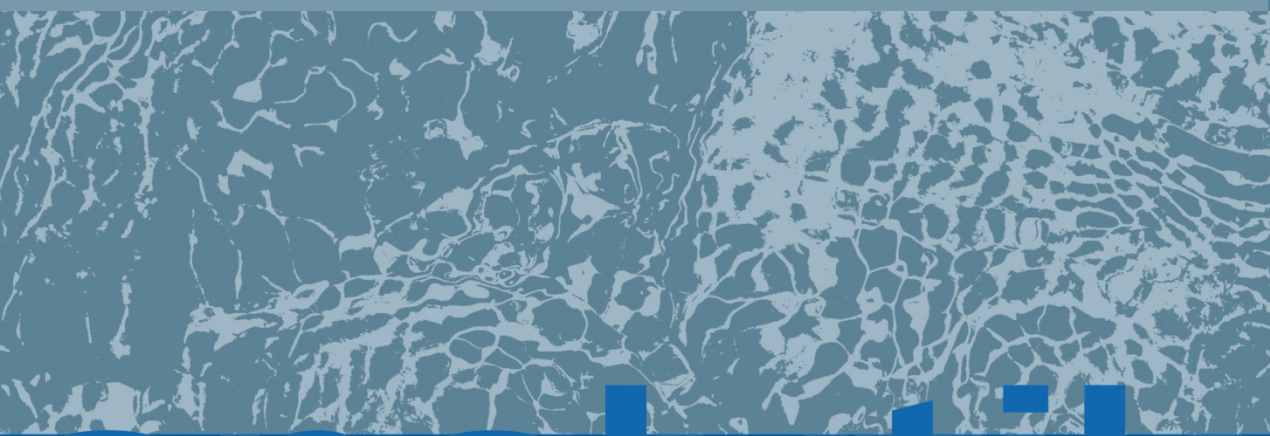




Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat

Ergebnisse 2004 - 2015



analytik



Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat

Ergebnisse 2004 - 2015

Impressum

Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat

Herausgeber:

Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Straße 160

86179 Augsburg

Tel.: 0821 9071-0

Fax: 0821 9071-5556

E-Mail: poststelle@lfu.bayern.de

Internet: www.lfu.bayern.de/

Bearbeitung/Text/Konzept:

LfU, Referat 75, Walter Schüßler, Roland Wehrle, Dr. Manfred Sengl; Referat 77, Dr. Michaela Baumann

Bildnachweis:

Bayerisches Landesamt für Umwelt

Stand:

September 2017, aktualisiert Februar 2018

Februar 2018: Korrekturen: S. 13, Tab. 3, Spalte 1, Zeilen 7, 8, 16, 17, 25, 26, 31, 32; Spalte 2, Zeilen 7, 8, 17; S. 16, 1. Absatz, Zeile 2, 3 und 2. Absatz, Zeile 1, 2; S. 17, Tab. 3, Spalte 3; S. 33, Tab. 11, Spalte 7; S. 34, Tab. 12, Spalte 7

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden. Für die Inhalte fremder Internetangebote sind wir nicht verantwortlich.

Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – wird um Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars gebeten.



BAYERN | DIREKT ist Ihr direkter Draht zur Bayerischen Staatsregierung. Unter Tel. 089 122220 oder per E-Mail unter direkt@bayern.de erhalten Sie Informationsmaterial und Broschüren, Auskunft zu aktuellen Themen und Internetquellen sowie Hinweise zu Behörden, zuständigen Stellen und Ansprechpartnern bei der Bayerischen Staatsregierung.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	6
1 Einleitung	7
2 Untersuchte Stoffe	8
2.1 Arzneimittelwirkstoffe und Metaboliten	8
2.2 Abwassertypische Substanzen	8
3 Analysenverfahren	10
4 Messstellen und Probenahme	12
4.1 Kläranlagen	13
4.2 Fließgewässer	14
5 Ergebnisse	15
5.1 Kläranlagenablauf	15
5.2 Fließgewässer	19
5.3 Nachweis des Eintrags von Arzneimittelwirkstoffen in Uferfiltrate	24
6 Ökotoxikologische Bewertung der Ergebnisse	26
7 Literatur	30
8 Anhang	33
8.1 Ergebnisse Kläranlagenabläufe (variable Bestimmungsgrenzen)	33
8.2 Ergebnisse Fließgewässer (variable Bestimmungsgrenzen)	37
8.3 LC-MS/MS-Methode	45

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Abkürzungen	5
Tab. 2: Untersuchte Wirkstoffe mit verschriebenen Tagesdosen DDD (defined daily dose) und Abschätzung der frei gesetzten Menge pro Jahr unter Einbeziehung der Ausscheidungsrate und der Tagesdosis	9
Tab. 3: Beschreibung der beprobten Kläranlagen	13
Tab. 4: Beschreibung der Probenahmestellen an Fließgewässern	14
Tab. 5: Vergleich der Mediane von 4 Kläranlagenabläufen	16
Tab. 6: Vergleich der mittleren Jahresfrachten pro Einwohner in Baden-Württemberg und Bayern	17
Tab. 7: Mediane der größeren Fließgewässer (n = 4 - 87, Details siehe Anhang)	20

Tab. 8:	Mediane der kleineren Fließgewässer	23
Tab. 9:	UQN- bzw. PNEC-Vorschläge für untersuchte Einzelstoffe	26
Tab. 10:	Vergleich der Mediane der drei am stärksten belasteten Flüsse mit dem JD-UQN- bzw. PNEC-Vorschlag	29
Tab. 11:	Kläranlagenablauf München 2, Dietersheim (ng/l)	33
Tab. 12:	Kläranlagenablauf Geiselbullach in (ng/l)	34
Tab. 13:	Kläranlagenablauf Garmisch Partenkirchen (ng/l)	35
Tab. 14:	Kläranlagenablauf KA 4 (ng/l)	36
Tab. 15:	Amper bei Inkofen (ng/l)	37
Tab. 16:	Donau bei Bad Abbach (ng/l)	38
Tab. 17:	Ebrach bei Ebersberg (ng/l)	39
Tab. 18:	Fränkische Rezat bei Spiegelmühle (ng/l)	40
Tab. 19:	Isar bei Plattling (ng/l)	41
Tab. 20:	Loisach bei Burgau (ng/l)	42
Tab. 21:	Main bei Marktheidenfeld (ng/l)	43
Tab. 22:	Würm bei Dachau (ng/l)	44
Tab. 23:	Gradientenprogramm mit analytischer Säule Phenomenex Synergi Polar Plus 150 x 4 mm, Partikelgröße 4 µm und Vorsäule 4 x 2 mm mit gleicher Füllung	45
Tab. 24:	Geräteparameter für SRM (single reaction monitoring) mit Thermo Quantiva	47

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Langzeitbeobachtung mit verschiedenen Messgeräten	10
Abb. 2:	Probenahmestellen (braun = Kläranlagenabläufe (ohne KA 4, s. Tab. 3), rot = Fließgewässer)	12
Abb. 3:	Trends im Kläranlagenablauf der Kläranlage München 2, Dietersheim	18
Abb. 4:	Trends im Kläranlagenablauf der KA Geiselbullach	18
Abb. 5:	Trends von Acesulfam in Kläranlagenabläufen	19
Abb. 6:	Trends im Main	21
Abb. 7:	Trends von Acesulfam in 3 Fließgewässern	22
Abb. 8:	Unterschiedliche Trends von CZB und DIOH-CZB im Main	22
Abb. 9:	Unterschiedliche Trends von CZB und DIOH-CZB in der Fränkischen Rezat	24
Abb. 10:	Spurenstoffprofil einer Brunnenanlage	25
Abb. 11:	Konzentrationen von Carbamazepin und seinem Haupt-Metaboliten DIOH-CBZ	27
Abb. 12:	Konzentration (Median) von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten 14-Hydroxycarithromycin	28

Verwendete Abkürzungen

Tab. 1: Abkürzungen

AAP	N-Acetyl-4-aminoantipyrin, Metabolit von Metamizol
AABT	Acesulfam, Amidotrizoesäure, Benzotriazol, Tolyltriazol (Σ 4 + 5-Methylbenzotriazol), (Tracerkomponenten)
AC-SMX	N-4-Acetylsulfamethoxazol
BG	Bestimmungsgrenze
CBZ	Carbamazepin
DDD	Defined Daily Dose
DES-VEN	O-Desmethyl-Venlafaxin
DIOH-CBZ	10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepin, Metabolit von CBZ und Oxcarbazepin
FAP	N-Formyl-4-aminoantipyrin, Metabolit von Metamizol
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochdruckflüssigchromatographie)
JD-UQN	Jahresdurchschnitts-Umweltqualitätsnorm
KA	Kläranlagenablauf
LC-MS/MS	HPLC gekoppelt mit Massenspektrometern (Ionenfalle oder Triple-Quadrupol)
LfU	Bayerisches Landesamt für Umwelt
OH-CLA	14-Hydroxycarithromycin
OH-DIC	Σ 4'-Hydroxydiclofenac + 5 Hydroxydiclofenac
OH-METO	α -Hydroxymetoprolol
PEMA	2-Ethyl-2-phenylmalonamid, Metabolit von Primidon
PKV	Private Krankenversicherung
PNEC	Predicted No Effect Concentration
ZHK-UQN	Zulässige Höchstkonzentrations-Umweltqualitätsnorm

Kurzfassung

In den Jahren 2009 bis 2015 wurden vier Kläranlagenabläufe und acht Fließgewässer im Rahmen der technischen Gewässeraufsicht vierteljährlich auf Arzneimittelwirkstoffe, den Süßstoff Acesulfam sowie die Korrosionsinhibitoren Benzotriazol und Tolyltriazole untersucht. Die entsprechenden Untersuchungen der Jahre 2004 bis 2008 waren bereits 2009 in einem Bericht veröffentlicht worden, so dass für eine Vielzahl von Einzelstoffen nun längere Datenreihen vorliegen.

In Kläranlagenabläufen liegen die Mediane der Konzentrationen für eine ganze Reihe von Arzneimittelwirkstoffen im unteren $\mu\text{g/l}$ -Bereich. Für mengenmäßig bedeutsame Wirkstoffe wie z. B. Metformin werden auch höhere Konzentrationen bis zu einem Maximalwert von $100 \mu\text{g/l}$ gefunden.

Die Konzentrationen in Fließgewässern sind entsprechend den Abfluss- und damit Verdünnungsverhältnissen deutlich geringer. Die Mediane der Konzentrationen liegen meist in einem Bereich zwischen der Bestimmungsgrenze und $1 \mu\text{g/l}$. Einen Sonderfall stellt die Ebrach bei Ebersberg dar, die an der Probenahmestelle meist mehr als zur Hälfte gereinigtes Abwasser der Kläranlage Ebersberg führt, so dass hier Mediankonzentrationen bis $2,4 \mu\text{g/l}$ bestimmt wurden.

Human-Arzneimittelwirkstoffe werden meist kontinuierlich und gleichmäßig über die Punktquelle Kläranlagenablauf in die Gewässer eingetragen. Die berechneten Jahresfrachten pro Einwohner und Jahr der untersuchten bayerischen Kläranlagen stimmen mit den in anderen Bundesländern bestimmten Jahresfrachten sehr gut überein. Mit dieser Eingangsgröße können die Konzentrationen von Arzneimittelwirkstoffen in Fließgewässern mit Hilfe eines Stoffflussmodells relativ genau vorhergesagt werden.

Bislang sind keine Umweltqualitätsnormen für Arzneimittelwirkstoffe gesetzlich festgelegt. Ein Vergleich der Medianwerte in Fließgewässern mit den bislang vorliegenden Umweltqualitätsnorm-Vorschlägen bzw. PNEC-Vorschlägen zeigt, dass für Diclofenac mit Überschreitungen auch im Jahresmittel in verschiedenen Flüssen gerechnet werden muss, während für die Mehrzahl der Arzneimittelwirkstoffe eine Gefährdung der aquatischen Lebensgemeinschaft nicht zu erwarten ist.

1 Einleitung

Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass Arzneimittelwirkstoffe, ihre Metaboliten und Transformationsprodukte häufig in gereinigtem Abwasser und in der Folge in Oberflächengewässern nachgewiesen werden können. Die rasche Weiterentwicklung von Analysengeräten - insbesondere die Kombination von Hochdruckflüssigchromatographie und Massenspektrometrie – führt dazu, dass immer wieder neue Spurenstoffe identifiziert und quantifiziert werden.

In Deutschland werden in der Humanmedizin über 2.300 Wirkstoffe mit einer geschätzten jährlichen Verbrauchsmenge von mehr als 30.000 Tonnen verkauft. Rund die Hälfte dieser Wirkstoffe mit einer Verbrauchsmenge von 8.120 Tonnen ist nach Bewertung des Umweltbundesamtes als potentiell umweltrelevant einzustufen, weil die Stoffe toxisch und nicht leicht abbaubar sind. Dabei entfallen zwei Drittel dieser potentiell umweltrelevanten Stoffe auf nur 16 Wirkstoffe (darunter mit dem Wirkstoff Amoxicillin ein Antibiotikum) mit einem Jahresverbrauch von jeweils mehr als 80 Tonnen [1]. Auf Grund der Zunahme des Anteils älterer Menschen ist in den nächsten Jahren mit einem weiteren Anstieg des Arzneimittelverbrauchs zu rechnen.

In der Tiermedizin sind ca. 600 Wirkstoffe zugelassen, wobei einige Wirkstoffe sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verwendet werden. Den Großteil der Tierarzneimittel macht die Gruppe der Antibiotika aus. Im Jahr 2015 wurden 221 t Tetrazykline, 299 t Penicilline, 73 t Sulfonamide, 52 t Makrolide, 82 t Polypeptid-Antibiotika und rund 75 t Antibiotika weiterer Wirkstoffgruppen abgegeben. Dabei hat sich die Gesamtmenge der von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte abgegebenen Mengen an Antibiotika im Vergleich zum Jahr 2001 mehr als halbiert [2]. Entsprechende Mengenangaben zu anderen Wirkstoffgruppen liegen nicht vor.

Das Landesamt für Umwelt hat sich bereits in den Jahren 2000 bis 2002 im Projekt „Arzneimittel in der Umwelt“ intensiv mit dem Auftreten von Arzneimittelwirkstoffen und einiger ausgewählter Metaboliten im aquatischen System beschäftigt [3]. Im gleichen Zeitraum wurde im Auftrag des Bund/Länderausschusses für Chemikaliensicherheit (BLAC) ein bundesweites Untersuchungsprogramm „Arzneimittel in der Umwelt“ durchgeführt, das erstmals einen repräsentativen Überblick über die Umweltbelastung mit diesen Stoffen in Deutschland gab [4].

2004 wurde vom LfU ein längerfristig angelegtes „Untersuchungsprogramm Arzneimittel“ in das Handbuch „Technische Gewässeraufsicht“ aufgenommen. Die Untersuchung der Arzneimittelwirkstoffe erfolgt seitdem an ausgewählten großen und kleineren Fließgewässern sowie an einzelnen Kläranlagenabläufen. Die Auswahl der untersuchten Arzneimittelwirkstoffe und deren Metaboliten wurden jährlich überprüft und ggf. angepasst. 2009 wurden die Ergebnisse aus den Jahren 2004 bis 2008 mit dem Bericht „Arzneimittelwirkstoffe und ausgewählte Metaboliten – Untersuchungen in bayerischen Gewässern 2004-2008“ veröffentlicht [5].

In den letzten Jahren ist national und international eine sehr große Anzahl von Veröffentlichungen mit Daten zum Auftreten von Arzneimittelwirkstoffen in der aquatischen Umwelt erschienen. In einer vom Umweltbundesamt im Oktober 2011 veröffentlichten Literaturstudie sind bereits 274 Arzneistoffe - davon 27 Metaboliten - aufgelistet, über die in Umweltproben berichtet wurde [6]. Seitdem sind nicht zuletzt auf Grund der kontinuierlich verbesserten Nachweisempfindlichkeit moderner Analyseverfahren viele weitere Wirkstoffe analysiert worden. Auch bilanzierende Untersuchungen, die den dauerhaften Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen über Kläranlagen in die Gewässer betrachten, liegen vor [7].

Mit diesem Bericht werden im Wesentlichen die Ergebnisse aus den Jahren 2004 bis 2015 zusammengefasst sowie Trends in diesem Zeitraum dargestellt. Soweit möglich wurden auch ältere Untersuchungsbefunde in die Darstellung von Zeitreihen integriert.

2 Untersuchte Stoffe

Zur langfristigen Beobachtung der Gewässerbelastungen mit Arzneimittelwirkstoffen und Metaboliten wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Einzelsubstanzen analysiert. Dabei wurden die in vorherigen Untersuchungen auffälligen Wirkstoffe bzw. Metaboliten und einige „neue“ Wirkstoffe einbezogen, die erst in den letzten Jahren in Fließgewässern identifiziert worden waren. Zusätzlich gibt der Nachweis von Acesulfam und Benzotriazolen einen Hinweis auf den Abwasseranteil in Fließgewässern.

Für viele der untersuchten Stoffe liegen seit 2000 Daten an einigen der ausgewählten Messstellen vor, so dass Zeitreihen unter Berücksichtigung aller vorhandenen Daten erstellt werden konnten.

2.1 Arzneimittelwirkstoffe und Metaboliten

In Tabelle 2 sind die in den Jahren 2003, 2006 und 2013 an gesetzlich versicherte Personen in Deutschland verschriebenen Mengen für jeden untersuchten Wirkstoff aufgeführt („vertragsärztliche Arzneiverordnungen“, [8-10]). Die Mengen sind in „defined daily doses“ (Millionen DDD pro Jahr) aufgelistet. Die individuellen DDD werden im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation ermittelt und veröffentlicht [11]. Über die DDD kann die Gesamtabgabemenge eines Arzneimittelwirkstoffs bezogen auf ein Jahr berechnet werden. Zu diesen Mengen müssen noch die an Privatpatienten sowie die in Krankenhäusern abgegebenen Arzneimittelmengen addiert werden. Allerdings gibt es für diese Sektoren keine öffentlich zugängliche Datenbasis. Für Wirkstoffe, die auch in Form von frei verkäuflichen Präparaten abgegeben werden wie z.B. das Schmerzmittel Diclofenac, ist die mengenmäßige Bilanzierung noch schwieriger, das Umweltbundesamt gibt die jährliche Verbrauchsmenge mit etwas über 80 Tonnen im Jahr 2013 an [1].

Unter Berücksichtigung der prozentualen Ausscheidungsrate beim Menschen lassen sich in der Folge die (an Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung verschriebenen) Wirkstoffmengen berechnen, die über den Abwasserpfad in die Kläranlagen gelangen. In Tabelle 2 sind diese Werte für das Jahr 2013 enthalten.

Für jodierte Röntgenkontrastmittel liegen keine Angaben zu Verbrauchsmengen für die Einzelstoffe vor. In der Summe wurden im Jahr 2012 454 Tonnen dieser sehr gut wasserlöslichen und im menschlichen Körper nicht metabolisierten Stoffe verbraucht [12, 13].

2.2 Abwassertypische Substanzen

Neben den Arzneimittelwirkstoffen wurden als abwassertypische Substanzen der synthetische Süßstoff Acesulfam sowie die als Korrosionsschutzmittel eingesetzten Benzotriazole mit untersucht.

Aus der Literatur wurden die Daten für den Jahresverbrauch von Benzotriazol in Maschinengeschirrspülmittel [12] und von Acesulfam [14] übernommen.

Für Acesulfam wird ein täglicher Verbrauch von ca. 3,5 mg pro Einwohner angegeben. Damit ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 1,3 g/a pro Einwohner.

Tab. 2: Untersuchte Wirkstoffe mit verschriebenen Tagesdosen DDD (defined daily dose) und Abschätzung der frei gesetzten Menge pro Jahr unter Einbeziehung der Ausscheidungsrate und der Tagesdosis

Einzelsubstanz	CAS-Nr.	Stoffgruppe	Messungen ab Jahr	Summe der verschriebenen DDD in Mio/a (gerundet)			Berechnung aus Tagesdosis und Ausscheidungsrate für das Jahr 2013 in kg/a
				2003	2006	2013	
Amidotrizoesäure	117-96-4	Röntgenkontrastmittel	2009				61000 [13] in 2001
Amisulprid	53583-79-2	Psychopharmakum	2014	8	5	10	3800
Atenolol	29122-68-7	Betarezeptorenblocker	2000	105	83	43	2900
Azithromycin	83905-01-5	Antibiotikum	2005	8	8	15	3600
Bisoprolol	66722-44-9	Betarezeptorenblocker	2012	65	446	714	3600
Candesartan	139481-59-7	Antihypertonikum	2011	154	250	600	3600
Carbamazepin	298-46-4	Antiepileptikum	2000	69	61	41	820
DIOH-CBZ	58955-93-4	Metabolit	2007				
Cetirizin	83881-51-0	Antihistaminikum	2011	73	11	14	82
Citalopram	59729-33-8	Antidepressivum	2013	85	131	330	790
Clarithromycin	81103-11-9	Antibiotikum	2000	11	19	18	2800
OH-CLA	116836-41-0	Metabolit	2013				
Clindamycin	18323-44-9	Antibiotikum	2002	7	6	3	26
Diclofenac	15307-86-5	Analgetikum	2002	442	450	356	11000
OH-DIC	64118-84-9	Metabolit	2009				
Eprosartan	144143-96-4	Antihypertonikum	2011	11	10	12	5800
Erythromycin	114-07-8	Antibiotikum	2000	8	7	5	230
Gabapentin	60142-96-3	Antiepileptikum	2013	1	22	42	61000
Hydrochlorothiazid	58-93-5	Diuretikum	2011	238	281	323	8100
Irbesartan	138402-11-6	Antihypertonikum	2011	76	83	66	8400
Lamotrigin	84057-84-1	Antiepileptikum	2012	11	12	32	580
Levetiracetam	102767-28-2	Antiepileptikum	2013	4	13	156	56000
Losartan	114798-26-4	Antihypertonikum	2011	54	52	139	280
Metamizol	5907-38-0	Analgetikum		52	74	156	170000
AAP	83-15-8	Metabolit	2001				
FAP	1672-58-8	Metabolit	2001				
Metformin	657-24-9	Antidiabetikum	2010	324	416	600	1200000
Metoprolol	37350-58-6	Betarezeptorenblocker	2000	649	781	907	14000
Olmesartan	144689-24-7	Antihypertonikum	2011	60	86	13	2500
Primidon	125-33-7	Antiepileptikum	2006	5	4	12	2800
PEMA	7206-76-0	Metabolit	2006				
DL-threo-Ritalinsäure	19395-41-6	Psychopharmakon	2008	20	39	57	1700
Roxithromycin	80214-83-1	Antibiotikum	2000	21	15	3	2400
Sotalol	3930-20-9	Betarezeptorenblocker	2000	111	57	85	2800
Sulfamethoxazol	723-46-6	Antibiotikum	2000	23	21	12	7200
AC-SMX	21312-10-7	Metabolit	2007				
Sulpirid	15676-16-1	Neuroleptikum	2014	6	4	91	2200
Telmisartan	144701-48-4	Antihypertonikum	2011	48	67	85	3300
Tramadol	123134-25-8	Opiod-Analgetikum	2013	85	89	80	12000
Triamteren	396-01-0	Diuretikum	2002	26	20	91	450
Valsartan	137862-53-4	Antihypertonikum	2011	110	121	423	30000
Venlafaxin	93413-69-5	Antidepressivum	2012	29	52	160	15000
DES-VEN	93413-62-8	Metabolit	2014				
Acesulfam	55589-62-3	Süßstoff	2010				120000 *
Benzotriazol	95-14-7	Korrosionsschutzmittel	2010				70000 [12]
Tolytriazole	29385-43-1	Korrosionsschutzmittel	2010				22000 *

* = berechnet aus Tabelle 6, Jahresfracht pro Einwohner * 80 Mio.

3 Analysenverfahren

Im Zeitraum 2000 – 2015 wurden im LfU folgende Massenspektrometer – gekoppelt an die Hochdruckflüssigchromatographie - für die Arzneimittelwirkstoffanalytik eingesetzt:

- 2000 - 2002 Duo (Ionenfallengerät der Fa. Thermo)
- 2003 - 2007 TSQ-Quantum (Triple-Quadrupolgerät der Fa. Thermo)
- 2008 - 2013 QTrap 4000 (Triple-Quadrupolgerät der Fa. AB SCIEX)
- 2014 - 2015 TSQ-Quantiva (Triple-Quadrupolgerät der Fa. Thermo)

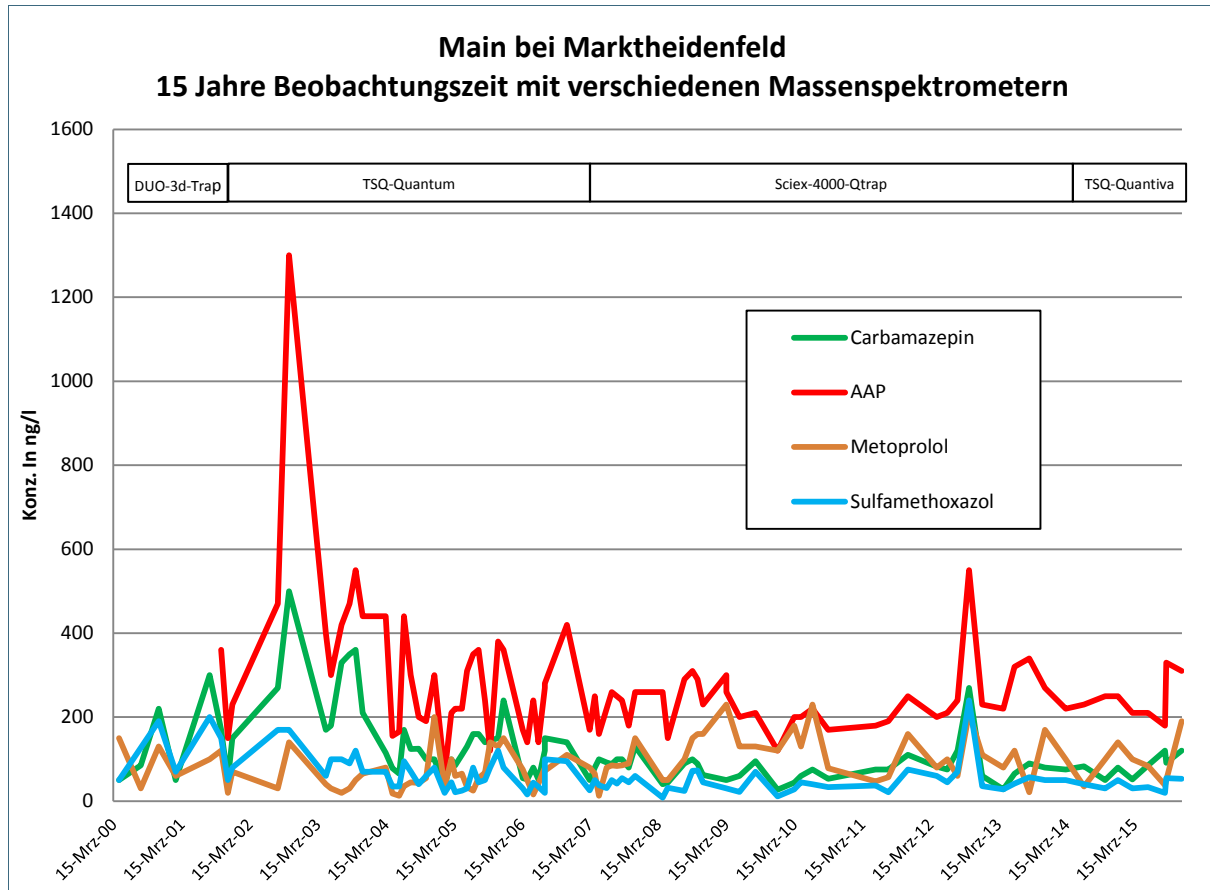


Abb. 1: Langzeitbeobachtung mit verschiedenen Messgeräten

Mit jeder neuen Gerätegeneration war eine höhere Empfindlichkeit verbunden, die zu Umstellungen in der Probenvorbereitung führte. Während früher durch Einsatz der Festphasenextraktion eine Anreicherung um den Faktor 1000 zwingend erforderlich war, konnten die zur Anreicherung eingesetzten Probenmengen immer weiter reduziert werden. Mit Einsatz des neuesten Geräts seit 2014 ist eine direkte Analyse der Wasserproben nach Ultrazentrifugation möglich, bei Kläranlagenabläufen ist teilweise sogar eine Verdünnung der Proben erforderlich. Durch die jeweils durchgeführte Probenanreicherung konnten über den Zeitraum 2000 – 2015 annähernd gleiche Bestimmungsgrenzen erreicht werden, so dass langjährige Zeitreihen, wie sie in Abbildung 1 für die Probenahmestelle Main bei Marktheidenfeld für vier Einzelsubstanzen dargestellt sind, möglich sind.

Bei den meisten Proben konnten die strengen Vorgaben der Richtlinie 96/23/EG [15] zur Quantifizierung der Einzelsubstanzen mittels Massenspektrometrie eingehalten werden. Die wesentlichen Kriterien dieser Richtlinie sind:

- für den positiven Nachweis von organischen Kontaminanten werden bei der Verwendung von niedrig auflösenden Massenspektrometern (LC-LRMS = liquid chromatography-low resolution mass spectrometry) vier sogenannte Identifizierungspunkte gefordert. Man erfüllt dieses Kriterium mit der Messung eines Vorläufer-Ions und zwei Tochter-Ionen und
- die zulässigen Höchsttoleranzen der relativen Ionenintensitäten der beiden Tochter-Ionen im Vergleich von Standard und Probe liegen bei $\pm 20 \%$. Die Toleranz bei den Retentionszeiten der Analyten zwischen Kalibrierlösung und Probe liegt bei $\pm 2,5 \%$.

4 Messstellen und Probenahme

Für das Arzneimittelmonitoring-Programm wurden insgesamt acht Fließgewässer und vier Kläranlagenabläufe vierteljährlich beprobt. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Probenahmestellen in Bayern.



Abb. 2: Probenahmestellen (braun = Kläranlagenabläufe (ohne KA 4, s. Tab. 3), rot = Fließgewässer)

Detaillierte Karten zur genauen Lage der Probenahmestellen sind im LfU-Bericht 2009 enthalten [5].

4.1 Kläranlagen

Die Probenahme des Kläranlagenablaufs erfolgte in der Regel vierteljährlich durch das LfU bzw. die zuständigen Wasserwirtschaftsämter in Form von qualifizierten Stichproben an den in Tabelle 3 aufgeführten Kläranlagen. Die Proben wurden bis zur Analyse dunkel und kühl (4 °C) gelagert.

Tab. 3: Beschreibung der beprobten Kläranlagen

Kläranlage München 2, Dietersheim (Gut Marienhof)	
Regierungsbezirk	Oberbayern
Landkreis/Ortschaft	Freising / Eching
Hochwert/Rechtswert	5350772 / 4476845
Besonderheit	UV-Behandlung des Kläranlagenablaufes seit 08/2005 in den Sommermonaten
Probenahmezeitraum	2005 –2015
Jahresabwassermenge (ca.)	62 Mio. m ³
Einwohner im Einzugsgebiet (ca.)	630.000
Kläranlage Geiselbullach	
Regierungsbezirk	Oberbayern
Landkreis/Ortschaft	Fürstfeldbruck / Olching
Hochwert/Rechtswert	5344118 / 4452741
Besonderheit	Kein Einfluss von Kliniken oder Krankenhäusern
Probenahmezeitraum	2002 –2015
Jahresabwassermenge (ca.)	11,5 Mio. m ³
Einwohner im Einzugsgebiet (ca.)	151.000
Kläranlage Garmisch Partenkirchen	
Regierungsbezirk	Oberbayern
Landkreis/Ortschaft	Garmisch-Partenkirchen
Hochwert/Rechtswert	5263988 / 4432149
Besonderheit	
Probenahmezeitraum	2013 - 2015
Jahresabwassermenge (ca.)	5 Mio. m ³
Einwohner im Einzugsgebiet (ca.)	53.000
Kläranlage KA 4	
Besonderheit	Klarnamen vom Betreiber nicht freigegeben
Probenahmezeitraum	2010 - 2015
Jahresabwassermenge (ca.)	6,5 Mio m ³
Einwohner im Einzugsgebiet (ca.)	50.000

4.2 Fließgewässer

Die Probenahmen erfolgten in der Regel vierteljährlich in Form von Stichproben durch das LfU bzw. die zuständigen Wasserwirtschaftsämter an den in Tabelle 4 aufgeführten Messstellen. Die Proben wurden bis zur Analyse dunkel und kühl (4 °C) gelagert.

Tab. 4: Beschreibung der Probenahmestellen an Fließgewässern

Main bei Marktheidenfeld	
Regierungsbezirk	Unterfranken
Landkreis/Ortschaft	Marktheidenfeld / Marktheidenfeld
Hochwert/Rechtswert	5526196 / 4327351
Potentielle Einflüsse	Minimale Einflüsse durch kleinere Kläranlagen bei Glasofen, Mariabrunn
Probenahmezeitraum	2002 - 2015
Donau bei Bad Abbach	
Regierungsbezirk	Niederbayern
Landkreis/Ortschaft	Kelheim / Bad Abbach
Hochwert/Rechtswert	5421027 / 4501128
Potentielle Einflüsse	Kläranlage Kelheim
Probenahmezeitraum	2002 - 2015
Isar bei Plattling	
Regierungsbezirk	Niederbayern
Landkreis/Ortschaft	Deggendorf / Plattling
Hochwert/Rechtswert	5404149 / 4565117
Potentielle Einflüsse	
Probenahmezeitraum	2004 – 2015
Amper bei Moosburg-Volksmannsdorferau vor Mündung in die Isar, 2005 -2011, wegen zu häufiger Störungen verlegt nach Amper bei Inkofen, ab 2012	
Regierungsbezirk	Oberbayern
Landkreis/Ortschaft	Freising / Iphofen
Inkofen: Hochwert/Rechtswert	5369274 / 4490202
Volkmanndorferau: Hochwert/Rechtswert	5373361 /4496858
Potentielle Einflüsse	Bei Hochwasser durch Isar
Probenahmezeitraum	2005 – 2015
Würm bei Dachau vor Mündung in die Amper	
Regierungsbezirk	Oberbayern

Landkreis/Ortschaft	Dachau / Dachau
Hochwert/Rechtswert	5349781 / 4461098
Potentielle Einflüsse	Kläranlage Dachau
Probenahmezeitraum	2004 – 2015
Ebrach bei Ebersberg	
Regierungsbezirk	Oberbayern
Landkreis/Ortschaft	Ebersberg / Ebersberg
Hochwert/Rechtswert	5326683 / 4499475
Potentielle Einflüsse	hoher Abwasseranteil durch die Kläranlage Ebersberg
Probenahmezeitraum	2006 – 2015
Loisach bei Burgau	
Regierungsbezirk	Oberbayern
Landkreis/Ortschaft	Garmisch-Partenkirchen
Hochwert/Rechtswert	5264651 / 4433033
Potentielle Einflüsse	Kläranlage Garmisch Partenkirchen
Probenahmezeitraum	2013 – 2015
Fränkische Rezat bei Spiegelmühle	
Regierungsbezirk	Mittelfranken
Landkreis/Ortschaft	Ansbach / Spiegelmühle
Hochwert/Rechtswert	5450753 / 4418844
Potentielle Einflüsse	Kläranlage Ansbach
Probenahmezeitraum	2012– 2015

5 Ergebnisse

5.1 Kläranlagenablauf

Die untersuchten Kläranlagen sind verschiedenen Größenklassen zuzuordnen und reinigen das Abwasser in einer Größenordnung von 50.000 bis zu 670.000 Einwohnern. Die untersuchten Einzelsubstanzen konnten in fast allen Einzelproben an allen Kläranlagen in Konzentrationen über der Bestimmungsgrenze nachgewiesen werden. In Tabelle 5 sind die Mediane aller zur Verfügung stehenden Einzeluntersuchungen (n = 4 bis maximal 84) aufgeführt.

Während bei den meisten Stoffen die Mediane für alle vier Kläranlagen in ähnlichen Konzentrationen gefunden wurden, zeigen die Ergebnisse der Kläranlage Garmisch-Partenkirchen einige Abweichungen. Hier liegen die Mediane für die Wirkstoffe Metformin und Valsartan mit 59 µg/l und 3,2 µg/l deutlich höher. Gleichzeitig sind im Vergleich deutlich geringere Konzentrationen für die Arzneimittelwirkstoffe Gabapentin und Irbesartan gefunden worden. Ein Grund dafür könnte das spezifische Leistungsprofil der vorhandenen Krankenhäuser im Einzugsgebiet sein.

Die Anzahl der Einzeluntersuchungen, der Befunde unterhalb der Bestimmungsgrenze, die Minimal-Maximal- und Medianwerte sowie die als sog. „Spezifischer Emissionsfaktor“ bezeichnete, grob abgeschätzte Jahresfracht pro Einwohner sind im Anhang in den Tabellen 11 – 14 enthalten.

Tab. 5: Vergleich der Mediane von 4 Kläranlagenabläufen

Messstelle	KA Dietersheim	KA Geiselbullach	KA Garmisch-Partenkirchen	KA 4
	Median in ng/l	Median in ng/l	Median in ng/l	Median in ng/l
Acesulfam	14500	21000	13000	16500
Amidotrizoesäure	4000	740	5000	9000
Amisulprid	640	210	330	900
Atenolol	125	110	65	170
Azithromycin	300	230	470	615
Benzotriazol	9000	5300	4200	4550
Bisoprolol	450	600	380	225
Candesartan	645	690	480	560
CBZ	625	800	600	670
DIOH-CBZ	1200	1400	1300	1550
Cetirizin	110	110	105	120
Citalopram	220	215	170	245
Clarithromycin	220	145	140	255
OH-CLA	235	190	130	180
Clindamycin	120	120	120	95
Diclofenac	1600	1600	830	1700
OH-DIC	850	1000	815	600
Eprosartan	160	610	560	135
Erythromycin	155	130	360	120
Gabapentin	6800	8200	2850	8000
Hydrochlorothiazid	3100	4300	2300	1800
Irbesartan	1000	1200	430	1050
Lamotrigin	620	755	450	700
Levetiracetam	150	50	830	160
Losartan	70	98	300	275
AAP	2200	1150	3700	3350
FAP	1000	2600	2900	3650
Metformin	1900	900	59000	4150
Metoprolol	1100	1400	700	1800
OH-METO	50	46	120	190
Olmesartan	800	950	260	540
Primidon	190	210	120	260
PEMA	120	130	130	175
DL-threo-Ritalinsäure	50	65	80	98
Roxithromycin	90	60	240	150
Sotalol	245	500	130	235
Sulfamethoxazol	400	250	230	230
AC-SMX	173	<BG	255	135
Sulpirid	230	210	320	380
Telmisartan	630	550	850	610
Tolytriazol	3900	2300	1900	4750
Tramadol	520	375	360	500
Triamteren	140	180	100	90
Valsartan	695	930	3200	1200
Venlafaxin	430	350	430	540
DES-VEN	1200	800	750	1250

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass für viele Arzneimittelwirkstoffe trotz methodischer Unsicherheiten vergleichbare spezifische Emissionsfaktoren abgeschätzt werden. In Tabelle 6 sind die gemittelten Emissionsfaktoren von sechs Kläranlagen in Baden-Württemberg mit Einwohnerzahlen im Bereich 3.000-300.000 [7] den gemittelten Emissionsfaktoren der vier bayerischen Kläranlagen mit Einwohnerzahlen von 50.000-630.000 gegenübergestellt.

Tab. 6: Vergleich der mittleren Jahresfrachten pro Einwohner in Baden-Württemberg und Bayern

	Jahresfracht pro Einwohner in mg - Mittelwert von 6 Anlagen in Baden-Württemberg [7]	Jahresfracht pro Einwohner in mg - Mittelwert von 4 Anlagen in Bayern
Acesulfam	1610	1617
Benzotriazol	1108	574
CBZ	63	67
DIOH-CBZ	166	138
Cetirizin	8	11
Clarithromycin	24	20
Diclofenac	137	145
Gabapentin	425	657
Hydrochlorothiazid	349	274
Lamotrigin	62	64
AAP	383	273
FAP	224	263
Metformin	458	266 [#]
Metoprolol	189	130
Sotalol	23	27
Sulfamethoxazol	34	28
AC-SMX	16	15
Tolyltriazol	328	341

[#] = Mittelwert von drei Kläranlagen

Es zeigt sich, dass mit Ausnahme von Benzotriazol die berechneten mittleren Jahresfrachten pro Einwohner trotz der geringen Zahl der betrachteten Kläranlagen gut übereinstimmen. (Anmerkung: Für den Parameter Metformin wurde der extrem hohe Gehalt im Ablauf der Kläranlage Garmisch-Partenkirchen bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt).

Grundsätzlich ist es möglich, unter Berücksichtigung der Abwassermenge und des Abflusses, die Konzentration von Stoffen, die ausgehend von der Punktquelle Kläranlagenablauf in den Gewässern nachgewiesen werden können, relativ genau vorherzusagen. Mit der Möglichkeit der Modellierung auf Basis der spezifischen Emissionsfaktoren in Verbindung mit weiteren Eliminationsdaten (z. B. photolytischer Abbau) kann die Zahl der für ein Umweltmonitoring erforderlichen Untersuchungen deutlich verringert werden [27].

Eine Trendbetrachtung der Konzentrationen der untersuchten Stoffe über einen Zeitraum von mindestens vier Jahren für die beiden Abläufe der Kläranlagen Dietersheim und Geiselbullach zeigt nur für wenige Einzelstoffe eine signifikante Veränderung (Abbildung 3 und 4). Am auffälligsten ist der deutliche Rückgang des Süßstoffs Acesulfam, während in beiden Kläranlagen die Konzentration von Val-sartan, dem am häufigsten eingesetzten Vertreter der Sartane, erkennbar ansteigt. Andere Arzneimittelwirkstoffe zeigen nur in einer der beiden Kläranlagen geringfügige Trends nach oben oder unten.



Abb. 3: Trends im Kläranlagenablauf der Kläranlage München 2, Dietersheim

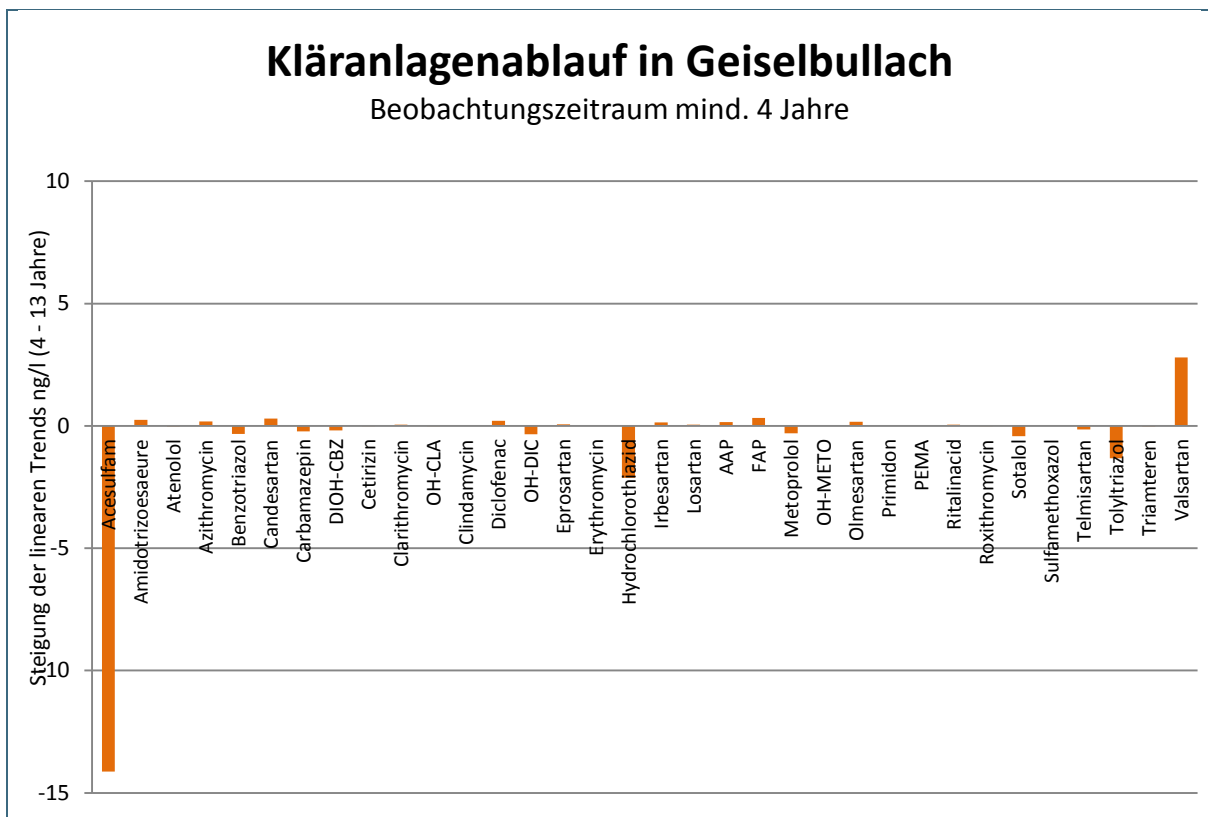


Abb. 4: Trends im Kläranlagenablauf der KA Geiselbullach

Während man lange davon ausgegangen ist, dass Acesulfam in Kläranlagen nicht eliminiert wird, mehren sich die Hinweise, dass es in verschiedenen Anlagen doch transformiert werden kann. Unter Umständen ist dies auf eine Adaptation der Mikrobiologie auf diesen künstlichen Süßstoff zurückzuführen. Der abnehmende Trend von Acesulfam wäre somit nicht allein durch einen verminderten Verbrauch zu erklären.

In den letzten zehn Jahren sind die Verbrauchsmengen einzelner Vertreter der Gruppe der Sartane (Antihypertonika) deutlich angestiegen, Monitoringergebnisse liegen für diese Stoffgruppe aber erst seit 2011 vor. Im Zeitraum seit 2011 zeigt sich ein deutlich steigender Trend für Valsartan trotz einer hohen Eliminationsrate in Kläranlagenabläufen, während z.B. die Konzentrationen von Candesartan nur leicht gestiegen sind.

Die Jahrgänge und die Trendlinien für Acesulfam bei drei Kläranlagenabläufen für die Jahre 2010 bis 2015 sind in Abbildung 5 dargestellt.

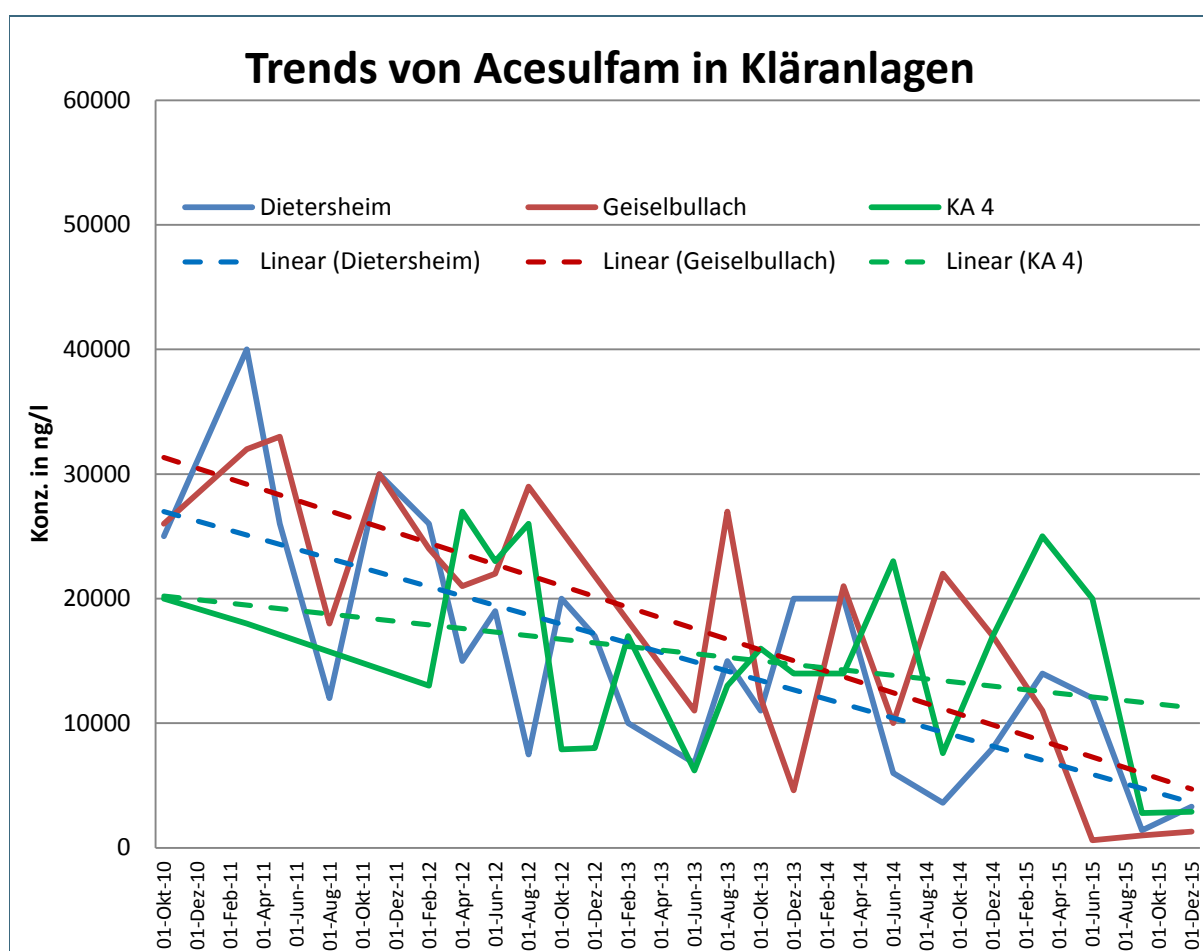


Abb. 5: Trends von Acesulfam in Kläranlagenabläufen

5.2 Fließgewässer

In den vier großen Fließgewässern Donau, Main, Isar und Amper waren die untersuchten 46 Arzneimittelwirkstoffe bzw. Metaboliten fast immer nachweisbar (Tabelle 7). Die im Durchschnitt höchsten Mediane sind im Main zu finden, in dem im Gegensatz zu den anderen Flüssen ein höherer Abwasseranteil vorliegt. Die höchsten durchschnittlichen Konzentrationen werden für die Wirkstoffe Gabapentin, Metformin, die Amidotrizoesäure sowie für die Metamizol-Metaboliten FAP und AAP gefunden.

Während die Metaboliten von Diclofenac, Metoprolol und Sulfamethoxazol im Vergleich zu den Ausgangsstoffen in deutlich geringerer Konzentration vorliegen, sind die Metaboliten von Venlafaxin und Carbamazepin in höherer Konzentration zu finden als die zugehörigen Wirkstoffe. Clarithromycin und sein Metabolit Hydroxyclearithromycin zeigen dagegen nahezu gleiche Konzentrationen.

Tab. 7: Mediane der größeren Fließgewässer (n = 4 - 87, Details siehe Anhang)

Gewässer	Amper	Donau	Isar	Main
	Median (ng/l)	Median (ng/l)	Median (ng/l)	Median (ng/l)
Acesulfam	750	440	720	1100
Amidotrizesäure	63	53	140	215
Amisulprid	10	9	17	26
Atenolol	<BG	2	2	6
Benzotriazol	210	250	420	700
Bisoprolol	10	5	12	9
Candesartan	28	24	38	70
Carbamazepin	25	32	35	90
DIOH-CBZ	52	50	54	135
Cetirizin	5	4	5	12
Citalopram	4	2	4	8
Clarithromycin	5	5	4	12
OH-CLA	4	3	6	13
Clindamycin	5	4	5	8
Diclofenac	44	36	34	52
OH-DIC	6	2	2	5
Eprosartan	5	2	2	4
Erythromycin	<BG	2	<BG	9
Gabapentin	185	140	200	400
Hydrochlorothiazid	120	59	60	80
Irbesartan	30	12	25	28
Lamotrigin	28	26	33	72
Levetiracetam	7	14	10	16
Losartan	6	4	5	12
AAP	90	130	100	240
FAP	45	60	48	150
Metformin	220	350	195	540
Metoprolol	30	28	28	80
OH-METO	2	2	<BG	6
Olmesartan	40	55	30	55
Primidon	8	8	8	20
PEMA	5	6	6	14
DL-threo-Ritalinsäure	3	3	4	10
Roxithromycin	<BG	<BG	1	7
Sotalol	8	8	7	30
Sulfamethoxazol	16	18	22	45
AC-SMX	2	6	5	11
Sulpirid	9	8	9	21
Telmisartan	16	16	19	40
Tolyltriazol	110	140	180	420
Tramadol	15	14	18	70
Triamteren	5	4	5	8
Valsartan	60	61	60	83
Venlafaxin	12	11	16	36
DES-VEN	34	24	31	67

Betrachtet man die Trends an der am längsten untersuchten Messstelle Main bei Marktheidenfeld, so ist wie bei den Kläranlagenabläufen der rückläufige Verbrauch bzw. ein erhöhter Abbau des synthetischen Süßstoffs Acesulfam auffällig. Ein zunehmender Trend ist an dieser Messstelle für das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure erkennbar. Alle anderen Stoffe zeigen über die Jahre nur geringe Veränderungen (s. Abbildung 6).

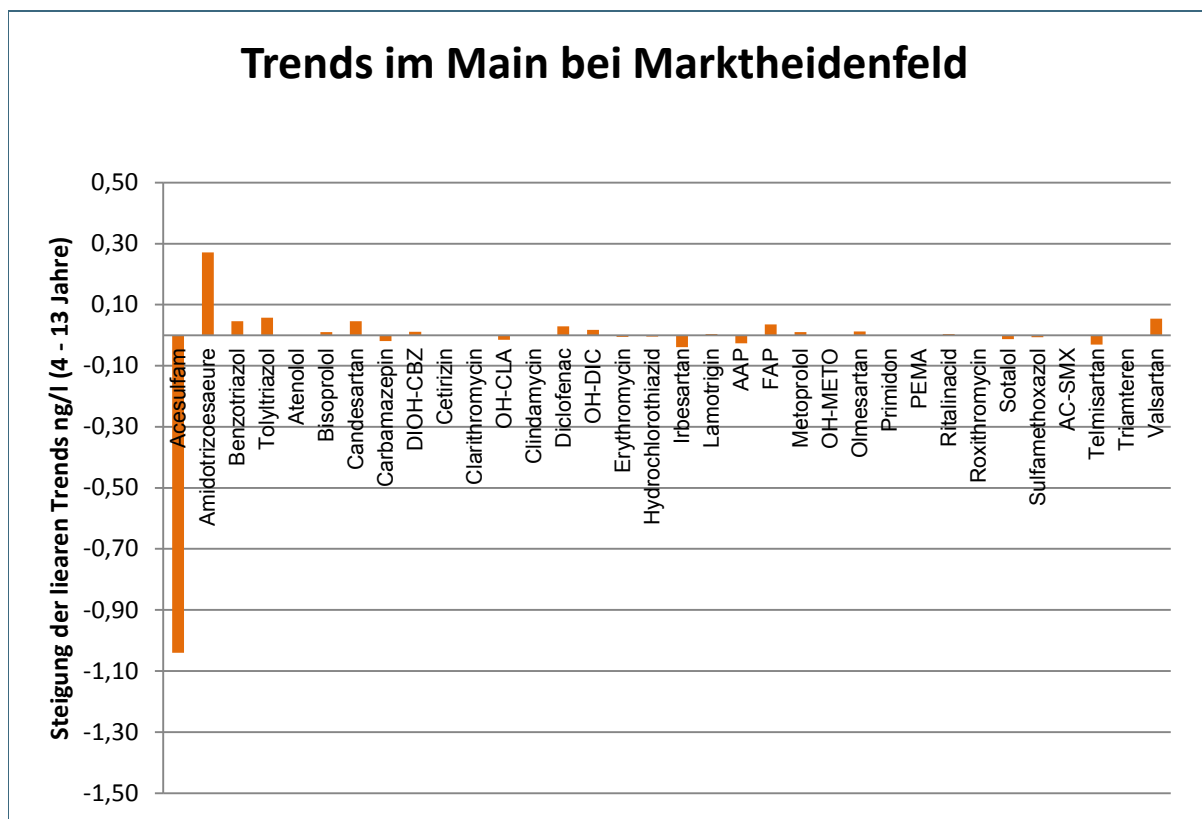


Abb. 6: Trends im Main

In Abbildung 7 sind die Konzentrationen für Acesulfam in den Flüssen Donau, Main und Fränkische Rezat für den Zeitraum 2011 bis 2015 dargestellt.

Vergleicht man das Antiepileptikum Carbamazepin mit dem Hauptmetaboliten DIOH-CBZ, fällt ein unterschiedlicher Trend auf. Während die mittlere Carbamazepinkonzentration über die Jahre nur leicht ansteigt, erhöhen sich die Konzentrationen für DIOH-CBZ erkennbar stärker (s. Abbildung 8). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das neue Antiepileptikum Oxcarbazepin, dessen Verwendung in den letzten Jahren zugenommen hat, ebenfalls teilweise zu DIOH-CBZ transformiert wird [16, 17]. Dieses Verhalten konnte in Kläranlagenabläufen allerdings nicht beobachtet werden.

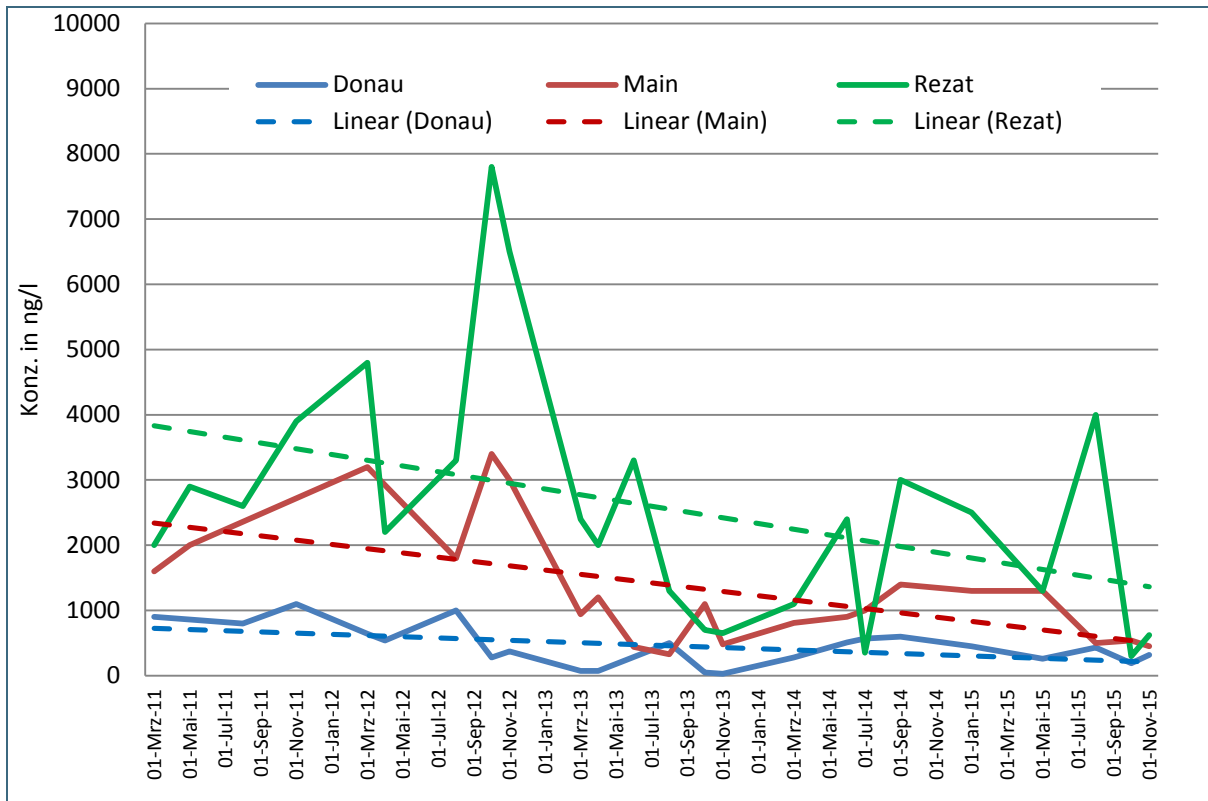


Abb. 7: Trends von Acesulfam in 3 Fließgewässern

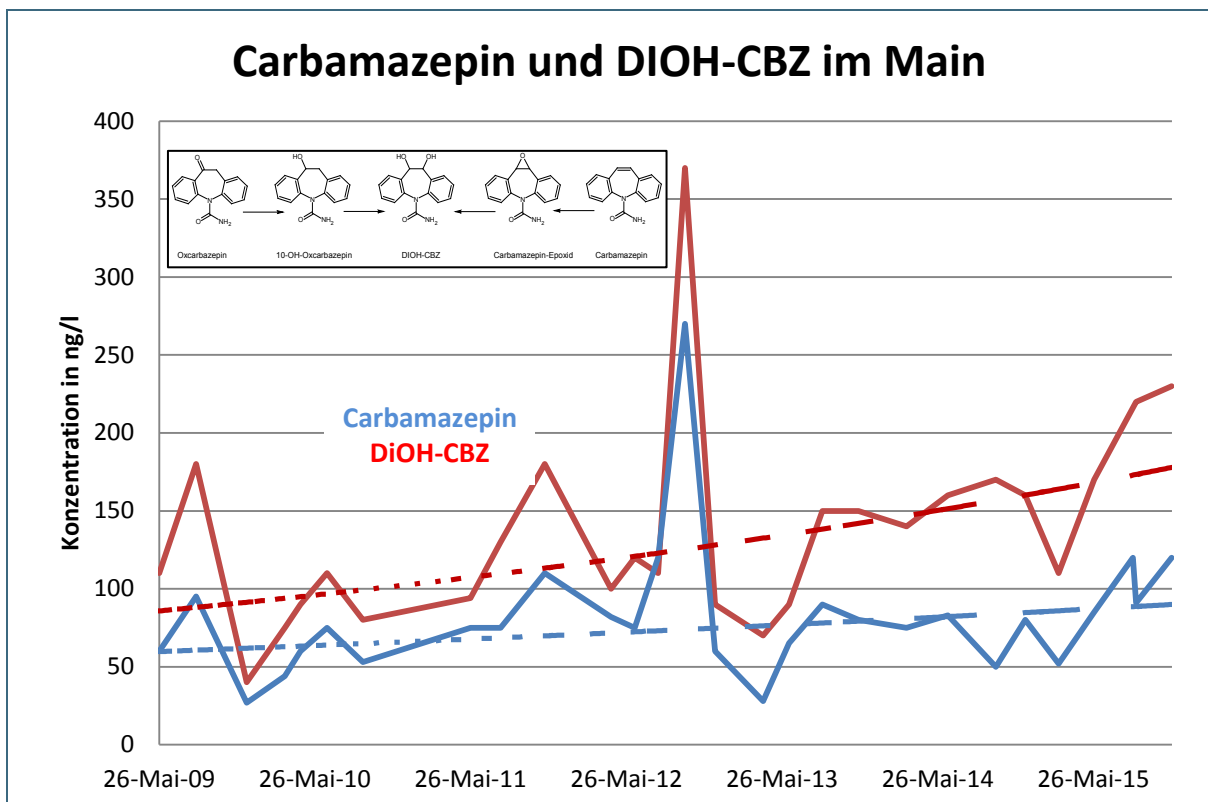


Abb. 8: Unterschiedliche Trends von CZB und DIOH-CBZ im Main

Die Art und Größenordnung der Konzentrationen der untersuchten Stoffe in den vier kleineren Fließgewässern sind grundsätzlich den Ergebnissen aus den großen Flüssen sehr ähnlich. Die Mediane sind nur in der Ebrach auf Grund des sehr hohen Abwasseranteils durchschnittlich höher, in der Loisach dagegen wegen eines höheren Verdünnungsverhältnisses niedriger.

Tab. 8: Mediane der kleineren Fließgewässer

Gewässer	Ebrach	Fränkische Rezat	Loisach	Wurm
	Median ng/l	Median ng/l	Median ng/l	Median ng/l
Acesulfam	4400	2450	150	1100
Amidotrizoesäure	3600	900	75	330
Amisulprid	370	77	9	43
Atenolol	7	7	2	5
Benzotriazol	2300	615	105	445
Bisoprolol	59	13	10	26
Candesartan	210	84	11	56
Carbamazepin	110	110	14	68
DIOH-CBZ	210	200	29	150
Cetirizin	39	17	2	8
Citalopram	50	17	4	13
Clarithromycin	66	14	3	15
OH-CLA	55	16	3	8
Clindamycin	32	15	6	11
Diclofenac	335	100	45	120
OH-DIC	100	6	8	35
Eprosartan	50	3	9	26
Erythromycin	30	16	<BG	9
Gabapentin	1400	990	95	360
Hydrochlorothiazid	750	180	70	230
Irbesartan	220	70	7	50
Lamotrigin	155	105	10	58
Levetiracetam	125	23	22	5
Losartan	62	20	7	11
AAP	1000	410	110	200
FAP	550	350	68	100
Metformin	2400	600	800	265
Metoprolol	240	120	19	100
OH-METO	25	8	3	5
Olmesartan	315	88	10	65
Primidon	10	31	<BG	24
PEMA	7	22	3	15
DL-threo-Ritalinsäure	14	12	1	6
Roxithromycin	49	10	3	5
Sotalol	20	30	3	18
Sulfamethoxazol	85	42	7	35
AC-SMX	51	12	4	5
Sulpirid	60	48	8	13
Telmisartan	225	70	14	35
Tolyltriazol	800	595	50	215
Tramadol	160	71	11	30
Triamteren	15	8	3	7
Valsartan	650	110	91	170
Venlafaxin	120	54	11	25
DES-VEN	170	80	20	85

Wie bereits am Beispiel des Mains gezeigt, steigen auch in der Fränkischen Rezat die Konzentrationen von Carbamazepin und DIOH-CBZ im Zeitraum 2010 bis 2015 unterschiedlich stark an (Abbildung 9).

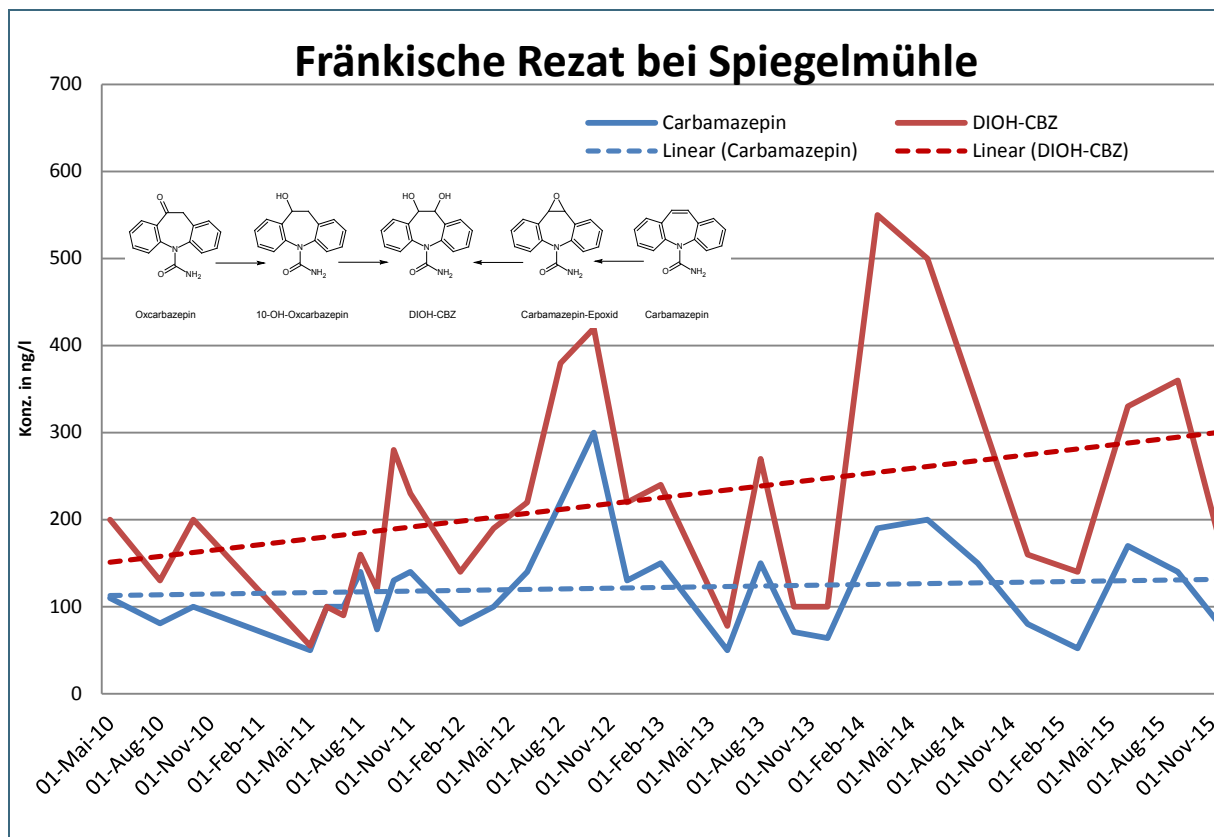


Abb. 9: Unterschiedliche Trends von CZB und DIOH-CZB in der Fränkischen Rezat

5.3 Nachweis des Eintrags von Arzneimittelwirkstoffen in Uferfiltrate

Um den Einfluss von Fließgewässern auf Uferfiltratbrunnen zu untersuchen, wurde im Berichtszeitraum im Rahmen eines größeren Projekts an elf Wassergewinnungsanlagen das Rohwasser von 42 Brunnen mehrfach auf Spurenstoffe analysiert [18]. In 36 Brunnen konnten die Abwasser-Tracer Acesulfam, Amidotrizoesäure, Benzotriazol und Tolyltriazol („AABT“) nachgewiesen werden. Diese vier Substanzen eignen sich aufgrund ihrer hohen Konzentrationen in Fließgewässern und ihrer guten Bodengängigkeit sehr gut für den Nachweis einer Beeinflussung von Uferfiltraten durch Fließgewässer. Ein Beispiel für die Bodenpassage von Spurenstoffen an einer Brunnenanlage am Main mit Abständen von 60 – 270 Metern vom Fließgewässer ist in Abbildung 10 dargestellt.

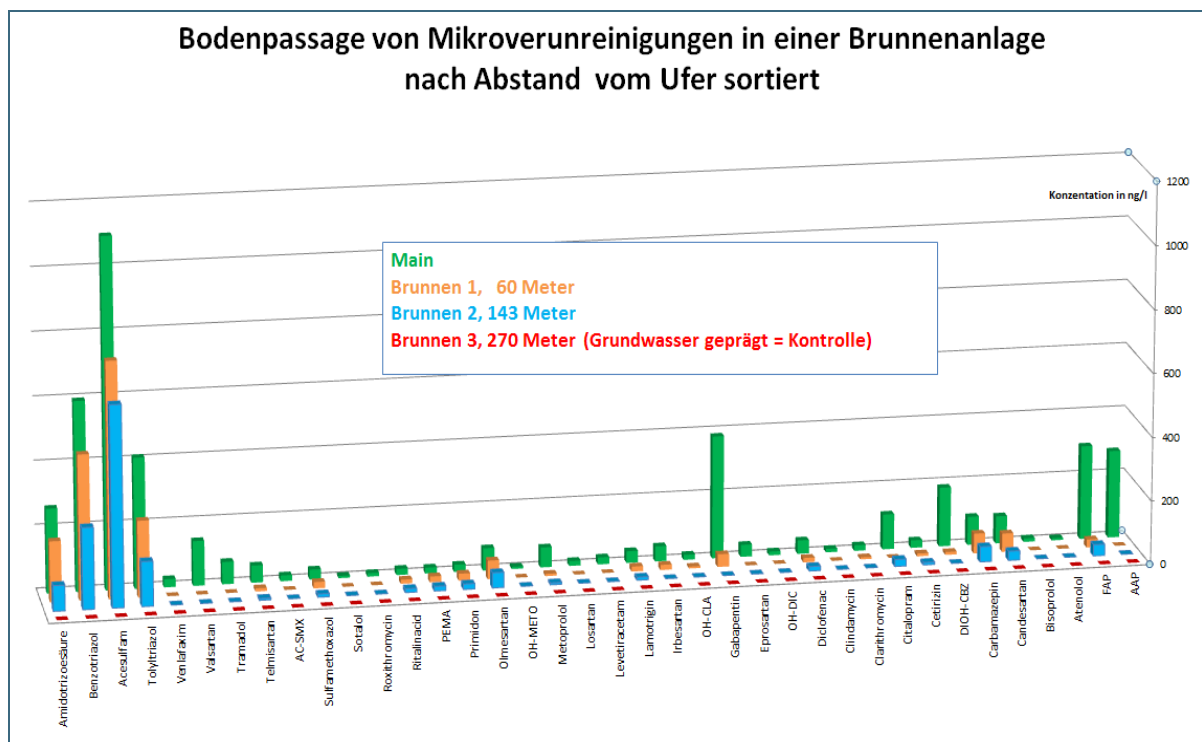


Abb. 10: Spurenstoffprofil einer Brunnenanlage

Die Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Sulfamethoxazol, Olmesartan, Candesartan und Gabapentin sind sehr gut wasserlöslich und mobil, treten aber im Vergleich zur Stoffgruppe „AABT“ in niedrigeren Konzentrationen auf, was eine empfindlichere Analytik erforderlich macht.

In Uferfiltraten wurden häufig auch Primidon, PEMA, FAP, Diclofenac oder Lamotrigin nachgewiesen. Diese Substanzen sind aber aufgrund der niedrigen Konzentrationen nur für Detailuntersuchungen an einzelnen Standorten geeignet. Für eine erste orientierende Untersuchung von Uferfiltratbrunnen auf Spurenstoffe ist somit die Analytik der „AABT“ ausreichend, denn bei einem Negativbefund dieser Substanzen sind keine Arzneimittelwirkstoffe in einer Probe zu erwarten [18].

Um gleichzeitig eine Beeinflussung der Brunnenwässer durch die Landwirtschaft aus der Fläche festzustellen, ist eine andere Parameterliste (z. B. die Bodenmetaboliten von Tolyfluamid, Chloridazon oder Terbutylazin) notwendig.

Zur Identifizierung weiterer bodengängiger Stoffe bzw. Transformationsprodukte wurden im LfU auch Versuche mit Bodensäulen im Rahmen des BMBF-Projekts „RISK-IDENT“ durchgeführt. Dabei wurde u. a. das Antiepileptikum Lamotrigin im Uferfiltrat gefunden und in der Folge in das behördliche Arzneimittelmonitoring aufgenommen [19].

6 Ökotoxikologische Bewertung der Ergebnisse

Derzeit gibt es weder in Deutschland noch auf europäischer Ebene rechtlich verbindliche Umweltqualitätsnormen für Arzneimittelwirkstoffe in der aquatischen Umwelt. Die Arzneimittelwirkstoffe Diclofenac und Carbamazepin sowie die hormonell wirkenden Stoffe 17-beta-Estradiol und 17-alpha-Ethinylestradiol wurden in die sog. Beobachtungsliste („Watch list“) im Vollzug der Europäischen Wasserrahmenrichtlinie aufgenommen und europaweit im Jahr 2016 an ausgewählten Fließgewässern analysiert. Diese Ergebnisse sollen in den Arbeitsprozess der Aktualisierung der Liste der prioritären Stoffe gemäß Artikel 16 der Europäischen Wasserrahmenrichtlinie einfließen. Gleichzeitig ist die EU-Kommission beauftragt, eine sog. „Europäische Arzneimittelstrategie“ zu entwickeln, um den Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen auch in Hinblick auf ihre Wirkungen in Gewässern zu beschreiben und Handlungsempfehlungen auszusprechen.

Für einige Stoffe liegen Umweltqualitätsnorm-Vorschläge vor, die u. a. durch das LfU nach den Vorgaben des „Technical guidance for deriving environmental quality standards“ (TGD-EQS) abgeleitet wurden [20, 12, 21-26]. Dabei werden folgende Arten von Umweltqualitätsnormen unterschieden:

- Umweltqualitätsnorm ausgedrückt als Jahresdurchschnittswert (JD-UQN): gilt als eingehalten, wenn das arithmetische Mittel der zu unterschiedlichen Zeiten im Zeitraum von einem Jahr an einer repräsentativen Überwachungsstelle in einem Oberflächenwasserkörper kleiner oder gleich der UQN ist. Die JD-UQN entspricht im gesetzlich nicht geregelten Bereich der PNEC (predicted no effect concentration = Stoffkonzentration, bei der keine schädliche Wirkung auf die aquatische Umwelt zu erwarten ist)
- Umweltqualitätsnorm ausgedrückt als zulässige Höchstkonzentration (ZHK-UQN): gilt als eingehalten, wenn die Konzentration jeder Einzelmessung an einer repräsentativen Überwachungsstelle in einem Oberflächenwasserkörper kleiner oder gleich der UQN ist

Derzeit sind für die in diesem Bericht beschriebenen Einzelstoffe folgende ökotoxikologisch abgeleitete Werte bekannt:

Tab. 9: UQN- bzw. PNEC-Vorschläge für untersuchte Einzelstoffe

Substanz	JD-UQN-Vorschlag bzw. PNEC-Vorschlag (µg/l)	ZHK-UQN-Vorschlag (µg/l)
4-Methylbenzotriazol	140	
5-Methylbenzotriazol	150	
AAP [21]	>2000	
Amisulprid [26]	140	
Benzotriazol [21]	380	
Candesartan [26]	100	560
Carbamazepin [25]	2	2000
Clarithromycin [23]	0,26	
Clarithromycin stellvertretend für die Summe von Clarithromycin und OH-CLA [23]	0,13	
Clindamycin [22]	0,22	
Diclofenac	0,05	
DIOH-CBZ	200	
Erythromycin [25]	0,04	2,3
FAP [21]	>2000	
Metformin [26]	156	640
Metoprolol [25]	8,6	75
Olmesartan [26]	60	1200
Sulfamethoxazol	0,6	3
Valsartan [26]	58	

Die PNEC-Vorschläge sind je nach Datenlage mit einem Sicherheitsfaktor von bis zu 1.000 berechnet worden. Damit liegt für einen großen Teil der im Arzneimittelmonitoring analysierten Wirkstoffe und deren wichtigsten Metaboliten ein erster Bewertungsmaßstab vor, auch wenn die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung auf der Basis weiterer Studien bzw. von geprüften Literaturwerten künftig noch verbessert werden müssen. Grundsätzlich zeigt sich, dass bei den Arzneimittelwirkstoffen die Gruppe der Antibiotika die größte Wirkung auf die aquatische Umwelt ausübt und daher künftig besonders betrachtet werden sollte [22].

Bei einer Gesamtbewertung eines Arzneimittelwirkstoffs ist auch die Berücksichtigung der Metaboliten erforderlich, sofern sie ökotoxikologisch wirksam sind und in Fließgewässern nachgewiesen werden können. Bei Carbamazepin (CBZ) z. B. ist der im Gewässer im Vergleich zum Wirkstoff in höheren Konzentrationen nachgewiesene Metabolit DIOH-CBZ (s. Abbildung 11) mit einem PNEC-Vorschlag von 200 µg/l kaum ökotoxikologisch wirksam.

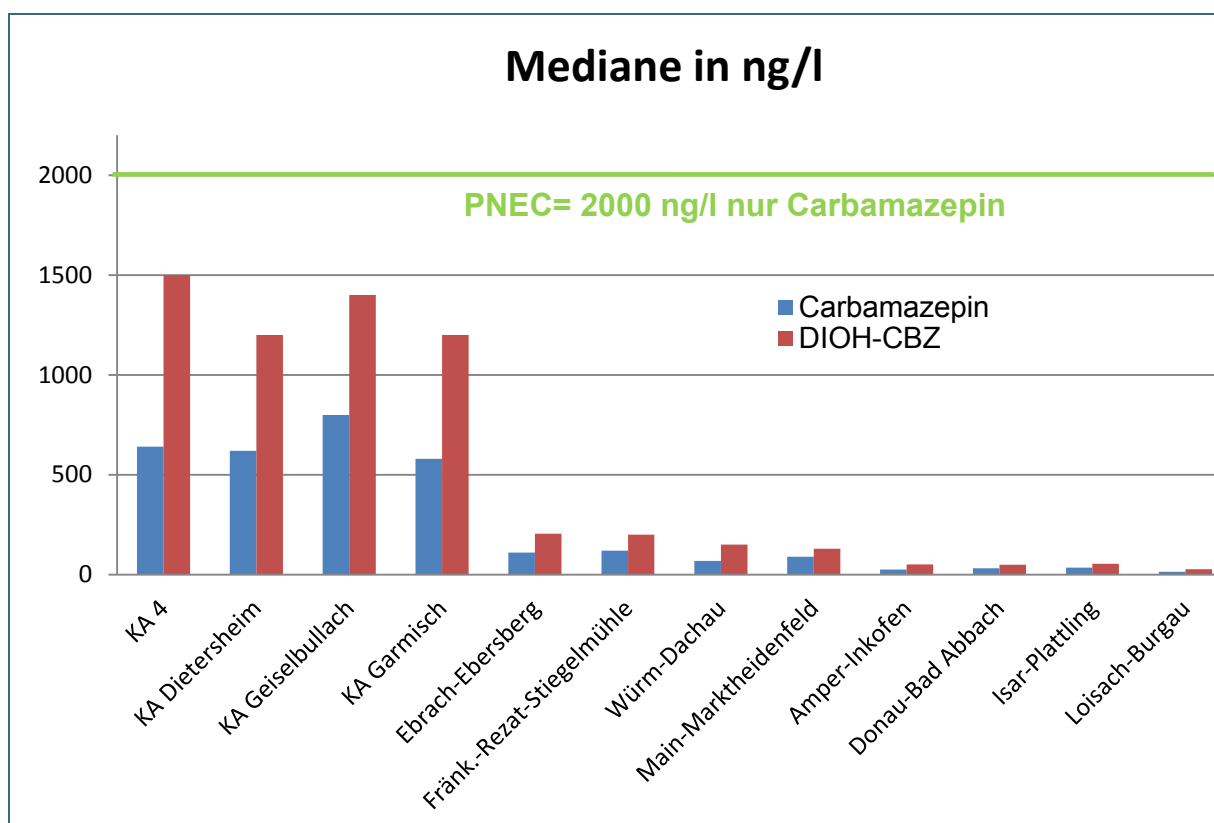


Abb. 11: Konzentrationen von Carbamazepin und seinem Haupt-Metaboliten DIOH-CBZ

Anders verhält es sich bei Clarithromycin und seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten 14-Hydroxycarithromycin (OH-CLA). Beide Substanzen werden in etwa gleichen Konzentrationen gefunden (s. Abbildung 12) und sind in gleicher Weise ökotoxikologisch wirksam, so dass für die Gesamtbewertung die Konzentrationen addiert bzw. der PNEC-Wert halbiert werden muss.

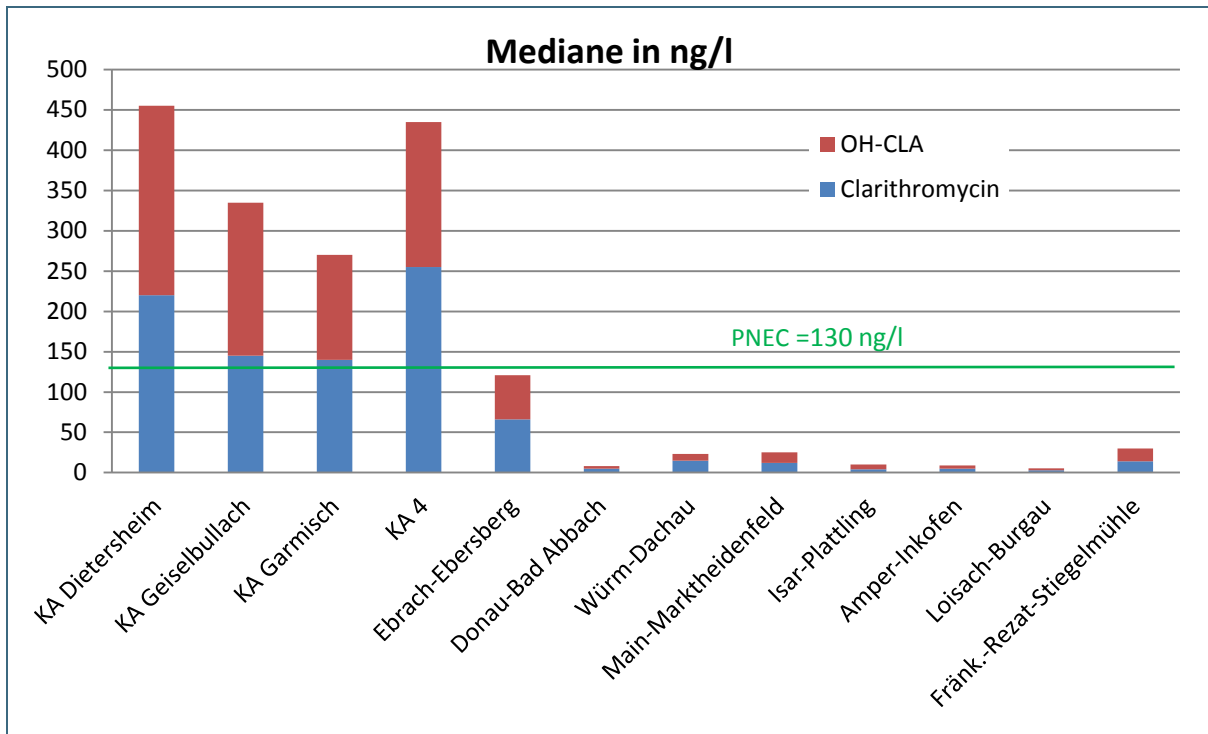


Abb. 12: Konzentration (Median) von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten 14-Hydroxyclearithromycin

Stellt man die Mediane der drei am stärksten belasteten Flüsse mit den JD-UQN-Vorschlägen bzw. den PNEC-Vorschlägen gegenüber (s. Tabelle 10), wird ersichtlich, dass nur in wenigen Fällen Überschreitungen vorliegen.

Tab. 10: Vergleich der Mediane der drei am stärksten belasteten Flüsse mit dem JD-UQN- bzw. PNEC-Vorschlag

Gewässer	Main	Ebrach	Fränkische Rezat	
	Median (µg/l)	Median (µg/l)	Median (µg/l)	JD-UQN- bzw. PNEC-Vorschlag (µg/l)
Amisulprid	0,026	0,370	0,077	140
*Benzotriazol	0,700	2,300	0,615	380
Candesartan	0,070	0,210	0,084	100
Carbamazepin	0,09	0,11	0,11	2
DIOH-CBZ	0,135	0,210	0,200	200
Clarithromycin	0,012	0,066	0,014	0,1 / 0,26
OH-CLA	0,013	0,055	0,016	0,13
Clarithromycin stellvertretend für die Summe von Clarithromycin, OH-CLA	0,012	0,066	0,014	0,13
Clindamycin	0,008	0,032	0,015	0,22
Diclofenac	0,052	0,335	0,100	0,05
Erythromycin	0,009	0,030	0,016	0,2
AAP	0,24	1,00	0,41	>2000
FAP	0,15	0,55	0,35	>2000
Metoprolol	0,080	0,240	0,120	43
Olmesartan	0,055	0,315	0,088	60
Sulfamethoxazol	0,045	0,085	0,042	0,6
Tolyltriazol	0,420	0,800	0,595	290*
Valsartan	0,083	0,650	0,110	58
* = Summe der PNEC-Vorschläge für 4- und 5-Methylbenzotriazol				

Die Mediane von Main, Ebrach und Fränkischer Rezat überschreiten jeweils den JD-UQN-Vorschlag für Diclofenac von 0,05 µg/l bis zu einem Faktor 6,5. Der JD-UQN-Vorschlag für Clarithromycin stellvertretend für die Summe von Clarithromycin und 14-Hydroxycarithromycin wird an der Ebrach mit 0,066 µg/l zur Hälfte erreicht. Während gesetzlich verankerte Umweltqualitätsnormen mit den Mittelwerten von 12 bzw. 4 Messungen innerhalb eines Jahres verglichen werden, ist die vergleichende Betrachtung der Mediane von Einzelwerten aus mehreren Jahren mit den UQN- bzw. PNEC-Vorschlägen für eine erste orientierende Abschätzung gut geeignet.

Sollten sich die JD-UQN- bzw. PNEC-Vorschläge endgültig bestätigen und Eingang in gesetzliche Regelungen wie z.B. die Oberflächengewässerverordnung finden, kann bezüglich der ökotoxikologischen Wirkung für viele der untersuchten Arzneimittelwirkstoffe Entwarnung gegeben werden. In der Folge ist es daher sinnvoller, die Untersuchungen auf andere Arzneimittelwirkstoffe zu konzentrieren, für die bisher wenige oder keine Informationen vorliegen.

7 Literatur

- [1] Umweltbundesamt (2014), Arzneimittel in der Umwelt – vermeiden, reduzieren, überwachen, Hintergrundpapier, http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/01.08.2014_hintergrundpapier_arzneimittel_final_.pdf (Abruf am 29. September 2017)
- [2] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2016), Menge der abgegebenen Antibiotika in der Tiermedizin halbiert, Presseinformation, http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2016/2016_08_03_pi_Antibiotikaabgabemenge2015.html (Abruf am 29. September 2017)
- [3] LfW-Materialien Nr. 114 (2004), Arzneimittel in der Umwelt, Schlussbericht, https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfw_was_00204.htm (Abruf am 29. September 2017)
- [4] Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2003), Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse; Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz am 19./20.11.03, <http://www.blac.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf> (Abruf am 29. September 2017)
- [5] Bayerisches Landesamt für Umwelt (2009), Arzneimittelwirkstoffe und ausgewählte Metaboliten - Untersuchungen in bayerischen Gewässern 2004 – 2008 https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00084.htm (Abruf am 29. September 2017)
- [6] Umweltbundesamt (2011), Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln, Texte 66/2011, ISSN 1862-4804, <http://www.uba.de/uba-info-medien/4188.html> (Abruf am 29. September 2017)
- [7] Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg (2014), Spurenstoffinventar der Fließgewässer in Baden-Württemberg, Ergebnisse der Beprobung von Fließgewässern und Kläranlagen 2012/2013, <http://www4.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/243039/> (Abruf am 29. September 2017)
- [8] Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg., 2004), Arzneiverordnungsreport 2004, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, ISBN 3-540-21359-7
- [9] Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg., 2007), Arzneiverordnungsreport 2007, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, ISBN-13 978-3-540-72547-3
- [10] Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg., 2014), Arzneiverordnungsreport 2014, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, ISBN-13 662-43486-4
- [11] WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology (2017), ATC/DDD-Index 2017; <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php>
- [12] Bund/Länder Arbeitsgemeinschaft Wasser, Ständiger Ausschuss „Oberirdische Gewässer und Küstengewässer“ (2016), Mikroschadstoffe in Gewässern, http://www.lawa.de/documents/Uml24-2016_20160126_LAWA_Bericht_Mikroschadstoffe_in_Gewaessern_final_207.pdf (Abruf am 29. September 2017)
- [13] Axel Bergmann (2012), Organische Spurenstoffe im Wasserkreislauf, acatech Materialien Nr. 12, München

- [14] Franziska Saalfrank (2013), Gesundheitliche Bewertung von Süßstoffen unter besonderer Schwerpunktsetzung auf Aspartam, Bachelorarbeit, Matrikelnr.1980390, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg, http://edoc.sub.uni-hamburg.de/haw/volltexte/2014/2298/pdf/BA_Franziska_Saalfrank.pdf (Abruf am 29. September 2017)
- [15] Europäische Union (1996), Richtlinie 96/23/EG über Kontrollmaßnahmen hinsichtlich bestimmter Stoffe und ihrer Rückstände in lebenden Tieren und tierischen Erzeugnissen und zur Aufhebung der Richtlinien 85/358/EWG und 86/496/EWG und der Entscheidungen 89/187/EWG und 91/664/EWG vom 29.04.1996
- [16] Kaiser, E., Prasse, C., Wagner, M., Bröder, K, Ternes, T.A. (2014), Transformation of Oxcarbazepine and Human Metabolites of Carbamazepine and Oxcarbazepine in Wastewater Treatment and Sand Filters. *Env Sci Technol* 48 (17), 10208-10216
- [17] Leclercq, M., Mathieu, O., Gomez, E., Casellas, C., Fenet, H., Hillaire-Buys, D. (2009), Presence and Fate of Carbamazepine, Oxcarbazepine, and Seven of Their Metabolites at Wastewater Treatment Plants. *Arch Environ Contam Toxicol* 56, 408–415
- [18] Bayerisches Landesamt für Umwelt (2010), Arzneimittelwirkstoffe und deren Metaboliten: Belastungen des Wasserkreislaufs und Möglichkeiten der Verminderung, https://www.lfu.bayern.de/analytik_stoffe/arszneimittel_wirkstoffe_abbauprodukte/index.htm (Abruf am 29. September 2017)
- [19] Kolb, A., Sengl, M., Schüssler, W., Schulz, W., Lucke, T., Letzel, M. (2014), Anthropogene Spurenstoffe - Der Weg von der Identifizierung zum Monitoring. *Korrespondenz Wasserwirtschaft* 10/14, 580-586
- [20] European commission (2011), Guidance document Nr. 27: Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055. <https://circabc.europa.eu/sd/a/0cc3581b-5f65-4b6f-91c6-433a1e947838/TGD-EQS%20CIS-WFD%2027%20EC%202011.pdf> (Abruf am 29. September 2017)
- [21] Baumann, M., Weiß, K., Kopf, W., Schüssler, W. (2014), Biologische Wirkttests – Polare Spurenstoffe, Bericht, Bayerisches Landesamt für Umwelt. https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00127.htm (Abruf am 29. September 2017)
- [22] Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., Maletzki, D., Schudoma, D.(2016), Zur Sonderstellung der Antibiotika bei der Gewässerbelastung durch Arzneimittel. *Mitt Umweltchem Ökotox* 22, 97-101
- [23] Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., Kühnen, U. (2015), Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere* 120, 192-198
- [24] Bayer, A., Asner, R., Schüssler, W., Kopf, W., Weiss, K., Sengl, M., Letzel, M. (2014), Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment. *Environ Sci Pollut Res*, 21, 10830-10839
- [25] Oekotoxzentrum Eawag (2016), Proposals for acute and chronic quality standards, <http://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/> (Abruf am 29. September 2017)
- [26] Baumann, M., Kopf, W., Weiß, K., Weiß, R. (2017), Zwischenbericht zum Forschungsvorhaben „Aufkonzentrierung von Umweltproben für Wirkttests am Beispiel endokrin wirksamer Substanzen und 4. Reinigungsstufe“, Bayerisches Landesamt für Umwelt

- [27] Bayerisches Landesamt für Umwelt, Projekt „Stoffflussmodell“, https://www.lfu.bayern.de/wasser/abwasser_anthropogene_spurenstoffe/stoffflussmodell/index.htm (Abruf am 29. September 2017)

8 Anhang

8.1 Ergebnisse Kläranlagenabläufe (variable Bestimmungsgrenzen)

Tab. 11: Kläranlagenablauf München 2, Dietersheim (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median	Auf Basis der Mediane abgeschätzte Jahresfracht pro Einwohner in mg
Acesulfam	24	0	1400	40000	14500	1427
Amidotrizoesäure	28	0	850	12000	4000	394
Amisulprid	6	0	550	950	640	63
Atenolol	80	0	20	750	125	12
Azithromycin	46	0	68	1300	300	30
Benzotriazol	31	0	3700	17000	9000	886
Bisoprolol	17	0	90	900	450	44
Candesartan	22	0	120	1400	645	63
Carbamazepin	84	0	170	3300	625	61
DIOH-CBZ	53	0	170	2900	1200	118
Cetirizin	23	0	50	950	110	11
Citalopram	10	0	200	600	220	22
Clarithromycin	79	0	20	750	220	22
OH-CLA	16	0	60	550	235	23
Clindamycin	82	12	<BG	550	100	12
Diclofenac	34	0	210	3000	1600	153
OH-DIC	29	0	65	3600	850	84
Eprosartan	19	0	27	1100	160	16
Erythromycin	54	0	5	550	160	15
Gabapentin	10	0	4000	9000	6800	669
Hydrochlorothiazid	25	0	1200	9200	3100	305
Irbesartan	23	0	120	2300	1000	98
Lamotrigin	16	0	90	1300	620	61
Levetiracetam	16	0	30	1000	150	15
Losartan	23	2	<BG	230	70	9
AAP	84	0	300	7200	2200	217
FAP	84	0	230	4400	1000	98
Metformin	14	0	490	5500	1900	187
Metoprolol	83	0	85	5000	1100	108
OH-METO	25	8	<BG	1200	50	6
Olmesartan	22	0	140	3700	800	79
Primidon	62	3	<BG	500	190	19
PEMA	62	3	-50	320	120	13
DL-threo-Ritalinsäure	44	6	<BG	290	50	6
Roxithromycin	80	15	<BG	700	90	10
Sotalol	80	1	<BG	1200	245	24
Sulfamethoxazol	83	0	75	2000	400	39
AC-SMX	58	4	<BG	2000	173	18
Sulpirid	6	0	190	350	230	23
Telmisartan	23	0	130	1400	630	62
Tolyltriazol	31	0	1600	10000	3900	384
Tramadol	9	0	400	800	520	51
Triamteren	84	1	<BG	1000	140	14
Valsartan	22	0	80	6600	695	68
Venlafaxin	17	0	65	600	430	42
DES-VEN	5	0	1100	1300	1200	118

Tab. 12: Kläranlagenablauf Geiselbullach in (ng/l)

	Anzahl	< BG	Min	Max	Median	Auf Basis der Mediane abgeschätzte Jahres- fracht pro Einwohner in mg
Acesulfam	21	0	600	33000	21000	1669
Amidotrizoessäure	25	0	150	2000	740	59
Amisulprid	6	0	140	300	210	17
Atenolol	72	0	6	540	110	9
Azithromycin	31	0	25	2800	230	18
Benzotriazol	21	0	3700	9000	5300	421
Bisoprolol	13	0	450	900	600	48
Candesartan	18	0	450	1100	690	55
CBZ	77	0	340	2500	800	64
DIOH-CBZ	38	0	700	2600	1400	111
Cetirizin	18	0	60	440	110	9
Citalopram	10	0	160	500	215	17
Clarithromycin	70	1	<BG	1100	145	12
OH-CLA	12	0	65	460	190	15
Clindamycin	63	0	40	280	120	10
Diclofenac	40	0	500	3200	1600	127
OH-DIC	24	0	280	2400	1000	79
Eprosartan	18	0	70	2400	610	48
Erythromycin	55	0	30	830	130	10
Gabapentin	10	0	6600	10000	8200	652
Hydrochlorothiazid	17	0	2000	11000	4300	342
Irbesartan	18	1	<BG	2600	1200	95
Lamotrigin	12	0	340	1000	755	60
Levetiracetam	11	3	<BG	200	50	4
Losartan	18	1	<BG	220	98	8
AAP	12	0	430	6400	1150	91
FAP	77	0	750	4700	2600	207
Metformin	77	0	300	3500	900	72
Metoprolol	77	0	660	4800	1400	111
OH-METO	21	6	<BG	600	46	4
Olmesartan	18	0	600	5800	950	75
Primidon	41	0	50	550	210	17
PEMA	41	1	<BG	300	130	10
DL-threo- Ritalinsäure	26	2	<BG	230	65	5
Roxithromycin	69	8	<BG	300	60	5
Sotalol	74	0	120	4500	500	40
Sulfamethoxazol	77	0	20	570	250	20
AC-SMX	32	20	<BG	80	<BG	0
Sulpirid	6	0	150	320	210	17
Telmisartan	18	0	190	1500	550	44
Tolytriazol	21	0	1200	5900	2300	183
Tramadol	8	0	200	550	375	30
Triamteren	66	0	50	1000	180	14
Valsartan	18	0	30	10000	930	74
Venlafaxin	13	0	40	500	350	28
DES_VEN	5	0	800	1300	800	64

Tab. 13: Kläranlagenablauf Garmisch Partenkirchen (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median	Auf Basis der Mediane abgeschätzte Jahresfracht pro Einwohner in mg
Acesulfam	13	0	6000	23000	13000	1226
Amidotrizoesäure	13	0	50	20000	5000	472
Amisulprid	6	0	180	950	330	31
Atenolol	13	0	27	1300	65	6
Azithromycin	4	0	380	630	470	44
Benzotriazol	13	0	1000	7000	4200	396
Bisoprolol	13	0	80	1000	380	36
Candesartan	13	0	200	1500	480	45
CBZ	13	0	240	1000	600	57
DIOH-CBZ	13	0	140	2400	1300	123
Cetirizin	12	0	40	600	105	10
Citalopram	8	0	70	510	170	16
Clarithromycin	13	0	30	540	140	13
OH-CLA	13	0	30	450	130	12
Clindamycin	13	0	33	700	120	11
Diclofenac	13	0	430	3000	830	78
OH-DIC	12	0	62	6600	815	77
Eprosartan	13	0	220	2000	560	53
Erythromycin	3	0	120	510	360	34
Gabapentin	8	0	1700	5800	2850	269
Hydrochlorothiazid	13	0	800	4900	2300	217
Irbesartan	13	0	140	1100	430	41
Lamotrigin	13	0	150	1000	450	42
Levetiracetam	13	0	65	1200	830	78
Losartan	13	0	88	700	300	28
AAP	13	0	1400	14000	3700	349
FAP	13	0	1100	6600	2900	274
Metformin	4	0	27000	100000	59000	5600
Metoprolol	13	0	340	1100	700	66
OH-METO	13	0	44	340	120	11
Olmesartan	13	0	140	2200	260	25
Primidon	13	0	30	440	120	11
PEMA	13	0	60	500	130	12
DL-threo-Ritalinsäure	13	0	30	800	80	8
Roxithromycin	13	0	50	1200	240	23
Sotalol	13	0	55	1300	130	12
Sulfamethoxazol	13	0	65	560	230	22
AC-SMX	10	0	65	470	255	24
Sulpirid	6	0	140	720	320	30
Telmisartan	13	0	460	2400	850	80
Tolyltriazol	13	0	970	3800	1900	179
Tramadol	6	0	200	550	360	34
Triamteren	13	0	60	220	100	9
Valsartan	13	0	90	8500	3200	302
Venlafaxin	13	0	110	550	430	41
DES_VEN	6	0	360	1200	750	71

Tab. 14: Kläranlagenablauf KA 4 (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median	Auf Basis der Mediane abgeschätzte Jahresfracht pro Einwohner in mg
Acesulfam	22	0	2800	27000	16500	2145
Amidotrizoesäure	22	0	1100	23000	9000	1170
Amisulprid	6	0	380	1400	900	117
Atenolol	20	0	60	810	170	22
Azithromycin	8	0	180	1900	615	80
Benzotriazol	22	0	1800	8100	4550	590
Bisoprolol	18	0	90	460	225	29
Candesartan	20	0	250	1100	560	73
CBZ	22	0	280	1500	670	87
DIOH-CBZ	22	0	750	2500	1550	200
Cetirizin	20	1	<BG	600	120	16
Citalopram	8	0	75	370	245	32
Clarithromycin	22	0	14	1600	255	33
OH-CLA	17	0	13	850	180	23
Clindamycin	22	1	<BG	220	95	12
Diclofenac	22	0	580	3000	1700	220
OH-DIC	21	0	60	2200	600	78
Eprosartan	18	0	20	770	135	18
Erythromycin	8	0	32	1400	120	16
Gabapentin	8	0	3600	13000	8000	1040
Hydrochlorothiazid	20	0	650	5500	1800	234
Irbesartan	20	0	65	2200	1050	137
Lamotrigin	17	0	210	1300	700	91
Levetiracetam	17	0	10	560	160	21
Losartan	20	1	<BG	370	275	36
AAP	14	0	800	73000	3350	440
FAP	22	0	1500	8000	3650	470
Metformin	22	0	1600	8000	4150	540
Metoprolol	22	0	780	2800	1800	230
OH-METO	20	1	-50	400	190	25
Olmesartan	20	0	200	4000	540	70
Primidon	22	0	90	450	260	34
PEMA	22	0	75	260	175	23
DL-threo-Ritalinsäure	22	1	<BG	370	98	13
Roxithromycin	19	3	<BG	700	150	20
Sotalol	20	1	<BG	890	235	31
Sulfamethoxazol	22	0	95	1000	230	30
AC-SMX	18	0	30	650	135	18
Sulpirid	6	0	200	600	380	49
Telmisartan	20	0	100	1600	610	79
Tolyltriazol	22	0	2200	15000	4750	618
Tramadol	6	0	400	700	500	65
Triamteren	22	0	33	200	90	12
Valsartan	20	2	<BG	3900	1200	60
Venlafaxin	18	0	150	6000	540	70
DES-VEN	6	0	530	2500	1250	163

8.2 Ergebnisse Fließgewässer (variable Bestimmungsgrenzen)

Tab. 15: Amper bei Inkofen (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	24	0	140	1500	750
Amidotrizoesäure	24	5	<BG	260	63
Amisulprid	6	0	6	18	10
Atenolol	52	27	<BG	20	<BG
Benzotriazol	23	0	130	340	210
Bisoprolol	15	0	3	30	10
Candesartan	20	0	8	80	28
Carbamazepin	56	1	<BG	65	25
DIOH-CBZ	43	0	17	89	52
Cetirizin	20	1	<BG	20	5
Citalopram	10	2	<BG	9	4
Clarithromycin	53	17	<BG	37	5
OH-CLA	15	4	<BG	16	4
Clindamycin	53	12	<BG	26	5
Diclofenac	30	0	9	200	44
OH-DIC	24	4	<BG	50	6
Eprosartan	18	7	<BG	130	5
Erythromycin	33	17	<BG	30	<BG
Gabapentin	10	0	125	250	185
Hydrochlorothiazid	21	1	<BG	240	120
Irbesartan	20	0	6	60	30
Lamotrigin	16	0	14	60	28
Levetiracetam	15	1	<BG	110	7
Losartan	19	1	<BG	12	6
AAP	56	0	45	230	90
FAP	56	0	25	150	45
Metformin	11	0	110	1400	220
Metoprolol	56	1	<BG	100	30
OH-METO	26	8	<BG	13	2
Olmesartan	19	0	17	85	40
Primidon	45	4	<BG	29	8
PEMA	45	6	<BG	16	5
DL-threo-Ritalinsäure	32	3	<BG	15	3
Roxithromycin	52	30	<BG	24	<BG
Sotalol	51	4	<BG	36	8
Sulfamethoxazol	55	2	<BG	48	16
AC-SMX	43	19	<BG	13	2
Sulpirid	6	0	5	13	9
Telmisartan	19	1	<BG	110	16
Tolyltriazol	23	0	64	390	110
Tramadol	8	2	<BG	40	15
Triamteren	55	9	<BG	40	5
Valsartan	20	1	<BG	160	60
Venlafaxin	13	0	6	160	12
DES-VEN	4	0	23	50	34

Tab. 16: Donau bei Bad Abbach (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	22	0	30	1100	440
Amidotrizoesäure	22	5	<BG	200	53
Amisulprid	6	0	5	16	9
Atenolol	69	25	<BG	11	2
Benzotriazol	25	0	130	480	250
Bisoprolol	17	3	<BG	60	5
Candesartan	21	1	<BG	42	24
Carbamazepin	71	1	<BG	124	32
DIOH-CBZ	48	0	16	100	50
Cetirizin	21	6	<BG	17	4
Citalopram	8	1	<BG	6	2
Clarithromycin	69	21	<BG	50	5
OH-CLA	16	4	<BG	50	3
Clindamycin	70	22	<BG	13	4
Diclofenac	36	0	8	500	36
OH-DIC	27	10	<BG	74	2
Eprosartan	16	7	<BG	11	2
Erythromycin	43	19	<BG	30	2
Gabapentin	9	0	62	200	140
Hydrochlorothiazid	22	0	8	240	59
Irbesartan	20	5	<BG	140	12
Lamotrigin	18	1	<BG	50	26
Levetiracetam	17	2	<BG	30	14
Losartan	21	3	<BG	12	4
AAP	72	0	45	280	130
FAP	72	0	24	140	60
Metformin	13	0	80	3800	350
Metoprolol	72	1	<BG	100	28
OH-Met	31	14	<BG	8	2
Olmesartan	20	1	<BG	160	55
Primidon	51	1	<BG	23	8
PEMA	51	1	<BG	16	6
DL-threo-Ritalinsäure	38	5	<BG	15	3
Roxithromycin	65	36	<BG	90	<BG
Sotalol	69	3	<BG	30	8
Sulfamethoxazol	71	3	<BG	160	18
AC-SMX	47	6	<BG	24	6
Sulpirid	6	1	<BG	11	8
Telmisartan	21	1	<BG	35	16
Tolytriazol	25	0	55	360	140
Tramadol	6	0	10	50	14
Triamteren	70	13	<BG	80	4
Valsartan	20	1	<BG	240	61
Venlafaxin	15	1	<BG	15	11
DES-VEN	6	0	15	28	24

Tab. 17: Ebrach bei Ebersberg (ng/l)

	Anzahl	< BG	Min	Max	Median
Acesulfam	25	0	1000	21000	4400
Amidotrizoesäure	27	0	300	11000	3600
Amisulprid	7	0	170	510	370
Atenolol	40	11	<BG	50	7
Benzotriazol	27	0	560	7500	2300
Bisoprolol	17	1	<BG	170	59
Candesartan	20	0	65	1100	210
Carbamazepin	45	0	30	540	110
DIOH-CBZ	37	0	75	1100	210
Cetirizin	20	0	11	250	39
Citalopram	11	0	19	110	50
Clarithromycin	39	1	<BG	250	66
OH-CLA	15	0	36	350	55
Clindamycin	40	4	<BG	110	32
Diclofenac	32	0	38	3200	335
OH-DIC	27	0	14	1000	100
Eprosartan	19	3	<BG	280	50
Erythromycin	20	0	5	150	30
Gabapentin	11	0	570	4600	1400
Hydrochlorothiazid	23	0	200	4000	750
Irbesartan	21	0	50	800	220
Lamotrigin	16	0	5	1000	155
Levetiracetam	16	0	8	500	125
Losartan	20	0	20	220	62
AAP	45	0	130	2200	1000
FAP	45	0	42	1400	550
Metformin	14	0	100	14000	2400
Metoprolol	45	0	36	730	240
OH-METO	25	3	<BG	50	25
Olmesartan	20	0	90	2200	315
Primidon	35	2	<BG	60	10
PEMA	35	3	<BG	90	7
DL-threo-Ritalinsäure	30	4	<BG	60	14
Roxithromycin	38	3	<BG	250	49
Sotalol	39	4	<BG	170	20
Sulfamethoxazol	45	1	<BG	500	85
AC-SMX	34	2	<BG	190	51
Sulpirid	7	0	30	76	60
Telmisartan	20	0	30	1100	225
Tolytriazol	27	0	200	3300	800
Tramadol	9	0	60	300	160
Triamteren	41	4	<BG	65	15
Valsartan	20	0	40	4000	650
Venlafaxin	17	0	55	310	120
DES-VEN	6	0	42	320	170

Tab. 18: Fränkische Rezat bei Spiegelmühle (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	26	0	300	7800	2450
Amidotrizoesäure	22	0	80	3200	900
Amisulprid	6	0	35	180	77
Atenolol	25	3	<BG	23	7
Benzotriazol	26	0	290	1700	615
Bisoprolol	16	2	<BG	80	13
Candesartan	22	0	44	200	84
Carbamazepin	29	0	50	300	110
DIOH-CBZ	29	0	55	550	200
Cetirizin	24	2	<BG	50	17
Citalopram	8	0	6	40	17
Clarithromycin	29	1	<BG	130	14
OH-CLA	15	1	<BG	80	16
Clindamycin	26	1	<BG	70	15
Diclofenac	29	0	17	1000	100
OH-DIC	24	5	<BG	270	6
Eprosartan	20	4	<BG	40	3
Erythromycin	11	1	<BG	120	16
Gabapentin	8	0	400	1900	990
Hydrochlorothiazid	21	1	<BG	350	180
Irbesartan	23	0	3	300	70
Lamotrigin	16	0	10	250	105
Levetiracetam	15	1	<BG	620	23
Losartan	23	2	<BG	140	20
AAP	29	0	110	800	410
FAP	29	0	130	840	350
Metformin	13	0	45	4500	600
Metoprolol	29	0	50	350	120
OH-METO	27	3	<BG	50	8
Olmesartan	22	0	13	240	88
Primidon	28	1	<BG	270	31
PEMA	28	1	<BG	60	22
DL-threo-Ritalinsäure	29	2	<BG	37	12
Roxithromycin	23	4	<BG	55	10
Sotalol	25	1	<BG	80	30
Sulfamethoxazol	28	1	<BG	200	42
AC-SMX	26	3	<BG	60	12
Sulpirid	6	0	21	75	48
Telmisartan	23	1	<BG	180	70
Tolytriazol	26	0	190	2000	595
Tramadol	6	0	35	280	71
Triamteren	28	2	<BG	30	8
Valsartan	22	1	<BG	350	110
Venlafaxin	17	0	11	160	54
DES-VEN	5	0	26	220	80

Tab. 19: Isar bei Plattling (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	26	0	100	2200	720
Amidotrizoesäure	25	1	<BG	420	140
Amisulprid	6	0	10	20	17
Atenolol	70	34	<BG	12	2
Benzotriazol	26	0	160	1500	420
Bisoprolol	16	1	<BG	25	12
Candesartan	21	0	10	150	38
Carbamazepin	74	0	15	200	35
DIOH-CBZ	50	0	22	410	54
Cetirizin	21	2	<BG	50	5
Citalopram	9	1	<BG	28	4
Clarithromycin	70	26	<BG	75	4
OH-CLA	16	2	<BG	50	6
Clindamycin	70	23	<BG	56	5
Diclofenac	39	0	6	200	34
OH-DIC	30	10	<BG	50	2
Eprosartan	17	7	<BG	40	2
Erythromycin	44	23	<BG	30	<BG
Gabapentin	9	0	130	1900	200
Hydrochlorothiazid	24	2	<BG	190	60
Irbesartan	22	0	10	350	25
Lamotrigin	17	0	13	230	33
Levetiracetam	16	1	<BG	55	10
Losartan	21	1	<BG	20	5
AAP	74	0	26	530	100
FAP	74	0	12	800	48
Metformin	14	1	<BG	1200	195
Metoprolol	74	1	<BG	180	28
OH-METO	34	18	<BG	7	<BG
Olmesartan	21	0	15	120	30
Primidon	53	1	<BG	83	8
PEMA	53	2	<BG	60	6
DL-threo-Ritalinsäure	41	4	<BG	55	4
Roxithromycin	67	33	<BG	30	1
Sotalol	70	6	<BG	36	7
Sulfamethoxazol	74	0	5	105	22
AC-SMX	47	7	<BG	70	5
Sulpirid	6	0	6	10	9
Telmisartan	23	0	5	100	19
Tolyltriazol	26	0	70	460	180
Tramadol	6	0	16	50	18
Triamteren	72	10	<BG	17	5
Valsartan	20	0	4	210	60
Venlafaxin	16	1	<BG	74	16
DES-VEN	6	0	20	55	31

Tab. 20: Loisch bei Burgau (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	14	0	50	550	150
Amidotrizoesäure	12	4	<BG	470	75
Amisulprid	6	0	3	11	9
Atenolol	14	6	<BG	6	2
Benzotriazol	14	0	50	240	105
Bisoprolol	14	4	<BG	30	10
Candesartan	14	2	<BG	24	11
Carbamazepin	14	2	<BG	50	14
DIOH-CBZ	14	2	<BG	60	29
Cetirizin	13	3	<BG	25	2
Citalopram	8	2	<BG	8	4
Clarithromycin	11	3	<BG	90	3
OH-CLA	10	3	<BG	55	3
Clindamycin	9	1	<BG	9	6
Diclofenac	14	1	<BG	300	45
OH-DIC	12	4	<BG	280	8
Eprosartan	13	2	<BG	70	9
Erythromycin	3	2	<BG	40	<BG
Gabapentin	8	0	35	160	95
Hydrochlorothiazid	14	1	<BG	150	70
Irbesartan	14	4	<BG	140	7
Lamotrigin	13	2	<BG	80	10
Levetiracetam	14	2	<BG	75	22
Losartan	14	2	<BG	10	7
AAP	14	0	60	200	110
FAP	14	0	26	160	68
Metformin	3	0	400	4000	800
Metoprolol	14	2	<BG	80	19
OH-METO	13	4	<BG	6	3
Olmesartan	13	2	<BG	44	10
Primidon	14	7	<BG	7	<BG
PEMA	14	4	<BG	5	3
DL-threo-Ritalinsäure	13	5	<BG	4	1
Roxithromycin	10	4	<BG	38	3
Sotalol	14	3	<BG	17	3
Sulfamethoxazol	14	3	<BG	23	7
AC-SMX	11	3	<BG	20	4
Sulpirid	6	1	<BG	15	8
Telmisartan	13	1	<BG	77	14
Tolytriazol	14	0	20	210	50
Tramadol	6	0	5	23	11
Triamteren	13	5	<BG	30	3
Valsartan	14	0	2	200	91
Venlafaxin	14	2	<BG	26	11
DES-VEN	6	1	<BG	30	20

Tab. 21: Main bei Marktheidenfeld (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	21	0	330	3400	1100
Amidotrizoesäure	20	0	80	800	215
Amisulprid	7	0	12	38	26
Atenolol	86	20	<BG	25	6
Benzotriazol	23	0	130	1100	700
Bisoprolol	23	8	<BG	20	9
Candesartan	19	0	35	140	70
Carbamazepin	88	0	15	500	90
DIOH-CBZ	40	0	40	370	135
Cetirizin	20	0	3	24	12
Citalopram	8	0	4	20	8
Clarithromycin	79	11	<BG	70	12
OH-CLA	13	1	<BG	60	13
Clindamycin	74	9	<BG	60	8
Diclofenac	39	1	<BG	1400	52
OH-DIC	22	4	<BG	90	5
Eprosartan	14	6	<BG	32	4
Erythromycin	56	14	<BG	300	9
Gabapentin	9	0	350	900	400
Hydrochlorothiazid	21	0	11	340	80
Irbesartan	19	1	<BG	200	28
Lamotrigin	16	0	31	140	72
Levetiracetam	15	1	<BG	36	16
Losartan	19	1	<BG	25	12
AAP	82	0	65	1300	240
FAP	82	0	27	400	150
Metformin	11	0	270	4400	540
Metoprolol	87	0	13	230	80
OH-METO	26	3	<BG	30	6
Olmesartan	19	0	25	180	55
Primidon	44	0	6	40	20
PEMA	45	0	4	30	14
DL-threo-Ritalinsäure	33	2	<BG	40	10
Roxithromycin	77	26	<BG	85	7
Sotalol	85	2	<BG	200	30
Sulfamethoxazol	87	3	<BG	240	45
AC-SMX	41	2	<BG	34	11
Sulpirid	7	0	11	45	21
Telmisartan	20	0	12	100	40
Tolytriazol	23	0	90	670	420
Tramadol	7	0	50	100	70
Triamteren	74	9	<BG	55	8
Valsartan	18	0	6	320	83
Venlafaxin	16	0	19	55	36
DES-VEN	6	0	15	140	67

Tab. 22: Würm bei Dachau (ng/l)

	Anzahl	<BG	Min	Max	Median
Acesulfam	23	0	330	3000	1100
Amidotrizoesäure	22	0	60	1800	330
Amisulprid	6	0	24	65	43
Atenolol	67	17	<BG	50	5
Benzotriazol	25	0	300	820	445
Bisoprolol	16	0	15	46	26
Candesartan	20	0	24	110	56
Carbamazepin	70	2	<BG	210	68
DIOH-CBZ	40	0	40	400	150
Cetirizin	21	1	<BG	44	8
Citalopram	10	0	9	22	13
Clarithromycin	67	7	<BG	67	15
OH-CLA	16	2	<BG	38	8
Clindamycin	69	3	<BG	54	11
Diclofenac	34	0	25	920	120
OH-DIC	27	3	<BG	230	35
Eprosartan	21	1	<BG	130	26
Erythromycin	45	5	<BG	80	9
Gabapentin	10	0	250	530	360
Hydrochlorothiazid	20	0	50	530	230
Irbesartan	21	1	<BG	120	50
Lamotrigin	16	0	27	260	58
Levetiracetam	16	2	<BG	170	5
Losartan	19	1	<BG	25	11
AAP	70	0	70	630	200
FAP	70	0	32	500	100
Metformin	11	0	70	4000	265
Metoprolol	70	0	42	260	100
OH-METO	28	4	<BG	30	5
Olmesartan	20	0	40	150	65
Primidon	47	1	<BG	60	24
PEMA	47	3	<BG	57	15
DL-threo-Ritalinsäure	36	6	<BG	20	6
Roxithromycin	65	21	<BG	68	5
Sotalol	67	5	<BG	70	18
Sulfamethoxazol	70	3	<BG	160	35
AC-SMX	43	11	<BG	32	5
Sulpirid	6	0	10	20	13
Telmisartan	21	1	<BG	73	35
Tolytriazol	25	1	<BG	660	215
Tramadol	8	2	<BG	60	30
Triamteren	70	7	<BG	110	7
Valsartan	20	0	45	400	170
Venlafaxin	14	2	<BG	48	25
DES-VEN	5	0	56	90	85

8.3 LC-MS/MS-Methode

Alle Proben werden nach der Zugabe des internen Standards mit 30.000 g zentrifugiert und in Vials überführt. Fließgewässer werden mit 50 und 100 µl, Kläranlagenablaufproben nach dem Zentrifugieren mit 30.000 g mit 10 und 50 µl und nach einer 1:10 Verdünnung mit 10 µl injiziert.

Der native und interne Standard wird vor jeder Sequenz neu angesetzt und zwischen 5 – 100 ng/l mit 6 Punkten kalibriert.

Aktuelle Methode mit LC-MS TSQ-Quantiva (Fa. Thermo Fisher Scientific GmbH)

Dionex LC-Ultimate 3000

Das LC-MS-System wurde mit folgenden Grundeinstellungen betrieben.

- Automatischer Probengeber: Injektionsvolumen = 5 – 100 µl
- Säulenofen: Ofentemperatur = 30 C°
- Pumpe: Flussrate = 0,3 ml/min

Lösungsmittel A: Methanol + 0,1 % Ameisensäure, Lösungsmittel B: Wasser + 0,1 % Ameisensäure

Druckeinstellungen: min (bar) = 20, max (bar): 300

Tab. 23: Gradientenprogramm mit analytischer Säule Phenomenex Synergi Polar Plus 150 x 4 mm, Partikelgröße 4 µm und Vorsäule 4 x 2 mm mit gleicher Füllung

Zeit (min)	Flussrate (ml/min)	Lösungsmittel A (%)	Lösungsmittel B (%)
0,0	0,30	10	90
18,0	0,30	90	10
23,0	0,30	90	10
24,0	0,30	10	90
30,0	0,30	10	90

MS-Einstellungen:

Ion Source

Ion Source Type:	H-ESI
Spray Voltage:	Static
Positive Ion (V):	4500
Negative Ion (V):	2500
Current LC Flow (µL/min):	300
Sheath Gas (Arb):	40
Aux Gas (Arb):	12
Sweep Gas (Arb):	1
Ion Transfer Tube Temp (°C):	350
Vaporizer Temp (°C):	400
Start Time (min):	0
End Time (min):	30

Master Scan:

SRM

Use Cycle Time:	True
Cycle Time (sec):	0,7
Use Calibrated RF Lens:	False
Q1 Resolution (FWHM):	0,7
Q3 Resolution (FWHM):	0,7
CID Gas (mTorr):	2
Source Fragmentation (V):	0
Chrom Filter (sec):	2
Display Retention Time:	True

Tab. 24: Geräteparameter für SRM (single reaction monitoring) mit Thermo Quantiva

Compound	Start Time (min)	End Time (min)	Polarity	Precursor (m/z)	Product (m/z)	Collision Energy (V)	RF Lens (V)	Retentionszeit (min)
Acesulfam 1	1	6	Negative	162,2	78,2	36,0	62,0	2,9
Acesulfam 2	1	6	Negative	162,2	82,2	19,0	62,0	2,8
Amidotrizoesäure 1	3	7	Positive	615,0	233,0	45,0	164,0	3,7
Amidotrizoesäure 2	3	7	Positive	615,0	361,0	22,0	164,0	3,7
Amidotrizoesäure_d6_1	3	7	Positive	620,9	239,2	41,0	169,0	3,6
Amidotrizoesäure_d6_2	3	7	Positive	620,9	367,1	25,0	169,0	3,6
Amisulpid1	8,5	13,5	Positive	370,0	196,0	45,0	73,0	11,2
Amisulpid2	8,5	13,5	Positive	370,0	242,0	28,0	73,0	11,2
Atenolol1	3	6,5	Positive	267,3	145,0	36,0	78,0	5,2
Atenolol2	3	6,5	Positive	267,3	190,0	24,0	78,0	5,2
Atenolol-d7_1	3	7,5	Positive	274,3	145,2	24,0	83,0	5,1
Atenolol-d7_2	3	7,5	Positive	274,3	190,2	24,0	83,0	5,1
Azithromycin 1	11	15	Positive	749,5	591,5	33,0	156,0	12,5
Azithromycin 2	11	15	Positive	749,5	158,2	44,0	156,0	12,5
Azithromycin 3	11	15	Positive	749,5	83,1	49,0	156,0	12,5
Azithromycin-C13-d3_1	11	15	Positive	753,5	595,7	33,0	130,0	12,5
Azithromycin-C13-d3_2	11	15	Positive	753,5	158,2	42,0	130,0	12,5
Benzotriazol 1	7	12	Positive	120,0	65,0	22,0	75,0	9,2
Benzotriazol 2	7	12	Positive	120,0	92,0	18,0	75,0	9,2
Benzotriazol_d4_1	7	12	Positive	124,1	69,2	24,0	63,0	9,3
Benzotriazol_d4_2	7	12	Positive	124,1	96,0	19,0	63,0	9,3
Bisoprolol_d5_1	10,5	15,5	Positive	331,4	121,2	26,0	95,0	13,3
Bisoprolol_d5_2	10,5	15,5	Positive	331,4	79,3	34,0	95,0	13,3
Bisoprolol1	10,5	15,5	Positive	326,3	74,0	35,0	92,0	13,4
Bisoprolol2	10,5	15,5	Positive	326,3	116,0	26,0	92,0	13,4
Candesartan1	16,2	23,2	Positive	441,2	192,1	39,0	85,0	19,0
Candesartan2	16,2	23,2	Positive	441,2	423,2	16,0	85,0	19,0
Carbamazepin_d10_1	14,2	19,2	Positive	247,2	201,2	38,0	88,0	15,9
Carbamazepin_d10_2	14,2	19,2	Positive	247,2	204,1	33,0	88,0	15,8
Carbamazepin1	13,2	20,2	Positive	237,1	192,1	32,0	80,0	16,0
Carbamazepin2	13,2	20,2	Positive	237,1	194,1	31,0	80,0	16,0
Carbamazepin-Hydroxy1	8,6	16,6	Positive	271,0	180,0	43,0	50,0	12,0
Carbamazepin-Hydroxy2	8,6	16,6	Positive	271,0	236,0	18,0	50,0	12,0
Cetirizin1	13,6	20,6	Positive	389,3	166,2	60,0	77,0	17,7
Cetirizin2	13,6	20,6	Positive	389,3	201,1	28,0	77,0	17,7
Citalopram_d6_1	12	18	Positive	331,3	109,0	29,0	88,0	15,2
Citalopram_d6_2	12	18	Positive	331,3	262,0	21,0	88,0	15,2
Citalopram1	11,8	21,8	Positive	325,3	109,1	40,0	94,0	15,2
Citalopram2	11,8	21,8	Positive	325,3	262,1	29,0	94,0	15,3
Citalopram-Desmethyl1	12,5	17,5	Positive	311,3	109,0	21,0	93,0	15,1
Citalopram-Desmethyl2	12,5	17,5	Positive	311,3	234,0	24,0	93,0	15,1
Citalopram-Didesmethyl1	12,5	17,5	Positive	297,0	109,0	22,0	77,0	14,9
Citalopram-Didesmethyl2	12,5	17,5	Positive	297,0	234,0	24,0	77,0	14,9
Clarithromycin_d3_1	13,6	20,6	Positive	751,6	161,0	42,0	110,0	18,1
Clarithromycin_d3_2	13,6	20,6	Positive	751,6	593,3	28,0	110,0	18,1
Clarithromycin1	13,6	20,6	Positive	748,5	158,0	34,0	103,0	18,1
Clarithromycin2	13,6	20,6	Positive	748,5	590,4	21,0	103,0	18,1
Clarithromycin-Hydroxy1	12	19	Positive	764,7	158,1	44,0	116,0	16,4
Clarithromycin-Hydroxy2	12	19	Positive	764,7	606,5	27,0	116,0	16,4
Clindamycin_d3_1	10,2	15,2	Positive	428,5	380,0	25,0	94,0	13,1
Clindamycin1	10,2	15,2	Positive	425,3	377,0	27,0	99,0	13,1
Clindamycin2	10,2	15,2	Positive	425,3	335,3	29,0	99,0	13,1
Diclofenac_d4_1	16,8	23,8	Positive	300,0	219,2	23,0	68,0	19,3
Diclofenac_d4_2	16,8	23,8	Positive	300,0	254,1	16,0	68,0	19,3
Diclofenac1	16,8	23,8	Positive	296,0	215,1	29,0	67,0	19,4
Diclofenac2	16,8	23,8	Positive	296,0	250,1	19,0	67,0	19,4
Diclofenac-4-Hydroxy-6C13 1	10	30	Positive	318,1	236,0	39,0	67,0	17,5
Diclofenac-4-Hydroxy-6C13 2	10	30	Positive	318,1	272,1	17,0	67,0	17,5
Diclofenac-Hydroxy1	14	22	Positive	312,0	230,0	38,0	79,0	17,5
Diclofenac-Hydroxy2	14	22	Positive	314,0	232,0	38,0	79,0	17,5

Compound	Start Time (min)	End Time (min)	Polarity	Precursor (m/z)	Product (m/z)	Collision Energy (V)	RF Lens (V)	Retentionszeit (min)
Eprosartan_d3_1	13	19	Positive	428,1	135,2	36,0	116,0	15,5
Eprosartan_d3_2	13	19	Positive	428,1	210,2	28,0	116,0	15,5
Eprosartan1	13	19	Positive	425,0	135,0	48,0	114,0	15,6
Eprosartan2	13	19	Positive	425,0	207,0	35,0	114,0	15,6
Erythromcin_d3_1	14	19	Positive	737,5	161,2	31,0	102,0	16,5
Erythromcin_d3_2	14	19	Positive	737,5	579,3	23,0	102,0	16,5
Erythromycin 1	14	19	Positive	734,4	158,1	36,0	98,0	16,5
Erythromycin 2	14	19	Positive	734,4	576,4	45,0	98,0	16,5
Gabapentin_d4_1	3	8	Positive	176,3	97,0	24,0	51,0	5,0
Gabapentin_d4_2	3	8	Positive	176,3	139,0	17,0	51,0	5,0
Gabapentin1	3	8	Positive	172,1	95,0	33,0	54,0	5,0
Gabapentin2	3	8	Positive	172,1	137,0	24,0	54,0	5,1
HCT 1	5	11	Negative	296,0	205,0	31,0	115,0	7,7
HCT 2	5	11	Negative	296,0	268,9	26,0	115,0	7,8
HCT-C13-d2_1	5	11	Negative	298,6	206,0	25,0	99,0	7,8
HCT-C13-d2_2	5	11	Negative	298,6	270,0	21,0	99,0	7,8
Iohexol 1	3	8	Positive	822,0	603,0	32,0	146,0	4,6
Iohexol 2	3	8	Positive	822,0	653,0	29,0	146,0	4,7
Iohexol 3	3	8	Positive	822,0	804,0	26,0	146,0	4,6
Iomeprol 1	3	8	Positive	778,0	559,0	31,0	120,0	5,0
Iomeprol 2	3	8	Positive	778,0	686,6	26,0	120,0	5,1
Iomeprol-d3 1	3	8	Positive	780,8	562,0	33,0	151,0	5,4
Iomeprol-d3 2	3	8	Positive	780,8	689,8	29,0	151,0	5,1
Iopamidol 1	2	8	Positive	778,1	559,0	31,0	120,0	3,3
Iopamidol 2	2	8	Positive	778,1	686,6	26,0	120,0	3,2
Iopamidol-d8 1	2	8	Positive	785,9	562,9	31,0	139,0	3,3
Iopamidol-d8 2	2	8	Positive	785,9	690,8	26,0	139,0	3,3
Iopromid 1	4	11	Positive	792,0	559,0	41,0	199,0	7,4
Iopromid 2	4	11	Positive	792,0	573,0	31,0	199,0	7,5
Irbesartan_d4_1	15,8	22,8	Positive	433,0	195,0	33,0	93,0	18,5
Irbesartan_d4_2	15,8	22,8	Positive	433,0	211,0	37,0	93,0	18,5
Irbesartan1	15,5	22,5	Positive	429,2	195,0	31,0	108,0	18,6
Irbesartan2	15,5	22,5	Positive	429,2	235,1	27,0	108,0	18,6
Lamotrigin1	8,5	14	Positive	256,0	159,0	50,0	117,0	10,8
Lamotrigin2	8,5	14	Positive	256,0	166,0	41,0	117,0	10,8
Levetiracetam1	4	8,9	Positive	171,1	126,2	20,0	44,0	5,7
Levetiracetam2	4	8,9	Positive	171,1	154,2	11,0	44,0	5,7
Levetiracetam_d3_1	5	8,9	Positive	174,1	129,0	14,0	42,0	5,8
Levetiracetam_d3_2	5	8,9	Positive	174,1	157,0	8,0	42,0	5,8
Losartan1	14,5	21,5	Positive	423,1	207,0	33,0	92,0	18,0
Losartan2	14,5	21,5	Positive	423,1	405,0	14,0	92,0	18,0
Metamizol AAP1	7,5	12,5	Positive	246,2	204,0	20,0	71,0	9,7
Metamizol AAP2	7,5	12,5	Positive	246,2	228,0	36,0	71,0	9,7
Metamizol FAP1	7,6	12,6	Positive	232,0	104,1	29,0	68,0	9,6
Metamizol FAP2	7,6	12,6	Positive	232,0	204,1	19,0	68,0	9,6
Metformin 1	1	4	Positive	130,2	71,1	23,0	59,0	1,8
Metformin 2	1	4	Positive	130,2	60,2	14,0	59,0	1,8
Metformin-d6_1	1	4	Positive	136,1	60,2	17,0	51,0	1,8
Metformin-d6_2	1	4	Positive	136,1	77,2	26,0	51,0	1,8
Metoprolol_d7_1	8	14	Positive	275,2	123,2	26,0	84,0	11,4
Metoprolol_d7_2	8	14	Positive	275,2	128,2	34,0	84,0	11,4
Metoprolol1	8,6	14	Positive	268,3	116,2	26,0	83,0	11,4
Metoprolol2	8,6	14	Positive	268,3	121,2	34,0	83,0	11,4
Metoprolol-Hydroxy1	4	10	Positive	284,2	116,2	27,0	84,0	6,9
Metoprolol-Hydroxy2	4	10	Positive	284,2	133,2	32,0	84,0	6,9
Olmesartan_d4_1	12	18	Positive	451,3	211,0	36,0	86,0	14,7
Olmesartan_d4_2	12	18	Positive	451,3	239,1	31,0	86,0	14,8
Olmesartan1	11,8	18,8	Positive	447,3	207,0	34,0	93,0	14,8
Olmesartan2	11,8	18,8	Positive	447,3	235,1	30,0	93,0	14,8
Oxcarbazepin1	11	17	Positive	253,1	180,0	33,0	78,0	14,8
Oxcarbazepin2	11	17	Positive	253,1	182,0	27,0	78,0	14,8
Pregabalin 1	2	8	Positive	160,2	55,0	24,0	45,0	4,3
Pregabalin 2	2	8	Positive	160,2	124,3	20,0	45,0	4,3

Compound	Start Time (min)	End Time (min)	Polarity	Precursor (m/z)	Product (m/z)	Collision Energy (V)	RF Lens (V)	Retentionszeit (min)
Primidon_d5_1	8,9	13,9	Positive	224,1	124,2	24,0	56,0	10,7
Primidon_d5_2	8,9	13,9	Positive	224,1	167,3	19,0	56,0	10,7
Primidon1	8,9	13,9	Positive	219,0	91,1	41,0	57,0	10,7
Primidon2	8,9	13,9	Positive	219,0	162,2	18,0	57,0	10,7
Primidon-PEMA1	6	12	Positive	207,0	91,0	39,0	51,0	8,0
Primidon-PEMA2	6	12	Positive	207,0	162,0	18,0	51,0	8,0
Ramiprilat 1	10	20	Positive	389,4	156,2	24,0	76,0	14,4
Ramiprilat 2	10	20	Positive	389,4	206,2	24,0	76,0	14,7
DL-threo-Ritalinsäure1	6	14	Positive	220,2	84,2	22,0	70,0	9,3
DL-threo-Ritalinsäure2	6	14	Positive	220,2	56,2	44,0	70,0	9,3
Roxithromycin1	15	24	Positive	837,5	158,0	40,0	124,0	18,6
Roxithromycin2	15	24	Positive	837,5	679,3	25,0	124,0	18,6
Sitagliptin 1	9	15	Positive	408,2	174,2	29,0	95,0	11,7
Sitagliptin 2	9	15	Positive	408,2	235,2	22,0	95,0	11,7
Sotalol1	3	7,5	Positive	273,2	133,2	39,0	66,0	4,6
Sotalol2	3	7,5	Positive	273,2	255,1	16,0	66,0	4,6
Sotalol-d7_1	3	7,5	Positive	280,2	134,2	32,0	60,0	4,7
Sotalol-d7_2	3	7,5	Positive	280,2	214,2	22,0	60,0	4,7
Sulfamethoxazol_6C13_1	9,5	14,5	Positive	260,1	114,2	28,0	69,0	12,1
Sulfamethoxazol_6C13_2	9,5	14,5	Positive	260,1	162,1	19,0	69,0	12,1
Sulfamethoxazol1	8,5	15,5	Positive	254,3	108,0	27,0	71,0	12,1
Sulfamethoxazol2	8,5	15,5	Positive	254,3	156,0	19,0	71,0	12,1
Sulfamethoxazol-Acetyl1	11,5	16,5	Positive	296,2	108,2	27,0	81,0	13,7
Sulfamethoxazol-Acetyl2	11,5	16,5	Positive	296,2	198,0	17,0	81,0	13,7
Sulpirid1	4,5	9,5	Positive	342,4	112,0	29,0	74,0	7,1
Sulpirid2	4,5	9,5	Positive	342,4	214,0	36,0	74,0	7,1
Telmisartan d3_1	16,5	23,5	Positive	518,3	211,1	60,0	179,0	20,1
Telmisartan d3_2	16,5	23,5	Positive	518,3	279,2	60,0	179,0	20,1
Telmisartan1	16,5	23,5	Positive	515,2	211,1	60,0	203,0	20,2
Telmisartan2	16,5	23,5	Positive	515,2	305,2	60,0	203,0	20,2
Tolyltriazol 1	9	15	Positive	134,0	77,0	28,0	72,0	12,1
Tolyltriazol 2	9	15	Positive	134,0	79,0	23,0	72,0	12,1
Torasemid1	13	18	Positive	349,2	183,1	38,0	82,0	15,2
Torasemid2	13	18	Positive	349,2	264,1	18,0	82,0	15,1
Tramadol1	7	14	Positive	264,2	58,3	20,0	56,0	11,1
Tramadol2	7	14	Positive	264,2	42,3	59,0	56,0	11,1
Tramadol-d6_1	7	14	Positive	270,2	64,0	20,0	58,0	11,2
Tramadol-d6_2	7	14	Positive	270,2	46,3	59,0	58,0	11,2
Triamteren1	9,5	14,5	Positive	254,1	104,0	57,0	109,0	12,0
Triamteren2	9,5	14,5	Positive	254,1	237,0	41,0	109,0	12,0
Valsartan1	15	21	Positive	436,2	235,0	24,0	78,0	18,8
Valsartan2	9	27	Positive	436,2	291,1	24,0	78,0	18,8
Venlafaxin_d11_1	9,1	15,1	Positive	289,3	58,2	22,0	61,0	12,8
Venlafaxin_d11_2	9,1	15,1	Positive	289,3	121,3	20,0	61,0	12,8
Venlafaxin1	9,7	14,7	Positive	278,4	121,0	39,0	66,0	12,9
Venlafaxin2	9,7	14,7	Positive	278,4	260,0	16,0	66,0	12,9
Venlafaxin-O-desmethyl1	6	12	Positive	264,3	58,3	20,0	56,0	9,5
Venlafaxin-O-desmethyl2	6	12	Positive	264,3	121,1	29,0	62,0	9,5

