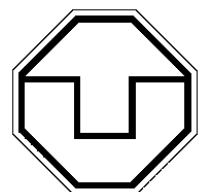


**3. Dresdner Tagung
Endokrin aktive Stoffe
in Abwasser und Klärschlamm**

BEITRÄGE ZU ABFALLWIRTSCHAFT / ATLASTEN · BAND 38

Technische Universität Dresden

B. Bilitewski, M. Gehring, P. Werner (Hrsg.)



Tagungsband, 14./15. März 2005

Beiträge zu Abfallwirtschaft/Altlasten

Schriftenreihe des Institutes für Abfallwirtschaft und Altlasten
Technische Universität Dresden

**Band 38 3. Tagung „Endokrin aktive Stoffe
in Abwasser und Klärschlamm“**

Verlag: **Eigenverlag des Forums für Abfallwirtschaft
und Altlasten e. V.**

Forum für Abfallwirtschaft und Altlasten e. V.
c/o TU Dresden Außenstelle Pirna-Copitz
Pratzschwitzer Straße 15
D-01796 Pirna
Germany

Druck: **Verlag & Druckerei Tierbs**

Longuyoner Straße 21
01796 Pirna
Tel.: +49 (03501) 7686 0

Front-Grafiken aus Lyko et al.

© Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Vereins reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

3. Tagung „Endokrin aktive Stoffe in Abwasser und Klärschlamm“

Herausgeber

Prof. Dr.-Ing. B. Bilitewski
Dr.-Ing. Martin Gehring
Prof. Dr. rer. nat. P. Werner

Beiträge zu Abfallwirtschaft/Altlasten

Schriftenreihe des Institutes für Abfallwirtschaft und
Altlasten
Technische Universität Dresden

Band 38
ISBN 3-934253-31-8
2005
1. Auflage

Endokrin aktive Schadstoffe – Auf dem Weg zum nächsten Fiasko?

Martin Gehring *, Lars Tennhardt, Dirk Vogel, Bernd Billtewski
Technische Universität Dresden, Institut für Abfallwirtschaft und Altlasten, Pratzschwitzer
Straße 15, 01796 Pirna

1 Einleitung

Seit den 1950er Jahren stehen (potentielle) Schädigungen der Entwicklung und Reproduktion von Mensch und Tier durch Umweltschadstoffe im Interesse von Wissenschaft, Politik und Öffentlichkeit (Carson 1982). Seit Beginn der 1990er Jahre trifft dies insbesondere auf durch Hormonrezeptoren vermittelte Wirkungen jeglicher Art und das Auftreten von endokrin aktiven Stoffen (EAS) in der Umwelt zu (Colborn & Clement 1992). Zeitgleich erregte erstmals die Belastung von Grundwasser mit Arzneimittelwirkstoffen Aufsehen (Stan & Linkerhägner 1992). Da viele Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (HAM) einzig zum Zwecke des Eingriffes in das Hormonsystem entwickelt wurden, bestehen große Überschneidungen zwischen den Stoffgruppen EAS und HAM (Tierarzneimittel sollen hier im wesentlichen nicht weiter betrachtet werden).

Eine ganze Reihe von Faktoren macht das Vorkommen von EAS in der Umwelt und die daraus folgende (potentielle) Gefährdung von Umwelt und Gesundheit zu einer besonders schwierigen und gravierenden Problematik. Sie ist deshalb ein Feld, auf dem es besonders wichtig ist, unter Abwägung aller bekannten Fakten dem Vorsorgegrundsatz zu folgen.

Im folgenden Beitrag sollen erst ein kurzer Überblick über wesentliche Besonderheiten der Problematik der Exposition gegenüber EAS gegeben und anschließend, etwas ausführlicher, zwei Beispiele für (drohende) erneute (Zu-)Spätreaktionen gegenüber von endokrin aktiven HAM ausgehenden potentiellen Gefahren beschrieben werden.

2 Besonderheiten der Problematik endokrin wirksamer Umweltschadstoffe

Viele der die außerordentliche Schwere der Problematik der EAS determinierenden Aspekte (Colborn & Clement 1992, Daston et al. 2003, IPCS 2002, NRC 1999, Thornton 2002) lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen: Sie fallen entweder unter die Rubrik „Biochemie/Biologie“, unter die Rubrik „Schadstoffe“ oder die – die beiden ersten verbindende – Rubrik „Exposition“.

Ein wirksamer endokrin aktiver Schadstoff ist eine Substanz (analog eine Substanzmischung), die vom Organismus von außen aufgenommen wird, mit dem Hormonsystem in Wechselwirkung tritt und – in einem sonst gesunden Organismus, dessen Nachkommen, Subpopulation, Population, Gemeinschaft, Ökosystem – eine Gesundheitsschädigung hervorruft (siehe Gehring 2004). Wenn es überhaupt eine Substanz gibt, die eben dazu in der Lage ist, dann kann es für jeden einzelnen Schritt des Hormonsystems eine Substanz geben, die ihn stören könnte. Vielfalt und Komplexität der Hormonsysteme, der biochemischen Mechanismen und Kaskaden, der Funktionsweise von Hormonrezeptoren sowie der (möglichen) biologischen Auswir-

kungen machen Zahl und Art der möglichen Eingriffe durch EAS unüberschaubar. Die noch immer erheblichen Wissenslücken in den Lebenswissenschaften verschärfen dieses Problem weiter.

Ebenso wenig überschaubar sind Zahl und Vielfalt derjenigen Stoffe, Stoffgruppen und Stoffgemische, denen eine hormonelle Wirkung nachgewiesen wurde, die unter diesem Verdacht stehen oder die (potenziell) hormonell aktive Abbauprodukte, Metabolite, Vertreter oder Bestandteile haben. Zu den EAS gehören u. a. chemisch so unterschiedliche Substanzen wie Metallorganika, Monoaromaten, Polycyclische Aromatische Kohlenwasserstoffe, heterocyclische Stoffe, Schwermetalle, verschiedenste halogenierte organische Verbindungen sowie anorganische Ionen wie Perchlorat. Tatsächlich läßt sich bis heute nicht sicher aus Struktur oder Eigenschaften einer Substanz ableiten, ob sie eine hormonelle Wirkung haben kann oder nicht.

Neben der potentiellen Wirkstärke eines Stoffes bestimmen Zeitpunkt, Dauer und Stärke der Exposition das Risiko der Schädigung eines exponierten Organismus. In der Entwicklung befindliche Organismen wie Fötus, Embryo und präpubertäre Heranwachsende können äußerst empfindlich auf EAS reagieren und leicht dauerhafte Schädigungen erleiden, während geschlechtsreife Erwachsene meist mit temporären Veränderungen reagieren.

Exposition und – biologische – Wirkung können zeitlich entkoppelt sein, z. B. bei einer generationsübergreifenden Wirkung von EAS, d. h. der Schädigung der Nachkommen der ursprünglich exponierten Elterngenerationen, oder beim um Jahrzehnte verzögerten Ausbruch einer Erkrankung des exponierten Individuums. Ein besonders dramatisches Beispiel für beide Fälle ist das synthetische Estrogen Diethylstilbestrol, ein über Jahrzehnte vielen schwangeren Frauen verabreichtes Medikament, dessen Geschichte als die „DES-Story“ berühmt geworden ist (Ibarreta & Swan 2001). Die „DES-Story“ ist zugleich das eklatanteste Beispiel für das Ignorieren bereits frühzeitig veröffentlichter, wissenschaftlich fundierter Warnungen („Frühwarnungen“) vor möglichen gravierenden Spätfolgen (EEA 2001) und damit für das Ignorieren des Vorsorgegrundsatzes (s. a. Gehring 2004).

Das Auftreten einer nichtlinearen Dosis-Wirkung-Beziehung – d. h. einer zunehmenden Wirkung bei hohen und niedrigen Dosen, einer geringeren oder keiner Wirkung bei mittleren Dosen – verkompliziert diesen Komplex weiter, da diese Möglichkeit in der Vergangenheit zumeist nicht untersucht wurde bzw. durch die üblichen Tests i. d. R. nicht erfasst wird. Diese sog. Low-Dose-Effekte sind jedoch heftig umstritten (NTP 2001). Auch die Möglichkeit der multiplen Exposition gegenüber Schadstoffgemischen stellt ein besonderes Problem dar, da ihre Wahrscheinlichkeit bei langsam abbaubaren Substanzen mit der Dauer des Umweltkontaktes eines Organismus zunimmt, mit Testsystemen aber nicht vorab geprüft werden kann (Kümmerer 2002). Dies wäre jedoch auch bei Arzneimittelwirkstoffen notwendig (Cleuvers 2003).

3 Weitere ein rasches Risikomanagement erschwerende Faktoren

Weitere erschwerende Faktoren entstehen durch den „Umgang“ mit der Problematik der EAS: durch die üblicherweise geforderte statistische Signifikanz von Beobachtungen, die überkommene Struktur der Gesetze, die Schwerfälligkeit der Bürokratie, bestehende Interessenkonflikte, die mangelnde Beteiligung von Expert/inn/en, z. B.

Pharmakolog/inn/en (Lathers 2002) und Mediziner/inne/n (Daughton 2002, Sharpe 2003), ethische Wertmaßstäbe. Das größte Manko ist wohl das Fehlen systematisch erhobener Daten aus der Umwelt (Boxall et al. 2003, Damstra 2003), auch wenn bereits dutzende pharmazeutische Wirkstoffe in der aquatischen Umwelt nachgewiesen wurden (BLAC 2003; Heberer 2002).

Will man bei einem in einer Population natürlicherweise relativ stark schwankenden Parameter eine Veränderung (hier: aufgrund einer Schadstoffeinwirkung) mit statistischer Signifikanz ($\alpha \leq 0,05$) feststellen, benötigt man eine entsprechend hohe Zahl an untersuchten Fällen. So kann allein diese formale Anforderung über den dann – eigentlich – notwendigen Studienaufwand zu einem nicht oder kaum überwindbaren Hindernis werden. (Thornton 2002)

Das Spektrum an Stoffen, die hormonelle Wirkungen entfalten können, ist breit. Unter ihnen finden sich Industriechemikalien, Biozide, Wirkstoffe von Pflanzenschutzmitteln, Human- und Tierarzneimitteln, Körperpflegemittel, pflanzliche Substanzen, menschliche Hormone, klassische Umweltschadstoffe usw. usf. So weit diese Stoffe absichtlich produziert werden, unterliegen sie – je nach Verwendungszweck – anderen Gesetzen, Chemikaliengesetz, Arzneimittelgesetz, Biozidgesetz usw., und damit in vielen Fällen auch verschiedenen Zulassungsbehörden. In keinem Zulassungsverfahren ist das Testen von Substanzgemischen vorgesehen. EAS sind jedoch aufgrund ihrer Wirkung definiert, und diese nimmt keine Rücksicht auf Zuständigkeiten. Eine zunehmend integrierende Betrachtungsweise in Umwelt- und Gesundheitsschutz steht noch immer einer traditionell trennenden Gesetzesstruktur gegenüber.

Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG 2002) und die Europäische Richtlinie für die Zulassung von HAM (2004/27/EG, ersetzt 2001/83/EG) sehen zwar Umweltprüfungen im Zulassungsverfahren und ggf. Auflagen vor, die Umwelteigenschaften können jedoch nicht zum Versagen der Zulassung durch die Behörde führen. Die erhebliche Kritik, der die von der Europäischen Kommission zuvor vorgelegten Änderungsvorschläge (KOM(2001)404, KOM(2003)163) ausgesetzt waren (Garattini et al., 2003), hat jedoch dazu geführt, daß die Umweltauswirkungen von HAM zumindest stärker Berücksichtigung finden und daß sie bei TAM grundsätzlich Grund für die Verweigerung der Zulassung sein können (2004/28/EG, ersetzt 2001/82/EG). Während Ausführungsbestimmungen für die Bewertung der Umweltauswirkungen von TAM bereits seit 1996 existieren (EMEA/CVMP 1997) und eine gemeinsame Zulassungs- und Überwachungsbehörde für TAM und HAM geschaffen wurde (726/2004/EG, ersetzt 2309/93/EWG), fehlt weiterhin der Leitfaden für die Bewertung der Umweltauswirkungen von HAM. Dieser sollte Ende 2004 beschlossen werden (Kolossa-Gehring et al. 2004). Es ist jedoch nach wie vor kein Prüfprogramm für Altarzneimittelwirkstoffe auf mögliche schädliche Umweltauswirkungen vorgesehen (Koschorreck 2003). Auch werden Umweltrisikobewertungen für HAM nicht nach denselben Kriterien durchgeführt wie bei Chemikalien oder Bioziden: Eine quantitative Umweltrisikobewertung ist für HAM nur vorgesehen, wenn in Gewässern (voraussichtlich) der Schwellenwert von $0,01 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ überschritten wird. Dies kann dazu führen, daß Risiken übersehen werden, wenn dieser Schwellenwert über dem No Observed Effect Level (NOEL) oder sogar über dem Lowest Observed Effect Level (LOEL) im Gewässer liegt (Knacker et al. 2003) – wie es im Beispiel EE2 mit populationsrelevanten Beeinträchtigungen in Gewässern ab etwa $1 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ (Schäfers 2003) und einer No Observed Effect Concentration (NOEC) von $0,2 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ für die Beeinträchtigung der Eiablage der Dickkopflritze *Pimephales promelas* (Länge et al. 2001) der Fall ist.

Auch bleiben Langzeitwirkungen bioakkumulierender Stoffe unberücksichtigt (Knacker et al. 2003). Obwohl also in den letzten Jahren v. a. im regulatorischen Bereich Fortschritte erzielt wurden (Dietrich et al. 2002, Kern 2004, Koschorreck et al. 2002), steht die Erfassung und Bewertung möglicher Risiken für die Umwelt durch Arzneimittel noch am Anfang (Bound & Voulvoulis 2004, Dietrich et al. 2002).

Biozide und Pflanzenschutzmittel werden als biologisch hochaktive und -wirksame Substanzen entwickelt. Arzneimittel, aber auch Desinfektionsmittel und Diagnostika, sollen zudem in zweierlei Hinsicht möglichst stabil sein (Kümmerer 2002): gegenüber Umwelteinflüssen (für Lagerfähigkeit, Dosierbarkeit usw.) sowie dem pH-Wert im Magen und bestimmten Enzymen gegenüber (zum Erreichen des Wirkortes im Körper). Hier werden absichtlich die Eigenschaften hohe Wirksamkeit und langsame Abbaubarkeit bei Stoffen verbunden, die nach Gebrauch im wesentlichen über den Urin ins Abwasser gelangen und somit eine potentielle Gefahr für Gewässer darstellen.

Die von WHO, IPCS und EU verwendete Definition des Terms „endocrine disruptor“ schließt ein, dass die verursachte biologische Wirkung von gesundheitsschädigendem Charakter sein muß. Aber was genau ist eine gesundheitsschädigende Wirkung? Die – im Idealfall signifikante – Absenkung oder Anhebung welchen Endpunktes, z. B. eines Protein-Plasmaspiegels oder einer Organmasse, aufgrund der Einwirkung eines Umweltschadstoffes ist mehr als nur unerwünscht, gar gesundheitsschädlich? Die Beantwortung dieser Fragen steht noch aus und müßte eigentlich nach einer breiten gesellschaftlichen Debatte erfolgen.

4 Potentielle Kandidaten für die nächsten (Zu-)Spätreaktionen

4.1 Finasterid

Etwa 3 Mio. Männer sind in Deutschland wegen Vergrößerung der Prostata in Behandlung. 50 % der über 50-Jährigen sollen an Prostatahyperplasie leiden, Prostatakrebs ist mit über 40.000 erfaßten Neuerkrankungen im Jahr 2000 heute die häufigste Krebserkrankung bei deutschen Männern (Berufsverband der Urologen & Deutsche Gesellschaft für Urologie 2005). 75 % der betroffenen Männer erhalten eine medikamentöse Therapie (hsr 2004). Risikofaktoren für die gutartige (benigne) Prostatahyperplasie (BPH) und die durch sie hervorgerufene Symptomatik von v. a. Harntrakterkrankungen sind in erster Linie das zunehmende Lebensalter und ein intakter Androgenhaushalt, aber auch weitere endokrine Größen, Wachstumsfaktoren, Interaktionen zwischen Zellen bzw. Geweben sowie genetische und exogene Faktoren (Rumpold et al. 2002).

BPH und ihre Folgeerkrankungen werden i. d. R. mittels Blocken der α 1-adrenergen Rezeptoren behandelt, was zu einer „Entspannung“ der glatten Prostatamuskulatur führt. Schwere BPH wird – meist zusätzlich zu den α 1-adrenergen Blockern – behandelt, indem durch Hemmen des Enzyms 5α -Reduktase, das Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt, die Serumkonzentration an DHT wesentlich gesenkt wird. Beim Menschen treten 2 Typen dieses Enzyms auf, die in den Geweben unterschiedlich stark exprimiert werden: die Typ I- 5α -Reduktase v. a. in Leber, Haut, Talgdrüsen und Körperhaarfollikeln, die Typ II- 5α -Reduktase hauptsächlich in Genitalhaut, Bart- und Kopfhautfollikeln sowie Prostata. (Rumpold et al. 2002) Es handelt

sich bei den 5 α -Reduktasehemmern also um hoch wirksame antiandrogene Modulatoren. Auch Phytopharmaka kommen bei der BPH-Behandlung zum Einsatz.

In Deutschland ist für die Behandlung der BPH mittels Hemmung der Typ II-5 α -Reduktase seit 1994 der Wirkstoff Finasterid (N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamid, CASRN 98319-26-7) in Form des Präparates Proscar auf dem Markt. Er war bis zur Zulassung von Dutasterid (CASRN 164656-23-9) im Jahr 2003 der einzige in Deutschland zugelassene 5 α -Reduktasehemmer. Dutasterid hemmt beide Typen der 5 α -Reduktase, ist spezifisch preiswerter als Finasterid und hat mit 6 Monaten eine gegenüber Finasterid (6 – 8 h) deutlich längere biologische Halbwertszeit (Gysling 1998, Knebel 2004). Finasterid senkt den DHT-Serumspiegel allgemein um 70 % und in der Prostata um 90 %, Dutasterid allgemein um 90 % (Schwabe & Paffrath 2004).

Bei einer Dosierung von 5 mg pro Tablette und 1 Tablette/d wurden 2001 in Deutschland 152.400 Verschreibungen mit 12.065.300 Tagesdosen Proscar vertragsärztlich verordnet, d. h. ~ 60,5 kg Wirkstoff (Schwabe & Paffrath 2003) (Tabelle 1). Im Jahr 2003 betrug die Menge 65,5 kg, womit Proscar Platz 1.109 der meistverschriebenen Medikamente belegte. Das 2003 neu auf den Markt gekommene Dutasterid erreichte bereits im Jahr seiner Einführung 23.200 Verschreibungen – die nicht zulasten von Finasterid gingen. α_1 -adrenerge Blocker wurden mit insgesamt 161,4 Mio. DDD verschrieben. (Schwabe & Paffrath 2004)

Tabelle 1: Vertragsärztliche Verschreibungsmengen an 5 α -Reduktasehemmern in Deutschland

Wirkstoff	Präparat	2001 ¹		2003 ²	
		DDD	(kg/a)	DDD	(kg/a)
Finasterid	Proscar (5 mg)	12.065.300	60,5	13.143.300	65,5
Dutasterid	Avodart (0,5 mg)			≤ 2.088.000 *	≤ 1,044 *

¹ Schwabe & Paffrath 2003; ² Schwabe & Paffrath 2004; DDD: defined daily dose (definierte Tagesdosis);

* Angegeben sind 23.200 Verschreibungen. Es gibt 2 Packungsgrößen mit 30 bzw. 90 Stck. Hier kalkuliert obere Grenze, wenn alle Verschreibungen à 90 Stck.

Seit 1998 ist Finasterid als Propecia (1 mg) ebenfalls zur Behandlung von genetisch bedingtem Kopfhairmangel, der androgenetischen Alopezie, in Deutschland zugelassen, und seit Anfang 1999 zu diesem Zweck erhältlich. Eine spürbare Wirkung setzt nach 3 – 6 Monaten ein, und da diese nicht bleibend ist, sondern nach dem Absetzen des Medikamentes wieder nachläßt, wird die kontinuierliche Einnahme empfohlen (Anonymous 2003). Obwohl (Anonymous 2003; Gysling 1998)

- mit nur geringer Wirkung bei 18- bis 41jährigen Männern mit mittelgradigem, aber nicht vollständigem Haarausfall (Zunahme des Haarwuchses um ca. 10 %),
- ohne Wirkung bei älteren Männern (ab 45),
- von noch geringerer Wirkung bei frontaler Alopezie („Geheimratsecken“),
- kein Medikament gegen den dynamischen Haarausfall,

bringen Eitelkeit und Schönheitsideal immer mehr Männer dazu, Propecia (bzw. Finasterid) aus eben diesem Irrglauben heraus zu konsumieren. Finasterid als „Mittel gegen Haarausfall“ gilt inzwischen als ebensolche „Lifestyle-Pille“ wie Viagra (z. B. Stein 2002). Im Arzneiverordnungsreport wird Propecia nicht geführt, da es zwar verschreibungspflichtig ist, die Kosten aber nicht von den Krankenkassen übernommen werden. Da zudem der Internet-Handel mit Finasterid floriert, wie ein kurzer Besuch bei Google (<http://www.google.de/>) verdeutlicht, mittlerweile international auch die Generika Finast (für Proscar) und Finpecia (für Propecia) erhältlich und das deutlich preiswertere und höher dosierte Proscar offenbar auch im Lifestylebereich immer größere Verbreitung findet, dürfte der tatsächliche Finasteridkonsum in Deutschland deutlich höher liegen als aus den Zahlen des Arzneiverordnungsreports hervorgeht. Propecia ist z. B. das meistverkaufte Medikament der Internet-Apotheke drugstore.com (Administration 2004), die 2004 einen Umsatz von 360 Mio. USD machte (Anonymous 2005). Der Hersteller MSD machte allein mit Propecia im Jahr 2003 rund 112 Mio. USD Umsatz (tz & sas 2004).

Die Steroidabkömmlinge Finasterid und Dutasterid werden in der Leber durch das Enzym Cytochrom P450 3A4 oxidativ metabolisiert und Finasterid zu etwa 40 % mit den Faeces und etwa 60 % mit dem Urin ausgeschieden (Anonymous 2003). Der log K_{OW} -Wert von Finasterid beträgt 3,03 (Anonymous 2004), es ist also von überwiegender Sorption an organische Matrices und relevanten Restkonzentrationen in der jeweiligen wässrigen Phase auszugehen. Wenn auch die mikrobiologische Abbaubarkeit und das Umweltverhalten ähnlich jenen z. B. der synthetischen Estrogene sind, dann besteht die Möglichkeit bedenklicher Restkonzentrationen in Kläranlagenabläufen und sogar der Retransformation der ausgeschiedenen Metabolite zu den aktiven Wirkstoffen bei der Abwasserbehandlung (Andersen et al. 2003, Sumpter 1998, Ternes et al. 1999).

Die in Deutschland konsumierten Mengen an Ethinylestradiol und Mestranol werden auf 57 und 24 kg/a (Tennhardt 2004) geschätzt bzw. mit 47,5 und 0,8 kg/a (BLAC 2003) angegeben. Allein über Proscar beträgt die Menge an verbrauchtem Wirkstoff etwa 65 kg/a Finasterid, dazu kommen Propecia und Dutasterid. Während den möglichen Umweltauswirkungen der synthetischen Estrogene jedoch seit ihrer Zulassung durchaus Aufmerksamkeit zuteil wird (Norpoth et al. 1973, Tabak & Bunch 1970), ist dies bei den beiden Antiandrogenen nicht im geringsten der Fall. Die Internetrecherche nach wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu dieser Thematik ergab keinen einzigen Treffer, auch im BLAC-Untersuchungsprogramm fand Finasterid keine Berücksichtigung (BLAC 2003). Dies ist umso bedenklicher, da Antiandrogene zwar generell wesentlich schlechter untersucht sind als z. B. Estrogene, jedoch als nicht weniger bedeutsam gelten (Kelce & Wilson 1997).

4.2 Clofibrat und andere PPAR-Agonisten

Einer der im Umweltbereich „prominentesten“ Medikamentenwirkstoffe ist, seit sie im Berliner Grundwasser nachgewiesen wurde (Stan & Linkerhägner 1992), die Clofibrinsäure (4-Chlorphenoxy-iso-Buttersäure, CASRN 882-09-7) (Heberer 2002). Sie ist aktiver Metabolit und Abbauprodukt von Clofibrat (2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropansäureethylester, CASRN 637-07-0), Etofibrat und Etofyllinclofibrat, drei Lipidsenkern („Cholesterinsenkern“) (BLAC 2003). Der Wirkungsmechanismus von Clofibrat ist nur teilweise aufgeklärt, wird u. a. jedoch über einen Hormonrezeptor vermittelt, den sog. PPAR α .

PPAR steht für „peroxisome proliferator-activated receptor“. Diese Bezeichnung erhielt dieser 1990 erstmals geklonte Rezeptor, weil er von Stoffen aktiviert wird, die mit der peroxisomalen Proliferation in Zusammenhang stehen. Inzwischen ist bekannt, dass es sich um eine Gruppe von Transkriptionsfaktoren aus der Familie der Steroidrezeptoren bzw. der „Superfamilie“ der nuklearen Hormonrezeptoren handelt, zu der mindestens 6 Mitglieder gehören: PPAR α , PPAR δ , PPAR γ (1 und 2), Hepatischer Rezeptor X, Farnesoidrezeptor X. Die Rezeptoren der PPAR-Gruppe weisen weitgehende Ähnlichkeit mit den Rezeptoren für das Schilddrüsenhormon T₃ und für Vitamin D₃ auf. Die PPAR-Subtypen treten nicht in allen Zellen bzw. Geweben in gleicher Zahl bzw. Verteilung auf. (Clarke et al. 1999; Löffler 2003)

Aktivierte PPAR induzieren die Expression von Genen, die bedeutende Funktionen im Fettstoffwechsel, im Kohlenhydratstoffwechsel, bei der Zelldifferenzierung, im Energiehaushalt oder/und bei der Entstehung von Atherosklerose erfüllen. Aktivierte PPAR bilden Heterodimere mit dem Retinoidrezeptor α (RXR α); nur so können sie an die DNA binden und die Expression der entsprechenden Gene induzieren. Sie koordinieren die Expression von Genen, die in die Lipidoxidation bzw. Lipidsynthese involviert sind. Natürliche Liganden der PPAR sind n-6 und n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) und deren Eicosanoid-Metabolite. PUFAs regulieren lipogene Gene aber auch auf anderen Wegen als über die PPAR. (Clarke et al. 1999; Löffler 2003)

Die PPAR-Subtypen reagieren unterschiedlich sensitiv auf die verschiedenen Ligandengruppen. Während PPAR γ gegenüber PUFAs relativ unempfindlich sind, werden sie sehr stark durch Prostaglandin-D₁, Prostaglandin-D₂, 15-desoxy-12,14-Prostaglandin-J₂ aktiviert. Sie spielen deshalb z. B. in der Differenzierung von Fettzellen eine herausragende Rolle; über die Zelldifferenzierung sind sie außerdem an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt. PPAR α hingegen werden z. B. unter den PPAR mit Abstand am stärksten durch Leukotrien-D₄ aktiviert, einen chemotaktischen Botenstoff bei Entzündungen, forcieren dessen peroxisomalen Abbau in der Leber und sind deshalb offenbar eng mit dem Immunsystem verbunden. (Clarke et al. 1999)

Tabelle 2: Verbrauch an PPAR-Agonisten in Deutschland

Wirkstoff	2001		2003	
	DDD	(kg/a) ¹	DDD ²	(kg/a)
Bezafibrate (Summe)		33.475,6	37,4 Mio.	
Fenofibrat		16.911,8	63,0 Mio.	
Gemfibrozil		5.243,7	2,6 Mio.	
Clofibrat		2,3		
Pioglitazon			13,2 Mio.	
Rosiglitazon			12,2 Mio.	

¹ Verkaufsmengen, nach BLAC 2003; ² Kassenärztliche Verschreibungen, nach Schwabe & Paffrath 2004; DDD: defined daily dose (definierte Tagesdosis)

Auch andere Fibrate (Bezafibrat, Fenofibrat), Gemfibrozil und Nicotinsäure enthalten wie Clofibrat den Phenoxy-Buttersäure-Rest und aktivieren vornehmlich den PPAR α (z. B. Issemann et al. 1993; Poirier et al. 2001; Schoonjans et al. 1996). Sie alle erhöhen stark die Expression von Lipoprotein-Lipase und Proteinen der Lipidoxidation. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, ist Clofibrat zwar populärer, in Bezug auf die Verschreibungsmenge in Deutschland jedoch von weitaus geringerer Bedeutung als die Fibrate. Clofibrat und Fibrate stellen zusammen etwa 10 % der in Deutschland verschriebenen Lipidsenker. Statine sind mit 90 % die weitaus häufiger verschriebenen Präparate. Die Verordnungen an PPAR-Agonisten nahmen 2003 weiter zugunsten von Statinen ab, v. a. wegen des Patentablaufs bei Simvastatin. (Schwabe & Paffrath 2004)

PPAR werden zudem ebenfalls durch die Klasse der Glitazone (= Thiazolidindione) aktiviert (Lehmann et al. 1995; Spiegelmann 1998). Diese Stoffe sind sehr effektive orale PPAR γ -Agonisten und wirken hauptsächlich in Fettgewebe und Stütz-muskulatur. Sie erhöhen in der Stütz-muskulatur die Expression der Lipoprotein-Lipase und des Glucose-Transporters 4. Im Fettgewebe erhöhen sie außerdem die Expression von Fettsäure-bindendem Protein und die Geschwindigkeit der Fettzeldifferenzierung und damit die Fettzellanzahl. Resultat sind die Erhöhung der Insulin-Sensitivität, die Beschleunigung des Kohlenhydratstoffwechsels sowie sinkende Blut-Triglyceridspiegel. Sie werden deshalb zur Behandlung von Diabetes Typ II (Insulin-Unempfindlichkeit), als sog. Insulin-Sensitizer, eingesetzt (z. B. Pioglitazon, Rosiglitazon, deren Vorgänger Troglitazon; Camp et al. 2000; Ye et al. 2001).

Die log K_{OW}-Werte von Clofibrat, Clofibrinsäure, Bezafibrat, Finofibrat und Gemfibrozil betragen 3,62, 2,57, 4,25, 5,19 bzw. 4,77 (Anonymous 2004). Auch bei diesen Stoffen ist deshalb mit überwiegender Sorption an organische Matrices und z. T. relevanten Restkonzentrationen in der jeweiligen wässrigen Phase zu rechnen. Tatsächlich führen die z. T. exorbitanten Verschreibungsmengen und die offenbar unvollständige Elimination bei der Abwasserbehandlung dazu, daß die PPAR-Agonisten regelmäßig in Rohabwasser und Oberflächengewässern sowie in einigen Fällen in Grundwasser und Uferfiltrat nachgewiesen werden (Tabelle 3). Neuere Untersuchungen bestätigen dies (Wiegel et al. 2004). In Kurzzeitsimulationen der Behandlung von Abwasser war Clofibrinsäure nur marginal abbaubar (Zwiener & Frimmel 2003).

Tabelle 3: Konzentrationen von PPAR-Agonisten in Abwasser und Gewässern ($\mu\text{g/l}$) (1996 – 2001; nach BLAC, 2003)

Wirkstoff	KA-AL		OW		UF		GW		UF-GW	
	< BG/N	MED	< BG/N	MED	< BG/N	MED	< BG/N	MED	< BG/N	MED
Bezafibrat	16/148	1,43	53/115	0,022	25/30	< BG	51/58	< BG		
Fenofibrat	19/72	0,092	59/74	< BG			15/18	< BG		
Gemfibrozil	7/17	0,12	42/53	< BG			15/15	< BG		
Clofibrat	36/178	1,58	108/158	< BG	15/30	< BG	159/169	< BG	6/52	0,155

GW: Grundwasser; KA-AL: Kläranlagenablauf; OW: Oberflächengewässer; UF: Uferfiltrat; UF-GW: UF-beeinflußtes GW; BG: Bestimmungsgrenze; MED: Median; N: Anzahl

Bei der zunehmenden Aufmerksamkeit für das Vorkommen von PPAR-Agonisten in Abwasser und Umwelt bleiben deren analoge Wirkungen (Tabelle 4) und deren wei-

tergehende Folgen z. B. auf das Schilddrüsenhormonsystem jedoch im wesentlichen außen vor. PPAR konkurrieren für die Dimerisierung untereinander um RXR α , dessen sowie die eigenen Liganden. Zugleich besteht Konkurrenz mit T₃, Vitamin-D₃ und anderen Mitgliedern der SHR-Familie um RXR α und dessen Liganden. So kann es z. B. zur Senkung der T₃-Sensitivität durch Mangel an RXR α kommen (Clarke et al. 1999).

Tabelle 4: Einige Wirkungen von PPAR-Agonisten

Wirkstoff	PPAR-Typ (hauptsächlich)	Serum- Triglyceridspiegel	HDL- Cholesterin	LDL- Cholesterin
Bezafibrate	α	▼	k. A.	▼
Fenofibrat	α	▼	k. A.	▼
Gemfibrozil	α	▼	k. A.	▼
Clofibrat	α	▼	▲	(▼)
Pioglitazon	γ	▼	▲	k. A.
Rosiglitazon	γ	▼	▲	▲*

Zusammengestellt nach #2799; * temporär möglich; k. A.: keine Angabe

Insulin-Sensitizer wirken auch bei Nicht-Diabetikern und verstärken dann u. a. die anabole Wirkung von Insulin; sie sind in Kombination mit Insulin in Deutschland kontraindiziert. Zugleich muß befürchtet werden, dass sie aufgrund dieses Effektes zum Doping bzw. Rinderdoping mißbraucht werden könnten.

5 Schlußfolgerungen

Der Arzneiverordnungsreport umfaßt nur die zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordneten Medikamente, d. h. ohne die in Krankenhäusern verabreichten Mengen, ohne die an Privatpatienten abgegebenen Mengen (die etwa weitere 10 % ausmachen sollen; Kümmerer 2002) und ohne verschreibungspflichtige, aber nicht übernommene Präparate wie Propecia. Wird dies nicht beachtet, kommt es zur Unterschätzung der tatsächlich konsumierten Mengen.

Die Abwasserbelastung mit und die Exposition der aquatischen Umwelt gegenüber 5 α -Reduktasehemmern sollten untersucht werden. Bei diesen handelt es sich um höchst wirksame antiandrogene Steroidderivate mit chemisch-physikalischen Eigenschaften ähnlich denen der synthetischen Estrogene. Die möglichen ökotoxischen Auswirkungen und das Ausmaß der Umweltbelastung in Deutschland mit PPAR-Agonisten (Fibrate, Glitazone), die pro Wirkstoff zu z. T. mehr als 30 t/a verbraucht werden, sollten ebenfalls geklärt werden. Insbesondere für die relativ neuen Glitazone (Zulassung 2000/2001) liegen keine Daten vor. Da Fibrate trotz der hohen log K_{OW}-Werte in etlichen Fällen in der Wasserphase von Gewässern nachgewiesen wurden, kann vermutet werden, daß Sedimente, Schwebstoffe, Klärschlamm usw. u. U. erheblich mit den Stoffen dieser Gruppe belastet sein könnten.

Ein Verbot von HAM wird i. d. R. grundsätzlich abgelehnt (Kümmerer 2002), das Umweltverhalten könnte aber dennoch zu einem verbindlichen Zulassungskriterium (bzw. möglichen Versagensgrund) gemacht werden. Und zwar wenn gegenüber be-

reits erhältlichen Präparaten kein zusätzlicher therapeutischer Nutzen erzielt wird und die Umwelteigenschaften aller Voraussicht nach nicht günstiger sind. Zu einer Verringerung des Problems würden ebenfalls die verstärkte Anwendung alternativer Therapien, eine gesteigerte Zurückhaltung bei der Verschreibung von Medikamenten, eine konsequente Beschränkung auf die erforderliche Packungsgröße und eine zurückhaltende Lagerhaltung beitragen. Auch die getrennte Erfassung und Entsorgung von Medikamentenabfällen, Krankenhausabwässern sowie Braun-, Gelb- und Grauwasser und das Erlassen von konkreten Umweltqualitätszielen (Immissionswerten) würden den Schutz der Umwelt vor Arzneimittelwirkstoffen verbessern.

Es wird ein Chemikaliengesetzbuch benötigt, in dem die bestehenden und neue stoffgruppenspezifische Gesetze vereinigt und harmonisiert werden. Die etablierten Methoden der Risikoanalyse für Chemikalien, Pflanzenschutzmittel und Biozide sind – zum größten Teil und ggf. nach gewissen Anpassungen – vermutlich auch bei Arzneimitteln anwendbar (Kümmerer 2002). Eine Ausnahme könnten mikrobiologische Testsysteme bei Antibiotika darstellen (Kümmerer & Alexy 2003).

Langfristig sollten bei rein anthropogenen Stoffen die Nullemission und bei auch natürlich vorkommenden Substanzen Emissionen, die zu keiner Erhöhung der natürlichen Hintergrundkonzentrationen führen, angestrebt werden (Kümmerer 2002).

Danksagung

Wir danken dem Forum für Abfallwirtschaft und Altlasten Pirna und der Gesellschaft der Freunde und Förderer der TU Dresden für die Förderung dieser Arbeit.

Literaturverzeichnis

- AMG (2002): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) v. 11.12.1998. *BGBI. I* 3586, zuletzt geändert. *BGBI. I* (2002) 3352.
- Andersen, H., Siegrist, H., Halling-Sørensen, B., Ternes, T. A. (2003): Fate of Estrogens in a Municipal Sewage Treatment Plant. *Environmental Science and Technology*, **37/18**, 4021 - 4026.
- Anonymous (2003): Fachinformation Propecia.
http://www.alopezie.de/website/index.php?module=pagemaster&PAGE_user_op=view_page&PAGE_id=106, 20.02.2005.
- Anonymous (2004): ChemIDplus. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>, 28.02.2005.
- Anonymous (2005): Drugstore.com's 2004 sales rise 47% to \$360 million, as net loss widens. <http://internetretailer.com/dailyNews.asp?id=14044>, 21.02.2005.
- Berufsverband der Urologen, Deutsche Gesellschaft für Urologie (2005): Prominentenaktion. Pressemitteilung, 16.2.2005.
- Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2003): Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. <http://blak-uis.server.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf>, 28.02.2005.
- Bound, J. P., Voulvoulis, N. (2004): Pharmaceuticals in the Aquatic Environment - a Comparison of Risk Assessment Strategies. *Chemosphere*, **56**, 1143 - 1155.
- Boxall, A. B. A., Fogg, L. A., Kay, P., Blackwell, P. A., Pemberton, E. J., Croxford, A. (2003): Prioritisation of Veterinary Medicines in the UK Environment. *Toxicology Letters*, **142/3**, 207 - 218.

- Camp, H. S., Li, O., Wise, S. C., Hong, Y. H., Frankowski, C. L., Shen, X., Vanbogelen, R., Leff, T. (2000): Differential Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma by Troglitazone and Rosiglitazone. *Diabetes*, **49/4**, 539 - 547.
- Carson, R. (1996): Der stumme Frühling. 123.-126. Tausend, Beck'sche Reihe 144, München: Beck.
- Clarke, S. D., Thuillier, P., Baillie, R. A., Sha, X. (1999): Peroxisome Proliferator-activated Receptors: a Family of Lipid-activated Transcription Factors. *American Journal of Clinical Nutrition*, **70**, 566 - 571.
- Cleuvers, M. (2003): Aquatic Toxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. *Toxicology Letters*, **142/3**, 185 - 194.
- Colborn, T., Clement, C. (eds.) (1992): Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. Advances in Modern Environmental Toxicology Series, **Vol. 21**, New Jersey: Princeton Scientific Publishing.
- Damstra, T. (2003): Editorial: Endocrine Disrupters: The Need for a Refocused Vision. *Toxicological Sciences*, **74/2**, 231 - 232.
- Daston, G. P., Cook, J. C., Kavlock, R. J. (2003): Uncertainties for Endocrine Disrupters: Our View on Progress. *Toxicological Sciences*, **74**, 245 - 252.
- Daughton, C. G. (2002): Environmental Stewardship and Drugs as Pollutants. *Lancet*, **360**, 1035 - 1036.
- Dietrich, D. R., Webb, S. F., Petry, T. (2002): Hot Spot Pollutants: Pharmaceuticals in the Environment. *Toxicology Letters*, **131**, 1 - 3.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products (1997): Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products. EMEA/CVMP/055/96, final approval, adopted 14 - 16 Jan 1997, <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/regaffair/005596en.pdf>, 15.09.2004.
- European Environment Agency (EEA) (ed.) (2001): Late Lessons from Early Warnings: the Precautionary Principle 1896 – 2000. Environmental issue report no. 22, Luxembourg: Office for official publications of the European Community.
- Food and Drug Administration (2004): FDA Prescription Drug Importation Public Meeting. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/04n0115/04n-0115-tr00004-041504.pdf>, 21.02.2005.
- Garattini, S., Bertele, V., Li Bassi, L. (2003): European Council Waters Down European Parliament's Drug-Regulatory Legislation. *Lancet*, **962/9397**, 1688 - 1689.
- Gysling, E. (1998): Finasterid zur Behandlung der Alopezie. *Pharma-Kritik Online*, **20/3**, 28.02.2005.
- Heberer, T. (2002): Occurrence, Fate and Removal of Pharmaceutical Residues in the Aquatic Environment: a Review of Recent Research Papers. *Toxicology Letters*, **131**, 5 - 17.
- hsr (2004): Zu wenig Therapie bei vergrößerter Prostata. *Ärzte-Zeitung*, 27.10.2004. http://www.alopezie.de/website/index.php?module=pagemaster&PAGE_user_op=view_page&PAGE_id=106, 20.02.2005.
- Ibarreta, D., Swan, S. H. (2001): The DES Story: Long-term Consequences of Prenatal Exposure. In: European Environment Agency (EEA) (ed.): Late Lessons from Early Warnings: the Precautionary Principle 1896 – 2000. Environmental issue report no. 22, Luxembourg: Office for official publications of the European Community, 84 – 92.
- International Programme on Chemical Safety (2002): Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. Ed. by T. Damstra, S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock and G. Van Der Kraak.

- Issemann, I., Prince, R. A., Tugwood, J. D., Green, S. (1993): The Peroxisome Proliferator-activated Receptor: Retinoid X Receptor Heterodimer is Activated by Fatty Acids and Fibrate Hypolipidaemic Drugs. *Journal of Molecular Endocrinology*, **11/1**, 37 - 47.
- Kelce, W. R., Wilson, E. M. (1997): Environmental Antiandrogens: Developmental Effects, Molecular Mechanisms, and Clinical Implications. *Journal of Molecular Medicine*, **75**, 198 - 207.
- Kern, K. (2004): Umweltauswirkungen von Arzneimitteln - Bestandsaufnahme und Reformbedarf. <http://www.ufz.de/data/ufz-disk5-20041405.pdf>, 28.02.2005.
- Knacker, T., Moltmann, J. F., Duis, K., Liebig, M. (2003): Unterschiede in der Umweltrisikobewertung von Pharmaka und Industriechemikalien - Konsequenzen für endokrin wirksame Substanzen. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): Spurenstoffe in Gewässern. Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen. Weinheim: Wiley-VCH, 245 - 254.
- Knebel, I. (2004): Dutasterid zur Behandlung der BPH. Pharmazeutische Zeitung Online, Date.
- Kolossa-Gehring, M., Apel, P., Rönnefahrt, I. (2004): Aktuelle Entwicklungen bei der Risikobewertung von Humanarzneimitteln. Tagungsunterlagen 9. Bremer Kolloquium Produktionsintegrierte Wasser-/Abwassertechnik "Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern", Bremen, 13.-14.09.2004, A-25 - A-30.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2001): Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln. KOM(2001)404 endg., http://europa.eu.int/eurlex/de/com/pdf/2001/de_501PC0404_01.pdf, 22.12.2003.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2003): Geänderter Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. und Geänderter Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. KOM(2003)163 endg., http://europa.eu.int/eurlex/de/com/pdf/2003/com2003_0163de01.pdf, 05.01.2004.
- Koschorreck, J. (2003): Aktuelle Entwicklungen in der Umweltbewertung von Arzneimitteln - Rechtsgrundlagen und neue Bewertungskonzepte. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): Spurenstoffe in Gewässern. Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen. Weinheim: Wiley-VCH, 233 - 244.
- Koschorreck, J., Koch, C., Rönnefahrt, I. (2002): Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products in the EU - a Regulatory Perspective. *Toxicology Letters*, **131**, 117 - 124.
- Kümmerer, K. (2002): Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt - was ist zu tun? In: Müllhandbuch. ed. by Hösel, G., Bilitewski, B., Schenkel, W., Schnurer, H. Berlin, Erich Schmidt Verlag. KZ 5132.
- Kümmerer, K., Alexy, R. (2003): Arzneimittel in der Umwelt: Sind klassische Tests zur Erfassung der Wirkung geeignet? In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): Spurenstoffe in Gewässern. Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen. Weinheim: Wiley-VCH, 211 - 220.
- Länge, R., Hutchinson, T. H., Croudace, C. P., Siegmund, F., Schweinfurth, H., Hampe, P., Panter, G. H., Sumpter, J. P. (2001): Effects of the Synthetic Estrogen 17alpha-Ethinylestradiol on the Life-Cycle of the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20/6**, 1216 - 1227.

- Lathers, C. M. (2002): Endocrine Disruptors: a New Scientific Role for Clinical Pharmacologists? Impact on Human Health, Wildlife, and the Environment. *Journal of Clinical Pharmacology*, **42**, 7 - 23.
- Lehmann, J. M., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Wilkinson, W. O., Willson, T. M., Kiewer, S. A. (1995): An Antidiabetic Thiazolidinedione Is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ). *Journal of Biological Chemistry*, **270/22**, 12953 - 12956.
- Löffler, G. (2003): Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 5. Aufl., Berlin u. a., Springer.
- National Research Council (1999): Hormonally Active Agents in the Environment. Washington: National Academic Press.
- National Toxicology Program (2001): Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. URL: <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/liason/LowDosePeerFinalRpt.pdf>, 28.02.2005.
- Norpoth, K., Nehr Korn, A., Kirchner, M., Holsen, H., Teipel, H. (1973): Untersuchungen zur Frage der Löslichkeit und Stabilität ovulationshemmender Steroide in Wasser, Abwässern und Belebtschlamm. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene, I, Abteilung Originale*, **B 156**, 500 – 511.
- Parlament der Europäischen Gemeinschaften, Rat der Europäischen Gemeinschaften (2004): Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, **L 136** v. 30.04.2004, 34 - 57.
- Parlament der Europäischen Gemeinschaften, Rat der Europäischen Gemeinschaften (2004): Richtlinie 2004/28/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, **L 136** v. 30.04.2004, 58 - 84.
- Parlament der Europäischen Gemeinschaften, Rat der Europäischen Gemeinschaften (2001): Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, **L 311** v. 28.11.2001, 1 - 66.
- Parlament der Europäischen Gemeinschaften, Rat der Europäischen Gemeinschaften (2004): Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, **L 136** v. 30.04.2004, 1 - 33.
- Poirier, H., Biot, I., Monnot, M.-C., Braissant, O., Meunier-Durmont, C., Costet, P., Pineau, T., Wahli, W., Willson, T. M., Besnard, P. (2001): Differential Involvement of Peroxisome-Proliferator-Activated Receptors α and δ in Fibrate and Fatty-acid-mediated Inductions of the Gene Encoding Liver Fatty-acid-binding Protein in the Liver and the Small Intestine. *Biochemical Journal*, **355**, 481 - 488.
- Rat der Europäischen Gemeinschaften (1993): Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, **L 214** v. 24.08.1993, 1 - 21.
- Rat der Europäischen Gemeinschaften, Parlament der Europäischen Gemeinschaften (2001): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, **L 311** v. 28.11.2001, 67 - 128.

- Rumpold, H., Berger, P., Madersbacher, S. (2002): Endokrinologie der Benigen Prostatahyperplasie. *Journal für Urologie und Urogynäkologie (Österreich)*, **911**, 20 - 32.
- Schäfers, C. (2003): Auswirkungen von Pharmaka und endokrin wirksamen Substanzen in der aquatischen Umwelt. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): Spurenstoffe in Gewässern. Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen. Weinheim: Wiley-VCH, 47 - 60.
- Schoonjans, K., Staels, B., Auwerx, J. (1996): Role of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) in Mediating the Effects of Fibrates and Fatty Acids on Gene Expression. *Journal of Lipid Research*, **37**, 907 - 925.
- Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.) (2003): Arzneiverordnungsreport 2002. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.
- Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.) (2004): Arzneiverordnungsreport 2004. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.
- Sharpe, M. (2003): High on Pollution: Drugs as Environmental Contaminants. *Journal of Environmental Monitoring*, **5**, 42N - 46N.
- Spiegelmann, B. M. (1998): PPAR-g: Dipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes*, **47**, 507 - 514.
- Stan, H.-J., Linkerhägner, M. (1992): Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atommismissionsdetektion und Massenspektrometrie. *Vom Wasser*, **79**, 75 - 88.
- Stein, P. (Hrsg.) (2002): Perspektiven zur Regelung des Internetversandhandels von Arzneimitteln. Argumente und Materialien zum Zeitgeschehen. München, Hanns-Seidel-Stiftung.
- Sumpter, J. P. (1998): Xenoendocrine Disrupters-Environmental Impacts. *Toxicology Letters*, **102-103**, 337.
- Tabak, H. H., Bunch, R. L. (1970): Steroid Hormones as Water Pollutants. *Developments in Industrial Microbiology*, **11**, 367 - 376.
- Tennhardt, L. (2004): Potenzial technischer Abwasser- und Klärschlammbehandlungsverfahren zur Elimination endokrin aktiver Substanzen. Dissertation an der Technischen Universität Dresden, Beiträge zu Abfallwirtschaft und Altlasten, Schriftenreihe des Institutes für Abfallwirtschaft und Altlasten der TU Dresden, **Bd. 33**, Pirna: Forum für Abfallwirtschaft und Altlasten.
- Ternes, T. A., Kreckel, P., Mueller, J. (1999): Behaviour and Occurrence of Estrogens in Municipal Sewage Treatment Plants – II. Aerobic Batch Experiments with Activated Sludge. *Science of the Total Environment*, **225**, 91 - 99.
- Thornton, J. (2002): Chemicals Policy and the Precautionary Principle: The Case of Endocrine Disruption. In: Tickner, J. A. (ed.): Precaution, Environmental Science and Preventive Public Policy. Washington: Island Press, 103 – 126.
- tz, sas (2004): Merck & Co. klagt gegen Propecia-Generikum von Dr. Reddy's. http://www.finanzen.net/news/news_detail.asp?NewsNr=226086 v. 01.10.2004, 28.02.2005.
- Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Loeffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tuempling, W., Wanke, A. (2004): Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere*, **57/2**, 107 - 126.
- Ye, J.-M., Doyle, P. J., Iglesias, M. A., Watson, D. G., Cooney, G. J., Kraegen, E. W. (2001): Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- α Activation Lowers Muscle Lipids and Improves Insulin Sensitivity in High Fat-Fed Rats. *Diabetes*, **50**, 411 - 417.
- Zwiener, C., Frimmel, F. H. (2003): Short-term Tests with a Pilot Sewage Plant and Biofilm Reactors for the Biological Degradation of the Pharmaceutical Compounds Clofibrac Acid, Ibuprofen, and Diclofenac. *Science of the Total Environment*, **309**, 201 – 2.

Lizenz

Das Werk

Gehring, M., Tennhardt, L., Vogel, D., Bilitewski, B. (2005): Endokrin aktive Schadstoffe – Auf dem Weg zum nächsten Fiasko? Aufsatz zum Vortrag auf der 3. Dresdner Tagung Endokrin aktive Stoffe in Abwasser und Klärschlamm v. 14. - 15.03.2005 in Dresden,

URL: <http://rcswww.urz.tu-dresden.de/~gehring/deutsch/dt/publik/050314ge.pdf>

Zuerst veröffentlicht: Tagungsband v. 14. - 15.03.2005 in Dresden, Beiträge zu Abfallwirtschaft und Altlasten, Schriftenreihe des Institutes für Abfallwirtschaft und Altlasten der TU Dresden, Bd. 38, Pirna: Forum für Abfallwirtschaft und Altlasten, 1 - 14. ISBN: 3-934253-31-8

veröffentlicht online: 11.10.2008
in der Fassung: des FAA, Pirna
mit freundlicher Genehmigung: des FAA, Pirna

und jedes seiner Teile unterliegt den Lizenbedingungen

der Creative Commons Lizenz „Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland“.



Weitere Informationen siehe (jeweils Zugriff 18.09.2008):

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/de/> und <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/de/legalcode>

Ort: Shenyang
Datum: 11.10.2008

Martin Gehring
martin-gehring (@) web.de