

Für Mensch & Umwelt

Umwelt   
Bundesamt

Bittere Pillen – mehr Schutz für Tiere, Umwelt und Gesundheit

# Tierarzneimittel in der Umwelt – Vorkommen, Schutzmaßnahmen und der gesetzliche Rahmen

Dr. Gunther Speichert

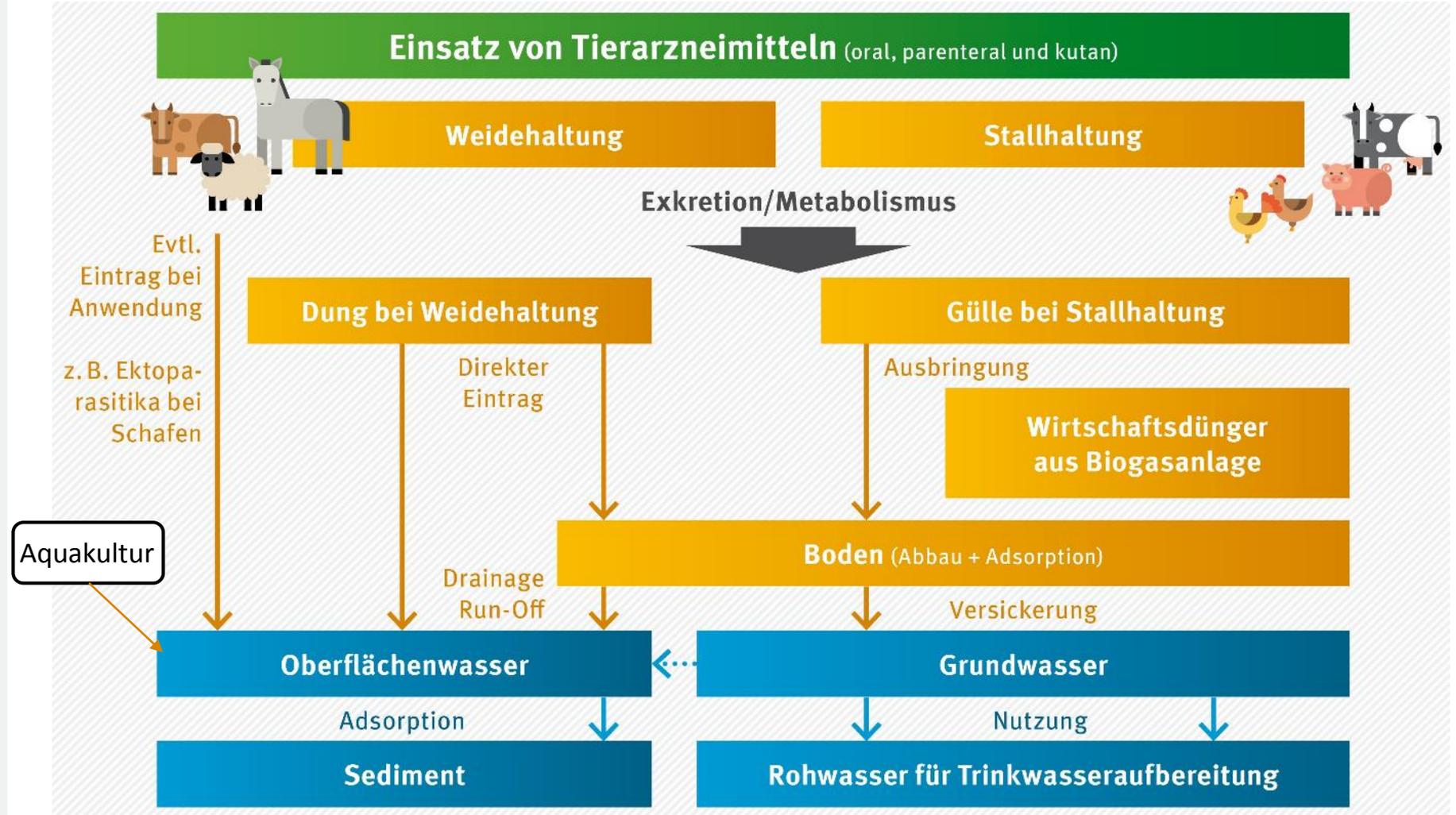
FG IV2.2 / Arzneimittel, Wasch- und Reinigungsmittel

## Gliederung

- Eintragspfade und Funde von Tierarzneimitteln in der Umwelt
- Effekte auf Organismen
- Umweltprüfung bei der Zulassung von Tierarzneimitteln
- Ansätze zur Risikominimierung
- Erfahrungen mit der Umweltrisikobewertung
- Zusammenfassung
- Ausblick neue Tierarzneimittelverordnung 2019/6

# Eintragungspfade und Funde von Tierarzneimitteln in der Umwelt

## Haupteintragungspfade von Tierarzneimitteln in die Umwelt



UBA Website zu TAM: <https://www.umweltbundesamt.de/tierarzneimittel-in-der-umwelt-startseite>

## Eintragungspfade und Funde von Tierarzneimitteln in der Umwelt Wieso werden Arzneimittel in die Umwelt eingetragen?

- Intakte Wirkstoffmoleküle sollen am Zielort im Organismus ankommen und Wirkung entfalten
- Danach Metabolisierung durch biochemische Prozesse im Organismus
  - Ideal aus ökologischer Sicht: Mineralisierung noch im Zielorganismus!

### **Realität:**

- Viele Arzneimittelwirkstoffe auf Stabilität optimiert
- Biologisch nicht leicht abbaubar

# Eintragungspfade und Funde von Tierarzneimitteln in der Umwelt

## Funde in der Umwelt – Deutschland

Wirkstoff	Sulfadimidine	Tylosin	Sulfamethazine	Amino-Flubendazole	Sulfapyridine	Thiabendazole	Enrofloxacin	Virginiamycin	Olaquinox	Ivermectin	Abamectin	Tiamulin
Summe Funde je Matrix	185, 5, 15, 12	2	8	1	6	1	3, 5	1	1	2	1	1
WS-Gruppe	Antibiotics	Antibiotics	Antibiotics	Anthelminthics	Antibiotics	Anthelminthics	Antibiotics	Antibiotics	Growth promoter	Antiparasitics	Antiparasitics	Antibiotics
Grundwasser ( $\Sigma = 392$ ) [ $\mu\text{g/L}$ ]	0.160	0.420	0.240	0.013								
Oberflächenwasser ( $\Sigma = 12$ ) [ $\mu\text{g/L}$ ]	0.007				0.829	0.007						
Boden ( $\Sigma = 36$ ) [mg/kg]	14.0						3.810	1.330	0.480	0.002		
Gülle ( $\Sigma = 43$ ) [mg/kg]	167.0						8.300				9.000	0.040

Für Wasser Sulfadimidine Einträge mit 4.0  $\mu\text{g/L}$  vorhanden

Maximale Konzentrationen pro Matrix, nur Deutschland, nur TAM

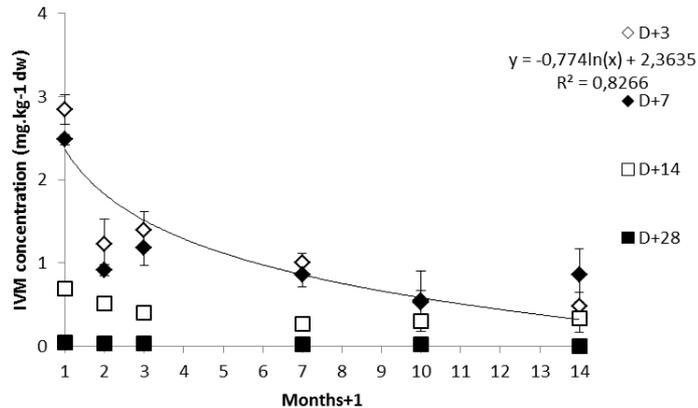


UBA Datenbank – „Arzneimittel in der Umwelt“ (HAM und TAM)

**Nur was gesucht wird, wird gefunden!**

# Effekte auf Organismen

## Antiparasitika



Dungkäfer

- Dungabbau kann durch die Gabe von **Antiparasitika** so vermindert sein, dass die Weide von Weidetieren nicht mehr angenommen wird
- Nützlinge können durch Antiparasitika geschädigt werden
  - z.B. wirken Pyrethroide wie Deltamethrin hoch toxisch auf Bienen

# Effekte auf Organismen

## Antibiotika

- **Antibiotika** hemmen das Wachstum von Pflanzen und aquatischen Primärproduzenten wie Plankton, Grünalgen und Cyanobakterien
- Antibiotika wirken sich auf die Zusammensetzung von Mikroorganismen in Böden aus
  - davon kann die Bodenfruchtbarkeit und der Nitratabbau beeinträchtigt werden
- Der Einsatz von Antibiotika erhöht das Risiko der Ausbildung und Verbreitung entsprechender Resistenzen

Wirkstoff	Nichtzielorganismen	Effekte im Laborversuch	Effekt-konzentrationen	Referenz
Enrofloxacin	 Cyano-bakterien	 starke Wachstumshemmung	EC50 = 0,17 mg/L	Ebert I. et al., 2011
	 Grünalgen	 mäßige Wachstumshemmung	EC50 = 5,6 mg/L	
	 Wasserlinsen	 starke Wachstumshemmung	EC50 = 0,11 mg/L	

Einstufung: Bis 1 mg/L – starke Wirkung/Hemmung    1-100 mg/L – mäßige Wirkung/Hemmung    >100 mg/L – geringe Wirkung/Hemmung    >1000 mg/L – keine Wirkung/Hemmung

\*Recherchiert in pharmnet-bund.de, Abfrage: 04.08.2017

# Effekte auf Organismen

## Antibiotika

- **Antibiotika** hemmen das Wachstum von Pflanzen und aquatischen Primärproduzenten wie Plankton, Grünalgen und Cyanobakterien
- Antibiotika wirken sich auf die Zusammensetzung von Mikroorganismen in Böden aus
  - davon kann die Bodenfruchtbarkeit und der Nitratabbau beeinträchtigt werden
- Der Einsatz von Antibiotika erhöht das Risiko der Ausbildung und Verbreitung entsprechender Resistenzen

Wirkstoff	Nichtzielorganismen	Effekte im Laborversuch	Effekt-konzentrationen	Referenz
Enrofloxacin	 Nutzpflanzen (Gurke, Salat, Bohne und Rettich)	 mäßige Wachstumshemmung	Keine Angabe der EC50, bei 5 mg/L starke Hemmung, bei 0,1 mg/L keine Hemmung	Migliore L. et al., 2003

Einstufung: Bis 1 mg/L – starke Wirkung/Hemmung    1-100 mg/L – mäßige Wirkung/Hemmung    >100 mg/L – geringe Wirkung/Hemmung    >1000 mg/L – keine Wirkung/Hemmung

\*Recherchiert in pharmnet-bund.de, Abfrage: 04.08.2017

# Effekte auf Organismen

## Hormone

- Das in der Schweinezucht zur Brunstsynchronisation eingesetzte Steroidhormon Altrenogest zeigt starke Effekte bei der Reproduktion von Fischen und eine Verschiebung der Geschlechterverteilung hin zu männlichen Fischen

Wirkstoff	Nichtzielorganismen	Effekte im Laborversuch	Effekt-konzentrationen	Referenz
Altrenogest	 Fische	■ sehr starke Effekte auf Reproduktion	EC50 = 2,9 nmol/L	Wammer et al., 2016
		■ starke toxische Wirkung	NOEC < 0,4 ng/L	EMA (2016)

Einstufung: Bis 1 mg/L – starke Wirkung/Hemmung

1-100 mg/L – mäßige Wirkung/Hemmung

>100 mg/L – geringe Wirkung/Hemmung

>1000 mg/L – keine Wirkung/Hemmung

\*Recherchiert in pharmnet-bund.de, Abfrage: 04.08.2017

# Umweltprüfung bei der Zulassung von Tierarzneimitteln

## Das Umweltbundesamt



[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/styles/800w400h/public/medien/376/bilder/busse\\_03.jpg?itok=rlvxnZH](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/styles/800w400h/public/medien/376/bilder/busse_03.jpg?itok=rlvxnZH)



## Fachbereich IV: Chemikaliensicherheit

Standardisierte Ansätze für die  
Bewertung von:

- Human- und Tierarzneimitteln,
- Pflanzenschutzmitteln,
- Bioziden und
- Chemikalien unter REACH



<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/styles/800w400h/public/medien/376/bilder/atrium5.jpg?itok=TSJwA9S0>

Weiter Informationen zu den Standorten hier:

<https://www.umweltbundesamt.de/das-uba/standorte-gebäude>

# Umweltprüfung bei der Zulassung von Tierarzneimitteln

## Tierarzneimittelzulassung - Gesetze



## Deutschland

### § 28 Arzneimittelgesetz „Auflagenbefugnis“

Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Zulassung mit Auflagen verbinden. Bei Auflagen ... zum **Schutz der Umwelt**, **entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt**, soweit Auswirkungen auf die Umwelt zu bewerten sind ...

# Umweltprüfung bei der Zulassung von Tierarzneimitteln

## Tierarzneimittelzulassung - Gesetze



### Europäische Union

- 1992: Umweltsicherheit von Arzneimitteln zum ersten mal in EU Gesetze implementiert (92/18/EC geändert, 81/852/EEC). Umweltrisikobewertung vor der Zulassung notwendig
- 2004: Novellierung des EU Arzneimittelrechts: Umweltrisikobewertung wird Teil der Nutzen-Risiko-Abwägung (2004/28/EC, geändert 2001/82/EC)
  - Eine Umweltbewertung ist notwendig für alle Arten von Zulassungen. Neue Produkte, generische Produkte, bibliographische Anträge.....
  - UBA bewertet das Umweltrisiko der Tierarzneimittelprodukte seit 1998 (ca. 850 bis heute)
  - Eingereichte Umweltdaten gehören dem Antragsteller
- 2022: neue Tierarzneimittelverordnung 2019/6 (Details später)

# Umweltprüfung bei der Zulassung von Tierarzneimitteln

## Daten- und Testanforderungen Umweltbewertung

### Guidelines

- Assessment of persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) substances in veterinary medicinal products
- Assessing the toxicological risk to human health and groundwater communities from veterinary pharmaceuticals in groundwater
- Determining the fate of veterinary medicinal products in manure
- **Environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL 38**
- Higher- tier testing of veterinary medicinal products to dung fauna
- Plant testing strategy in the risk assessment for veterinary medicinal products
- **VICH GL6 Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products- Phase I**
- **VICH GL38 Environmental impact assessment for veterinary medicinal products- Phase II**

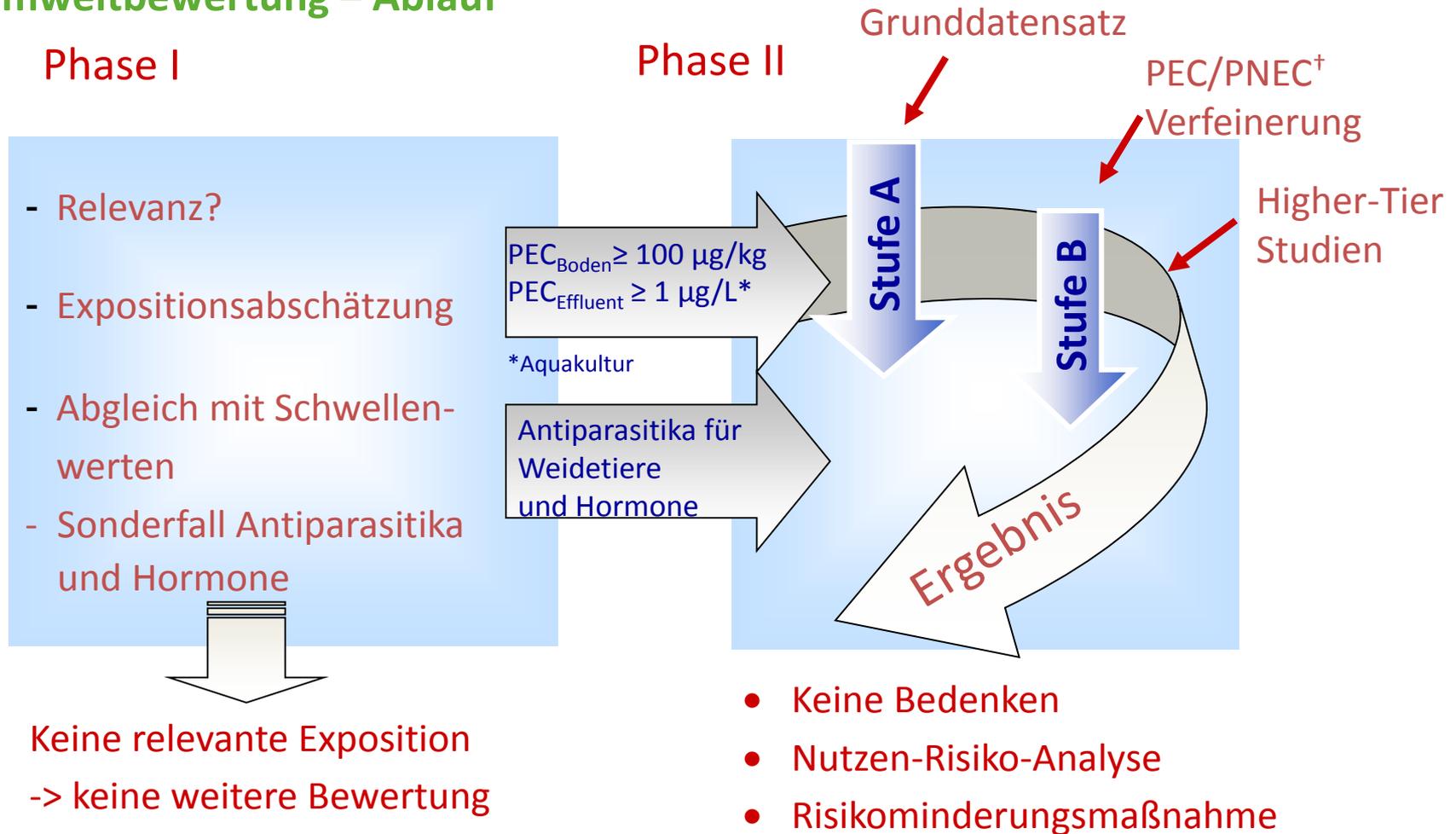
### Reflection papers

- **Antimicrobial resistance in the environment: considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products**
- Authorisation of veterinary medicinal products containing (potential) persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) substances
- Poorly extractable and/r non- radiolabelled substances
- Risk-mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products

Übersichtsseite der EMA zur TAM Zulassung: [Safety and residues: pharmaceuticals](#)

# Umweltprüfung bei der Zulassung von Tierarzneimitteln

## Umweltbewertung – Ablauf



Hersteller reichen Dossiers ein, UBA bewertet diese und testet nicht selbst.

<sup>†</sup> PEC = Predicted Environmental Concentration; PNEC = Predicted No Effect Concentration

# Ansätze zur Risikominimierung Übersicht

## Ziel von Risikominderungsmaßnahmen

Risiko für die Umwelt eliminieren oder auf ein akzeptables Level reduzieren.

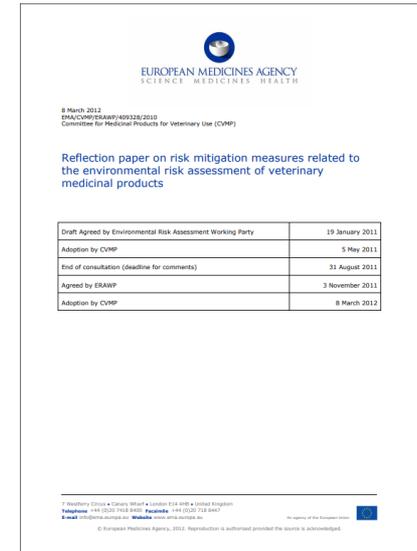
Reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products, 2012: EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010

Ersetzen nicht die Vorlage von Studien zu Verhalten und Effekten

## Anforderungen an RMM

(Guideline in support of the VICH guidelines EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1)

- reduzieren Eintrag in die Umwelt (**Effektivität**)
- stehen im Einklang mit der Guten Landwirtschaftlichen Praxis (**Praktikabilität**)
- stimmen mit deutscher und europäischer Rechtslage überein (**Rechtmäßigkeit**)
- eine PEC neu Berechnung ist möglich (**Verifizierbarkeit**)



## Ansätze zur Risikominimierung Beispiel I

**„Behandelte Tiere sollten x Tage lang keinen Zugang zu Oberflächengewässern haben.“**

Risiko für Wasserorganismen durch direkten Eintrag von Exkrementen

- 1) Reduziert den Eintrag - *ja*
- 2) Landwirtschaftliche Praxis
  - Unklar – aber grundsätzlich möglich
- 3) Folgt der Gesetzgebung - *ja*
- 4) Neuberechnung des RQ möglich - *ja*



## Ansätze zur Risikominimierung Beispiel II

**“Gülle, welche den Wirkstoff enthält, sollte in aufeinanderfolgenden Jahren nicht auf die gleiche Fläche ausgebracht werden”**

Risiko für Boden- oder Wasserorganismen durch Ausbringung von Gülle behandelter Tiere bei Substanzen, die in der Umwelt akkumulieren können

- 1) Reduziert den Eintrag - *ja*
- 2) Landwirtschaftliche Praxis – *Eher Nein*
  - Gülle wird nicht immer vom Erzeuger ausgebracht
  - Kommunikation über Lieferkette nötig
- 3) Folgt der Gesetzgebung - *ja*
- 4) Neuberechnung des RQ möglich – *ja*



## Ansätze zur Risikominimierung Entsorgung von Tierarzneimitteln

- Packungsbeilage und Fachinformation (SPC 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel“)
- Adressat: Tierarzt, Tierhalter, Landwirt

*Nicht verbrauchte Arzneimittel und Verpackungen*

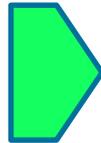
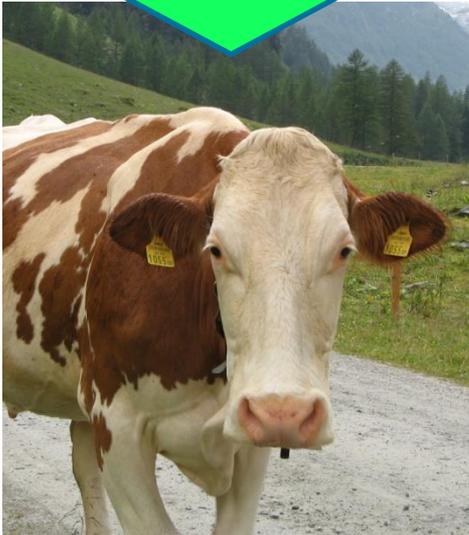
*... dürfen nicht mit dem Abwasser oder über die Kanalisation entsorgt werden*

*...sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben*

*...dürfen nicht in Gewässer gelangen, da sie eine Gefahr für Fische und andere Wasserorganismen darstellen können*

# Ansätze zur Risikominimierung „Umwelt-Pharmakovigilanz“ – Überwachung nach der Zulassung

Behandlung



Ausbringen von Gülle

Fotos: Ines Rönnefahrt

- Wie können mögliche Effekte in der Umwelt gefunden werden?
- Beweis eines Zusammenhangs?

 In der Praxis schwer umzusetzen!

## Erfahrungen mit der Umweltrisikobewertung

### Problematischste Wirkstoffklassen

#### Antiparasitika

Effekte auf Nicht-Zielorganismen wie z.B. Dunginsekten und andere Insekten, sowie Organismen im Boden und im Oberflächengewässer. Langlebige Wirkstoffe, die sich z.T. auch in Lebewesen anreichern und hoch toxisch sind.

Moxidectin als PBT Substanz klassifiziert, andere Antiparasitika teilweise Verdachtsstoffe mit unzureichender Datenlage

#### Antibiotika

Effekte auf Algen und Pflanzen, Anreicherungen im Boden, z.T. langlebige Wirkstoffe, können das Grundwasser erreichen, Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen

#### Hormone

Effekte auf den Hormonhaushalt in Fischen, Mollusken und Vögeln. Effekte auf Fische z.B. Störungen bei der Fortpflanzung, Verhaltensänderungen, Intersex

## Erfahrungen mit der Umweltrisikobewertung Probleme und Positives

### Altarzneimittel<sup>†</sup>:

oft keine kompletten Datensätze für Abbau und Wirkung in der Umwelt

### „Mehrfachbewertung“ einzelner Wirkstoffe

Duplikationen von Wirkstoffdaten wegen unterschiedlicher Antragsteller (eine Vielzahl von Datensätzen für identische aktive Substanzen)

<sup>†</sup>Wirkstoffe in Tierarzneimitteln, die auf den Markt kamen, bevor die Umweltbewertung im Gesetz verankert wurde

### Positives:

- die Leitfäden an sich funktionieren gut
- die Umweltbewertung ist ein ernsthaft berücksichtigter Teil der Zulassung geworden
- in den vergangenen Jahren konnte viel Wissen zu den Wirkstoffen generiert werden

## Zusammenfassung

- Tierarzneimittel werden in der Umwelt in verschiedenen Kompartimenten (Boden, Weide, Grundwasser und Oberflächenwasser) gefunden.
- Tierarzneimittelwirkstoffe wirken auf Nichtzielorganismen und können Ökosysteme beeinträchtigen.
- Vor einer Zulassung werden in der EU Tierarzneimittelprodukte auf ihr Umweltrisiko geprüft.
- Bei einem erkannten Umweltrisiko können Risikominderungsmaßnahmen in die Produktblätter aufgenommen werden, die bisher implementierten sind jedoch häufig nur unzureichend wirksam.
- Für Tierarzneimittelprodukte wird eine Nutzen – (Umwelt)Risiko-Abwägung durchgeführt. In einigen Fällen wurden Produkte aufgrund von Umweltbedenken nicht zugelassen oder Anträge werden zurückgezogen/nicht gestellt. Beispiele dafür sind: [Longrange](#) (Eprinomectin) und [Zinkoxid](#).
- Die im Gesetz vorgesehene „Nachmarktkontrolle“ funktioniert für die Umwelt (derzeit) nicht



## Ausblick neue Tierarzneimittelverordnung 2019/6

- PBT ist jetzt ein Nicht-Zulassungskriterium für Produkte für lebensmittelliefernde Tiere. Ausnahmen: Nachweis, das WS ernsthaftes Risiko für Gesundheit der Tiere verhindert.
- Berücksichtigung der Umweltrisiken bei der Nutzen Risiko Abwägung bleibt bestehen.
- AMR: Entwicklung von Resistenzen durch Antibiotika müssen überprüft und in der Risikobewertung betrachtet werden. Antragstellende sollen über Maßnahmen zur Begrenzung der Entwicklung des Risikos antimikrobieller Resistenzen informieren.
- Falls für einen Arzneimittelwirkstoff ein Umweltrisiko identifiziert wird, soll erwogen werden, ob dieser in die Überwachungsliste für Oberflächengewässer aufgenommen werden sollte.  Maßnahmen zur Emissionssenkung
- Nachzulassungsmonitoring: Es soll erwägt werden als schädlich angesehene Konzentrationen einer Substanz im Boden oder hohe Konzentrationen im Trinkwasser zu melden. Auch Literatur muss mit einbezogen werden.

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

**Dr. Gunther Speichert**

[Gunther.Speichert@uba.de](mailto:Gunther.Speichert@uba.de)

Zuarbeit u.a.:

Nicole Adler, Silke Hickmann, Simone Lehmann, Ines Rönnefahrt