

Systemische Risiken in Versorgungssystemen
**Strategien zum Umgang mit
Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser**

Dr. Florian Keil

Institut für sozial-ökologische Forschung, Frankfurt am Main

Statusseminar „Systemische Risiken 2008“, 21.-22. Januar 2008,
Hotel Monopol, Frankfurt am Main

Forschungsverbund und Projektteam



<p>Strategieentwicklung und Systemische Analyse</p>	<p>Dr. Florian Keil Alexandra Lux Dr. Engelbert Schramm</p>	
<p>Sozial-Empirie</p>	<p>Dr. Konrad Götz Jutta Deffner Dr. Irmgard Schultz</p>	
<p>Umweltverträgliches Wirkstoffdesign</p>	<p>Prof. Dr. Klaus Kümmerer</p>	
<p>Risikokommunikation</p>	<p>Gotthard Bechmann Christian Büscher</p>	
<p>Akteursanalyse und Szenarien</p>	<p>Prof. Dr. Petra Döll Dr. Alexandra Titz</p>	
<p>Umweltverhalten von Arzneimittelwirkstoffen</p>	<p>Prof. Dr. Wilhelm Püttmann</p>	
<p>Umweltrisikobewertung von Arzneimittelwirkstoffen</p>	<p>Prof. Dr. Jörg Oehlmann Dr. Ulrike Schulte-Oehlmann</p>	

Arzneimittelwirkstoffe: Umweltrisiken?

Verbreitetes Vorkommen im ng/L- bis µg/L-Bereich:

Kommunale Abwässer, Krankenhausabwässer, Oberflächen- und Grundwasser:

■ Beispiel Ethinylestradiol (EE2):

Maximale Konzentrationen in Oberflächengewässern bei 3-4 ng/L

- Verweiblichung von männlichen Fischen bei 1 ng/L (LOEC)^a
- Reduzierte Fruchtbarkeit von Schnecken bei 1 ng/L (LOEC)^b

■ Beispiel Diclofenac:

Grund für Aussterben von Geiern in Indien durch Aasen von behandeltem Rind

Extrembeispiele, aber kaum ökotoxikologisches Wissen vorhanden^c

Arzneimittelwirkstoffe im Trinkwasser: Gesundheitsrisiken?

■ Vorkommen im Trinkwasser im unteren ng/L-Bereich

Antibiotika, Röntgenkontrastmittel, Antidepressiva...

■ Beispiel Carbamazepin:

- Verbreitetes Vorkommen in Oberflächengewässern (max. 1,8 µg/L)^a
- Wird in herkömmlichen Kläranlagen kaum eliminiert
- Nachweis in Trinkwasserproben in Konzentrationen bis zu 30 ng/L^b

Konsum von 10 Mio. Liter Wasser um eine Tagesdosis aufzunehmen (500 mg)...

➔ **Akute Gefährdungen können ausgeschlossen werden!**

^a Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit 2003, ^bTernes T 2000

Wissensgrenzen

- **...tatsächliches Gefährdungspotenzial schwer bestimmbar:**
 - Effekte durch lebenslange Aufnahme im Ultraspurenbereich: **unerforscht**
 - Effekte von Metaboliten und von Wirkstoffen in Gemischen: **unerforscht**
 - Wirkstoffe mit besonderen Eigenschaften: **Antibiotika, Zytostatika,...**
- **Grundsätzliche und praktische Wissensgrenzen**
durch systemische Komplexität und Vielzahl der gehandelten Substanzen
- **Eintrittswahrscheinlichkeiten und Schadensausmaße unbekannt**
Risikokonstruktion abhängig von Interpretation, Bewertung und Verfügbarkeit des problemspezifischen Wissens

Charakterisierung des Risikotyps

■ Gesundheitssystem:

Komplex aus institut. Interaktion zwischen Arzt/Patient und der organisierten Entwicklung, Produktion, Regulierung und Verabreichung von Medikamenten

■ Externalisierung von Gefahren im Gesundheitssystem:

Risiken werden auf unerwünschte therapeutische Nebenwirkungen aber nicht auf mögliche schädigende Effekte nach der Ausscheidung bezogen

■ Funktionserfüllung im Gesundheitssystem:

Systematische Gefahrenproduktion im sozial-ökologischen System der Wasserversorgung

Sozial-ökologische systemische Risiken

■ **Änderung der Blickrichtung:**

Nicht singuläre Ereignisse oder überraschende Eingriffe sondern systematische, kumulative Schadensproduktion durch „Normalbetrieb“

■ **Systemische Risikoanalyse:**

Identifikation von Strukturen und Prozessen, die systematisch Gefahren produzieren; z.B. Überverschreibungen und unsachgemäße Entsorgung

■ **Systemisches Risikomanagement:**

Strategien zur gezielten Reorganisation von (Teil-)Systemen (Resilienz)

Arbeitsdefinition „Systemische Risiken“



Systemische Risiken sind Risiken, die als Nebenfolgen des normalen Funktionierens eines Systems entstehen.

Sie beziehen sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Nebenfolgen zu einer Dynamik aufschaukeln, die entweder zu Bestandsgefährdungen im System selbst oder in systemfremden Zusammenhängen führen.

Risikominderung erfordert im Kontext systemischer Risiken eine Reorganisation der Produktions- und Reproduktionsweise der betroffenen Systeme.

Vorsorgeprinzip (VP)

■ VP Teil des EU-Vertrages seit 1992:

"...Community policy on the environment shall aim at a high level of protection... It shall be based on the precautionary principle."^a

■ VP ermöglicht Entscheidungen unter Unsicherheit:

"Recourse to the precautionary principle presupposes that potentially dangerous effects... have been identified, and that scientific evaluation does not allow the risk to be determined with sufficient certainty."^b

■ Fälle von wissenschaftlicher Unsicherheit im Sinne des VP:

Fehlen von vollständiger Evidenz, anhaltende wissenschaftliche Kontroversen, Unstimmigkeiten über das Fehlen von (wissenschaftlichem) Wissen^c

^a Treaty on European Union, Article 174; ^b European Commission 2001; ^c von Schomberg R 2006

Rolle des Vorsorgeprinzips in *start*

■ Projektannahme:

Wegen Unsicherheit über Art und Ausmaß der Gefährdung kein “klassisches” Risiko → Kriterien für Anwendung des Vorsorgeprinzips erfüllt

■ Projektziel:

Entwicklung einer vorsorgeorientierten, integrativen Handlungsstrategie zur Reduzierung des Vorkommens von Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser

■ Projekthypothesen:

- Vorsorgendes Handeln kann Innovationsprozesse antreiben
- ...Dialog über Problem-/Risikowahrnehmungen unter Stakeholdern fördern
- ...als komplementär zur klassischen Risikobewertung praktiziert werden

Praxisbeteiligung in *start*

■ Projektbegleitendes Expertengremium:

Akteure aus Pharmazeutischer Industrie, Wasserwirtschaft, Ärzte- und Apothekerverbänden, Krankenkassen, Verbraucherverbänden und Behörden

■ Funktion des Expertengremiums:

Sicherung Praxisrelevanz, Verständigung über Problemwahrnehmungen und Handlungskontexte, Szenarientwicklung, Multiplikatoren

■ Art der Beteiligung:

Insgesamt vier thematische Workshops zu Projektmeilensteinen (bisher drei Veranstaltungen durchgeführt, Abschlussworkshop am 27.02.2008)

- Prof. Dr. Thomas Beck (Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Eschborn)
Dirk Betting (badenova AG & Co. KG, Freiburg),
Dr. Peter Diehl (Rheingütestation Worms)
Dr. Paul Eckert (Stadtwerke Düsseldorf AG)
Dr. Karin Gerhardy (Deutscher Vereinigung des Gas- und Wasserfachs, DVGW, Bonn)
Dr. Klaus Heuck (Bayer HealthCare AG, Wuppertal)
Peter Jagemann (Emschergenossenschaft, Essen)
Ute Kerschensteiner (Barmer Ersatzkasse, Landesgeschäftsstelle Hessen, Frankfurt)
Prof. Dr. Gottfried Kreutz (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Berlin)
Dr. med. Peter Ohnsorge (Deutscher Berufsverband der Umweltmediziner, Würzburg)
Dr. Silke Hickmann (Umweltbundesamt, Dessau)
Dr. Jürg Oliver Straub (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz),
Prof. Dr. Åke Wennmalm (Stockholm County Council, Stockholm, Sweden)

Forschungskonzept



start-Strategieansätze:
Technikansatz

Jörg Oehlmann, Wilhelm Pöttmann, Ulrike Schulte-Oehlmann
J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main



start-Strategieansätze:
Verhaltensansatz

Barbara Birzle-Harder, Jutta Deffner, Konrad Götz,
unter Mitarbeit von Steffi Schubert
Institut für sozial-ökologische Forschung (ISOE), Frankfurt am Main



start-Strategieansätze:
Wirkstoffansatz

Klaus Kümmerer
Universitätsklinikum Freiburg,
Sektion Angewandte Umweltforschung

Vorsorgeorientierte, integrative Handlungsstrategie

Technikansatz: Which Part of the Pipe?



■ Reduktion von Arzneimittelwirkstoffen im Wasserkreislauf:

- "Start of pipe": Reduktion/Vermeidung von Emissionen ins Abwasser
- "Middle of pipe": Abwasserbehandlung in Kläranlagen
- "End of pipe": Trinkwasseraufbereitung in Wasserwerken

■ End-of-pipe: Oberflächenwasser nutzende Wasserwerke

- Bundesweite Installation von Aktivkohlefiltrationseinheiten (AKE)
- Vorteil: vielfach eingesetzt, etablierte Technik, effektive Elimination
- In Deutschland ca. 100 Werke ohne AKE; geschätzte Kosten: 130.000 €/Jahr
- Nachteil: Wirkstofffrachten in der Umwelt werden nicht reduziert

Technikansatz: nachhaltige Strategien

■ Separate Erfassung und Behandlung von Punktquellen

Toilettenabwasser (Schwarzwasser) von medizinischen Einrichtungen wird vor der Einleitung in die kommunalen Abwässer separat erfasst und behandelt

■ Mögliche Behandlungsverfahren: Sedimentation-Ozonierung^a

■ Multikriterielle Bewertung:

- Wirksamkeit*: max. 23% (Krankenhäuser), max. 2% (Pflegeheime)
- Kosten**: 210 Mio. € (Krankenhäuser), 1,04 Mrd. € (Pflegeheime)
- Zeithorizont***: 20 Jahre (gesamt)

* Wirksamkeit = Reduktion der pro Jahr ins Abwasser emittierten Gesamtmenge

** Kosten = Investitionskosten und laufende Kosten über einen Zeitraum von 30 Jahren

*** Zeithorizont = Dauer bis die Maßnahme vollständig umgesetzt ist

^a Kiffmeyer et al. 2004

Technikansatz: nachhaltige Strategien

■ Konzept eines nachhaltigen Lösungsansatzes:

- Grundidee: Konzentrationen im Abwasser so gering wie möglich halten
- Strategie: semi-zentrale Systeme auf Basis von Stoffstromtrennung gekoppelt mit der Rückgewinnung knapper Ressourcen wie Phosphor
- Ausgangspunkte: Neubau-, Gewerbe- und Industriegebiete, Hotelkomplexe, Bürogebäude, Flughäfen, etc.
- Verfahren: Entkopplung vom kommunalen Abwassersystem, optimierte Behandlungsverfahren für Arzneimittelwirkstoffe und andere Xenobiotika

■ Multikriterielle Bewertung:

- Sehr langfristige Strategie, Umfang kaum abschätzbar...

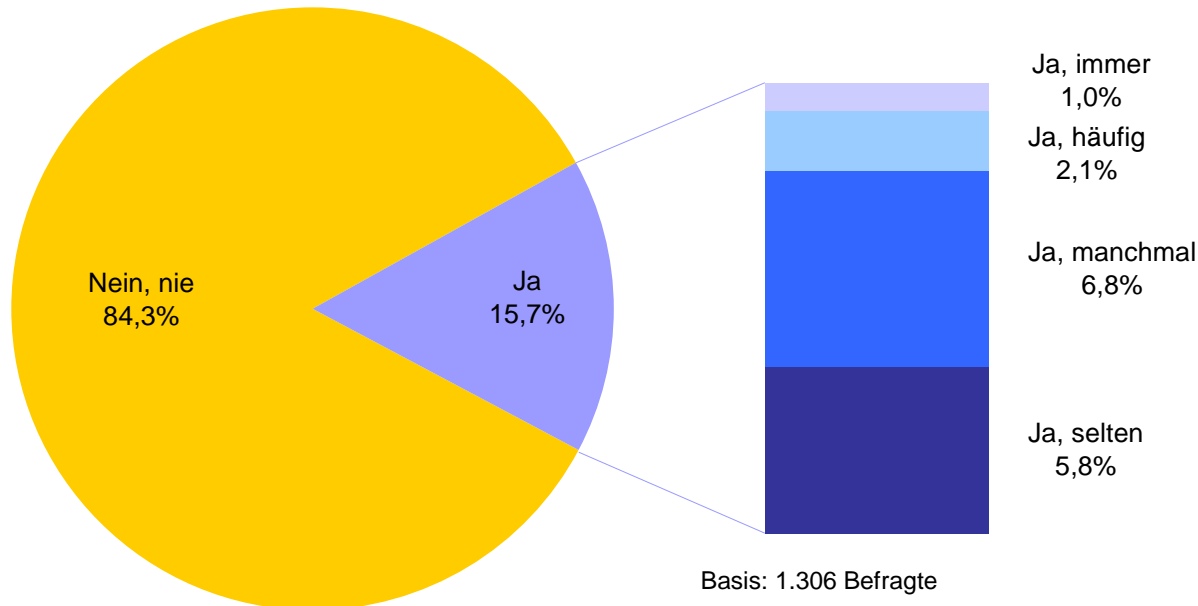
Technikansatz: Schlussfolgerungen

- **Kernprinzip einer nachhaltigen Technikstrategie:**
Verminderung von Stoffeinträgen bereits ins Abwasser
- **Wirksame Strategie: Transformation des zentralen Systems**
Dezentrale oder semizentrale Systemlösungen, Hot-Spot-Lösungen
- **Nachrüstung von Wasserwerken:**
Regel: Einsatz von Aktivkohle bei Aufbereitung von Oberflächenwasser
- **Aufrüstung von Kläranlagen:**
Aus Kostengründen und mangels etablierter Techniken nicht zu empfehlen

Verhaltensansatz: Maßnahmenspektrum

Umweltklassifikation	Ready for use environmental classification list for pharmaceuticals
Problembewusstsein von Ärzten und Apothekern	
Initiate discourse	Communication via professional journals, conferences, online fora etc. about precautionary risk management strategies
Retraining	Topic as regular part of physicians' and pharmacists' retraining
Vermeidung/Reduzierung des Arzneimittelkonsums	
Regulation of demand by cost and amount transparency	Reduction of unnecessary drug consumption by feedback mechanisms
Regulation of demand by co-payments	Reduction of unnecessary drug consumption by increased co-payments
Promotion of drug-free therapies	Facilitation of prescription of drug-free therapies by health funds
Sachgemäße Entsorgung von Altarzneimitteln	
Disposal standards	Consistent and binding disposal standard via return in pharmacies
Take back systems	Simplification of current take back systems for pharmacies
Communication campaigns	Promote proper disposal of unused pharmaceuticals
Disposal advice on package	Clearly visible advice for proper disposal on package and package insert
Dispensary of amounts adjusted to need	Varying package sizes, starter packs, labelling of blisters packs per unit

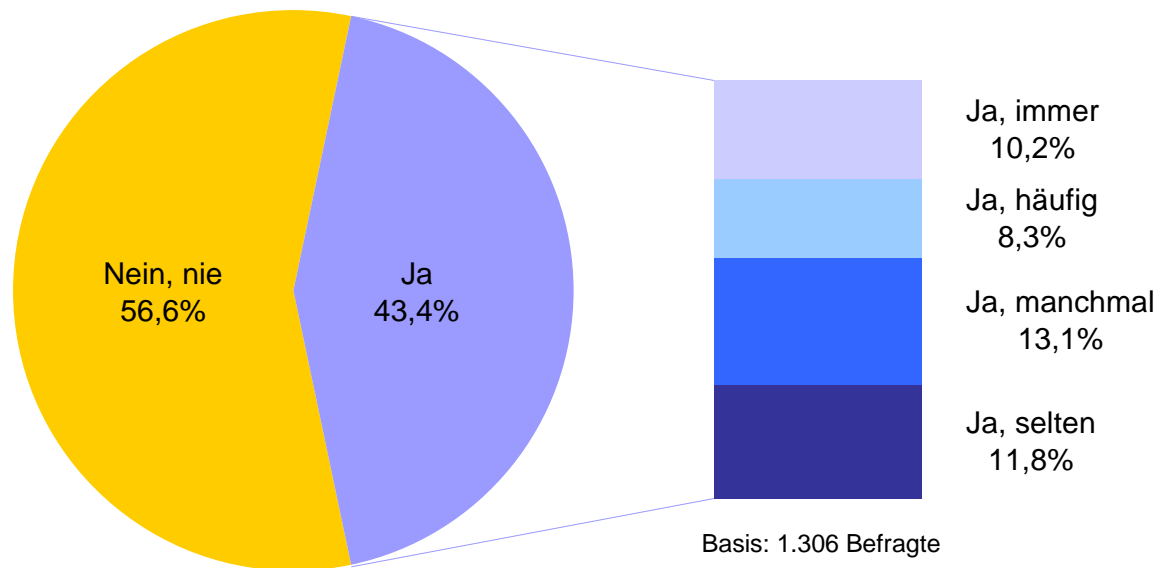
Entsorgung von Tabletten über häusliche Abwässer in Deutschland



16% der Bevölkerung entsorgen alte Tabletten zumindest gelegentlich über die häuslichen Abwässer (repräsentative *start*-Studie aus 2006)^a

^a Götz K, Keil F 2007

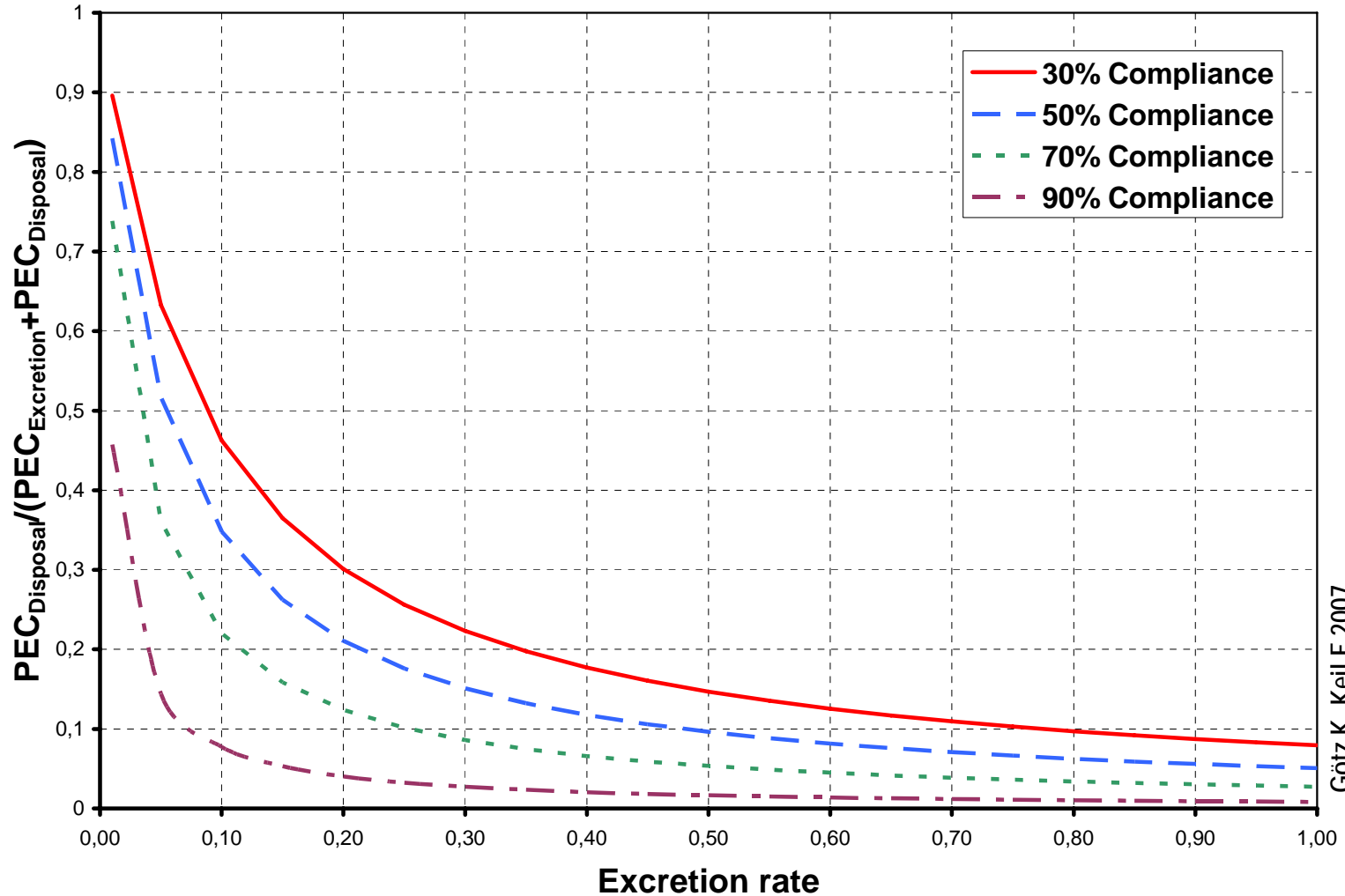
Entsorgung von flüssigen Medikamenten über häusliche Abwässer in Deutschland



Ein Fünftel der Befragten entsorgt flüssige Arzneimittelreste immer oder häufig über das heimische Abwasser (repräsentative *start*-Studie aus 2006)^a

^a Götz K, Keil F 2007

Relevanz der unsachgemäßen Entsorgung



Götz K, Keil F 2007

Verhaltensansatz: Bewertung

■ Sachgemäße Entsorgung von Altarzneimitteln:^a

Geschätzte Jahresmenge an Altarzneimitteln in Deutschland: 5.700 t

Geschätzte Jahresmenge unsachgemäß entsorgter Medikamente : 770 t

Reduktionspotenzial von Maßnahmen zur Förderung sachgem. Ents. : 490 t/Jahr

■ Multikriterielle Bewertung der Gesamtstrategie:^a

- Wirksamkeit: 24 (+2,-7)%
- Kosten: 23 (±7) Mio. €
- Zeithorizont: 11 (±4) Jahre

^a Abschätzungen auf Grundlage einer Vielzahl von Daten und Informationen; Referenzen auf Anfrage

Verhaltensansatz: Schlussfolgerungen

- **Kernprinzip von Änderungen im Gesundheitssystem:**
Herstellung von Synergien mit anders motivierten Reformvorhaben
- **Bereitstellung von Handlungsalternativen:**
Umweltklassifikationsliste, Verschreibung nicht-medikamentöser Therapien...
- **Sachgemäßer Umgang mit Altarzneimitteln:**
Schaffung eines einheitlichen Entsorgungsstandards (Rückgabe in Apotheken)

Wirkstoffansatz: Benign by Design

■ Inhärent umweltsichere (Wirk-)Stoffe

Leicht abbaubar nach Anwendung, keine Exposition, kein Risiko

■ Gezielte Verbesserung der biologischen Abbaubarkeit

Einführung von molekularen Teilstrukturen, die Abbaubarkeit begünstigen

■ Abbaubarkeit als Teil der Funktionalität von Wirkstoffen

(neben Applikationsform, Nebenwirkungen, Resorption...)

■ „Benign by Design“ (K. Kümmerer):^a

Simultane Optimierung der Abbaubarkeit und Wirksamkeit eines Wirkstoffs
Voraussetzung für Markterfolg und Entwicklung von Innovationspotenzial

^a Kümmerer K 2007



Wirkstoffansatz: Maßnahmenspektrum

Forschung & Entwicklung	
Funding programmes	Independent research institutes and pharmaceutical industry are supported in developing sustainable pharmaceuticals
Evaluation of programmes	Funding programmes and incorporated innovation strategies are evaluated with respect to their utility for pharmaceutical industry
Summary of Best Practices	Examples of successful developments of sustainable pharmaceuticals are published to promote the innovation strategy in pharmaceutical industry
Veränderung der Ausbildung	
University programmes	Establishment of thematic programmes at universities in order to support Benign-by-design principle in research and education
Awards and competitions	Awards and competitions shall support the innovation strategy and the topic „Sustainable Pharmacy“ in research, education and in the broader public
Änderung der Rahmenbedingungen	
Patent terms	Patent terms are extended for sustainable pharmaceutical in order to increase economic safety for pharmaceutical industry when pursuing corresponding R&D
Market authorisation procedure	Authorisation and environmental risk assessment are more strongly coupled in order to support the innovation strategy

Wirkstoffansatz: Bewertung

■ Langfristige Strategie, abhängig von mehreren Faktoren:

- Anzahl und frühe Verfügbarkeit von Erfolgsbeispielen
- Zeitdauer bis zur Etablierung von „Benign by Design“ in F&E
- Substitution etablierter Medikamente mit nachhaltigen Produkten
- Ökonomische Marktpotenziale, Entwicklung von QSAR-Methoden

■ Multikriterielle Bewertung der Gesamtstrategie:^a

- Wirksamkeit: 40 (± 20)%
- Kosten: 170 (+30,-100) Mio. €
- Zeithorizont: 30 (± 12) Jahre



^a Abschätzungen auf Grundlage einer Vielzahl von Daten und Informationen; Referenzen auf Anfrage

Vergleichende Bewertung:

■ Risikobewältigung in einem Handlungsfeld nicht möglich!

Vergleichende Bewertung auf Basis von sechs Kriterien mit Outrankingverfahren



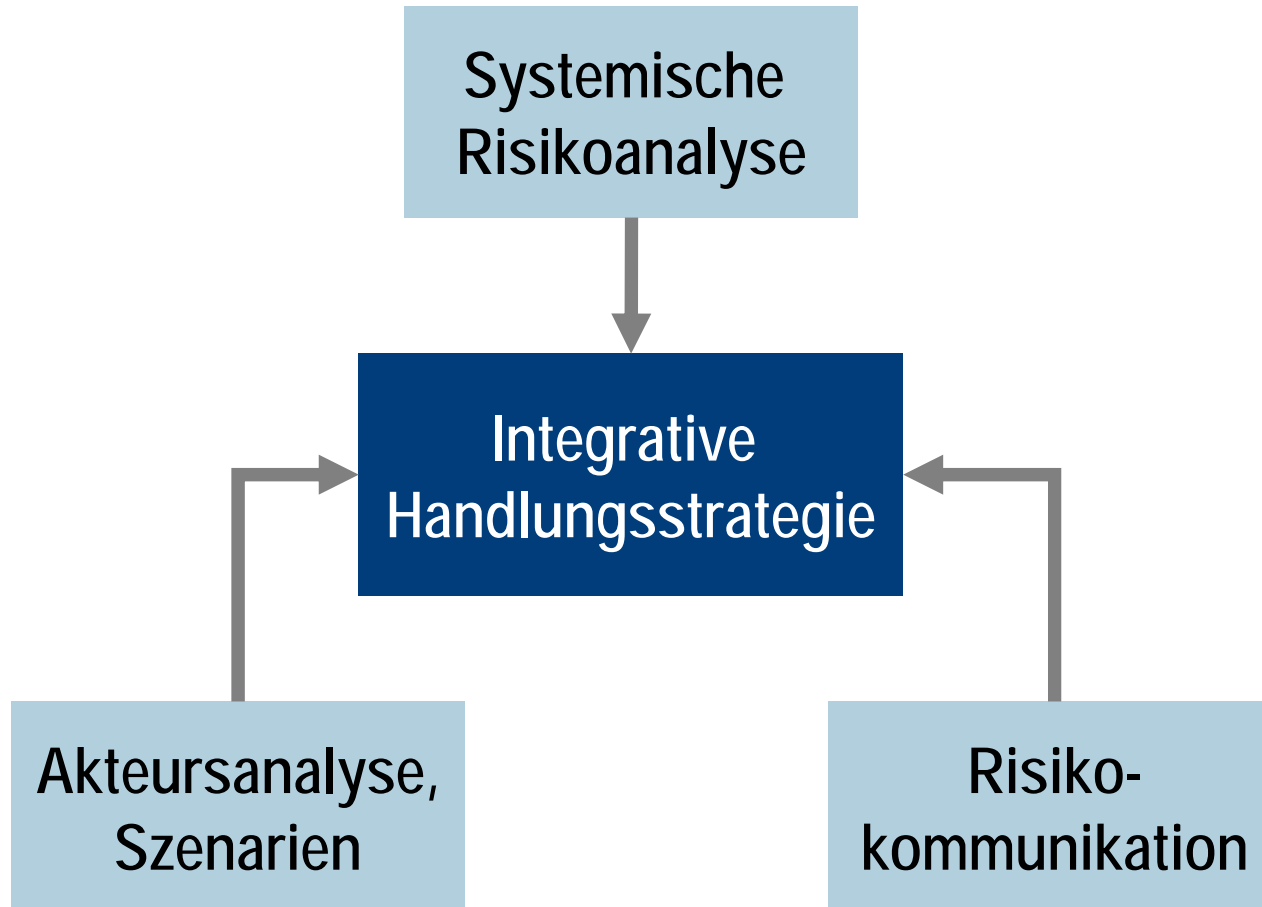
Folgenabschätzung für die drei **start-Strategieansätze**

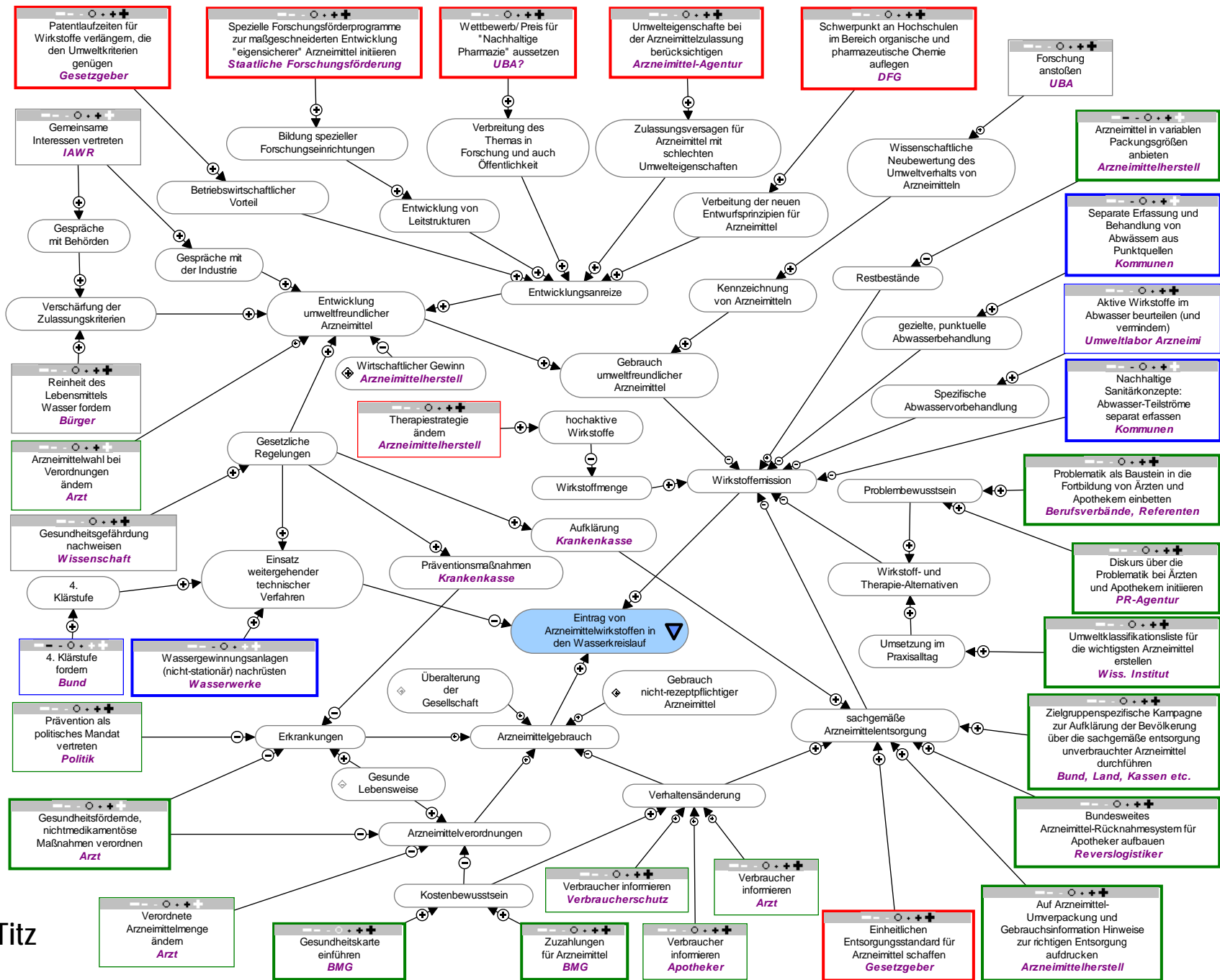
Technikansatz

1. **Abschätzung der wirtschaftlichen Folgen**
Der Handlungsbedarf führt über die betrachteten drei bis zu Kosten von 1,5 bis 2,5 Mio. € Neben den Investitionskosten sind die laufenden Kosten zu berücksichtigen, die sich aus dem Betrieb der Anlagen ergeben. Diese sind in der Kostenkalkulation und der Wirtschaftlichkeitsrechnung zu berücksichtigen. Die Wirtschaftlichkeitsrechnung ist ein Instrument zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit von Investitionsentscheidungen. Sie ermöglicht es, die Wirtschaftlichkeit von Investitionsentscheidungen zu bewerten. Die Wirtschaftlichkeitsrechnung ist ein Instrument zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit von Investitionsentscheidungen. Sie ermöglicht es, die Wirtschaftlichkeit von Investitionsentscheidungen zu bewerten.

Die im Bereich der Trinkwasserversorgung zu beobachtenden Veränderungen sind im Hinblick auf die Trinkwasserversorgung zu berücksichtigen. Die im Bereich der Trinkwasserversorgung zu beobachtenden Veränderungen sind im Hinblick auf die Trinkwasserversorgung zu berücksichtigen. Die im Bereich der Trinkwasserversorgung zu beobachtenden Veränderungen sind im Hinblick auf die Trinkwasserversorgung zu berücksichtigen.

Ausblick: Integration





Szenarientwicklung

■ Partizipative Szenarientwicklung mit Expertengremium

- Kombination von Maßnahmen unter verschiedenen “Zukünften”
- Betrachtung von Optionen und Blockade für gemeinsames Handeln
- Hinweise auf “Zukunftsrobustheit” einer integrativen Strategie

■ Erste Ergebnisse des Prozesses:

- Unterstützendes gesellschaftliches und politisches Umfeld notwendig:
politische Bereitschaft zu starker Regulation, Dominanz eines „LOHAS“
- Allgemein: keine Zielkonflikte für die meisten Akteure, aber existierende Handlungsalternativen müssen ermöglicht und kommuniziert werden

