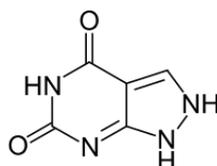


Kurzdossier Spurenstoffe

Stoffname: Oxipurinol (1,2-Dihydropyrazolo[4,3-e]pyrimidin-4,6-dion)

CAS-Nr: 2465-59-0



Wasserlöslichkeit: 4,58 g/L (berechnet) ¹

Dissoziationskonstante(n): pKa = 7,4, teilweise negativ geladen unter Umweltbedingungen ²

Der Fokus der vorliegenden Relevanzbewertung liegt auf Deutschland. Sie gründet auf Umweltbeobachtungsdaten aus der Bundesrepublik Deutschland. Daten aus anderen Ländern können als zusätzliche Interpretationshilfe herangezogen werden.

Dieses Kurzdossier umfasst ausschließlich die für die Bewertung der Relevanz erforderlichen Informationen. Die Bewertung erfolgt auf dem aktuellen Stand des Wissens.

Anwendung

Oxipurinol ist der aktive Hauptmetabolit von Allopurinol ³. Allopurinol ist ein Urikostatikum, das primär zur Behandlung von Gicht eingesetzt ⁴ und zu 90 % im menschlichen Körper metabolisiert wird. Dabei entsteht zu ca. 80 % der aktive Metabolit Oxipurinol ². Aufgrund der hohen Metabolisierungsrate von Allopurinol wird nur der Metabolit Oxipurinol in diesem Kurzdossier betrachtet. Der Verbrauch von Allopurinol im Jahr 2019 wird auf Basis von Kassenpatienten in Deutschland auf 130 t/a geschätzt. ⁵

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten	Quelle
Fließgewässer Deutschland, Messprogramm der Bundesländer	2018-2020 (Daten aus 10 Bundesländern): <ul style="list-style-type: none"> < 0,01 – 10,4 µg/L (Jahresmittelwerte) < 0,01 – 19 µg/L (Maximalwerte) 0,01 – 0,09 µg/L (BG) 	6
Flüsse und Bäche, Deutschland	2013-2014: bis zu 22,6 µg/L (20 Proben)	7
Rhein, Saar, Horloff und Usa, Deutschland	2016 (18 Proben): <ul style="list-style-type: none"> 72% (Detektionshäufigkeit, FOD) < 0,2 – 5,1 µg/L (Konzentrationsbereich) 1,5 µg/L (Median) 0,2 µg/L (BG) 	8
Rhein, Deutschland	2013-2014	7

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

	Konzentrationsbereich: 0,2-0,7 µg/L (monatliche Mischproben, 15 Monate)	
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2016 (8 Proben) <ul style="list-style-type: none"> • 100% (FOD) • 2,1 – 30 µg/L (Konzentrationsbereich) • 22 µg/L (Median) • 0,2 µg/L (BG) 	8
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2013-2014 (12 Kläranlagen, 24h-Mischproben): 3,4 – 21,7 µg/L (Konzentrationsbereich)	7
Grundwasser, Deutschland	2016 (15 Proben) <ul style="list-style-type: none"> • 67% (FOD) • < 0,05 – 1,8 µg/L (Konzentrationsbereich) • 0,21 µg/L (Median) • 0,05 µg/L (BG) 	8
Grundwasser, Deutschland	2013-2014 (4 Messstellen): ≤ 0,38 µg/L	7
Brunnen, Deutschland	< BG – 1,8 µg/L	9
Trinkwasser, Deutschland	2016: < 0,05 µg/L	8
Trinkwasser, Deutschland	2014 (5 Messstellen): ≤ 0,3 µg/L	7
Trinkwasserversorgung, Deutschland	Daten von Wasserversorgungsunternehmen mit einer betreuten Trinkwassermenge von 470 Mio. m ³ pro Jahr aus 2018-2022 Rohwasser; 770 Messungen <ul style="list-style-type: none"> • 95 – 100% (Detektionshäufigkeiten) • 0,025 – 0,05 µg/L BG • <BG – 1,6 µg/L (Minimalkonzentrationen) • 0,25 – 1,6 µg/L (Mediankonzentrationen) • 1,03 – 3,1 µg/L (Maximalkonzentrationen) Trinkwasser; Aufarbeitung mit Aktivkohlefiltration; 590 Messungen <ul style="list-style-type: none"> • 0% (Detektionshäufigkeit) • 0,025 µg/L BG Trinkwasser; Aufarbeitung in geringen Anteilen mit Uferfiltration; 39 Messungen <ul style="list-style-type: none"> • 0 – 100% (Detektionshäufigkeiten) • 0,05 µg/L BG • <BG – 0,14 µg/L (Minimalkonzentrationen) • <BG – 0,67 µg/L (Mediankonzentrationen) • <BG – 1,1 µg/L (Maximalkonzentrationen) Trinkwasser; Aufarbeitung (in geringen Anteilen) mit Uferfiltration, Ozonung und Aktivkohlefiltration; 41 Messungen <ul style="list-style-type: none"> • 0 – 51,2% (Detektionshäufigkeiten) • 0,05 µg/L BG • <BG (Minimalkonzentrationen) • <BG – 0,38 µg/L (Mediankonzentrationen) 	10

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

- <BG – 1,2 µg/L (Maximalkonzentrationen)

Trinkwasser aus Grundwasser; keine Aufarbeitung mit Uferfiltration; 8 Messungen

- 0 – 2,4% (Detektionshäufigkeiten)
- 0,05 µg/L BG
- <BG µg/L (Minimalkonzentrationen)
- <BG µg/L (Mediankonzentrationen)
- <BG – 0,06 µg/L (Maximalkonzentrationen)

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien

	Bezugswert / Triggerwert	Daten für jeweiligen Stoff	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Persistent, wenn „nicht leicht biologisch abbaubar“ / „nicht inhärent abbaubar“ oder gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹¹ und zugehörigem Leitfaden ¹²	Stabil während Abwasserbehandlung; Abbauprobe mit Belebtschlamm ⁷	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	Mobil (M): log K _{oc} < 4 Sehr mobil (vM): log K _{oc} < 3 ¹³	Funde im Grundwasser	+
Humantoxizität (basierend auf CLP)	Humantoxisch, wenn die Kriterien zur Klassifizierung nach CLP-Verordnung Kategorie Kanzerogen (1A, 1B) oder Keimzellmutagen (1A, 1B) oder Reproduktionstoxisch (Kategorie 1A, 1B, 2) oder STOT RE (1, 2) erfüllt sind ¹⁴	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Ökotoxisch, wenn LC ₅₀ /EC ₅₀ < 0,1 mg/L oder NOEC < 0,01 mg/L gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹¹ und zugehörigem Leitfaden ¹² (nicht ökotoxisch, wenn EC ₅₀ > Wasserlöslichkeit)	Wachstumshemmung Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) (OECD 201), 72 h, E _r C ₅₀ : >60 mg/L E _y C ₅₀ : 45 mg/L (pH=7,0-9,4) ¹⁵ Immobilisation Großer Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>) (OECD 202), 48 h, EC ₅₀ : >100 mg/L (pH=7,4-8,0) ¹⁵ Fischembryo-Letalität Zebrafisch (<i>Danio rerio</i>) (DIN EN ISO 15088-T6), 48 h EC ₅₀ : >100 mg/L (pH=6,9) ¹⁵ Wachstumshemmung Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) (OECD 201), 72 h E _r C ₁₀ : 39,5 mg/L E _y C ₁₀ : 15,3 mg/L NOEC: 15 mg/L (pH=7,0-9,4) ¹⁵ Reproduktionstest Großer Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>) (OECD 211),	-

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien

21 d NOEC: 1,0 mg/L
 EC₁₀: 0,7 mg/L
 (pH=8,2-9,3¹)¹⁵

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Begründung für GOW-Ableitung: „Eine „häufig“ (≥ 1 - ≤ 10 %) auftretende Nebenwirkung sind allergische Veränderungen der Haut. Diese können im Extremfall schwere allergische Krankheitsbilder wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder eine Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) hervorrufen ¹⁶ .“ ^{17,18}	„Oxipurinol ist als immuntoxisch anzusehen“ ¹⁷

Bewertung der Human- und Ökotoxikologie

	Bezugswerte	Bewertung
Toxikologische Informationen	GOW für Trinkwasser = 0,3 µg/L ¹⁷	Der GOW wird von den oben genannten Konzentrationen überschritten.
Ökotoxikologische Informationen	JD-UQN-V: 14 µg/L ^{2 15} ZHK-UQN-V: 600 µg/L ¹⁵	Der JD-UQN-V für Oxipurinol liegt im Bereich der oben genannten Konzentrationen und daher ist ein ökotoxikologisches Risiko nicht auszuschließen.

¹ „Oxipurinol ist eine ionisierbare Substanz, d. h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des JD-UQN-V herangezogene Daphnientest lag im pH-Bereich von 8,2-9,3, was log D-Werten von -1,4 bis -1,8 entspricht.“¹⁵

² „Oxipurinol ist eine ionisierbare Substanz, d. h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des JD-UQN-V herangezogene Daphnientest lag im pH-Bereich von 8,2-9,3, was log D-Werten von -1,4 bis -1,8 entspricht.“¹⁵

Entscheidung des Gremiums zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen

Basierend auf dem vorliegenden Kurzdossier wurde am 26.01.2023 folgende Entscheidung zur Relevanz des Stoffes gefällt: Oxipurinol ist ein relevanter Spurenstoff.

Es sind im Rahmen dieser Bewertung ausreichend Stoffdaten in qualitativ adäquater Form verfügbar.

Oxipurinol erfüllt die Kriterien Persistenz und Mobilität. Die gemessenen Werte liegen teilweise über dem UQN-Vorschlag und dem GOW, der auf immuntoxischen Eigenschaften beruht. Oxipurinol wird durch Uferfiltration nicht ausreichend zurückgehalten, sodass entsprechende Maßnahmen in der Trinkwasseraufbereitung notwendig werden, um den GOW einzuhalten.^{9,19–21}

Quellen

- (1) Drugbank - Oxypurinol. <https://go.drugbank.com/drugs/DB05262> (accessed 2022-08-03).
- (2) Day, R. O.; Graham, G. G.; Hicks, M.; McLachlan, A. J.; Stocker, S. L.; Williams, K. M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Allopurinol and Oxypurinol. *Clin Pharmacokinet* **2007**, *46* (8), 623–644. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746080-00001>.
- (3) *Pharmakotherapie: klinische Pharmakologie*, 14., überarb. und aktualisierte Aufl.; Lemmer, B., Brune, K., Eds.; Springer-Lehrbuch; Springer: Heidelberg, 2010.
- (4) PharmaWiki - Allopurinol. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Allopurinol> (accessed 2022-06-14).
- (5) Schimmelpfennig, S. *Arzneimittelverbrauchsdaten - Zusammengefasst Aus Arzneimittelverordnungs-Report (Springer Verlag) Und Amtlichem ATC-Index (DIMDI)*; Berliner Wasserbetriebe, 2020.
- (6) Umweltbundesamt Nach Angaben Der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Stand August 2022.
- (7) Funke, J.; Prasse, C.; Lütke Eversloh, C.; Ternes, T. A. Oxypurinol – A Novel Marker for Wastewater Contamination of the Aquatic Environment. *Water Research* **2015**, *74*, 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.02.007>.
- (8) Boulard, L.; Dierkes, G.; Ternes, T. Utilization of Large Volume Zwitterionic Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography for the Analysis of Polar Pharmaceuticals in Aqueous Environmental Samples: Benefits and Limitations. *Journal of Chromatography A* **2018**, *1535*, 27–43. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.12.023>.
- (9) Drewes, J. E.; Karakurt, S.; Schmid, L.; Bachmaier, M.; Hübner, U. *Dynamik der Klarwasseranteile in Oberflächengewässern und mögliche Herausforderung für die Trinkwassergewinnung in Deutschland*; UBA Texte; Umweltbundesamt, 2018.
- (10) Gremium zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen. *Abfrage zur Betroffenheit der Trinkwasserversorger (Stand Februar 2023) im neuen Rathaus*; 2023.
- (11) *Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH)*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20140410> (accessed 2022-07-08).
- (12) European Chemicals Agency. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT and VPvB Assessment.*; Publications Office: LU, 2017.
- (13) Neumann, M.; Schliebner, I. *Protecting the Sources of Our Drinking Water: The Criteria for Identifying Persistent, Mobile and Toxic (PMT) Substances and Very Persistent and Very Mobile (VPvM) Substances under EU Regulation REACH (EC) No 907/2006*; UBA Texte; Umweltbundesamt, 2019.
- (14) *Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX:32008R1272> (accessed 2022-07-08).

- (15) Wünnemann, Dr. H.; Weiß, Dr. K.; Arndt, D.; Baumann, Dr. M.; Weiß, R.; Ferling, H.; Scholz-Göppel, K.; Bucher, K.; Feick, C.; Hartmann, G.; Kitzing, P.; Szyja, M.; Schwaiger, Dr. J. *Umweltqualitätsnormen für Binnengewässer*; UBA Texte; Umweltbundesamt, 2020.
- (16) Somkrua, R.; Eickman, E. E.; Saokaew, S.; Lohitnavy, M.; Chaiyakunapruk, N. Association of HLA-B*5801 Allele and Allopurinol-Induced Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Medical Genetics* **2011**, *12* (1), 118. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-118>.
- (17) Umweltbundesamt. *Gesundheitlicher Orientierungswert - GOW (Stand Juli 2020)*. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/trinkwasser/trinkwasserqualitaet/toxikologie-des-trinkwassers/gesundheitlicher-orientierungswert-gow> (accessed 2022-03-29).
- (18) *PharmNet.Bund - Arzneimittel-Informationssystem Suche Allopurinol*. (zum Beispiel Fachinformation für Eingangsnummer 2107749). <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> (accessed 2023-02-07).
- (19) Hellauer, K.; Karakurt, S.; Sperlich, A.; Burke, V.; Massmann, G.; Hübner, U.; Drewes, J. E. Establishing Sequential Managed Aquifer Recharge Technology (SMART) for Enhanced Removal of Trace Organic Chemicals: Experiences from Field Studies in Berlin, Germany. *Journal of Hydrology* **2018**, *563*, 1161–1168. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2017.09.044>.
- (20) Burke, V.; Schneider, L.; Greskowiak, J.; Zerball-van Baar, P.; Sperlich, A.; Dünnbier, U.; Massmann, G. Trace Organic Removal during River Bank Filtration for Two Types of Sediment. *Water* **2018**, *10* (12), 1736. <https://doi.org/10.3390/w10121736>.
- (21) Kruć, R.; Dragon, K.; Górski, J. Migration of Pharmaceuticals from the Warta River to the Aquifer at a Riverbank Filtration Site in Krajkowo (Poland). *Water* **2019**, *11* (11), 2238. <https://doi.org/10.3390/w11112238>.

Impressum

Herausgeber

Umweltbundesamt
Spurenstoffzentrum des Bundes
Spurenstoffzentrum@uba.de
Internet: www.spurenstoffzentrum.de

Autorenschaft, Institution

Umweltbundesamt
Internet:
www.umweltbundesamt.de
 [/umweltbundesamt.de](https://www.facebook.com/umweltbundesamt.de)
 [/umweltbundesamt](https://twitter.com/umweltbundesamt)