



## Arzneimittel im Gewässer – Bilanzierung der Belastung am Beispiel des Schmerzmittels Diclofenac

Marion Letzel ([marion.letzel@ifu.bayern.de](mailto:marion.letzel@ifu.bayern.de)), Ulrich Kaul ([Ulrich.Kaul@ifu.bayern.de](mailto:Ulrich.Kaul@ifu.bayern.de)), Siegfried Forstner ([Siegfried.Forstner@ifu.bayern.de](mailto:Siegfried.Forstner@ifu.bayern.de)), Walter Schüssler ([Walter.Schuessler@ifu.bayern.de](mailto:Walter.Schuessler@ifu.bayern.de)), Gerhard Metzner ([ge.metzner@arcor.de](mailto:ge.metzner@arcor.de)) (alle LfU München); Dietmar Knopp ([Dietmar.Knopp@ch.tum.de](mailto:Dietmar.Knopp@ch.tum.de)) Thomas Letzel ([T.Letzel@lrz.tu-muenchen.de](mailto:T.Letzel@lrz.tu-muenchen.de)) (beide TU München)

### Abstract

Arzneimittelwirkstoffe werden seit einigen Jahren zunehmend in bayerischen Gewässern nachgewiesen. Um die Belastung seitens der Behörden besser bewerten zu können und Grundlagen zur Maßnahmenentwicklung zu schaffen, wurde das ökochemische Verhalten ausgewählter Pharmazeutika systematisch untersucht und der Eintrag in die Gewässer bilanziert. Die dabei erfassten Daten wurden in Modellen zur Konzentrationsermittlung im Gewässer eingesetzt. Am Beispiel des Schmerzmittels Diclofenac werden hier die Ergebnisse vorgestellt. Diclofenac wurde weder in Laborkläranlagen noch in Standardtests biologisch abgebaut. Ein hydrolytischer Abbau fand ebenfalls nicht statt, so dass die Photolyse als Hauptabbauweg im Gewässer gilt. Die in 60 Kläranlagenabläufen gemessenen Emissionen waren mit einer mittleren einwohnerbezogenen Fracht von  $0,28 \pm 0,11$  mg/d von großer Kontinuität geprägt. Simulierte sowie gemessene Konzentrationen liegen im Main unter  $0,1 \mu\text{g/L}$ . Infolge der hohen Konzentrationen in Kläranlagenabläufen ( $0,12$  bis  $2,2 \mu\text{g/L}$ ) kann aber davon ausgegangen werden, dass lokal, insbesondere kurz nach Kläranlagen, auch in Oberflächengewässern erhöhte Konzentrationen auftreten, die für Fische auf Dauer problematisch sein können.

### Hintergrund

Diclofenac ist ein wichtiges entzündungshemmendes, schmerzlinderndes und antirheumatisches Mittel, von dem in Deutschland ca. 86 Tonnen pro Jahr verordnet werden. Der Wirkstoff wird fast vollständig im Körper metabolisiert und nur 1 bis 15 % der verabreichten Menge werden unverändert ausgeschieden [1, 2]. Über natürliche Ausscheidungen – oder bei dermalen Anwendung über das Waschwasser – gelangt der Wirkstoff in das Abwassersystem und nach Passage der Kläranlagen in die Oberflächengewässer. In deutschen Kläranlagenabläufen wurden mittlere Konzentrationen im Bereich von  $0,4$  bis  $2,5 \mu\text{g/L}$  nachgewiesen [1, 3-5], in Oberflächengewässern sind Konzentrationen im Bereich von  $<0,005$  bis ca.  $1 \mu\text{g/L}$  typisch [1, 5- 9].

Dem Auftreten von Diclofenac in Oberflächengewässern ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da durch chronische Toxizitätsstudien an Fischen Effektkonzentrationen im niedrigen  $\mu\text{g/L}$ -Bereich nachgewiesen wurden [10,11]. Folglich wurde in dieser Studie die Belastung des aquatischen Systems mit Diclofenac systematisch untersucht, indem neben der Ermittlung des ökochemischen Verhaltens und der Bilanzierung des Eintrags in das Gewässer die Modellierung der erwarteten Konzentration im Gewässer im

Vordergrund stand. Dabei wurde erstmals auch die Tauglichkeit des ATV-DVWK-Gewässergütemodells zur Konzentrationsermittlung von Spurenstoffen im Gewässer überprüft.

### Untersuchung des ökochemischen Verhaltens von Diclofenac

Die biologische Abbaubarkeit von Diclofenac wurde sowohl in OECD-Standardtestverfahren als auch in Laborkläranlagen ermittelt. Exemplarisch dargestellt wird hier die Untersuchung der leichten biologischen Abbaubarkeit, welche nach OECD 301F über die Messung des Sauerstoffbedarfs im geschlossenen Respirometer bestimmt wurde (Abb. 1a). Um den vollständigen Abbau (Mineralisierung) messen zu können, müssen dabei wesentlich höhere Konzentrationen als in der Praxis vorgefunden eingesetzt werden. Es konnte aber nachgewiesen werden, dass dadurch keine Hemmung des verwendeten Belebtschlammes stattfindet.

Neben der eigentlichen Bestimmung des biologischen Abbaus und der Elimination von Diclofenac wurden noch drei Kontrollproben angesetzt:

- abiotische Kontrolle (Unterscheidung von biologischem Abbau und Sorption/abiotischen Abbau)
- Referenzsubstanz (Überprüfung der Funktionalität des eingesetzten Belebtschlammes)
- Blindwertkontrolle (Ermittlung des Sauerstoffbedarfs von am Belebtschlamm sorbierten Substanzen und durch Abbau abgestorbener Biomasse).

Die BSB-Kurve der Referenzprobe läuft auf den Endwert des theoretischen Sauerstoffbedarfs (ThSB) zu (Abb.1b). Die Referenzsubstanz wurde also nahezu vollständig abgebaut, wodurch die Funktionalität des Belebtschlammes gewährleistet war. Der Blindwert nähert sich einem Endwert von ca.  $22 \text{ mg/l}$  an. Die Kurve des Prüfansatzes übersteigt den Blindwert nicht. Daraus folgt, dass Diclofenac in diesem Test nicht biologisch abgebaut wird. Zur Absicherung der Ergebnisse wurde alternativ auch die Elimination über die DOC-Abnahme bestimmt. Dazu wurde der vor und nach dem Experiment gemessene DOC direkt in Relation gesetzt. Die ermittelte Elimination betrug 1% und ist nicht signifikant, was die Ergebnisse der BSB-Messung bestätigt.

Auch im Test auf potentielle biologische Abbaubarkeit nach OECD 302B und in den Laborkläranlagen [12] wurde Diclofenac nicht abgebaut. Die Ergebnisse aller Tests sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

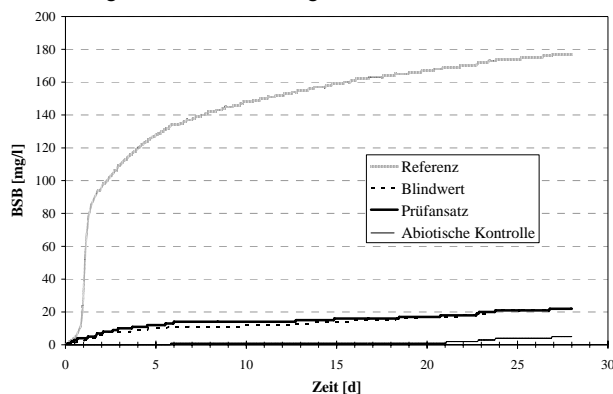
Testverfahren	Testdauer	c <sub>0</sub>	Elimination
Leichte biol. Abbaubarkeit (OECD 301F)	28 Tage	100 mg/L	< 5%
Potentielle biol. Abbaubarkeit (OECD 302B)	28 Tage	50 mg/L	20 %, jedoch nur abiotische Prozesse
Laborkläranlagen	90 Tage	4 µg/L	< 10%
Hydrolyse (OECD 111)	28 Tage	4-40 mg/L	< 7 % bei ambienten Temperaturen

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der Abbaustudien von Diclofenac

Die Ergebnisse belegen, dass Diclofenac auch unter forcierten Bedingungen und über einen weiten Konzentrationsbereich weder biologisch noch hydrolytisch abbaubar ist. Als Hauptabbauweg im Gewässer verbleibt somit der Abbau durch Sonnenstrahlung. Je nach Aufbau der experimentellen Photoabbauversuche (z.B. Strahlungsquelle, Pufferbedingungen) wurden Quantenausbeuten der direkten Photolyse im Bereich von 0,04 bis 0,22 veröffentlicht [13-17]. In der Literatur sind aber auch Fälle beschrieben, in denen Diclofenac in manchen realen Kläranlagen signifikant abgebaut wurde [1, 18-22]. Ob für diese Unterschiede bestimmte Techniken, ein photolytischer Abbau infolge hoher Aufenthaltszeiten oder andere Ursachen verantwortlich sind, wäre gerade hinsichtlich der niedrigen Effektkonzentration von Diclofenac in weiterer Forschungsarbeit zu klären.



**Abbildung 1 a:** Messgerät zur Bestimmung der leichten biologischen Abbaubarkeit.

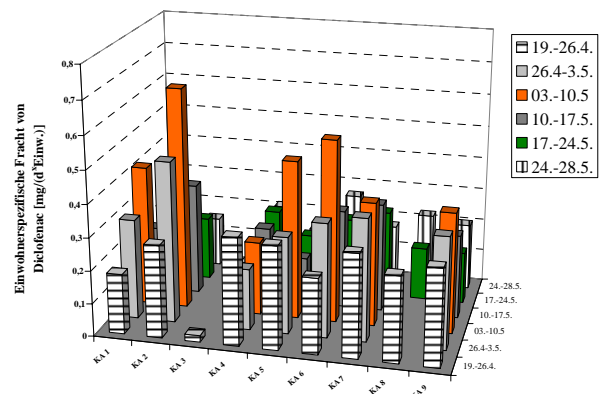


**Abb. 1 b:** (→ [Grafik vergrößern](#)) Ganglinien des biologischen Sauerstoffbedarfs von Referenzprobe (n=2), Blindwert (n=2), Prüfansatz (n=4) und abiotischer Kontrolle (n=2); Referenzprobe: 100 mg/L Natriumbenzoat (ThSB 167 mg/L); Prüfansatz: 100 mg/L Diclofenac (ThSB 153 mg/L).

## Bilanzierung der Frachten aus Kläranlagen

Für eine Modellierung der Konzentration im Oberflächengewässer ist es grundlegend, die genauen Emissionsquellen ins Gewässer identifizieren und quantifizieren zu können. Deshalb wurden im Frühjahr 2004 im Einzugsgebiet des Mains zwischen Schweinfurt und Würzburg über 6 Wochen kontinuierlich 7 Kläranlagenabläufe beprobt. Diclofenac wurde in allen Kläranlagenproben nachgewiesen. Die Konzentrationen lagen mit 0,12 bis 2,2 µg/L im Bereich der LOEC bzw. NOEC für Fische [10,11].

Zur Bilanzierung des Eintrags in die Gewässer wurden die gemessenen Konzentrationen in Frachten umgerechnet und diese auf den Primäremittenten, den angeschlossenen Einwohner, bezogen (Abb. 2). Die Ermittlung dieser einwohnerbezogenen Fracht erweist sich als sehr zweckmäßig, da hiermit die Frachten anderer Kläranlagen für Expositionsanalysen abgeschätzt werden können.



**Abbildung 2:** (→ [Grafik vergrößern](#)) Einwohnerspezifische Frachten von Diclofenac in den beprobten Kläranlagenabläufen. Die Werte der KA 1 stellen teilweise Mittelwerte von jeweils 7 Tagesmischproben dar. Von KA 3 sowie KA 8 wurden nur 3 Tagesmischproben analysiert.

Die beprobten Kläranlagen zeigen, mit Ausnahme der Kläranlage 3, keine großen Unterschiede bezüglich der auf die Einwohnerzahl bezogenen Fracht von Diclofenac, was auf eine konstante und kontinuierliche Emission hinweist. Es wurde in den 60 gemessenen Kläranlagenablaufproben eine mittlere Fracht von  $0,28 \pm 0,11$  mg Diclofenac pro Tag und Einwohner bestimmt. Von der Mittelwertbildung ausgenommen wurde die Kläranlage 3, da hier infolge hoher Aufenthaltszeiten in der Anlage ein zusätzlicher photolytischer Abbau von Diclofenac prognostiziert wird [23].

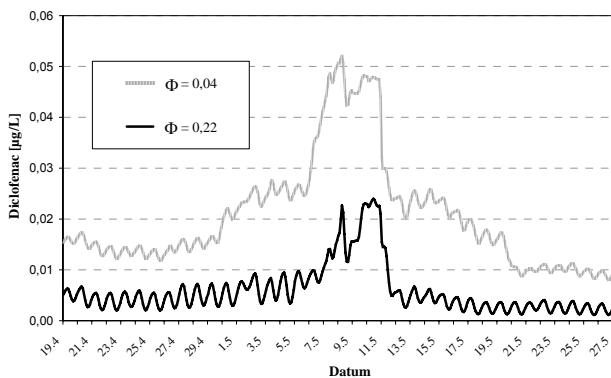
Es stellt sich die Frage, ob die über aufwendige Messungen erhaltene einwohnerspezifische Fracht nicht auch über eine einfache Expositionsabschätzung ermittelt werden könnte. Üblicherweise werden zur Expositionsanalyse Verbrauchsdaten herangezogen, welche dann bei Arzneimitteln - je nach Verfügbarkeit - mit Exkretions- und Kläranlageneliminationsraten kombiniert werden. Im Falle von Diclofenac hieße dies: Bei einer jährlichen Verordnungsmenge von 86 Tonnen und

einer Ausscheidungsrate des unveränderten Wirkstoffes von 1 bis 15% können 0,86 bis 12,9 Tonnen pro Jahr in die Kläranlagen gelangen. Das entspricht bei 82,5 Mio. Einwohnern in Deutschland und 365 Tagen einer Emission von 0,03 bis 0,45 mg/(d×Einw.). Es wird deutlich, dass diese große Spanne keine ausreichend präzise Bilanzierung der Einträge ins Gewässer zulässt, insbesondere bei weiterer Berücksichtigung der in der Literatur umstrittenen Eliminationsrate in Kläranlagen in Höhe von 0 bis 100% [1, 18-23].

### Modellierung der erwarteten Konzentration im Gewässer

Um den Eintrag aller Kläranlagen im betrachteten Gebiet (Main zwischen Schweinfurt und Würzburg) abzuschätzen, wurde folglich die ermittelte einwohnerspezifische Fracht von 0,28 mg/(d×Einw.) genutzt. Diese Abschätzung dient – neben den zuvor ermittelten Stoffdaten – als wesentliche Datengrundlage für eine Modellierung der erwarteten Konzentration im Main mit dem ATV-DVWK-Gewässergütemodell. Bei dem modular aufgebauten Modell werden neben dem „Abfluss“ Parameter wie Strahlung, Temperatur, pH-Wert, Sauerstoff, Nährstoffe etc. berechnet [24,25]. Das wesentliche Modul für die Simulation der Konzentration von Diclofenac ist der Baustein „organische Einzelsubstanz“, der Einträge, Verdünnung sowie Verteilung und Abbau im Gewässer simuliert.

Im Fall von Diclofenac wurden zwei Simulationen mit der niedrigsten ( $\Phi = 0,04$ ) und der höchsten ( $\Phi = 0,22$ ) bekannten Quantenausbeute durchgeführt [13-17], um die Spannweite der erwarteten Konzentration im Gewässer aufzuzeigen. Abb. 3 zeigt die modellierten Konzentrationen über den Zeitraum der Messkampagne am Ende der Modellstrecke in Main-Erlabrunn.



**Abb. 3:** (→ [Grafik vergrößern](#)) Berechneter Konzentrationsverlauf von Diclofenac in Main-Erlabrunn im Frühjahr 2004 bei minimaler und maximaler Quantenausbeute (ATV-DVWK-Gewässergütemodell; Baustein: organische Einzelsubstanz; Vorlauf: 5 Tage, Zeitauflösung: 2 h).

Die simulierten Konzentrationen liegen im Bereich von 0,002 bis 0,052 µg/L. Erwartungsgemäß sind die bei höherer Quantenausbeute ermittelten Konzentrationen infolge des vermehrten Photoabbaus geringer. Der bei Sonneneinstrahlung stattfindende Abbau ruft auch einen ausgeprägten Tagesgang hervor, welcher deutlich bei beiden Kurven – aller-

dings bei höherer Quantenausbeute ausgeprägter - zu erkennen ist. An stark bewölkten Tagen (z.B. 01.05; 05.05. bis 11.05.) ist der Tagesgang weniger ausgebildet. In der Zeit vom 5.5. bis 11.05. ist eine Konzentrationserhöhung erkennbar, da

- die Einträge zu dieser Zeit meist ebenfalls höher waren (vgl. Abb. 2) ,
- infolge des schlechten Wetters der photolytische Abbau geringer war.

Die Güte einer Simulation lässt sich am besten durch den Vergleich der berechneten mit gemessenen Werten bewerten. An der oben betrachteten Messstelle Main-Erlabrunn (s. Titelphoto) wurden Konzentrationen von < 0,02 bis 0,09 µg/L gemessen, die sehr gut mit den modellierten Werten übereinstimmen. Es lässt sich folglich festhalten, dass sich das ATV-DVWK-Gewässergütemodell sehr gut zur Abschätzung von Spurenstoffen in Oberflächengewässern eignet. Nachteilig ist jedoch, dass für die Modellierung detailliertes Datenmaterial (insbesondere Stoffdaten und Eintragsbilanzierung) benötigt wird. Sind die für die Gütesimulation notwendigen Vorarbeiten jedoch einmal erbracht, sind weitere Szenarienrechnungen, die auch eine Ableitung von Maßnahmen erlauben, ohne großen Zeitaufwand möglich.

Generell liegen sowohl die gemessenen als auch die modellierten Werte im Vergleich mit Literaturdaten im unteren Bereich [1, 5-9]. Bei dieser Messkampagne wurde auch nicht, wie bei anderen Messungen häufig der Fall, gerade in Gewässern mit hohem Abwasseranteil oder in der Nähe von Kläranlagen gemessen. Infolge der hohen Konzentrationen in den Kläranlagenabläufen muss aber davon ausgegangen werden, dass lokal, insbesondere kurz nach Kläranlagen, auch in Oberflächengewässern erhöhte Konzentrationen von Diclofenac auftreten, die über den NOEC für Fische liegen und damit nachteilige Effekte bewirken können.



Diclofenac-Monitoring: Beprobung Mainzufluss Schwarzach (Photo: Letzel)

## Danksagung

Die Autoren danken besonders E. Grill, M. Huber und D. Leppert für die Durchführung der Abbautests sowie den Mitarbeitern der Wasserwirtschaftsämter Bad Kissingen und Aschaffenburg, speziell D. Mußhoff, E. Kaiser und K. Maslowski, für die Unterstützung bei der Messkampagne.

## Literatur

- [1] Ternes, T. A. (1998): Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Wat. Res.* **32**, 3245-3260.
- [2] Mersmann, P. (2003): Transport- und Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und -ungesättigten Zone. Dissertation der Technischen Universität Berlin.
- [3] Heberer, T., Reddersen, K., Mechlinski, A. (2002): From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. *Wat. Sci. Technol.* **46**, 81-88.
- [4] Deng A., Himmelsbach M., Zhu Q.Z., Frey S., Sengl M., Buchberger W., Niessner R., Knopp D. (2003): Residue analysis of the pharmaceutical diclofenac in different water types using ELISA and GC-MS. *Environ. Sci. Technol.* **37**, 3422-3429.
- [5] LfW (2004): Arzneimittel in der Umwelt 2000-2002. Schlussbericht des F+E-Vorhabens, Berichterstattung Schüssler, W., Sengl, M.; Materialien Nr. 114.
- [6] Sacher, F., Lochow, E., Bethmann, D., Brauch, H.-J. (1998): Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächenwässern. *Vom Wasser* **90**, 233-243.
- [7] Heberer, T., Schmidt-Bäumler, K., Stan, H.-J. (1998): Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I: Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and groundwater. *Acta hydrochem. hydrobiol.* **26**, 272-278.
- [8] Jux, U., Baginski, R. M., Arnold, H.-G., Krönke, M., Seng, P. N. (2002): Detection of pharmaceutical contaminations of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **205**, 393-398.
- [9] Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tümpling, W., Wanke, A. (2004): Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* **57**, 107-126.
- [10] Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R. D. (2004): Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquat. Toxicol.* **68**, 141-150.
- [11] Hoeger, B., Köllner, B., Dietrich, D. R., Hitzfeld, B. (2005): Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). *Aqua. Toxicol.* **75**, 53-64.
- [12] Knopp, D., Deng, A., Letzel, M., Taggart, M., Himmelsbach, M., Zhu, Q.-Z., Peröbner, I., Kudlak, B., Frey, S., Sengl, M., Buchberger, W., Hutchinson, C., Cunningham, A., Pain, D., Cuthbert, R., Raab, A., Meharg, A., Swan, G., Jhala, Y., Prakash, V., Rahmani, A., Quevedo, M., and Niessner, R. (2007): Immunological determination of the pharmaceutical Diclofenac in environmental and biological samples. In: *Rational Environmental Management of Agrochemicals: Risk Assessment, Monitoring and Remedial Action, ACS Symposium Series Book*, in press
- [13] Moore, D. E., Roberts-Thomson, S., Zhen, D., Duke, C. C. (1990): Photochemical studies on the anti-inflammatory drug diclofenac. *Photochem. Photobiol.* **52**, 685-690.
- [14] Andreozzi, R., Raffaele, M., Nicklas, P. (2003): Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* **50**, 1319-1330.
- [15] Buser, H.-R., Poiger, T., Müller, M. D. (1998): Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. *Environ. Sci. Technol.* **32**, 3449-3455.
- [16] Packer, J. L., Werner, J. J., Latch, D. E., McNeill, K., Arnold, W. A. (2003): Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid, and ibuprofen. *Aquat. Sci.* **65**, 342-351.
- [17] Poiger, T., Buser, H.-R., Müller, M. D. (2001): Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: pathway, field measurements, and mathematical modeling. *Environ. Toxicol. Chem.* **20**, 256-263.
- [18] Stumpf, M., Ternes, T. A., Wilken, R.-D., Rodrigues, S. V., Baumann, W. (1999): Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Total Environ.* **225**, 135-141.
- [19] Joss, A., Keller, E., Alder, A. C., Göbel, A., McArdell, C. S., Ternes, T., Siegrist, H. (2005): Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Wat. Res.* **39**, 3139-3152.
- [20] Thomas, P. M., Forster, G. D. (2005): Tracking acidic pharmaceuticals, caffeine, and triclosan through the wastewater treatment process. *Environ. Toxicol. Chem.* **24**, 25-30.
- [21] Roberts, P.H., Thomas, K. V. (2006): The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci. Total Environ.* **356**, 143-153.
- [22] Gómez, M. J., Martínez Bueno, M. J., Lacorte, S., Fernández-Alba, A. R., Agüera, A. (2007): Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. *Chemosphere* **66**, 993-1002.
- [23] Letzel, M., Metzner, G., Letzel, T. (2007): Long-term study to determine inhabitant-specific loads and to assess the risk of the pharmaceutical diclofenac in the aquatic environment. (to be submitted to *Environ. Sci. Technol.*)
- [24] Christoffels, E. (2001): ATV-Gewässergütemodell: Ein Instrument zur Unterstützung wasserwirtschaftlicher Planungsaufgaben am Beispiel der Erft. *KA – Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall* **48** (7), 968-972.
- [25] ATV-DVWK (2002): Gewässergütesimulation unter Berücksichtigung von Tagesganglinien diffuser Nährstoffeinträge. ATV-DVWK Arbeitsbericht ISBN 3-935669-85-2, Arbeitsgruppe GB-5.6 „Diffuse Quellen“, Hennef, 2002.

## Korrespondenzadresse

Dr. Marion Letzel, Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU); Lazarettstr. 67, 80636 München, Tel: 089 – 9214 1094; Fax.: 089 - 9214 1176