

Diclofenac: Kleine Wirkung für den Menschen – großer Schaden für die Umwelt

Diclofenac: small effect for humans – big damage for the environment

ZUSAMMENFASSUNG

Arzneimittel sind unverzichtbar für die menschliche und tierische Gesundheitsversorgung, aber viele Wirkstoffe werden zu einem großen Prozentsatz unverändert wieder ausgeschieden und gelangen in die Umwelt. Dort können die Wirkstoffe die gleichen Wirkungen wie die beabsichtigten Wirkungen beim Menschen und Tieren haben, aber es können auch die gleichen Nebenwirkungen auftreten. Es müssen daher Möglichkeiten gefunden werden, die Einträge in die Umwelt zu begrenzen. Bei dem Wirkstoff Diclofenac, der hauptsächlich in rezeptfreien Cremes und Gels mit oft fragwürdiger medizinischer Wirkung angewendet wird, ist die gemessene Umweltkonzentration in Europa mit 4 µg/L in Oberflächengewässern 10-fach höher als die für Tiere und Pflanzen potenziell schädliche Konzentration. Hier ist Aufklärung ein wichtiger Ansatzpunkt für einen umweltbewussteren Umgang. Die Schaffung eines Problembewusstseins bei Verbraucherinnen und Verbrauchern und allen Beteiligten in den verschiedenen medizinischen Bereichen ist essenziell.

GERD MAACK,
ARNE HEIN,
PATRICK SCHRÖDER,
MAŁGORZATA DĘBIAK

ABSTRACT

Pharmaceuticals are indispensable for human and animal health care, but many active ingredients are excreted unchanged to a large percentage and end up in the environment. There, the active ingredients can have the same effects as the intended effects in humans, but also the same side effects can occur. Therefore, ways must be found to limit the entry into the environment. For the active ingredient diclofenac, which is mainly used in over-the-counter creams and gels, with often questionable medicinal effects, the environmental concentration measured in Europe at 4 µg/L in surface water is 10 times higher than the concentration that is potentially harmful to animals and plants. In this case, education is an important starting point for a more environmentally friendly approach. Creating awareness of the problem among consumers and all those involved in the various medical fields is essential.

ARZNEIMITTEL: VOM PATIENTEN IN DEN FLUSS

Arzneimittel sind seit Jahrhunderten ein unverzichtbarer Bestandteil der menschlichen und tierischen Gesundheitsversorgung. Insgesamt werden in Deutschland über 2.500 Wirkstoffe mit einem jährlichen Verbrauch von mehr als 30.000 Tonnen in der Human-

medizin verwendet (UBA, 2021a). Wurden früher nur natürlich vorkommende Inhaltsstoffe eingesetzt, sind in modernen Medikamenten hauptsächlich synthetisch hergestellte Wirkstoffe enthalten. Diese werden in der Entwicklung so konzipiert, dass sie unverändert an den Wirkort gelangen und bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen wirken – sie sind stabil und biologisch hochaktiv. Wegen



Quelle: artenex/stock.adobe.com.

dieser Eigenschaften werden viele Wirkstoffe zu einem großen Prozentsatz unverändert wieder ausgeschieden. Der Haupteintragspfad in die Umwelt bei Humanarzneimitteln ist daher die Anwendung durch Patientinnen und Patienten. Hinzu kommen Einträge aus dem Abwasser beim Herstellungsprozess sowie aus der falschen Entsorgung von ungenutzten Medikamenten (Götz et al., 2014), die zusammen jedoch eine untergeordnete Rolle als Emissionsquellen spielen. Weil viele Arzneimittelrückstände in Kläranlagen nicht ausreichend eliminiert werden können, gelangen sie über das Abwasser der Kläranlagen in die Umwelt (ABBILDUNG 1). In Deutschland wurden mehr als 400 unterschiedliche Arzneimittelrückstände in Kläranlagenabläufen, Oberflächengewässern, Sedimenten, Grundwasser oder Böden nachgewiesen. Die Datenbank des Umweltbundesamtes

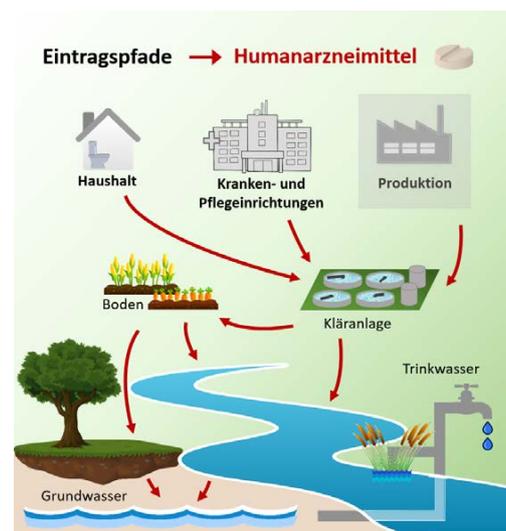


ABBILDUNG 1
Eintragspfade von Humanarzneimitteln in die Umwelt. Quelle: UBA.

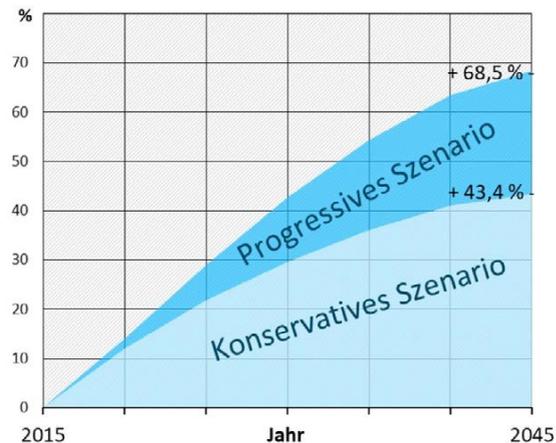
(UBA) „Arzneimittel in der Umwelt“ listet Nachweise und Literatur zu 992 Arzneimittelwirkstoffen beziehungsweise Transformationsprodukten, die in 89 Ländern weltweit gefunden wurden (UBA, 2021b).

Zusätzlich ist in den kommenden Jahren durch die demographische Entwicklung und den altersbedingten Mehrverbrauch mit einem Anstieg zu rechnen. Je nach Szenario erhöht sich der Verbrauch an Arzneimitteln bis zum Jahr 2045 um 40 bis zu knapp 70 Prozent im Vergleich zu 2015 (ABBILDUNG 2).

Effekte von Arzneimittelwirkstoffen finden sich bei verschiedensten Tierarten, von Wirbellosen wie Muscheln, Wasserflöhen über Wirbeltiere wie Fische und Vögel, aber auch bei Pflanzen. Die Effekte sind meist ähnlich wie die beabsichtigten Wirkungen bei Menschen, aber auch die in den Packungsbeilagen aufgelisteten Nebenwirkungen können sich bei den sogenannten Nichtzielorganismen finden.

DICLOFENAC – SEHR HÄUFIG IN DER UMWELT GEFUNDEN

Laut UBA-Datenbank (UBA, 2021b) und auch nach Wilkinson et al. (2022) gehört Diclofenac zu den zehn am häufigsten in der Umwelt gefundenen Arzneimittelwirkstoffen. In Deutschland werden gegenwärtig knapp 160 Präparate mit dem Wirkstoff Diclofenac angeboten. Diclofenac hat schmerzlindernde und entzündungshemmende Eigenschaften und wird für die Behandlung von leichten Schmerzen und Entzündungszuständen verschiedener Ursachen eingesetzt. Da Diclofenac-haltige Präparate seit den 1990er Jahren rezeptfrei in der Apotheke erhältlich sind, können und werden diese auch intensiv in den TV- und Printmedien beworben, insbesondere die äußerliche (topische) Anwendung von Cremes und Gelen. ABBILDUNG 3 vergleicht den Gesamtverbrauch von Diclofenac in Deutschland mit dem Verbrauch von Diclofenac in rezeptfreien Cremes und Gelen in den letzten zehn Jahren. Während



der Gesamtverbrauch von 89 auf 78 Tonnen seit Jahren kontinuierlich sinkt, hat sich im gleichen Zeitraum der Verbrauch von rezeptfreien, topischen Anwendungen von 26 auf 51 Tonnen fast verdoppelt. Der Anteil ist von 22 auf 65 Prozent des Gesamtverbrauchs gestiegen (IQVIA, 2023).

ABBILDUNG 2

Die demographische Entwicklung und der damit einhergehende altersbedingte Mehrverbrauch ist einer der Treiber des steigenden Arzneimittelverbrauchs. Quelle: Civity 2017, verändert.

EFFEKTE IN DER UMWELT

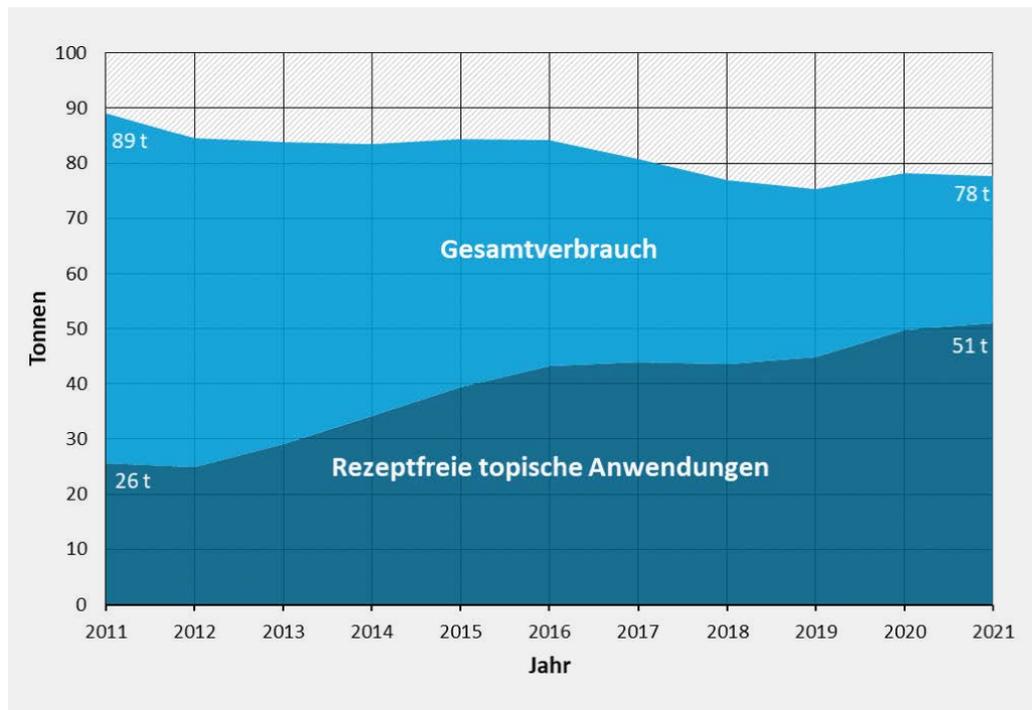
Die ersten Hinweise auf schädliche Wirkungen von Diclofenac auf wildlebende Tiere tauchten Ende der 1990er Jahre in Indien, Pakistan und Bangladesch auf. Damals alarmierte ein Massensterben bei Geiern, bei dem 95 Prozent der Tiere starben, die Weltöffentlichkeit. Bei den Vögeln zeigten sich gichtähnliche Symptome. Zudem wurde auch Nierenversagen festgestellt. Verantwortlich waren Rückstände von Diclofenac, welche die Vögel durch Verzehr von Fleisch verendeter Rinder aufnahmen, die mit Diclofenac behandelt wurden (Green et al., 2004; Green et al., 2006; Oaks et al., 2004). Aus kulturellen Gründen wurden in Hindu-Gemeinschaften auf dem indischen Sub-Kontinent Rinder palliativ mit Diclofenac behandelt. Die Kadaver dieser Rinder sind eine der Hauptnahrungsquellen von Geiern in Süd-Asien. Auf der Grundlage einer Befragung von Veterinären nach Vergiftungsfällen an Wildvögeln schlussfolgerten Cuthbert und Kollegen, dass nicht nur Geier, sondern auch Greifvögel, Störche, Kraniche

ABBILDUNG 3

Vergleich von Gesamtverbrauch und rezeptfreier topischer Anwendung von Diclofenac in Deutschland.

Quelle: UBA-interne Berechnung.

Datengrundlage: IQVIA: MIDAS® Quartalsdaten 2011 bis 2021, die Schätzungen der realen Aktivität widerspiegeln.



und Eulen empfindlich auf nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) reagieren können, also auch auf Diclofenac (Cuthbert et al., 2007). Als Konsequenz wurde Diclofenac in diesen Ländern zum Ende der 1990er Jahre als Tierarzneimittel verboten und unter anderem durch Mittel mit dem für Geier ungefährlichen Wirkstoff Meloxicam ersetzt (Mahmood et al., 2010; Swan et al., 2006; Swarup et al., 2007).

EFFEKTE AUCH BEI EUROPÄISCHEN RAUBVÖGELN

In Spanien leben mit etwa 30.000 Brutpaaren verschiedener Geierarten circa 95 Prozent aller in Europa lebenden Geier (Margalida et al., 2014). Spanien hat 2011 eine EU-Regulation in Kraft gesetzt, die es Farmern wieder ermöglicht, tote Rinder, Schafe und

INFOBOX

DICLOFENAC ALS TIERARZNEIMITTEL IN EU

Nach Informationen der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) ist Diclofenac als Tierarzneimittel zurzeit in fünf Ländern der EU zugelassen, unter anderem in Spanien. Zuverlässige Informationen über die Verbrauchsmengen liegen nicht vor. In Deutschland ist Diclofenac nicht als Tierarzneimittel zugelassen. Die erwähnten Zulassungen beruhen auf nationalen Verfahren, die von den jeweiligen Staaten einzeln und unabhängig von anderen EU-Staaten und der EMA durchgeführt wurden. Laut EMA ist es nicht auszuschließen, dass es noch weitere nationale Zulassungen gibt, von denen die EMA jedoch keine Kenntnis hat.

Die EMA hat 2014 eine Literaturstudie zur potenziellen Gefahr von Diclofenac in Tierarzneimitteln erarbeitet, an dem das UBA inhaltlich beteiligt war. Die eindeutige Schlussfolgerung war, dass Diclofenac ein Risiko für nekrophage Vögel, wie Geier, darstellen kann (EMA, 2014).

Als Konsequenz der EMA-Studie wurde in der medizinischen Fachinformation, einer zusätzlich zur Packungsbeilage detaillierten Information für medizinisches Fachpersonal, der Passus ergänzt, dass mit Diclofenac behandelte Tiere nicht an wildlebende Tiere verfüttert werden dürfen. Damit sollte die Gefährdung der europäischen Geierpopulationen reduziert werden.

Schweine auf den Feldern zu belassen bzw. an ausgewählten Fütterungsstationen, den sogenannten „Geierrestaurants“, zu entsorgen, damit diese von Geiern gefressen werden können (Cortés-Avizanda et al., 2010; Margalida, 2012). Ziel dieser Maßnahme war eine Stabilisierung der Geierpopulation. Zwei Jahre später wurde in Spanien jedoch Diclofenac als Tierarzneimittel zugelassen. Da die Kadaver nicht auf ihren Gehalt an Diclofenac hin untersucht werden, könnte diese Maßnahme genau das Gegenteil bewirken, nämlich dann, wenn Tiere verfüttert werden, die zuvor mit Diclofenac behandelt wurden. Nach Modellierungen von Green et al. (2004) sind schon 0,13–0,75 Prozent von mit Diclofenac verseuchter Nahrung ausreichend, um Geierpopulationen nachhaltig zu schädigen.

2021 wurde Diclofenac erstmals auch in Europa in toten Geierküken nachgewiesen. (Herrero-Villar et al., 2021). Es ist davon auszugehen, dass die Ergänzung der Warnhinweise nicht genügt, um die europäischen Geier ausreichend zu schützen. Da Geier einen riesigen Aktionsradius haben und auch die in Bayern lebenden Geier durchaus in der Lage sind nach Spanien zu fliegen, können auch in Deutschland lebende Vögel gefährdet werden.

EFFEKTE BEI AQUATISCHEN ORGANISMEN

Auch bei Fischen wurden von Diclofenac ausgelöste Effekte, wie Schäden an Kiemen, Leber und Nieren, gefunden und dies bei Konzentrationen, wie sie in Gewässern gemessen werden. Zudem akkumuliert Diclofenac in verschiedenen Organen, wie Galle, Leber und Nieren, in denen bis zu 900-fach höhere Konzentrationen als im Gewässer nachgewiesen wurden (Kallio et al., 2010; Mehinto et al., 2010). Beim Fischotter ließ sich Diclofenac im Fell nachweisen, was darauf hindeutet, dass die Tiere den Wirkstoff über ihr Futter, Fische, aufgenommen haben (Richards et al., 2011). In einer Mesokosmos-Studie, einem künstlichen Ökosystem, fanden Joachim

et al. (2021) Effekte auf das Gesamtsystem bei Konzentrationen von 0,44 µg/L. Die empfindlichsten Arten dieser Studie waren die Zebra- und Dreistachlige Muschel (*Dreissena polymorpha*) und der Dreistachlige Stichling (*Gasterosteus aculeatus*).

REDUZIERUNG IN GEWÄSSERN

Diclofenac kann mit den existierenden dreistufigen Kläranlagen in Deutschland nur zwischen 10 und 50 Prozent aus dem Abwasser entfernt werden. Eine Aufrüstung der Kläranlagen mit einer sogenannten 4. Reinigungsstufe würde die Konzentration von Diclofenac zwar reduzieren, ist aber nicht ausreichend, um eine Konzentration unter dem von der EU-Wasserrahmenrichtlinie vorgeschlagenen Grenzwert zu erreichen (UBA, 2016).

Daher ist es zunächst einmal wichtig zu kommunizieren, bei welcher Indikation Diclofenac-haltige Cremes und Gele überhaupt eingesetzt werden sollten, aber noch wichtiger, wo diese Medikamente keine Wirkung haben. Dies haben Derry et al. (2016) in einem Cochrane Report mit 39 Studien und insgesamt über 10.000 Teilnehmenden begutachtet. Sie kamen zu dem eindeutigen Ergebnis, dass topisch angewandtes Diclofenac, wie auch Ketoprofen, nur bei chronischer Arthritis einen therapeutischen Nutzen und einen Vorteil gegenüber einem Placebo haben, bei anderen Indikationen nicht. Aus diesem Grunde rät auch die Bundesärztekammer in ihrer 2017 erschienenen 2. Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie zu nicht-spezifischen Kreuzschmerzen von der topischen Gabe von Diclofenac ab: „Topisch applizierbare NSAR sollen nicht zur Behandlung nicht-spezifischer Kreuzschmerzen angewendet werden“ (Bundesärztekammer, 2017). Ein Grund dafür ist, dass topische Gele und Cremes praktisch nicht über die Haut aufgenommen werden. Es gibt mehrere Studien, die mit verschiedenen Methoden belegen, dass nur circa 4 Prozent des

Wirkstoffes über die Haut aufgenommen werden, siehe unter anderem Radermacher et al. (1991). Der Hersteller von Voltaren bestätigt das in seiner Fachinformation zu Voltaren Schmerzgel: „Die perkutane Resorption nach Applikation von 2,5 g Voltaren Schmerzgel pro 500 cm² Haut liegt bei etwa 6 % der aufgetragenen Diclofenac-Dosis (gemessen an der Urinausscheidung von Diclofenac und seinen hydroxylierten Metaboliten im Vergleich zur oralen Gabe von Diclofenac-Natrium)“ (GSK, 2018). Dies bedeutet, dass die größte Menge an Diclofenac in die Umwelt gelangt, ohne überhaupt eine medizinische Wirkung vermittelt zu haben. Das erklärt auch die vergleichsweise großen Mengen an unmetabolisiertem Diclofenac in der Umwelt, obwohl Diclofenac im menschlichen Körper eigentlich sehr gut metabolisiert wird (Hui et al., 1998).

VERBRAUCHERVERHALTEN: ARZNEIMITTEL ALS „LIFESTYLE“

Arzneimittel sind außer Frage wichtig und in vielen Fällen lebenswichtig für die öffentliche Gesundheit. Viel zu oft wird jedoch der regelmäßige Gebrauch von Arzneimitteln als Teil des Lifestyles angesehen. Hierzu gehören oft rezeptfreie Medikamente wie Tabletten oder Cremes, die teilweise prophylaktisch/vorbeugend eingenommen werden. Eine große Zielgruppe sind hier ambitionierte Breitensportler. Laut einem Bericht der Techniker Krankenkasse haben „60 % der Sportler keine Bedenken, Analgetika beim Sport einzunehmen. Etwa jeder Fünfte hat bereits Analgetika eingenommen, um einen sportlichen Einsatz nicht durch Schmerzen zu gefährden. Generell sind Gründe für die Schmerzmitteleinnahme die Unterdrückung bestehender Schmerzen, um weiter trainieren oder am Wettkampf teilnehmen zu können sowie die Annahme, später auftretende Schmerzen in Muskeln oder Gelenken bereits im Vorfeld abwenden zu können“ (TK, 2012).

WISCHEN STATT WASCHEN

Informationen über mögliche Gefahren für die Umwelt und potenziell einfach umzusetzende Maßnahmen zur Reduzierung des Eintrages sind daher essenziell. Bielfeldt et al. (2022) haben belegt, dass nach dem Eincremen der schmerzenden Stelle schon durch das einfache Abwischen der Hände mit einem Papiertuch vor dem Händewaschen und der richtigen Entsorgung im Restmüll nach Gebrauch über 60 Prozent weniger Diclofenac ins Abwasser gelangt.

Ebenso sollten die Cremes oder Gele ausreichend lange einwirken, bevor diese abgewaschen oder abgeduscht werden. Nach dem Eincremen sollte auch Kleidung nicht direkt in Kontakt mit der behandelten Körperstelle kommen.

Damit diese praktischen Maßnahmen erfolgreich verbreitet werden, bedarf es der Information und Aufklärung von Verbraucherinnen und Verbrauchern, Patientinnen und Patienten aber auch aller Beteiligten in verschiedenen medizinischen Bereichen. Hier lohnt sich ein Blick in andere Länder. In Schweden werden ab 01.03.2023 Diclofenac-haltige Cremes oder Gele nur auf Nachfrage und nach Beratung zur richtigen Anwendung und zu Umweltwirkungen verkauft (Stern, 2022). Alternativ zur Anwendung von Cremes oder Gelen können auch andere Formulierungen wie Diclofenac-haltige Pflaster, wenn medizinisch sinnvoll, empfohlen werden.

Das UBA unterstützt diese Anwendungshinweise als Minderungsmaßnahmen nicht nur für Diclofenac-haltige Cremes und Gele, sondern für alle topischen Arzneimittel, auch mit einer eigens dafür generierten Webseite mit [FAQ zu Schmerzgel](#).

GENERELLE MÖGLICHKEITEN ZUR REDUZIERUNG DES UMWELTEINTRAGES

INFOBOX

Prinzipiell existieren für jede Phase des Lebenszyklus eines Arzneimittels Möglichkeiten, den potenziellen Eintrag in die Umwelt so gering wie möglich zu halten (ABBILDUNG 4). Bei der Entwicklung eines Wirkstoffes werden bisher nur Wirksamkeit und Stabilität betrachtet. Wünschenswert wäre jedoch schon in dieser Produktphase eine Betrachtung potenzieller Einflüsse auf die Umwelt. Bei der Herstellung der Wirkstoffe gibt es regional unterschiedliche Standards für die Produktionsstätten, zum Beispiel in Bezug auf die Behandlung von Abwässern. Diese fließen als Kostenfaktor der Hersteller in die Überlegungen ein, wo die Rohstoffe produziert und die Medikamente final hergestellt werden. Günstig für die Produzenten ist die Herstellung in Ländern mit niedrigen Umweltstandards, insbesondere Indien und China sind hier finanziell attraktiv.

Eine weitere Säule ist die rechtliche Situation. Eine Umweltbewertung für Arzneimittel bei der Zulassung gibt es erst seit 2006. Bei Wirkstoffen, die erstmalig vor 2006 zugelassen wurden, fehlen oft bis heute Informationen zum Verhalten und Effekten in der Umwelt. Ferner hat die Umweltbewertung von Arzneistoffen in der Zulassung zu wenig Gewicht: Das Ergebnis hat bisher keine Auswirkung auf deren mögliche Zulassung. Das UBA plädiert auch für ein Werbeverbot von rezeptfreien Medikamenten mit Wirkstoffen, bei denen ein Risiko für die Umwelt belegt ist. Zu diesen rechtlichen Aspekten hat das UBA kürzlich ein detailliertes Scientific Opinion Paper publiziert (UBA, 2022).



ABBILDUNG 4
Möglichkeiten der Reduzierung des Umwelteintrages während der verschiedenen Lebenszyklen eines Arzneimittels.
Quelle: UBA.

Eine dritte Säule bei der Reduzierung von Umweltauswirkungen durch Arzneimittel ist die Information und Aufklärung von Verbraucherinnen und Verbrauchern, Patientinnen und Patienten aber auch allen Beteiligten in verschiedenen medizinischen Bereichen. Die möglichen Auswirkungen auf die Umwelt durch den Umgang mit Arzneistoffen ist bisher weder Teil der Ausbildung in den medizinischen Lehrberufen, noch Teil des Kurrikulums im Medizin- und Pharmaziestudium. Auch vielen Patientinnen und Patienten ist diese Problematik nicht bewusst. So entsorgen knapp die Hälfte der Menschen flüssige Medikamentenreste über die Toiletten beziehungsweise das Waschbecken (Götz et al., 2014). Diese landen, ohne je einen medizinischen Nutzen gehabt zu haben, im Abwasser. Allein durch eine sachgerechte Entsorgung, in Deutschland in der Regel im Hausmüll, kann ein Beitrag für die Umwelt geleistet werden. Abfallentsorgung ist in Deutschland allerdings in kommunaler Verantwortung und nicht in jedem Kreis wird die Entsorgung über den Hausmüll empfohlen. Detaillierte Informationen über jeden Landkreis bzw. kreisfreie Stadt finden sich auf der [Webseite zum Thema Arzneimittelentsorgung](#).

Am Ende des Lebenszyklus eines Wirkstoffes steht dessen Entfernung aus dem Abwasser. Dies ist sehr kostenintensiv und wie oben beschrieben nicht immer in vollem Umfang möglich. Diese Kosten sind zudem von den Kommunen zu tragen, da Klärwerke kommunal finanziert sind.

FAZIT

Arzneimittel sind wichtig und in vielen Fällen lebenswichtig für Menschen und Tiere. Leicht und frei verfügbare Arzneimittel erleichtern aber auch den unnötigen Gebrauch und den Missbrauch. Für etliche medizinische Probleme, insbesondere bei den klassischen Zivilisationskrankheiten, sollte Medikation jedoch nicht immer das erste Mittel der Wahl sein. Hier überschneiden sich Gesundheitsmanagement und Umweltschutz, denn ein Wirkstoff, der nicht in die Umwelt gelangt, muss auch nicht aufwändig und kostenintensiv entfernt werden und stellt auch kein Problem für Umweltorganismen dar. Umweltschutz und medizinische Versorgung sind keine Gegensätze, sondern eng miteinander verzahnt. Die eine Lösung für alles gibt es aber nicht. Während bei Röntgenkontrastmitteln unter anderem Separationstoiletten bei stationären Behandlungen sowie Urinbeutel bei ambulanter Behandlung eine mögliche Lösung zur Reduzierung des Umwelteintrages sein können, liegt der Schwerpunkt bei rezeptfreien Cremes und Gelen mit Wirkstoffen wie Diclofenac auf einer breiten Informationskampagne für alle Akteure. Dies sind neben den Verbraucherinnen und Verbrauchern insbesondere Ärztinnen und Ärzte, die Mitarbeitenden in der Gesundheitsbranche, in Apotheken, Pflegeeinrichtungen, Altenheimen, aber auch in Sportverbänden und -institutionen, Schulen und Universitäten. Der bewusstere Umgang und eine sachgerechtere Entsorgung können zur Entlastung der Umwelt beitragen. Auch hinsichtlich einer ganzheitlichen Betrachtung von Therapie und Prävention sollten Patientinnen und Patienten genau die richtige, therapeutisch notwendige Menge unter Beachtung der korrekten Anwendungsschritte verwenden. Hierzu müsste aber ein Problembewusstsein bei allen Akteuren geschaffen und daher Informationen zum Umweltverhalten von Arzneimitteln in jede Ausbildung integriert werden. ●

LITERATUR

- Bielfeldt, S., Urquhart, D., Brandt, M. et al. (2022). Reduction of residual topical diclofenac in waste water by a wiping procedure before hand washing. *Chemosphere*, 292, 133350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133350>
- Bundesärztekammer. (2017). Nationale Versorgungs Leitlinie (NVL) Nicht-spezifischer Kreuzschmerz (2. Auflage). Abgerufen am 03. Januar 2023 von <https://www.leitlinien.de/themen/kreuzschmerz>
- Civity Management Consultants (Hrsg.). (2017). Arzneimittelverbrauch im Spannungsfeld des demografischen Wandels. Studie im Auftrag des BDEW. https://www.bdew.de/media/documents/Civity_Arzneimittelstudie_Langfassung_oeffentlich.pdf
- Cortés-Avizanda, A., Carrete, M., & Donazar, J. A. (2010). Managing supplementary feeding for avian scavengers: Guidelines for optimal design using ecological criteria. *Biological Conservation*, 143(7), 1707–1715. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2010.04.016>
- Cuthbert, R., Parry-Jones, J., Green, R. E. et al. (2007). NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. *Biol Letters*, 3(1), 90–93. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2006.0554>
- Derry, S., Conaghan, P., Da Silva, J. A. et al. (2016). Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>
- EMA – European Medicines Agency. (2014). CVMP assessment report under Article 30(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Abgerufen am 03. Januar 2023 von https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cvmp-assessment-report-under-article-303-regulation-ec-no-726/2004-risk-vultures-other-necrophagous-bird-populations-european-union-connection-use-veterinary_en.pdf
- EU – Europäische Union. (2022). Integrierte Wasserbewirtschaftung – überarbeitete Listen von Schadstoffen in Oberflächengewässern und im Grundwasser. Abgerufen am 03. Januar 2023 von https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12662-Integrierte-Wasserbewirtschaftung-uberarbeitete-Listen-von-Schadstoffen-in-Oberflachengewassern-und-im-Grundwasser_de
- Götz, K., Birzle-Harder, B. & Sunderer, G. (2014). Ergebnisse einer Repräsentativbefragung zu Medikamentenrückständen im Wasserkreislauf und zur Medikamentenentsorgung. Korrespondenz Abwasser, Abfall 2014 (61) Nr. 12, 1102–1105.

- Green, R. E., Newton, I., Shultz, S. et al. (2004). Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *Journal of Applied Ecology*, 41(5), 793–800. <https://doi.org/10.1111/j.0021-8901.2004.00954.x>
- Green, R. E., Taggart, M. A., Das, D. et al. (2006). Collapse of Asian vulture populations: Risk of mortality from residues of the veterinary drug diclofenac in carcasses of treated cattle. *Journal of Applied Ecology*, 43(5), 949–956. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2664.2006.01225.x>
- GSK. (2018). Fachinformation Voltaren Schmerzgel. https://www.haleonhealthpartner.com/content/dam/cf-consumer-healthcare/health-professionals/de_DE/painRelief/pdf/Fachinformationen_Voltaren_Schmerzgel_11_6_mgg_Gel_Stand_November_2018.pdf
- Herrero-Villar, M., Delepouille, É., Suárez-Regalado, L. et al. (2021). First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Science of the Total Environment*, 782, 146890. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>
- Hui, X., Hewitt, P. G., Poblete, N. et al. (1998). In Vivo Bioavailability and Metabolism of Topical Diclofenac Lotion in Human Volunteers. *Pharm Res*, 15(10), 1589–1595. <https://doi.org/10.1023/A:1011911302005>
- Joachim, S., Beaudouin, R., Daniele, G. et al. (2021). Effects of diclofenac on sentinel species and aquatic communities in semi-natural conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 211, 111812. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111812>
- Kallio, J. M., Lahti, M., Oikari, A. et al. (2010). Metabolites of the aquatic pollutant diclofenac in fish bile. *Environ Sci Technol*, 44(19), 7213–7219. <https://doi.org/10.1021/es903402c>
- Mahmood, K. T., Ashraf, M., & Ahmad, M. U. (2010). Eco-friendly meloxicam replaces eco-damaging diclofenac sodium in veterinary practice in South Asia - a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(10), 672–685. <http://www.jpssr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/Vol2Issue10/jpssr%202101010.pdf>
- Margalida, A. (2012). Good news for European vultures. *Science*, 337(6094), 524. <https://doi.org/10.1126/science.337.6094.524>
- Margalida, A., Sanchez-Zapata, J. A., Blanco, G. et al. (2014). Diclofenac Approval as a Threat to Spanish Vultures. *Conserv Biol*, 28(3), 631–632. <https://doi.org/10.1111/cobi.12271>
- Mehinto, A. C., Hill, E. M., & Tyler, C. R. (2010). Uptake and Biological Effects of Environmentally Relevant Concentrations of the Nonsteroidal Anti-inflammatory Pharmaceutical Diclofenac in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Science & Technology*, 44(6), 2176–2182. <https://doi.org/10.1021/es903702m>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z. et al. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630–633. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02317>
- Radermacher, J., Jentsch, D., Scholl, M. et al. (1991). Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*, 31(5), 537–541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05576.x>
- Richards, N., Cook, G., Simpson, V. et al. (2011). Qualitative detection of the NSAIDs diclofenac and ibuprofen in the hair of Eurasian otters (*Lutra lutra*) occupying UK waterways with GC–MS. *European Journal of Wildlife Research*, 57(5), 1107–1114. <https://doi.org/10.1007/s10344-011-0513-2>
- Stern, L. (2022). Mer ansvarsfull försäljning av diklofenak. Abgerufen am 03. Januar 2023 von <http://www.sverigesapoteksforening.se/mer-ansvarsfull-forsaljning-av-diklofenak/>
- Swan, G. E., Cuthbert, R., Quevedo, M. et al. (2006). Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biol Letters*, 2(2), 279–282. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2005.0425>
- Swarup, D., Patra, R. C., Prakash, V. et al. (2007). Safety of meloxicam to critically endangered Gyps vultures and other scavenging birds in India. *Animal Conservation*, 10(2), 192–198. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2006.00086.x>
- TK – Techniker Krankenkasse. (2012). Bewegung und Gesundheit – Der große TK-Sportreport. Abgerufen am 03. Januar 2023 von <https://documents.net/document/tk-medienservice-bewegung-und-gesundheit-der-grosse-tk-sportreport-10-2012.html?page=1>
- UBA – Umweltbundesamt. (2022). Improving environmental protection in EU pharmaceutical legislation Recommendations for reducing adverse environmental impacts from human pharmaceuticals. Abgerufen am 03. Januar 2023 von <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/improving-environmental-protection-in-eu>
- UBA – Umweltbundesamt. (2021a). Arzneimittel. Abgerufen am 03. Januar 2023 von <https://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/arzneimittel>
- UBA – Umweltbundesamt. (2021b). Database - Pharmaceuticals in the environment Abgerufen am 03. Januar 2023 von <http://www.uba.de/db-pharm>
- UBA – Umweltbundesamt. (2016). Maßnahmen zur Verminderung des Eintrages von Mikroschadstoffen in die Gewässer – Phase 2. Abgerufen am 03. Januar 2023 von <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/massnahmen-zur-verminderung-des-eintrages-von-1>

Wilkinson, J. L., Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W. et al.
(2022). Pharmaceutical pollution of the world's rivers.
Proceedings of the National Academy of Sciences, 119(8),
e2113947119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>

KONTAKT

Dr. Gerd Maack
Umweltbundesamt
Fachgebiet IV 2.2
„Arzneimittel“
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
E-Mail: gerd.maack@uba.de

[UBA]