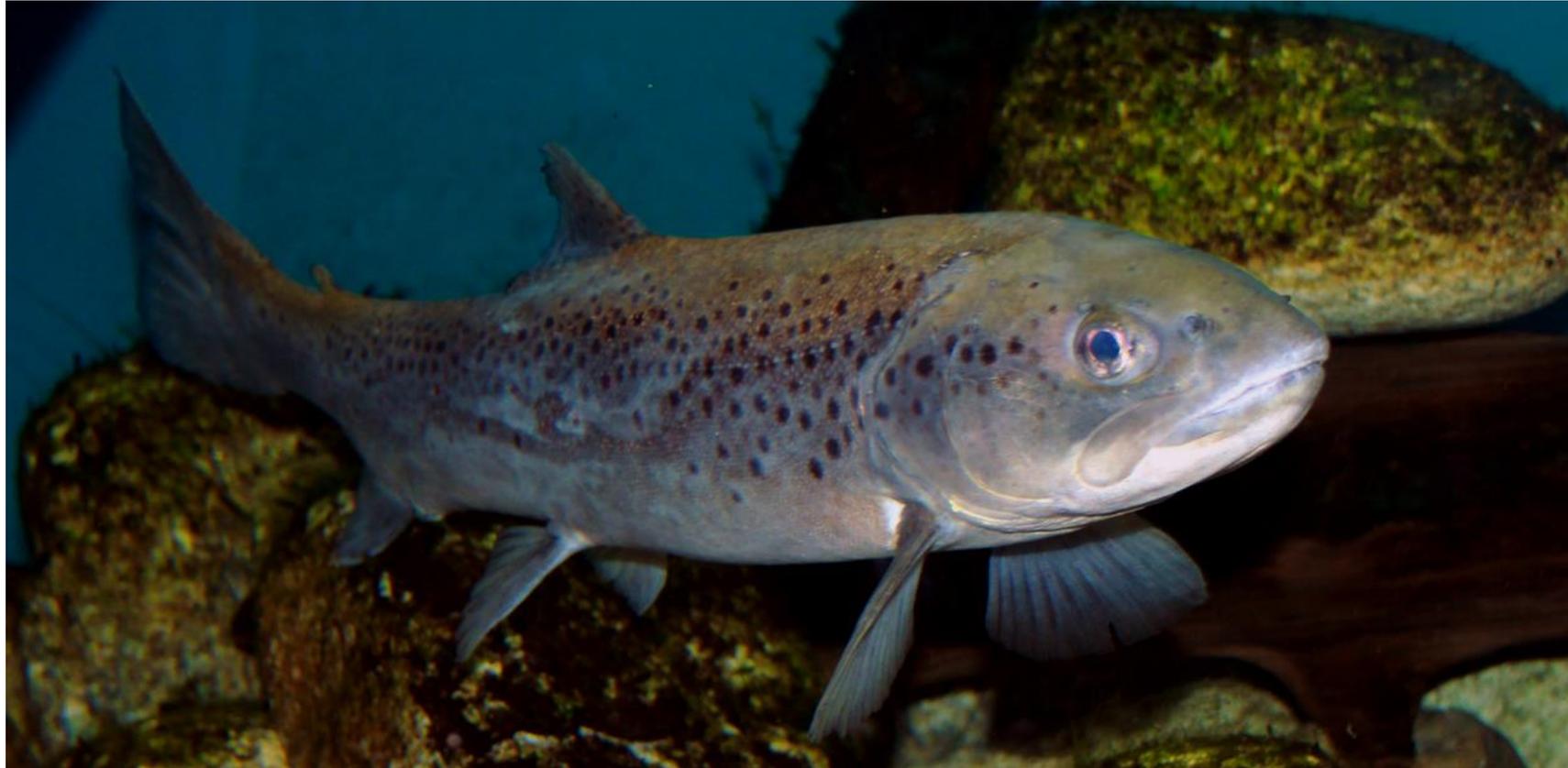
- Diclofenac wurde an Rinder verabreicht
- Aufnahme des Diclofenac durch Rinderkadaver (Weichteile!!) → 10% der Kadaver belastet
- Gichtähnliche Symptome/Nierenversagen bei Geiern → Einbruch der Population
- Wegfall der Ecosystem Services → «Aasfresser»
- Davor: schnelle und effiziente Entsorgung von Kadavern durch Geier → dadurch wurde verhindert, dass sich tödliche Bakterien entwickeln und ausbreiten können (Geier sind adaptiert an diese Erreger – Sackgasse für Krankheitserreger)
- Durch den dramatischen Rückgang der Geier entstand ein «Vakuum» - Millionen von Kadavern verrotteten → Gefahr der Verbreitung von Krankheiten wie Tuberkulose, Milzbrand, Brucellose, Maul- und Klauenseuche erhöhte sich
- Andere Aasfresser wie Ratten und wilde Hunde übernahmen, waren aber weniger effizient als die Geier, diese stellen nicht immer eine "Sackgasse" für Krankheitserreger dar
- Hunde und Ratten wurden nun zu Überträgern von Krankheitserregern und verbreiteten diese



Und die Folgen?

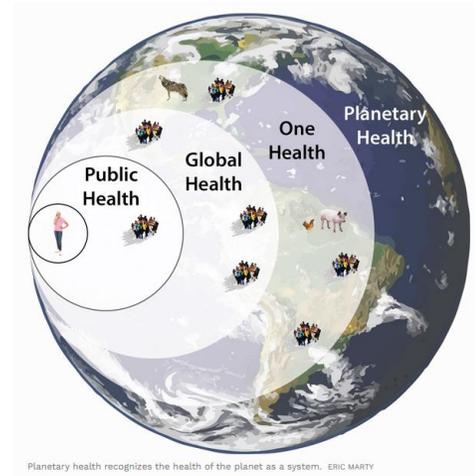
- Deutlicher Anstieg der wilden Hundepopulation!
- Eine Studie über die weiteren Auswirkungen des Geiersterbens hat ergeben, dass diese plötzliche Zunahme der Zahl der Hunde zumindest teilweise für den **Ausbruch der Tollwut** (38,5 Millionen zusätzliche Hundebisse) verantwortlich ist, an der zwischen 1992 und 2006 in Indien schätzungsweise 47 300 Menschen starben.
- Verbot von Diclofenac für Veterinäranswendungen 2006 → danach nur noch 2% der Kadaver belastet
- Schutz und Wiederbesiedlungsmassnahmen für Geier
- Geierpopulation stabil auf niedrigem Niveau
- Aber: Andere nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente wie Aceclofenac, Carprofen, Flunixin, Ketoprofen, die ebenfalls für Geier giftig sind, werden weiterhin verwendet.

- ☞ Die nachgewiesenen Konzentrationen von Diclofenac in Oberflächengewässer liegen in einem Bereich, der dafür bekannt ist Nierenschäden bei Forellen zu verursachen.



Beispiel 3: Ivermectin beeinträchtigt Dungabbau

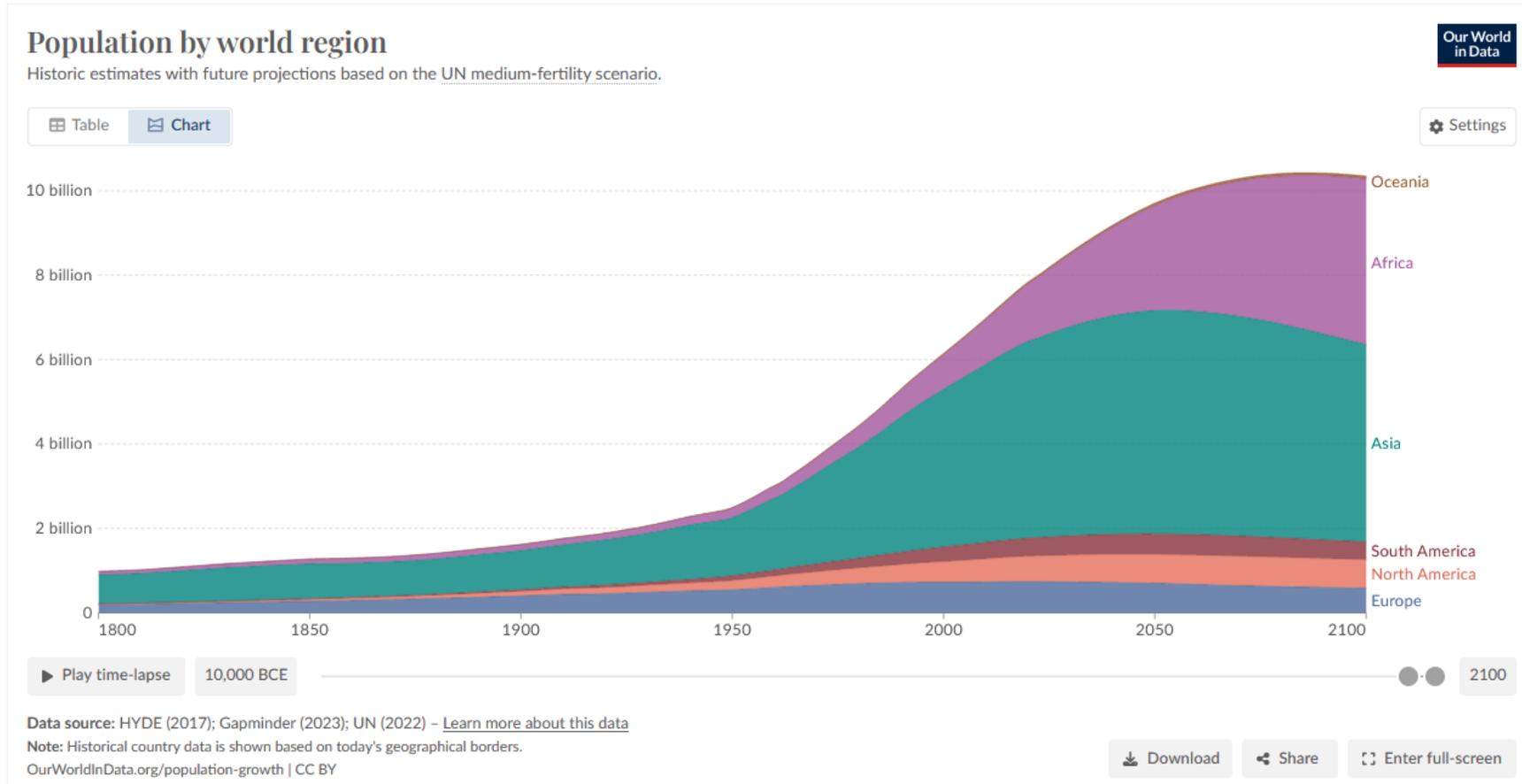
Auswirkungen der veterinärmedizinischen Anwendung des Parasitizids Ivermectin auf die Dungverrottung, die Populationen von Dunginsekten und wirbellose Wassertiere.



Dungabbau sind auch
Ökosystemdienstleistungen

Denkansatz: Wasserorganismen sind meistens
Stoffmischungen ausgesetzt.....

Wohin entwickelt sich der Trend Pharmazeutika in der Umwelt?



Steigende Lebenserwartung in der Schweiz

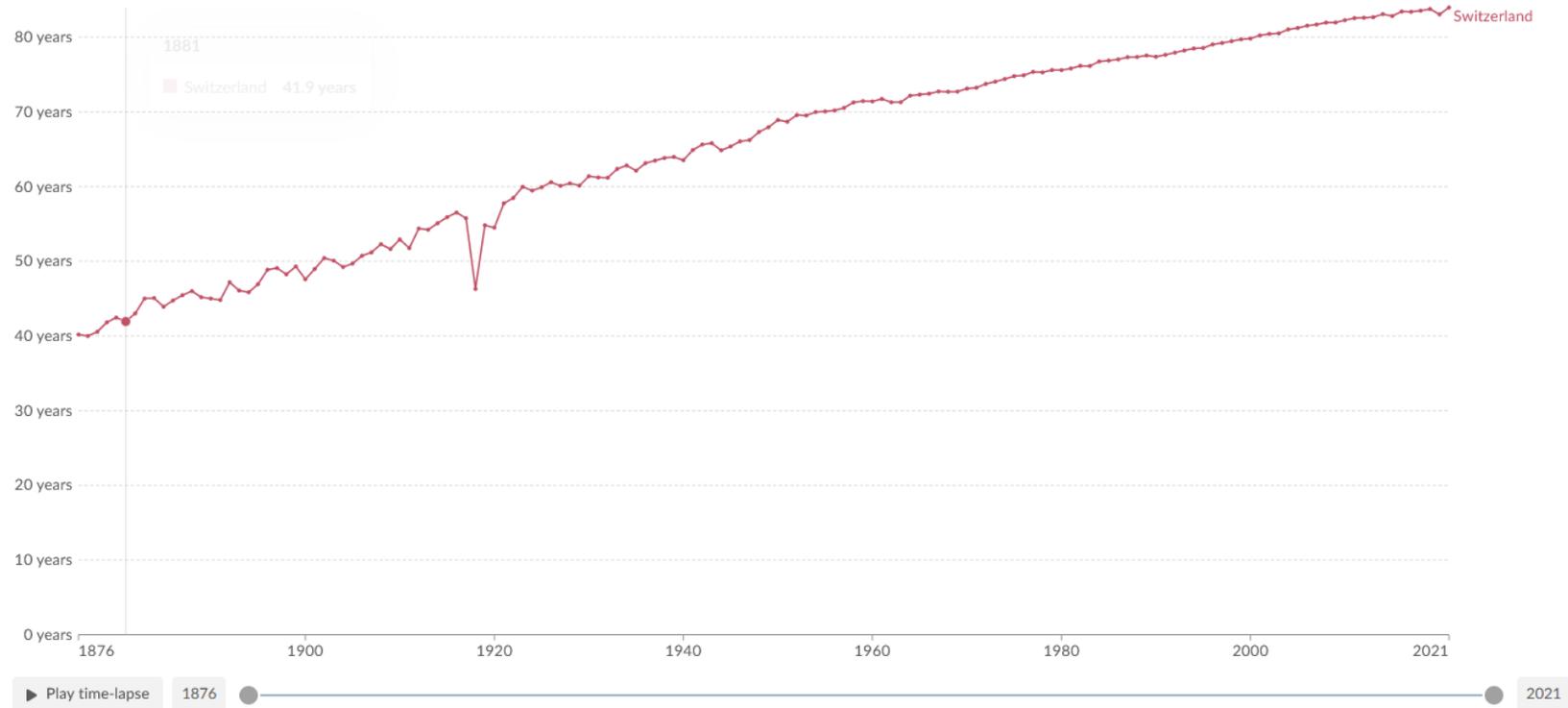
Life expectancy

The period life expectancy at birth, in a given year.

Our World
in Data

Table | Map | Chart

Settings



Data source: UN WPP (2022); HMD (2023); Zijedman et al. (2015); Riley (2005) - [Learn more about this data](#)
OurWorldInData.org/life-expectancy | CC BY

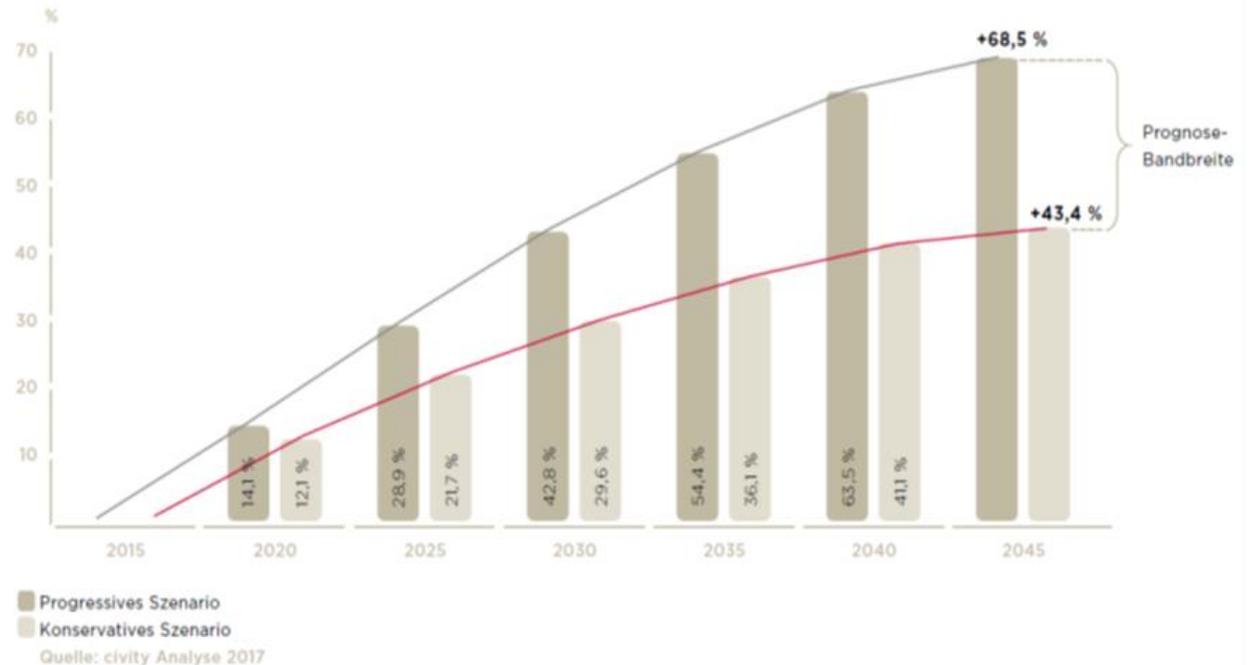
Download | Share | Exit full-screen

Lebenserwartung bei Geburt

Pharmaka-Feedback Cycle

- Bessere Lebensbedingungen (sauberes Trinkwasser, qualitativ hochwertige Nahrung, Hygiene, medizinische Versorgung) erhöhen unsere Lebenserwartung.
- Ältere Menschen benötigen mehr Medikamente.
- Mehr Medikamenteneinnahme führt zu mehr Ausscheidungen.

Wachstumsprognose für den rezeptpflichtigen Arzneimittelverbrauch



Civity/BDEW (2017): Arzneimittelverbrauch im Spannungsfeld des demografischen Wandels

☝ Wasser wird knapper werden!

- Keine/weniger Speicherung durch Schnee und Eis
- Niederschläge kurz und intensiv
- Lange Hitzeperioden
- Wasser wird in Landwirtschaftlicher Produktion benötigt
- Konflikte ums Gewässer vorprogrammiert
(Trinkwasser, Kühlung, Lebensraum, Landwirtschaft, Bewässerung.....)!
- In vielen Ländern ist der Abwasseranteil im Gewässer bereits sehr gross



➔ **Umwelttechnologischer Lösungen**

Umweltrisikobewertung von Humanpharmaka

Zunehmender Verbrauch und massiv verbesserte Analytik:

→ regelmässige Nachweise in Kläranlagen, Abwässern, Oberflächen- und Grundwässern sowie im Trinkwasser.

Hohe und spezifische biologische Aktivität von Pharmazeutika:

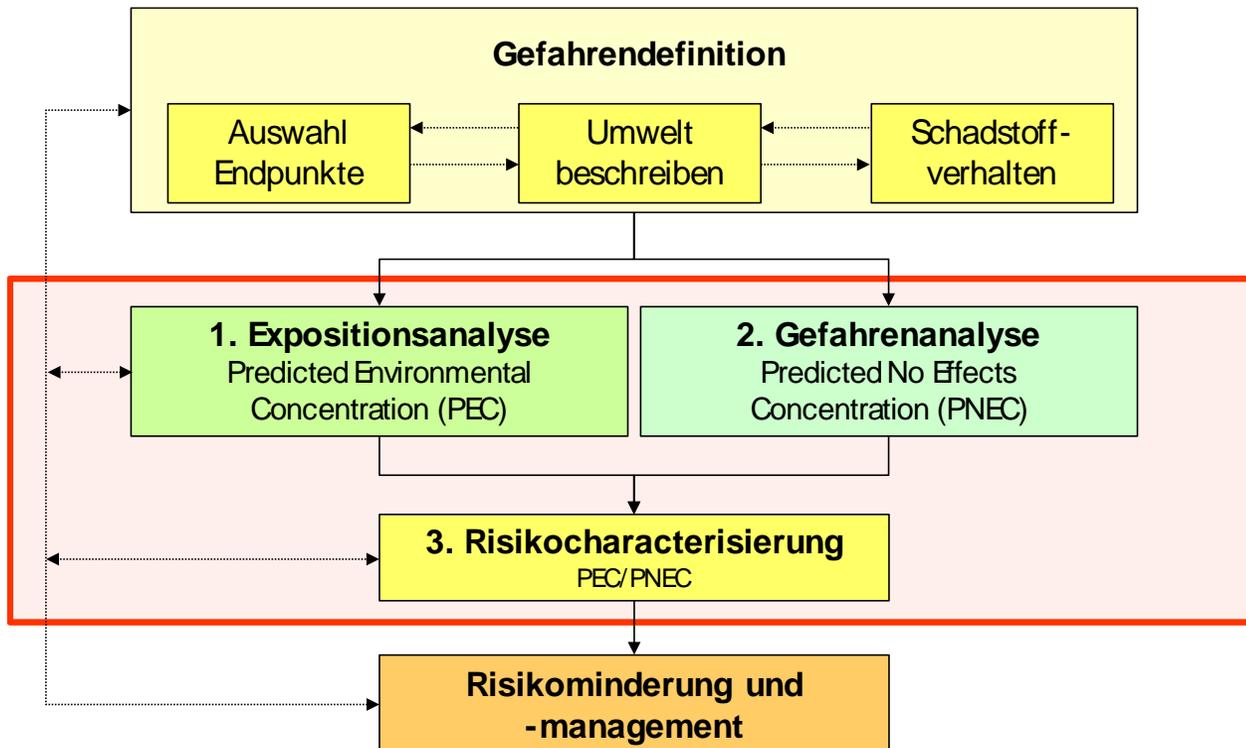
→ für die Therapie erwünscht, wird sie jedoch zu einem Problem, wenn Organismen ihnen in der Umwelt ausgesetzt sind.

Allgemeine Bedenken über nachteilige Auswirkungen auf einzelne Arten oder ganze Ökosysteme sowie (durch den Verzehr von Trinkwasser, Fisch und Gemüse) auf den Menschen.

Wie kann man diesen Bedenken begegnen?

Umweltrisikobewertung (Environmental Risk Assessment, ERA) in der Zulassung

Umweltrisikooanalyse von Humanpharmaka



Aber selbst bei verbleibenden Umweltrisiken werden im Humanbereich keine Einschränkungen in der Anwendung erlassen.

→ Lösungen gesucht

European Medicines Agency Zulassung

- Phase I Environmental risk Assessment: Exposition (PEC)

$$PEC_{SW} = \frac{DOSE_{AS} \times F_{PEN}}{WASTE_{INHAB} \times DILUTION}$$

- Phase II ERA: Benötigt, wenn:
 - Phase I $PEC_{SW} \geq 0.01 \mu\text{g/L}$
 - PBT* Bedenken ($\log K_{OW} > 4.5$)
 - MoA** Bedenken (spezifisches ERA)

* PBT = persistent, bioakkumulierend und toxisch

** MoA (mode of action)

15 February 2024
EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use

Draft agreed by Safety Working Party	October 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	15 November 2018
Start of public consultation	1 December 2018
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2019
Revised Draft adopted by Non-clinical Working Party	6 December 2023
Adopted by CHMP	15 February 2024
Date for coming into effect	1 September 2024

This guideline replaces 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2)'.

Keywords	Environmental risk assessment, ERA, Human medicinal products, PBT/vPvB
-----------------	---

Umweltrisikobewertung

Gefahrenanalyse (PNEC_{SW})

Vorhandene Daten	Sicherheitsfaktor (SF)
Mindestens ein akuter L(E)C ₅₀ von jeder der drei trophischen Stufen (Fisch, <i>Daphnie</i> und Algen)	1000
Ein chronischer EC ₁₀ oder NOEC (entweder Fisch oder <i>Daphnie</i>)	100
Zwei chronische Daten (z.B. EC ₁₀ oder NOEC) für Arten von zwei trophischen Stufen (Fisch und/oder <i>Daphnie</i> und/oder Algen)	50
Chronische Daten (z.B. EC₁₀ oder NOEC) für mindestens drei Arten (Fisch, <i>Daphnie</i> und Algen) von drei trophischen Stufen	10

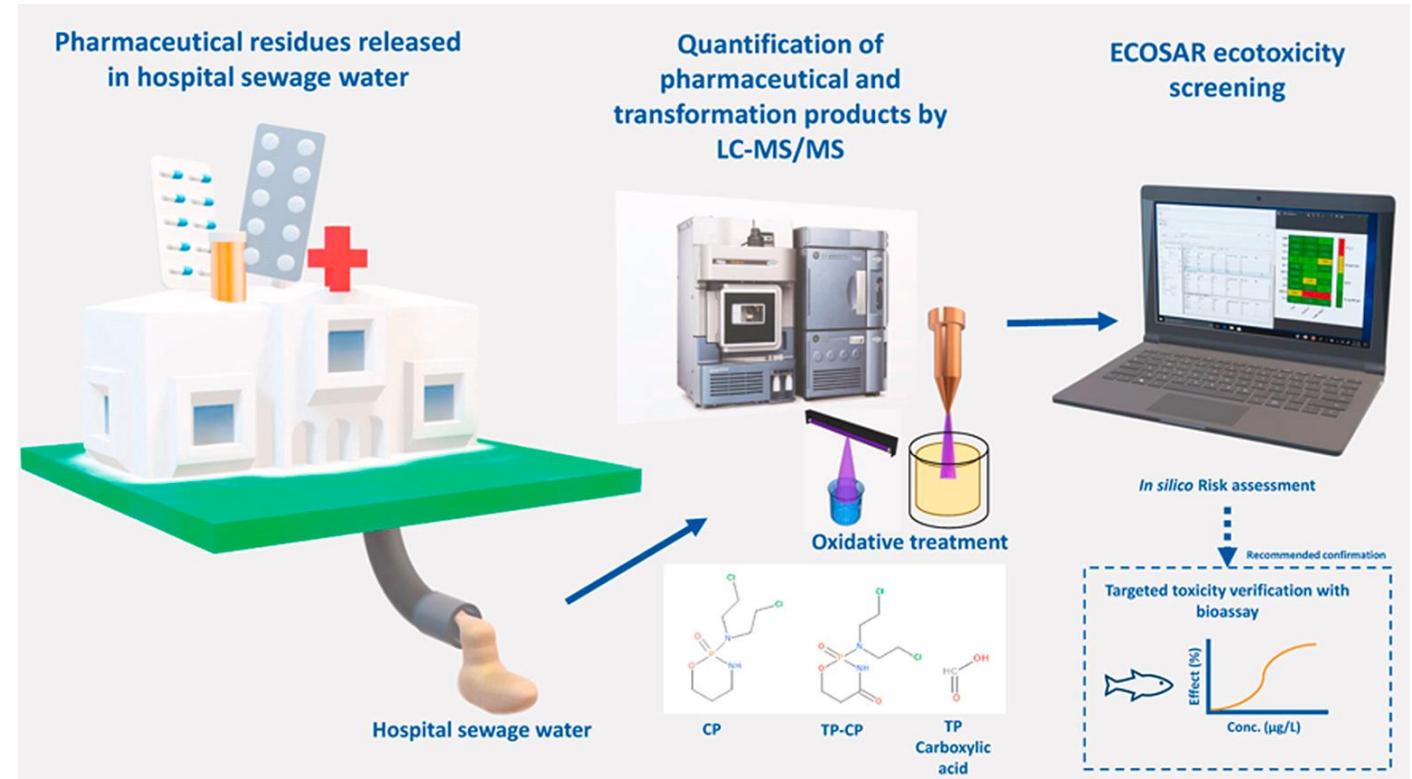
In silico ecotoxicity assessment of pharmaceutical residues in wastewater following oxidative treatment

Martien H.F. Graumans^a, Wilfred F.L.M. Hoeben^b, Ad M.J. Ragas^c, Frans G.M. Russel^c, Paul T.J. Scheepers^a

Herausforderung: Datenlücken

1. Registrierte APIs: ca. 2000
2. Davon Umweltrisiko Assessment durchgeführt: ca. 10%
3. Einige für Risikobewertung geflaggt: 17%

→ Überfordert die Testanlagen:
Experten fordern *in silico*-Ansätze



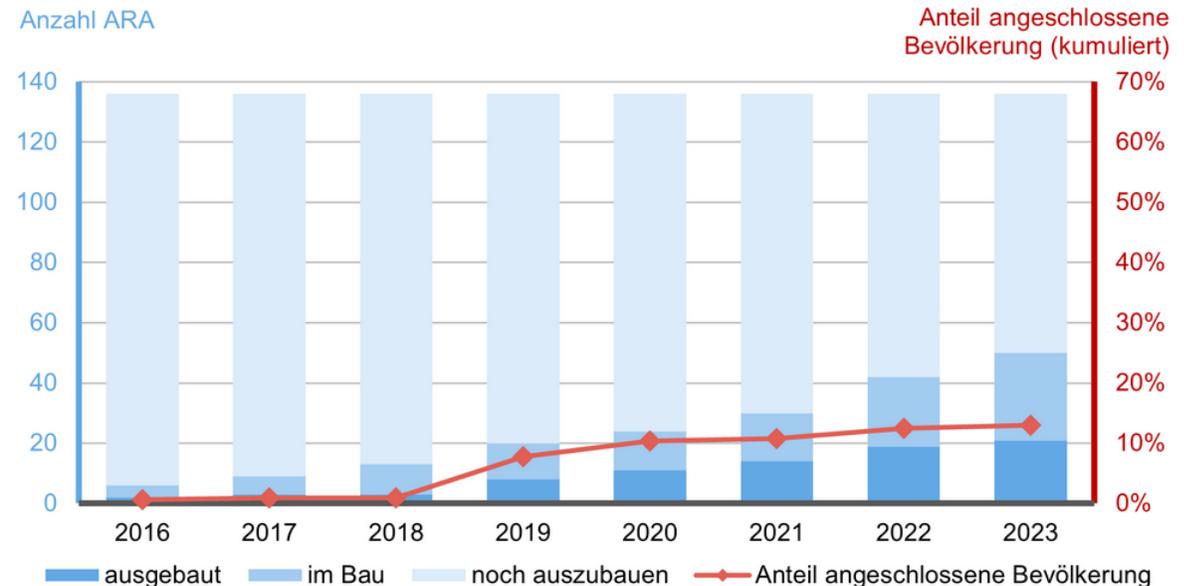
Ein Lösungsansatz: Einsatz von «End of Pipe» Technologie

Der Schweizer Weg:

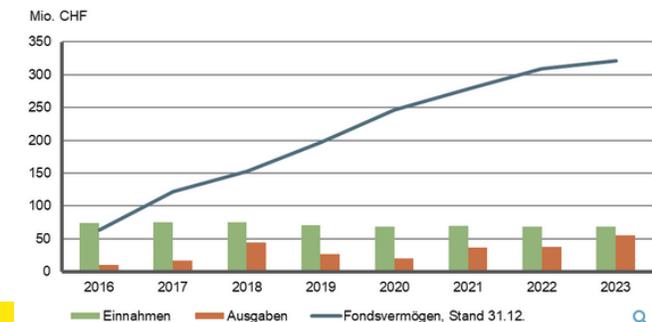
- Forschung und Monitoring
- Technologieentwicklung und Testung (Aktivkohle, Ozon)
- 2016 Gewässerschutzverordnung angepasst
- Ausbau selektierter Kläranlagen in der Schweiz (Mindestanforderung: Eliminierung 80%)
- Finanzierung zu 75% über Abwasserfond gedeckt, 25% Gemeinde
- 9 CHF/ Person/Jahr

Entwicklung der ARAs mit Massnahmen und der angeschlossenen Einwohner

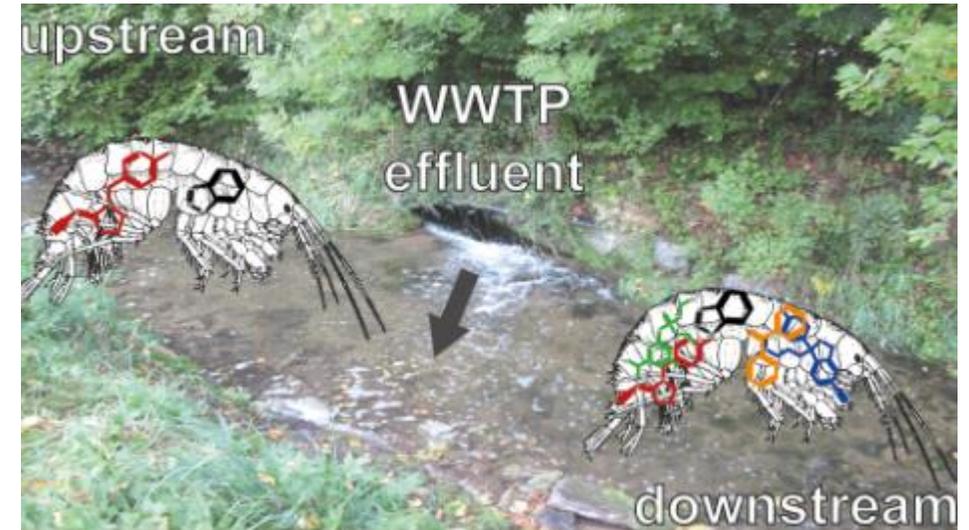
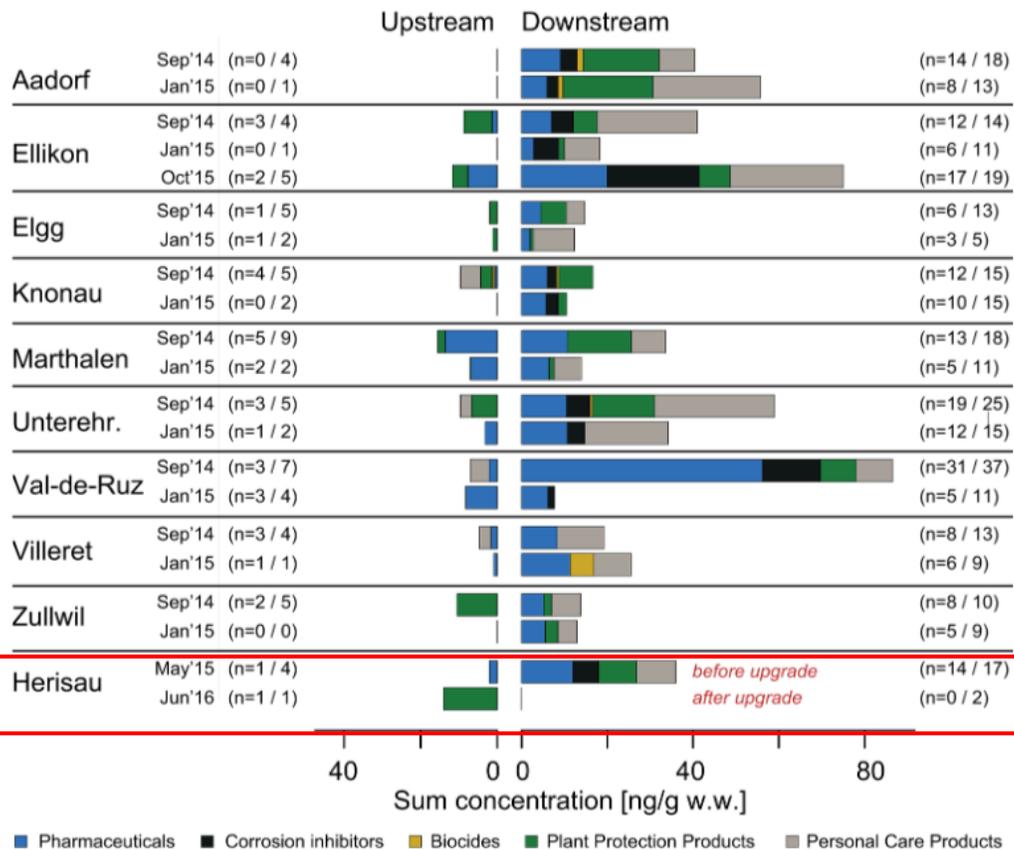
✕ Schliessen



Entwicklung der Einnahmen und Ausgaben des Abwasserfonds



Pharmazeutika in Organismen reduzieren sich durch den Ausbau der Kläranlage



Europas Weg: 2025 ist die *Urban Wastewater directive* in Kraft getreten

Objectives

The revised Urban Wastewater Treatment Directive, which entered into force on 1 January 2025, protects human health and the environment from the effects of untreated urban wastewater. It requires EU countries to ensure that towns and cities properly collect and treat wastewater cost-effectively.

It aims to:-

- Improve water quality through **stricter water treatment** and the inclusion of new pollutants;
- Strengthen the EU's **polluter-pays principle** by ensuring that those responsible for pollution bear the costs of remediating it;
- **Advance circularity** through water reuse and the recovery of valuable resources from wastewater;
- **Address climate change** through GHG emission reduction of treatment plants and urban adaptation to heavy rainfall;
- Ensure **access to sanitation** for all, particularly the most vulnerable and marginalised.

Law

The [revised Urban Wastewater Treatment Directive](#) protects Europe's water quality and drives innovation in the water sector by requiring EU countries to:-

- Collect and treat wastewater in **all urban areas of more than 1,000 inhabitants**;
- **Remove more nutrients** that otherwise cause harmful eutrophication with tertiary treatment;
- **Remove micropollutants** with quaternary treatment, financed through **extended producer responsibility** by the sectors responsible for the pollution;
- Make treatment plants **energy-neutral** and reduce their greenhouse gas emissions by 2045;
- **Monitor wastewater for health parameters**, such as SARS-Covid and anti-microbial resistance.

Lösungsansätze?

Massnahmen an Quelle

Massnahmen End-of Pipe

Massnahmen Stufe API

Was können Apotheker und Apothekerinnen konkret tun?

- Hinweise v.a. bei nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Entsorgung (Kehrrichtmüll Top)
- Rücknahme von übrigen Medikamenten
- Anwendungshinweise
- Alternativen empfehlen
- Forschung zu Monitoring und Ausbau von End of Pipeline Technologie unterstützen

