

## Originalarbeiten: Arzneimittel in der Umwelt

# Elimination des Zytostatikums Ifosfamid während der simulierten Zersetzung von Hausmüll im Labormaßstab

<sup>1</sup>Jörn Schecker, <sup>1</sup>Ali Al-Ahmad, <sup>2</sup>Martin Bauer, <sup>2</sup>Hubert Zellmann, <sup>1</sup>Klaus Kümmerer

<sup>1</sup>Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Hugstetterstraße 55, D-79106 Freiburg

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Hydrologie, Universität Bayreuth, D-95440 Bayreuth

Korrespondenzautor: Dr. rer. nat. Klaus Kümmerer

### Zusammenfassung

Über Krankenhäuser, private human- und veterinärmedizinische Einrichtungen sowie private Haushalte können Pharmazeutika in die Umwelt gelangen. Die Entsorgung von Resten erfolgt größtenteils über Mülldeponien. Zytostatika sind zwar als besonders überwachungsbedürftige Abfälle zu entsorgen, aber bis Mitte der 80er Jahre wurden sie ebenfalls auf Hausmülldeponien entsorgt. Mit kontaminierten Materialien können aber dennoch geringe Mengen an Zytostatika auf Mülldeponien gelangen. Einige dieser Medikamente, wie das hier untersuchte Zytostatikum Ifosfamid, sind kanzerogen, mutagen sowie föto- und embryotoxisch. Der momentane Kenntnisstand läßt es nicht zu, Aussagen über das Verhalten dieser Substanzen in Mülldeponien zu treffen. Aus diesem Grund wurde exemplarisch die Elimination von Ifosfamid in einer "Modelldeponie" (Lysimeter) im Labormaßstab untersucht. Erst nach Erreichen der methanogenen Phase sank die Ifosfamidkonzentration ab, wurde allerdings nur zu 50% eliminiert. Die Frage nach dem Eliminationsmechanismus konnte nicht abschließend geklärt werden, Hydrolyse und anaerober Abbau sind als wahrscheinlich anzusehen. Eine Gefährdung der Umwelt durch den Austrag von Ifosfamid mit dem Sickerwasser aus Deponien ist nach den Ergebnissen auszuschließen.

**Schlagwörter:** Arzneimittel; Cancerogene; Deponie; Ifosfamid, Elimination; Entsorgung; Hausmülldeponie; Krankenhausabfall; Modelldeponie; Lysimeter; Pharmazeutika; Zytostatikum

### Abstract

#### Elimination of the Antineoplastic Agent Ifosfamide in a Laboratory-scale Waste Bioreactor

Drugs are emitted into the environment by hospitals, private households, veterinary and human practices. Remnants of these products are primarily disposed of in landfill sites. At the present, there is no information available about the behaviour of pharmaceutical drugs, like their anaerobic biodegradation or adsorption, in sanitary landfills. Some of these drugs, e.g. antineoplastic substances such as ifosfamide, are supposed to be cancerogenic, mutagenic, fetotoxic or embryotoxic. Therefore, we investigated the behaviour of ifosfamide during waste decomposition in a laboratory-scale lysimeter. Up to 50% of the ifosfamide was eliminated under methanogenic conditions; but the mechanism applying for the elimination remains unclear. As far as present day knowledge is concerned, the risk for the environment through the emission of emitting ifosfamide from sanitary landfills should be negligible.

**Keywords:** Antineoplastic; cancerogenes; domestic waste; drugs; hospital waste; ifosfamide, elimination; lysimeter; model landfill; pharmaceutical drugs; sanitary landfill; waste management; zytostatika

## 1 Einleitung

Die Entsorgung von Medikamenten und von mit ihnen kontaminierten Gegenständen als Hausmüll gibt immer wieder Anlaß zur Diskussion. Bis Ende der 70er Jahre wurden alle Medikamente über den Hausmüll entsorgt. Nach einer Richtlinie der EU von 1994 sind Altarzneimittel z.B. nicht als Sonderabfall einzustufen [1]. Vielmehr sind sie mit dem Hausmüll zu entsorgen. Obwohl Zytostatika bei weitem nicht die Mengenrelevanz anderer Medikamente erreichen, sind sie zunächst durch ihre häufig nachgewiesene Kanzerogenität,

Mutagenität sowie ihre fötotoxischen Eigenschaften als eine der wichtigsten Medikamentengruppen bezüglich des Gefährdungspotentials von Mensch und Umwelt anzusehen [2]. Zytostatika, die in Krankenhäusern bei der Chemotherapie eingesetzt werden, haben nach deutschem Abfallrecht eine Abfallschlüsselnummer und sind im Gegensatz zu anderen Pharmaka aufgrund ihrer Toxizität seit Mitte der 80er Jahre als besonders überwachungsbedürftiger Abfall zu entsorgen. Auch nach EU-Recht sind für Zytostatika gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Erzeugnissen oder den davon stammenden Abfallmaterialien anzugeben [3]. Nach dieser Regelung sind dem Antrag auf Neuzulassung eines Medikaments auch Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen

bei der Lagerung des Produktes, der Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der resultierenden Abfälle zusammen mit einer Angabe potentieller Risiken, die das Produkt für die Umwelt darstellt, beizufügen.

In der Bundesrepublik Deutschland werden Zytostatikareste in Krankenhäusern i.a. an die jeweilige Krankenhausapotheke zurückgegeben und von dort aus als Sondermüll entsorgt. Bundesweit wird nach Schätzungen [4] jeweils eine Menge von ca. 250 kg - 400 kg pro Jahr der mit am häufigsten verabreichten alkylierenden Zytostatika Ifosfamid und Cyclophosphamid verbraucht. Nach konservativen Schätzungen der Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Freiburg werden weniger als 1% der eingesetzten Zytostatikamenge, 1992 etwa 10 kg, als Abfall zurückgegeben (100 g). Speziell im Universitätsklinikum Freiburg fallen pro Jahr aber 600 kg "zytostatikahaltige" Abfälle an. Diese Abfälle bestehen zum größten Teil aus mit Zytostatika behaftetem medizinischem Material, wie Tupfer, Verbände, Infusionssysteme und Katheder. Für das untersuchte Zytostatikum Ifosfamid ist dies bei einem jährlichen Verbrauch von 3,7 kg (1992) eine Menge von ca. 0,037 kg pro Jahr an Resten in 600 kg Müll (entspricht 61mg/kg), die als besonders überwachungsbedürftiger Müll entsorgt werden muß.

Ifosfamid (N,3-bis (2-chlorethyl)tetrahydro-2H-1,3,2-Oxaphosphorin-2-amin,2-oxid) ( $\rightarrow$  Abb. 1) ist aus dem ursprünglich als chemischer Kampfstoff eingesetzten Senfgas entwickelt worden. Es handelt sich um einen sehr gut wasserlöslichen Feststoff (Löslichkeit 100g/l) [5]. In pH-Bereichen unterhalb von 3,5 kann es zu Hydrolyse kommen [6]. Der Hersteller Asta Medica AG macht folgende Angaben zur Toxizität von Ifosfamid [5]:

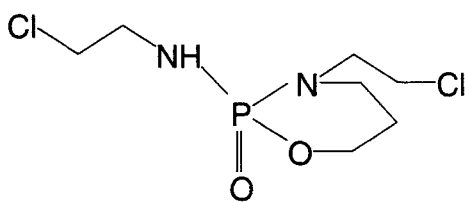


Abb. 1: Strukturformel des Zytostatikums Ifosfamid (CAS-Nr. 37 78-73-2)

Akute orale Toxizität:	LD <sub>50</sub> = 568 mg/kg, Ratte männlich (OECD 401) LD <sub>50</sub> = 379 mg/kg, Ratte weiblich (OECD 401)
Mutagenität:	<i>S. typhimurium</i> und <i>E. coli</i> verhalten sich im Ames-Test positiv
Reproduktionstoxizität:	Aufgrund tierexperimenteller Befunde muß ein Risiko der Frucht-schädigung als wahrscheinlich unterstellt werden
Akute Fischtoxizität:	LC <sub>50</sub> (96) > 1000 mg/l, <i>Salmo gairdneri</i> (OECD 203)

Akute Daphnientoxizität: EC<sub>50</sub> (48h) = 162 mg/l,  
*Daphnia magna* (OECD 202)  
NOEC (48h) = 100 mg/l,  
*Daphnia magna* (OECD 202)

Es war bis jetzt noch nicht bekannt, ob eine Gefährdung der Umwelt und des Menschen durch den Eintrag von Ifosfamid auf eine Hausmülldeponie gegeben ist, wenn Ifosfamid durch das Sickerwasser in die angrenzenden Umweltkompartimente ausgetragen wird. Grundsätzlich wäre dann zu erwarten, daß Ifosfamid in das Grund- bzw. Trinkwasser gelangen kann.

Da sich Ifosfamid in Versuchen zum aeroben biologischen Abbau in kommunalen Kläranlagen als nicht abbaubar erwiesen hatte sowie nicht durch Adsorption eliminiert wurde [7,8] und insbesondere in der Vergangenheit nicht alle besonders überwachungsbedürftigen Abfälle der Verbrennung zugeführt, sondern auch deponiert wurden, ist der mögliche Austrag an Ifosfamid mit dem Sickerwasser aus einer Deponie modellhaft untersucht worden. Versuche unter realitäts-nahen Bedingungen wurden in einer Versuchsapparatur, die am Lehrstuhl für Hydrologie der Universität Bayreuth entwickelt wurde [9], durchgeführt. Neben Parametern, die es erlauben, die physikalisch-chemischen sowie mikrobiologischen Verhältnisse im Lysimeter zu verfolgen und zu charakterisieren, wurde die Konzentration von Ifosfamid im Sickerwasser mittels GC/MS bestimmt [10].

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Lysimeter und Abfallzusammensetzung

Abbildung 2 zeigt schematisch den Aufbau des Laborlysimeters. Das Volumen des Behälters betrug 0,31 m<sup>3</sup>. Durch die Führung des Sickerwassers im Kreislauf und der daraus resultierenden Homogenisierung des Systems wird eine Simulation der Vorgänge in einer Hausmülldeponie mit einer stark verkürzten Zeitskala erreicht [9]. Der Behälter wurde mit 20,7 kg feinem Kies, 19,2 kg grobem Kies, 210,4 l Wasser, 30,4 kg Abfall und 500 mg des Zytostatikums Ifosfamid befüllt. Die Zusammensetzung des in das Lysimeter eingebrachten Abfalls sollte zum einen sehr nahe an tatsächlich anfallendem Hausmüll liegen, zum anderen sollte durch eine Standardisierung der Müllzusammensetzung eine möglichst gute Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit sichergestellt werden. Als Basis für die Erstellung des Modellmülls wurde deshalb für die Standardisierung eine Statistik der Müllzusammensetzung der Kommunen Reutlingen/Tübingen aus dem Jahre 1993 ausgewählt [11]. Der standardisierte Abfall bestand bezogen auf die Trockensubstanz aus 3% Holz, 5% Fe-Metallen, 26% Papier, 7% Kunststoffen, 4% Pappe, 18% Bioabfällen, 8% Kunststoffhohlkörpern, 17% Windeln und 12% Textilien (bezogen auf die jeweilige Gesamtmasse), die Feinmüll- und Mittelmüllfraktion konnten nicht berücksichtigt werden.

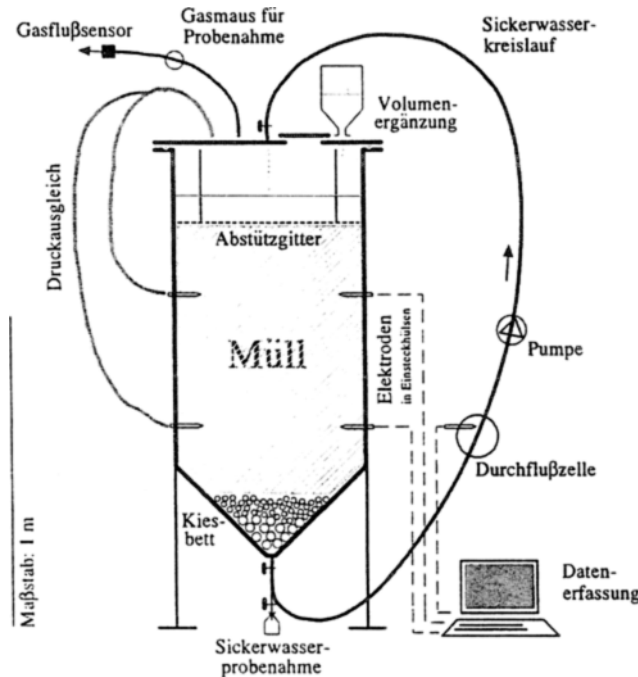


Abb. 2: Lysimeter zur Untersuchung der Vorgänge bei der anaeroben Stabilisierung von Müll

Während des Versuches wurden pH-Wert, Redoxpotential, Schwefelwasserstoffgehalt, Temperatur sowie der Massenstrom des entstehenden Biogases kontinuierlich erfaßt. Diskontinuierlich wurden die Zusammensetzung des entstehenden Gases, das Fettsäurespektrum im Sickerwasser und die Ifosamidkonzentration bestimmt. Die Entnahme von ca. 1 l Sickerwasser erfolgte jeweils im Abstand von drei Tagen über die gesamte Versuchsdauer hinweg. Das entnommene Probenvolumen wurde durch Leitungswasser wieder ersetzt. Die hieraus resultierende Verminderung der Konzentrationen der Fettsäuren und von Ifosamid wurde bei der Darstellung der Ergebnisse rechnerisch korrigiert. Die Proben wurden sofort nach der Entnahme über einen Papierfilter filtriert und bis zur weiteren Analyse die Proben bei -18°C in PE-Flaschen gelagert.

2.2 Analytik

Zur Beurteilung der Phasen im Reaktor wurden die Gaszusammensetzung und das Fettsäurespektrum im Sickerwasser bestimmt. Die Analyse der Gaszusammensetzung erfolgte mit einem Gaschromatographen mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor, das Fettsäurespektrum wurde in Anlehnung an die Methode von PECHER mittels GC/FID ermittelt [12]. Zur Quantifizierung der Ifosamidmenge in den Sickerwasserproben wurden jeweils 50 ml Probe durch eine Festphasenextraktion (RP18) mit nachfolgender chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel aufgearbeitet. Anschließend wurde ein Aliquot von 1 µl der Probe mittels GC/MS analysiert. Die Vorgehensweise ist detailliert an anderer Stelle beschrieben [10].

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Versuchsverlauf

Die Zusammensetzung des entstehenden Gases und das Fettsäurespektrum eignen sich zu einer genauen Charakterisierung der einzelnen Phasen des anaeroben Abbaus von organischem Material [12]. Die Zusammensetzung des während des Versuches gebildeten Gases ist in **Abbildung 3** dargestellt. Betrachtet wurde der Konzentrationsverlauf der zu Versuchsbeginn in dem Bioreaktor vorliegenden Gase Sauerstoff und Stickstoff sowie der durch biologische Vorgänge freigesetzten Gase Kohlendioxid, Methan sowie Stickstoff. Nach etwa 100 Tagen lag die Methankonzentration über der Kohlendioxidkonzentration. Das Konzentrationsverhältnis von Methan zu Kohlendioxid war ab diesem Zeitpunkt in dem Bereich, wie es in Deponiegas für Deponien in der anaeroben Phase im allgemeinen gemessen wird [13]. Die zeitliche Abfolge der aeroben und anaeroben Phasen konnte durch den zeitlichen Verlauf des Fettsäurespektrums (→ **Abb. 4**)

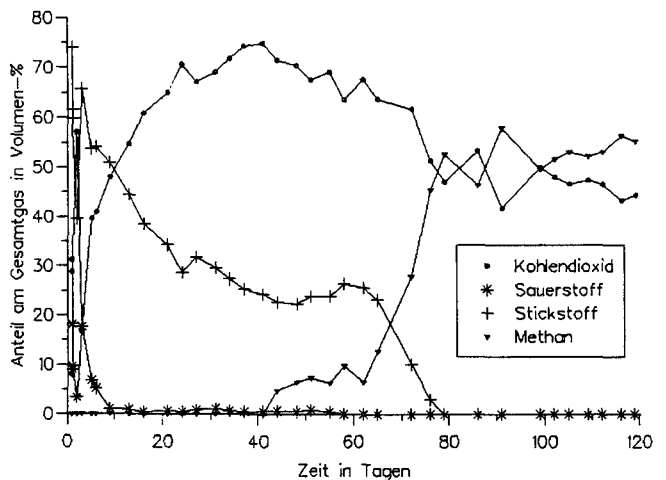


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Konzentration der beim Abbau von organischem Material entstehenden Deponiegase

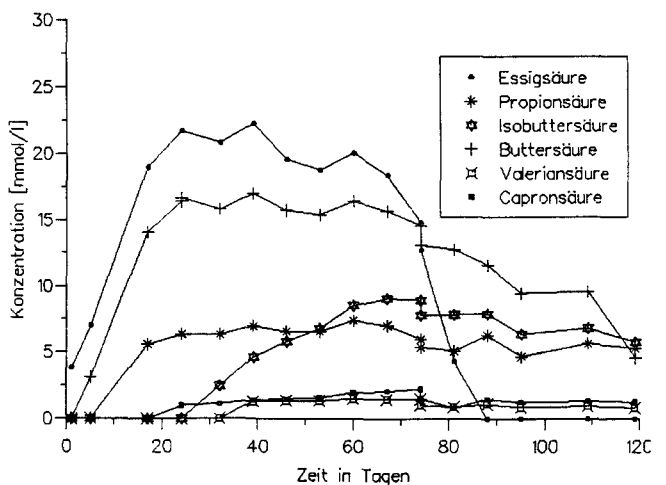


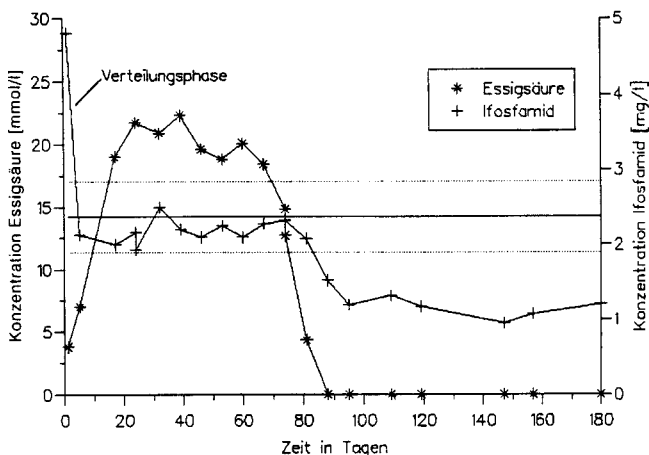
Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Konzentration der Fettsäuren in dem Bioreaktor

bestätigt werden. Bestimmt wurde die Konzentration der niederen Fettsäuren Essigsäure, Propionsäure, n-Buttersäure, iso-Buttersäure, n-Valeriansäure und Capronsäure.

Die Temperatur im Behälter lag während des gesamten Versuchszeitraums zwischen 23°C und 25°C, wobei die Schwankungen nicht der zeitlichen Abfolge der aeroben bzw. anaeroben Vorgänge zugeordnet werden konnten. Mit Beginn der biologischen Vorgänge kam es zu einem Abfall des pH-Wertes auf ca. 5,5. Durch die fehlende Pufferkapazität des synthetisch hergestellten Abfalles blieb der pH-Wert dann über einen längeren Zeitraum konstant auf einem für Abbauvorgänge zu niedrigen Niveau. Zur Beschleunigung der biologischen Vorgänge wurde ab dem 50. Versuchstag der pH-Wert geringfügig auf 6,5 angehoben. Betrachtet man den Verlauf des Redoxpotentials, erkennt man zu Versuchsbeginn einen sehr steilen Abfall von geringfügig positiven Werten auf etwa -500 mV durch den Verbrauch des Sauerstoffes. Im weiteren verbleibt das Redoxpotential auf einem in etwa konstanten Wert von etwa -300 mV, also in dem Bereich, in dem anaerobe Vorgänge möglich sind. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die typischen Phasen des aeroben und anaeroben Abbaus von Abfall, wie er in Deponien üblich ist, durchlaufen wurden. Es läßt sich folgende Einteilung für die einzelnen Phasen treffen: aerobe Phase ca. 0.-5. Tag, acidogene bzw. acetogene Phase ca. 5.-70. Tag, methanogene Phase ca. 70.-120. Tag.

## 2.2 Elimination von Ifosfamid

In **Abbildung 5** ist der Verlauf der Ifosfamidkonzentration im Vergleich zur Essigsäurekonzentration dargestellt; die Essigsäurekonzentration dient als Indikator für die Einstufung des Verlaufs der Konzentration von Ifosfamid in die anaeroben Abbauphasen im Deponiekörper.



**Abb. 5:** Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Ifosfamid im Vergleich zum Verlauf der Essigsäurekonzentration

Die waagerechte, durchgehende Linie in **Abbildung 5** gibt die theoretisch zu erwartende Konzentration von Ifosfamid für den Fall gleichmäßiger Verteilung im Sickerwasser an. Die

theoretische Konzentration von 2,38 mg/l Ifosfamid ergab sich aus der zugegebenen Ifosfamidmenge von 500 mg und der zugegebenen Wassermenge von 210 l. Die unterbrochenen Linien geben den Fehlerbereich für das gesamte Analyseverfahren an, der aufgrund früherer Untersuchungen konservativ mit 20% anzunehmen ist. Die Konzentration von Ifosfamid im Sickerwasser sank innerhalb weniger Tage auf die für gleichmäßige Verteilung zu erwartende Konzentration. Nach einigen Tagen führten Konvektion und Diffusion zu einer vollständigen Durchmischung innerhalb des Behälters. Bis zum 80. Tag fand keine Elimination aus dem Sickerwasser z.B. durch biologischen oder chemischen Abbau oder durch Adsorption statt. Erst ab diesem Zeitpunkt, d.h. dem Beginn der methanogenen Phase war eine Abnahme der Ifosfamidkonzentration festzustellen: Die Abnahme ging mit dem drastischen Abfall der Essigsäurekonzentration, dem Anstieg der Gasproduktion, des Methangehalts und des pH-Wertes, d.h. mit allen Parametern einher, die den Anfang der methanogenen Phase anzeigen. Am 180. Tag lag die Ifosfamidkonzentration bei knapp über 1,2 mg/l, d.h. die Ausgangsmenge an Ifosfamid wurde zu etwa 50% aus dem Sickerwasser eliminiert, allerdings war der Eliminationsgrad ab dem 100. Tage nahezu unverändert. Es stellt sich die Frage, ob die beobachtete Konzentrationsabnahme von Ifosfamid im Sickerwasser durch Adsorption, abiotische Zersetzung bzw. Reaktion des Schadstoffs zu erklären ist oder eher mikrobieller Natur war.

Untersuchungen zum analytischen Nachweis von Ifosfamid mit Standardlösungen zeigten, daß die Wiederfindungsrate vom pH-Wert unabhängig ist. Die Adsorption von Ifosfamid an Abfallpartikel stellt sich als eine sehr unwahrscheinliche Begründung für die Konzentrationsabnahme dar. Im Verlauf der ersten 80 Tage durchlaufen der pH-Wert und das Redoxpotential, die eine Adsorption steuern können, die gleichen Bereiche wie in der methanogenen Phase. Eine Adsorption hätte also schon früher auftreten müssen. Zudem haben Untersuchungen an Testsystemen [8] und einer kommunalen Kläranlage [7] gezeigt, daß Ifosfamid weder an Glas noch an Belebtschlamm adsorbiert wird. Darüber hinaus ist es mit ca. 100 g/l sehr gut wasserlöslich und in Hexan unlöslich.

Für Cyclophosphamid, ein Strukturisomeres von Ifosfamid wurde eine leichte Reaktion mit Benzylalkoholen beschrieben [14]. Eine solche Reaktion würde sich in den durchgeführten Versuchen darin äußern, daß Ifosfamid nicht mehr mit dem angewandten analytischen Verfahren erfaßt würde. Daß Benzylalkohole oder andere reaktive Alkohole im Müllkörper vorhanden waren, ist nicht anzunehmen, sie wären vermutlich in der acidogenen Phase schon umgesetzt worden. Darüber hinaus wäre nicht verständlich, warum sich ab dem 80. Tag ein konstantes Konzentrationsniveau einstellte. Im Alkalischen kann Ifosfamid durch eine nucleophile, intramolekulare Substitution (S<sub>N</sub>i-Reaktion) intramolekular cyclisieren, die Reaktion ist reversibel [15]. Der pH-Wert war aber während des gesamten Versuchszeitraumes zwischen 5 und 6, so daß dieser Eliminationsmechanismus ausscheidet [16].

Nach den Daten von TRISSEL und KLEINMANN [17] hätte infolge einer Hydrolyse von Ifosfamid die Konzentration auf 30% der Ausgangskonzentration abgefallen sein müssen. Dies stimmt nicht mit den Meßergebnissen im Laborlysimeter überein. Vergleicht man den gemessenen Konzentrationsverlauf von Ifosfamid im Versuch mit den aus der Literatur entnommenen Daten zu seiner physikalisch-chemischen Stabilität [14], zeigt sich, daß mit der vom Hersteller angegebenen Zerfallskinetik die beste Übereinstimmung gegeben ist. Unter der Annahme, daß die Art der Trägerlösung im pH-Bereich von 4-8 ohne Bedeutung für die Stabilität von Ifosfamid ist, und einer Kinetik 1. Ordnung für die Hydrolyse von Ifosfamid mit

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C \quad \text{bzw.} \quad k = k_0 \cdot \exp \left\{ -\frac{E_A}{RT} \right\}$$

als Ansatz für die Reaktionsgeschwindigkeit bzw. gemäß Arrhenius für die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  $k$  lassen sich die Daten aus der Literatur auswerten. Hierbei bezeichnet  $C$  die Konzentration,  $t$  die Zeit,  $k_0$  den Stoßfaktor,  $E_A$  die Aktivierungsenergie,  $R$  die allgemeine Gaskonstante und  $T$  die Temperatur. Als Ergebnis erhält man mit diesem Ansatz und den gemessenen Werten eine Aktivierungsenergie der Zerfallsreaktion in der Größenordnung von etwa 65 kJ/mol. Die Geschwindigkeitskonstante bei der im Versuch vorliegenden Temperatur ergibt sich dann zu  $4.27 \cdot 10^{-3}/d$ . Nach HARRIS [18] liegen die Aktivierungsenergien für die Hydrolyse von organischen Substanzen üblicherweise in der Größenordnung von 60 kJ/mol bis 100 kJ/mol mit einer Häufung im Bereich von 70 bis 90 kJ/mol. Die Hydrolyse von Ifosfamid z.B. über Ringöffnung ist also ein möglicher Mechanismus für die Elimination von Ifosfamid aus dem Sickerwasser. Das erreichte Konzentrationsplateau würde dann dem erreichten Gleichgewicht zwischen Ifosfamid und seinem Hydrolyseprodukt entsprechen. Eine Beeinflussung des Zerfalls durch die Temperatur ist durch die sehr geringe Schwankung der Temperatur während der Untersuchungen von 2°C um einen Mittelwert von ca. 23°C auszuschließen. Da in realen Deponien sehr viel höhere Temperaturen vorkommen können, könnte die Elimination von Ifosfamid, legt man den oben geschilderten Arrhenius-Ansatz zugrunde, dort höher sein. Aus Experimenten mit einer ähnlichen Zusammensetzung des Abfalles [12,19] ist jedoch bekannt, daß die biologischen Vorgänge eher heftiger ablaufen als im Versuch mit Ifosfamid, so daß die Betrachtung des vorliegenden synthetischen Systems eher zu einer Überschätzung des Austrags von Ifosfamid mit dem Sickerwasser führt. Eine reale Gefährdung würde durch die vorgelegten Ergebnisse dann eher überschätzt. Allerdings wäre eine Elimination von Ifosfamid schon vor Erreichen der methanogenen Phase zu erwarten. D.h. durch eine Hydrolyse nicht zu erklären ist die Tatsache, daß sich der Konzentrationsabfall von Ifosfamid erst nach 80 Tagen bemerkbar macht und daß Ifosfamid nicht vollständig aus dem Sickerwasser eliminiert wird.

Eine Dechlorierung von chlorhaltigen organischen Substanzen in der methanogenen Phase als Beginn des anaeroben Abbaus ist in der Literatur beschrieben [20]. Die Ausbildung

des zweiten Konzentrationsplateaus in der methanogenen Phase könnte auch das Ergebnis eines nach einer kurzen Anlaufphase dann gehemmten anaeroben Abbauprozesses sein. Ein Hinweis darauf könnte die Tatsache sein, daß außer der Essigsäure keine der niederen Fettsäuren eine wesentliche Konzentrationsabnahme erfuhr. Eine Akklimatisierung der Bakterienkonsortien ist durch die niedrige Konzentration des Ifosfamids und durch den am Anfang der methanogenen Phase noch hohen Gehalt an leicht abbaubarer Substanz nicht zu erwarten, vor dem biologischen Abbau von Ifosfamid hätte es zumindest teilweise zu einem Abbau dieser Substanzen kommen müssen.

Zusammenfassend stellen sich die Hydrolyse und ein teilweise gehemmter biologischer Abbau in der methanogenen Phase als die am ehesten zutreffenden Mechanismen für die Elimination von Ifosfamid dar. Beim gegenwärtigen Kenntnisstand kann kein abschließendes Festlegen auf einen der beiden Eliminationsmechanismen erfolgen.

#### 4 Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse zeigen, daß Ifosfamid in anaeroben Bereichen des Bioreaktors eliminiert wurde. Es ist daher davon auszugehen, daß Ifosfamid aus Hausmülldeponien nicht in nennenswertem Umfang mit dem Sickerwasser ausgetragen wird und somit aus dieser Sicht die Ablagerung von mit Ifosfamid behaftetem Krankenhausmüll nicht zu einer Umweltgefährdung führt. Das bei aeroben Abbauprozessen für das strukturierte Cyclophosphamid gefundene Verhalten bezüglich Adsorption und aerobem Abbau war das gleiche wie das von Ifosfamid [8,21]. Es darf deshalb vermutet werden, daß die für Ifosfamid gewonnenen Ergebnisse auf Cyclophosphamid übertragbar sind. Verglichen mit der über das Abwasser abgeführten Menge und dem daraus resultierenden Gefährdungspotential [10,16] ist der Eintrag von Ifosfamid in die Umwelt durch Deponierung zu vernachlässigen. In Untersuchungen mit ähnlicher Müllzusammensetzung, allerdings mit Fein- und Mittelmüllfraktion, d.h. einem etwas höheren Anteil an leicht abbaubarer organischer Substanz [12,19], liefen die biologischen Vorgänge etwas intensiver ab, so daß für den Fall einer biologischen Elimination in realen Deponien eher mehr Ifosfamid eliminiert wird als im Modellversuch. Eine in der Literatur beschriebene [2] chemische Behandlung erscheint aus dieser Sicht gerade auch wegen der deutlich höheren Kosten und der Gefährdung des Personals nicht notwendig.

Inwieweit andere Zytostatika, die sich ebenfalls als nicht aerob biologisch abbaubar erwiesen haben [22-24] in Deponien eliminiert werden, läßt sich aus den Untersuchungen nicht ableiten.

#### Danksagung

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Vorhabens "Der Einfluß von Zytostatika auf die biologische Reinigung von Krankenhaus- und kommunalem Abwasser", Projekt Wasser Abfall Boden (PWAB), Förderkennzeichen PA94 153 durchgeführt. Ifosfamid wurde

freundlicherweise von ASTA Medica AG Frankfurt zur Verfügung gestellt. Dank gilt insbesondere Dr. GROEGER (ASTA Medica AG) für Informationen zur Stabilität von Ifosfamid sowie Herrn Prof. Dr. P. KRAUSS (Universität Tübingen) für die Beratung hinsichtlich der Müllzusammensetzung.

## 5 Literatur

- [1] Entscheidung des Rates vom 22.12.1994 über ein Verzeichnis gefährlicher Abfälle im Sinne von Artikel 1 Absatz 4 der Richtlinie 91/689 EWG über gefährliche Abfälle (94/904 EWG)
- [2] HANSEL, S.; CATEGNARO, M.; SPORTOUCH, M.H.; DE MEO, M.; MILHAVET, J.C.; LAGET, M. DUMENIL G. (1997): Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 69, 109-114
- [3] Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 214/22 vom 24.8.1993
- [4] KÜMMERER, K.; AL-AHMAD, A. (1997): Der Einfluß von Zytostatika auf die biologische Reinigung von Krankenhaus- und kommunalem Abwasser. Projekt Wasser Abfall Boden (PWAB), Förderkennzeichen PA94 153. Universitätsklinikum Freiburg.
- [5] ASTA Medica AG Herstellerinformation (1995): Sicherheitsdatenblatt Ifosfamid gemäß 91/155/EWG
- [6] GILARD, V.; MARINO, R.; MALET-MARTINO M.C.; KUTSCHER, B.; MÜLLER, A.; NIEMEYER U.; POHL J.; POLYMERPOULOS, E.E. (1994): Chemical and biological evaluation of hydrolysis products of cyclophosphamide. *J. Med. Chem.* 37, 3986-3993
- [7] KÜMMERER K.; STEGER-HARTMANN T.; MEYER M. (1997): Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Wat. Res.* 31, 2305-2310
- [8] KÜMMERER K.; STEGER-HARTMANN T.; Baranyai A.; Bürhaus I. (1996): Prüfung des biologischen Abbaus der Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid mit dem Closed Bottle Test (OECD 301 D). *Zbl. Hyg.* 198, 215-225
- [9] HERRMANN R.; PECHER, K.; BAUER, M.J.; GEISEN S.; ZELLMAN H. (1994): Chemodynamik umweltrelevanter Schadstoffe in kommunalem Müll mit reduziertem Gehalt leicht abbaubarer organischer Komponenten. BayForrest Forschungsvorhaben F23. Lehrstuhl für Hydrologie, Universität Bayreuth
- [10] STEGER-HARTMANN T.; KÜMMERER, K.; SCHECKER, J. (1996): Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 726, 179-184
- [11] KRAUSS, P.; WILLKE, M.; MÜNNICH, A.; MAHNKE, K.; DÖRR, R.; DEYLE, M.; SICIEWIECZ, M.; RAVEN, A., VON; KRAUSS T. (1993): Sortierung von Hausmüll und Gewerbemüll der Landkreise Reutlingen und Tübingen. Abschlußbericht im Auftrag des Zweckverbands Abfallverwertung Reutlingen/Tübingen. Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen
- [12] PECHER, K. (1989): Zum Verhalten ausgewählter organischer Chlorkohlenwasserstoffe während des sequentiellen Abbaus von kommunalen Abfällen. Dissertation, Lehrstuhl für Hydrologie, Universität Bayreuth
- [13] STEGMANN, R.; EHRIG, H.J. (1980): Entstehung von Gas und Sickerwasser in geordneten Deponien. *Müll und Abfall* 2, 41-51
- [14] KRÄMER, I. (1990): Applikationsfertige Alkylanzienzubereitungen, Physikalisch-chemische Stabilität. *Krankenhauspharmazie* 11, 453-460
- [15] MOMERENCY, G.; VAN CAUWENBERGHE, K.; DE BRUIJN, E.A.; VAN OOSTEROM, A.T.; HIGHLEY, M.S.; HARPER, P.G. (1994): Determination of ifosfamide and seven metabolites in blood plasma, as stable trifluoroacetyl derivatives, by electron capture chemical ionization GC-MS. *J. High Res. Chromatogr.* 17, 655-661
- [16] SCHECKER, J. (1995): Untersuchung des Abbauverhaltens von Klinikmüll in Modeldeponien. Diplomarbeit, Universität Dortmund
- [17] TRISSEL, L.A.; KELINMANN, L.M. (1979): Investigational drug information: ifosfamide and semustine. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 13, 340
- [18] HARRIS, J.C.; (1982): Rate of Hydrolysis. In: *Handbook of Chemical Property Estimation Methods.* Mc Graw-Hill, New York
- [19] BAUER, M.J. (1997): Verhalten von Phthalsäureestern in anaeroben Hausmüllsickerwässern aus Bioreaktoren und Deponien. Shaker-Verlag, Aachen
- [20] BOYD, S.A.; SHELTON, D.R.; (1984): Anaerobic Biodegradation of chlorophenols in fresh and acclimated sludge. *Appl. Environ. Microbiol.* 47, 272-277
- [21] STEGER-HARTMANN T.; KÜMMERER, K.; HARTMANN, A. (1997): Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 36, 174-179
- [22] KÜMMERER, K.; AL-AHAMAD, A. (1997): Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. *Acta hydrochim. hydrobiol.* 25, 166-172
- [23] AL-AHAMAD, A.; KÜMMERER, K.; SCHÖN, G. (1997): Biodegradation and toxicity of the antineoplastics mitoxantron hydrochloride and treosulfane in the closed bottle test. *Bull. Env. Cont. Toxicol.* 58, 704-711
- [24] KÜMMERER, K.; AL-AHAMAD, A.; STEGER-HARTMANN T. (1996): Verhalten des Zytostatikums Epirubicin-Hydrochlorid in der aquatischen Umwelt - erste Ergebnisse. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 1, 133-137

Eingegangen am: 24.07.1997  
Akzeptiert am: 24.08.1998