

Stand: 31. März 2025

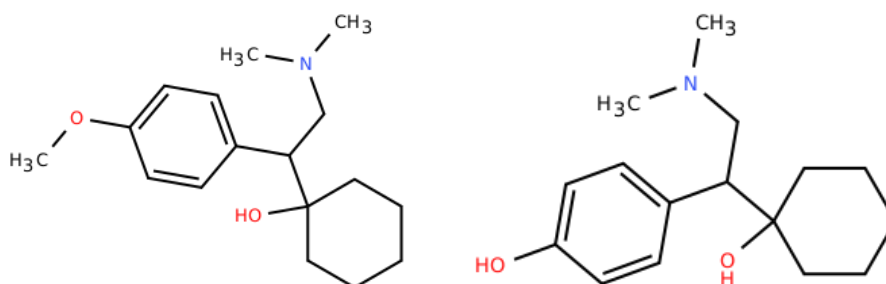
Kurzdossier Spurenstoffe

Stoffname: Venlafaxin (VEN) und O-Desmethylenlafaxin (ODV)**CAS-Nr: 93413-69-5 und 93413-62-8**

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.

IUPAC-Name: 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexan-1-ol (Venlafaxin)



Venlafaxin (links) und *O*-Desmethylenlafaxin (rechts)

Wasserlöslichkeit: 501 g/L (pH = 7,1, Venlafaxin) ¹

Dissoziationskonstante(n): VEN: 14,4/8,91²; beide positiv geladen bei pH 7³

Anwendung

Venlafaxin ist ein Antidepressivum und ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer ⁴. Die Verschreibungszahlen sind von 2007 bis 2012 von 61,6 auf 147 Millionen Tagesdosen gestiegen, das entspricht 14,7 t/a für 2012 ⁵. 2023 lag die Zahl bei 222,9 Millionen Tagesdosen ⁶.

Der aktive Hauptmetabolit von Venlafaxin ist das *O*-Desmethylenlafaxin ⁷. Venlafaxin wird zu 1 – 10 % der verabreichten Dosis nicht metabolisiert über den Urin ausgeschieden, der überwiegende Teil der Dosis wird innerhalb von 48 h als *O*-Desmethylenlafaxin ausgeschieden ^{8,9}. Weitere Metaboliten im Menschen sind z.B. *N*-Desmethylenlafaxin (CAS-Nr. 149289-30-5), *O,N*-Didesmethylenlafaxin (CAS-Nr. 135308-74-6), *N,N*-Didesmethylenlafaxin (CAS-Nr. 93413-77-5) und *N,N,O*-tridesmethylenlafaxin (CAS 149289-29-2) ^{8,10}. Es gibt auch Präparate mit *O*-Desmethylenlafaxin als Wirkstoff ¹¹.

Tabelle 1: Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten Venlafaxin [µg/L]	Jahr und Monitoringdaten O-Desmethylvenlafaxin [µg/L]
Oberflächengewässer, Deutschland	2021-2023, 153 Messstellen aus 13 Bundesländern ¹² : • 0,0004 - 0,025 (BG) • < 0,001 und 0,55 (Maxima) • < 0,001 und 0,305 (Jahresmittelwerte)	2021-2023, 171 Messstellen aus 13 Bundesländern ¹² : • 0,001 - 0,025 (BG) • < 0,005 und 2,5 (Maxima) • < 0,005 und 1,05 (Jahresmittelwerte)
Wasser- und Schwebstoffphase, Oberflächengewässer, Deutschland (NTS Portal ¹³)	Wasser, Koblenz, 2017-2024, Tagesmischproben ¹³ : • Detektionsrate (FoD): 95 % • Trend: signifikant fallender linearer Trend ($p < 0.001$) Konzentrationen (Semi-Quantifizierung) ¹⁴ : • 0,007 - 0,891 µg/L (Bereich) • 0,024 µg/L (Mittelwert) Schwebstoffe, 2005-2022, Jahresmischproben ^{13,15} : • Detektionsrate (FoD): 100% an 8 von 13 Messstationen (an 5 von 13 FoD = 0%) • Trend: signifikant steigender linearer Trend an 7 von 13 Messstationen, signifikant fallender linearer Trend an einer Messstation ($p < 0.05$) Konzentrationen (Semi-Quantifizierung) ¹⁴ : • 1 - 19 ng/g dw (Bereich) • 2 - 8 ng/g dw (Mittelwert)	Nicht enthalten
Oberflächengewässer, Deutschland	2009 ⁵ : • 0,014 (Rhein, Jahresdurchschnitt) • 0,180 (Emscher, Mittelwert) • < LOQ - 0,10 (Ruhr) • 0,0003 (LOQ)	2009 ⁵ : • 0,032 (Rhein, Jahresdurchschnitt) • 0,40 (Emscher, Mittelwert) • <LOQ - 0,270 (Ruhr) • 0,0006 (LOQ)
Ammer, Deutschland	2017 ¹⁶ : • 2 von 13 Probenahmestellen entlang der Ammer detektiert • 0,014 - 0,344	
Oberflächengewässer, Hessen, Deutschland	2010 ¹⁷ : • <LOQ - 0,124 • 0,018 (LOQ)	2010 ¹⁷ : • <LOQ - 0,743 • 0,023 (LOQ)
Biota, Brassenleber, Teltowkanal	2016 ³ :	2016 ³ : • 10 ng/g (n=3, weitere Leberkonzentrationen in

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten Venlafaxin [$\mu\text{g/L}$]	Jahr und Monitoringdaten <i>O</i> -Desmethylvenlafaxin [$\mu\text{g/L}$]
	3,46 ng/g (n=3, weitere Leberkonzentrationen in Fischen aus Rhein und Saar < BG)	Fischen aus Rhein und Saar < BG)

Tabelle 2: Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Grund-, Roh- und Trinkwasser von Venlafaxin und *O*-Desmethylvenlafaxin

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten Venlafaxin [$\mu\text{g/L}$]	Jahr und Monitoringdaten <i>O</i> -Desmethylvenlafaxin [$\mu\text{g/L}$]
Grundwasser, Hessen, Deutschland	2010 ¹⁷ : <LOQ	2010 ¹⁷ : Not detected
Trinkwasserversorgung, Deutschland	Daten von Wasserversorgungsunternehmen mit einer betreuten Trinkwassermenge von 520 Mio. m^3 pro Jahr aus 2017-2025 Rohwasser aus Flusswasser, 195 Messungen • BG = 0,025 und 0,03 • 6 - 44% Detektionshäufigkeit • < BG – 0,06 (Maximalkonzentration) • < BG (Median- und Minimalkonzentrationen) Keine Funde im Trinkwasser, 279 Messungen	Daten von einem Wasserversorgungsunternehmen mit einer betreuten Trinkwassermenge von 110 Mio. m^3 pro Jahr aus 2020-2025 Grundwasser, 2 Messungen • BG = 0,03 • 0,08 – 0,16 (Maximalkonzentration) Keine Funde im Roh- und Trinkwasser, 216 Messungen

Tabelle 3: Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Kläranlagen von Venlafaxin und *O*-Desmethylvenlafaxin

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten Venlafaxin [$\mu\text{g/L}$]	Jahr und Monitoringdaten <i>O</i> -Desmethylvenlafaxin [$\mu\text{g/L}$]
Kläranlagenabfluss, Deutschland	2012, n=5 ⁵ : • 0,225 (Mittelwert)	2012, n=5 ⁵ : • 0,610 (Mittelwert) • <i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin 0,14
Kläranlagenzu- und -ablauf, Griechenland (konv. Kläranlage)	2014 ¹⁸ : • 0,92 (Zulauf) • 1 (Ablauf)	2014 ¹⁸ : • 0,89 (Zulauf) • 1,1 (Ablauf)

Tabelle 4: Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

Relevanzkriterium mit Bezugswert/Triggerwert	Daten für jeweiligen Stoff	Bewertung der Besorgnis (Besorgnis durch „+“ bzw. keine durch „-“ gekennzeichnet)
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit Persistent, wenn „nicht leicht biologisch abbaubar“ / „nicht inhärent abbaubar“ oder gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹⁹ und zugehörigem Leitfaden ²⁰	VEN: - Flusswasser mit und ohne Lichteinstrahlung (kein OECD Protokoll) für 72 h und Feldexperimente über 7 d, $DT_{50, \text{Wasser}} = 114 \text{ d}$ (Labor), $^{21}DT_{50, \text{Wasser}} = 137 \text{ d}$ (Feld)²¹ “Venlafaxine is not expected to be degraded into the environment. This is based on the inherent degradation study according to OECD 302 A.”²² $DT_{50} = 5,6 \text{ d}$ (Feld)² und $DT_{50} = 3818 \text{ d}$ (Labor, (Mischung Seewasser und Abwasser, Unspiked OECD 309)² -> Unterschied wird im Paper mit Photolyse diskutiert ODV: - Flusswasser mit und ohne Lichteinstrahlung (kein OECD Protokoll) für 72 h und Feldexperimente über 7 d, $DT_{50, \text{Wasser}} = 139 \text{ d}$ (Labor), $^{21}DT_{50, \text{Wasser}} = 165 \text{ d}$ (Feld)²¹	VEN: + ODV: +
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit Mobil (M): $\log K_{OC} < 3$ Sehr mobil (vM): $\log K_{OC} < 2$ ²³	VEN: $K_{OC} \geq 826,1$ und $\leq 1425$¹ -> $\log K_{OC} \geq 2,92$ und $\leq 3,15$ $K_d = 163; 212 \text{ L/kg}$ (Sediment, fest:flüssig 1:5 und 1:25, OECD 106)²⁴ $TOC = 3,88 \% \rightarrow \log K_{OC} = 3,6; 3,7$ - Werte für 8 Böden und 5 Sedimente²⁵: $K_d = 13,31 - 878,3 \text{ L/kg}$ $\log K_{OC} = 2,76 - 4,39$ (Geom. Mittelwert: 3,47) $\log K_{OC} = 4,4$ (In Feldproben von Sediment und Wasser)²⁶ ODV: $K_d = 45,6; 72,8 \text{ L/kg}$ (Sediment, fest:flüssig 1:5 und 1:25, OECD 106)²⁴ $TOC = 3,88 \% \rightarrow \log K_{OC} = 3,1; 3,3$ - Werte für 8 Böden und 5 Sedimente²⁵: $K_d = 1,88 - 41,04 \text{ L/kg}$ $\log K_{OC} = 2,08 - 3,35$ (Geom. Mittelwert: 2,69)	VEN: -/+ ODV: -/+
Humantoxizität (auf Basis von CLP) Humantoxisch, wenn die Kriterien zur Klassifizierung nach CLP-Verordnung Kategorie Kanzerogen (1A, 1B) oder Keimzellmutagen (1A, 1B) oder	Keine Einstufung	Keine Bewertung

Relevanzkriterium mit Bezugswert/Triggerwert	Daten für jeweiligen Stoff	Bewertung der Besorgnis (Besorgnis durch „+“ bzw. keine durch „-“ gekennzeichnet)
Reproduktionstoxisch (Kategorie 1A, 1B, 2) oder STOT RE (1, 2) erfüllt sind ²⁷ Hinweis: Humanarzneimittel werden nicht nach CLP eingestuft; entsprechende Information aus der Humanarzneimittelzulassung sind in der nächsten Tabelle aufgeführt		
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 ¹⁹ und zugehörigem Leitfaden ²⁰ (nicht ökotoxisch, wenn $EC_{50} >$ Wasserlöslichkeit)	VEN - Akute Toxizität: • $EC_{50} = 34$ mg/L (Wasserfloh <i>Daphnia magna</i>)¹ • $ErC_{50} = 51,7$ mg/L (Alge, <i>Desmodesmus subspicatus</i>)⁷ VEN - Chronische Toxizität: • $NOEC = 0,000305$ mg/L (Dickkopfelritze <i>Pimephales promelas</i>)²⁸ • $NOEC = 0,0088$ mg/L (168 d, Dickkopfelritze <i>Pimephales promelas</i>)²⁹ • $NOEC = 9,8$ mg/L (Alge <i>Desmodesmus subcapitata</i>)⁷ • $EC_{10} = 0,5$ mg/L (Wasserfloh <i>Daphnia magna</i>)⁷ ODV - Akute Toxizität: • $EC_{50} = 78$ mg/L (48 h, Wasserfloh <i>Daphnia magna</i>)⁷ ODV - Chronische Toxizität: • $NOEC > 100$ mg/L (Alge <i>Desmodesmus subcapitata</i>)⁷ • $NOEC = 0,5$ mg/L (Wasserfloh <i>Daphnia magna</i>)⁷	VEN: + ODV: (-), Fischdaten fehlen

Tabelle 5: Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe von Venlafaxin und O-Desmethylenlafaxin

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Bioakkumulation/ Lipophilie	$\log K_{ow} = 0,43$³⁰ $\log K_{ow} = 2,47$³¹ $\log P_{ow} = 3,28$²² • VEN: Biokonzentrationsfaktor $BCF = 265$ mL/g dw ³¹ (Marine Muschel <i>Mytilus galloprovincialis</i>) • VEN: Biokonzentrationsfaktor $BCF = 213 - 528$ dw (L/kg)³² (Marine Muschel <i>Mytilus galloprovincialis</i>)	Die verfügbaren $\log K_{ow}$ Werte zeigen eine große Variabilität (knapp 3 Log-Einheiten) und sind nur zitiert und deshalb nicht validierbar. Experimentelle Daten zeigen eine erhöhte Bioakkumulation allerdings unterhalb des Bioakkumulationsschwellenwerte s von 2000²⁰.

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Aquatische Toxizität	VEN: • Süßwasserschnecke <i>Leptoxis carinata</i>: Signifikante Fußablösung vom Substrat bei der Nominalkonzentration 313 µg/L; LOEC = 313 µg/L ³³ • Dickkopfelritze <i>Pimephalus promelas</i>: reduziertes Überleben der erwachsenen männl. Tiere exponiert bei 0,3 und 1,1 µg/L für 21 Tage ²⁸ • Dickkopfelritze <i>Pimephalus promelas</i>: Verlangsamtes Fluchtverhalten von Larven exponiert bei 5 µg/L über 12 Tage ³⁴ • Zebrafärbchen <i>Danio rerio</i>: Signifikant reduzierte Embryoproduktion nach 6 Wochen Exposition bei 10 µg/L ³⁵ • Bachforelle <i>Salmo trutta</i>: Larven hielten sich länger im oberen Teil des Aquariums auf (Exposition bei 7 °C, 100 µg/L); weniger Aktivität von Fischen in stressiger Umgebung mit begrenztem Raum (Exposition ≥10 µg/L); verringertes Wachstum der Larven (Länge bei ≥10 µg/L, Gewicht bei 1 mg/L) und Überleben nach 5 Monaten (bei 1 mg/L) ³⁶	Die weiteren verfügbaren Ökotoxizitätsdaten zeigen Auswirkungen von VEN bei Konzentrationen im niedrigen µg/L-Bereich oder im Fall der Süßwasserschnecke im pg/L-Bereich.
Endokrine Wirksamkeit	VEN: • Endokrine Wirkung in Fischen: ³⁷Veränderung der Reproduktion, des Wachstums und der Stress-Reaktion ³⁸	Es gibt einige Studien, die zeigen, dass Venlafaxin endokrin in Fischen wirkt bei umweltrelevanten Konzentrationen
Humantoxizität	VEN: Reproduktionstoxisch (Fachinformation) ³⁹ ODV: Beeinträchtigt die Fertilität (Fachinformation) ³⁹	VEN und ODV sind reproduktionstoxisch in Tierstudien
Mischungstoxizität (z.B. Additivität)	⁷ Weil ODV ein aktiver Metabolit von VEN ist, ist von einer additiven Wirkung auszugehen. Eine additive Wirkung von weiteren Metaboliten kann nicht ausgeschlossen werden.	

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Transformationsprodukte	Wie unter Anwendung beschrieben, gibt es neben dem aktiven Metabolit ODV weitere menschliche Metabolite. Außerdem wurde gezeigt, dass das Transformationsprodukt Venlafaxin-<i>N</i>-oxid bei der Ozonung⁴⁰ gebildet wird. - Die 2-Fach demethylierten Metaboliten wurden in Lebern von Seeadlern gefunden⁴¹: (D L)-<i>N,N</i>-Didesmethylvenlafaxin in 38% der Individuen (Median 5,38 ng/g) (D L)-<i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin in 10% der Individuen (Median 7,77 ng/g) <i>N</i>-Desmethylvenlafaxin wurde mit einer vermehrten Bildung innerhalb der Kläranlage gefunden. Außerdem wurde <i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin detektiert mit gleichbleibenden Peakflächen.⁴² - In der Untersuchung einer Kläranlage in Griechenland nahmen die Konzentrationen von <i>N</i>-Desmethylvenlafaxin, <i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin und Venlafaxin-<i>N</i>-oxid im Ablauf leicht zu.¹⁸ <i>N</i>-Desmethylvenlafaxin zeigt höhere Konzentrationen als die anderen Metabolite.¹⁸ <i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin wurde in der konv. Kläranlage nicht abgebaut.⁵ Monitoringprogramm der Bundesländer 2021-2023¹²: <i>N,N</i>-Didesmethylvenlafaxin, 20 Messstellen aus 2 Bundesländern 0,005 - 0,02 (BG) < 0,005 und 0,1 (Maxima)	Weitere Humanmetabolite und Transformationsprodukte von VEN und ODV werden in Oberflächengewässern (siehe Daten NTS Portal und aus dem Monitoring der Bundesländer), in Biota und in Kläranlagenzu- und -abläufen gemessen. Dies legt einen unvollständigen Abbau in Kläranlagen nahe.

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
	○ < 0,005 und 0,0077 (Jahresmittelwerte) • <i>N</i>-Desmethylvenlafaxin, 20 Messstellen aus 2 Bundesländern ○ 0,001 - 0,05 (BG) ○ < 0,003 und 0,13 (Maxima) ○ < 0,0014 und 0,078 (Jahresmittelwerte) • Tridesmethylvenlafaxin, 16 Messstellen aus einem Bundesland ○ 0,02 (BG) ○ < 0,02 und 0,06 (Maxima) ○ < 0,02 und 0,033 (Jahresmittelwerte) NTS Datenbank¹³ Wasser, Koblenz, 2017-2024, Tagesmischproben¹³ <i>N</i>-Desmethylvenlafaxin: • Detektionsrate (FoD): 71 % • Trend: kein signifikant fallender oder steigender Trend ($p > 0,05$) • 0,001 - 0,024 µg/L (Bereich, Semi-Quantifizierung¹⁴) • 0,003 µg/L (Mittelwert, Semi-Quantifizierung¹⁴) <i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin: • Detektionsrate (FoD): 421 % • Trend: signifikant fallender Trend ($p < 0,001$) • 0,002 - 0,080 µg/L (Bereich, Semi-Quantifizierung¹⁴) • 0,009 µg/L (Mittelwert, Semi-Quantifizierung¹⁴) Schwebstoffe, 2005-2022, Jahresmischproben^{13,15}: <i>N</i>-Desmethylvenlafaxin: • Detektionsrate (FoD): 62-100% an 3 von 13 Messstationen (an 10 von 13 FoD = 0%) • Trend: keine Trends • 1 - 107 ng/g dw (Bereich, (Semi-Quantifizierung¹⁴) • 4 - 18 ng/g dw (Mittelwert, (Semi-Quantifizierung¹⁴) <i>N,O</i>-Didesmethylvenlafaxin: • Keine Detektionen	

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Verhalten in Kläranlagen	VEN: - Konventionelle Kläranlagen: $18 \pm 9\%$ Eliminierung⁵ und $7,7\%$⁴³ - Als Indikatorsubstanz in der Kommunalabwasserrichtlinie gelistet unter „sehr leicht zu behandeln“ mit der 4. Reinigungsstufe⁴⁴; siehe auch⁴⁵ ODV: - keine Eliminierung konv. Kläranlage⁵ - $31,3\%$ konv. Kläranlage⁴³ - ODV mit gleichbleibenden Peakflächen in Zu- und Ablauf einer konv. Kläranlage⁴² $29-41\%$ Eliminierung konv. Kläranlage⁴⁶ - Mit weitergehenden Abwasserbehandlung gute Eliminierung (75 bis $>98\%$)⁴⁶	Venlafaxin wird in konventionellen Kläranlagen kaum abgebaut. ODV wird nicht eliminiert in konv. Kläranlagen. Mit der weitergehenden Abwasserbehandlung können VEN und ODV gut eliminiert werden.

Tabelle 6: Weitere Informationen und Bezugswerte von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

	Bezugswerte, Einstufungen	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
PNEC	VEN: $\text{PNEC}_{\text{freshwater}} = 0,0061 \mu\text{g/L}$ (AF 50) ^{47,48 47} JD-UQN-Vorschlag = $0,088 \mu\text{g/L}$ (basierend auf NOEC für Fische²⁹, AF 100 aufgrund der vielen Daten zu Effekten im pg bis μg-Bereich und da Antidepressiva häufig subletale Effekte, wie z.B. Verhaltensänderungen zeigen, die in dem Fischtest von Parrott et al. 2017 nicht berücksichtigt wurden) ($0,044 \mu\text{g/L}$ wenn von der gleichen Wirkungsweise VEN und ODV ausgegangen wird und von ähnlichen Konzentrationen in Gewässern)	Überschreitung der PNEC und teilweise auch der JD-UQN in den Oberflächengewässern -> daher ist ein ökotoxikologisches Risiko gegeben

Entscheidung des Gremiums zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen

Basierend auf dem vorliegenden Kurzdossier wurde am 03.06.2025 folgende Entscheidung zur Relevanz des Stoffes gefällt: Venlafaxin und *O*-Desmethylvenlafaxin sind relevante Spurenstoffe.

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

VEN ist in deutschen Oberflächengewässern häufig nachweisbar, und die Konzentrationen überschreiten häufig den PNEC-Wert. VEN ist persistent, sehr ökotoxisch und reproduktionstoxisch. Es sind subletale aquatische Effekte bei gemessenen Umweltkonzentrationen dokumentiert. ⁷Für ODV wird aufgrund des ähnlichen Verhaltens wie VEN in Abbautests ebenfalls von einer Persistenz ausgegangen. Zusätzlich wird ODV in konventionellen Kläranlagen nicht eliminiert. Die vorliegenden ökotoxikologischen Daten für ODV umfassen keine Fischtests. Im Falle von VEN sind Fische die sensitivste Spezies. Es ist von einem gleichen Wirkmechanismus auch für ODV auszugehen und somit auch von einer ökotoxikologischen Relevanz.

Quellen

- (1) 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol 100.122.418 | 1c5db3b2-d7df-4259-8edb-03ca5daf5cfa - ECHA CHEM. https://chem.echa.europa.eu/100.122.418/dossier-view/1c5db3b2-d7df-4259-8edb-03ca5daf5cfa/IUC5-e17cd27b-4f6c-4e7c-95da-457f5249a74e_fe681627-3daa-4b9c-b4a6-876bd3188686?searchText=venlafaxin (accessed 2025-03-31).
- (2) Li, Z.; S. McLachlan, M. Comparing Non-Targeted Chemical Persistence Assessed Using an Unspiked OECD 309 Test to Field Measurements. *Environmental Science: Processes & Impacts* **2020**, 22 (5), 1233–1242. <https://doi.org/10.1039/C9EM00595A>.
- (3) Boulard, L.; Parrhysius, P.; Jacobs, B.; Dierkes, G.; Wick, A.; Buchmeier, G.; Koschorreck, J.; Ternes, T. A. Development of an Analytical Method to Quantify Pharmaceuticals in Fish Tissues by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Detection and Application to Environmental Samples. *Journal of Chromatography A* **2020**, 1633, 461612. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461612>.
- (4) Venlafaxine hydrochloride | DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000186> (accessed 2025-03-31).
- (5) Schlüsener, M. P.; Hardenbicker, P.; Nilson, E.; Schulz, M.; Viergutz, C.; Ternes, T. A. Occurrence of Venlafaxine, Other Antidepressants and Selected Metabolites in the Rhine Catchment in the Face of Climate Change. *Environmental Pollution* **2015**, 196, 247–256. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.09.019>.
- (6) Arzneimittel-Atlas: Die bedeutendsten Mittel mit stimulierender Wirkung auf das Zentralnervensystem (Psychoanaleptika). Arzneimittel-Atlas. https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/n06-psychoanaleptika/top-10/index_html (accessed 2025-06-30).
- (7) 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.
- (8) Venlafaxine Pathway, Pharmacokinetics. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166014758> (accessed 2025-04-03).
- (9) Souza, L. P. de; Sanches-Neto, F. O.; Junior, G. M. Y.; Ramos, B.; Lastre-Acosta, A. M.; Carvalho-Silva, V. H.; Teixeira, A. C. S. C. Photochemical Environmental Persistence of Venlafaxine in an Urban Water Reservoir: A Combined Experimental and Computational Investigation. *Process Safety and Environmental Protection* **2022**, 166, 478–490. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.08.049>.
- (10) Pandey, A.; Price, A.; Ayala-Lopez, N.; Garza, K. Y.; Marzinke, M. A.; Knezevic, C. E. Multiplexed Quantification of Venlafaxine and Metabolites in Human Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2024**, 243, 116082. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116082>.
- (11) Online, G. L. Desvenlafaxin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Gelbe Liste Online. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Desvenlafaxin_56691 (accessed 2025-04-03).
- (12) Umweltbundesamt Nach Angaben Der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Stand April 2025.
- (13) Federal Institute of Hydrology (BfG). NTSPortal Consortium (2023). <https://ntsportal.bafg.de>.
- (14) Umweltbundesamt (UBA). Refoplanprojekt "Gewässerbeobachtung Der Zukunft II". FKZ 3723 22 2020. 2025.
- (15) *Schwebstoffproben Der Umweltprobenbank Des Bundes (UPB)*.
- (16) Müller, M. E.; Escher, B. I.; Schwientek, M.; Werneburg, M.; Zarfl, C.; Zwiener, C. Combining in Vitro Reporter Gene Bioassays with Chemical Analysis to Assess Changes in the Water Quality along the Ammer River, Southwestern Germany. *Environ Sci Eur* **2018**, 30 (1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0148-y>.
- (17) C. Rúa-Gómez, P.; Püttmann, W. Impact of Wastewater Treatment Plant Discharge of Lidocaine, Tramadol, Venlafaxine and Their Metabolites on the Quality of Surface Waters and Groundwater. *Journal of Environmental Monitoring* **2012**, 14 (5), 1391–1399. <https://doi.org/10.1039/C2EM10950F>.
- (18) Gago-Ferrero, P.; Bletsou, A. A.; Damalas, D. E.; Aalizadeh, R.; Alygizakis, N. A.; Singer, H. P.; Hollender, J.; Thomaidis, N. S. Wide-Scope Target Screening of >2000 Emerging Contaminants in Wastewater Samples with UPLC-Q-ToF-HRMS/MS and Smart Evaluation of Its Performance through the Validation of 195

- Selected Representative Analytes. *Journal of Hazardous Materials* **2020**, 387, 121712. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121712>.
- (19) Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Des Europäischen Parlaments Und Des Rates Vom 18. Dezember 2006 Zur Registrierung, Bewertung, Zulassung Und Beschränkung Chemischer Stoffe (REACH); 2006. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/HTML/?uri=CELEX:02006R1907-20231201> (accessed 2022-07-08).
 - (20) European Chemicals Agency. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT and vPvB Assessment*; Version 4.0; Publications Office, 2023.
 - (21) Rúa-Gómez, P. C.; Püttmann, W. Degradation of Lidocaine, Tramadol, Venlafaxine and the Metabolites O-Desmethyltramadol and O-Desmethylvenlafaxine in Surface Waters. *Chemosphere* **2013**, 90 (6), 1952–1959. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.039>.
 - (22) Venlafaxine - Janusinfo. <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticsandenvironment/databaseenv/enlafaxine.5.30a7505616a041a09b063fad.html> (accessed 2025-04-03).
 - (23) EUROPÄISCHE KOMMISSION. DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) 2023/707 DER KOMMISSION Vom 19. Dezember 2022 Zur Änderung Der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 in Bezug Auf Die Gefahrenklassen Und Die Kriterien Für Die Einstufung, Kennzeichnung Und Verpackung von Stoffen Und Gemischen. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32023R0707&qid=1681394384679&from=EN> (accessed 2023-04-14).
 - (24) Boulard, L.; Dierkes, G.; Schlüsener, M. P.; Wick, A.; Koschorreck, J.; Ternes, T. A. Spatial Distribution and Temporal Trends of Pharmaceuticals Sorbed to Suspended Particulate Matter of German Rivers. *Water Research* **2020**, 171, 115366. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115366>.
 - (25) Li, J.; Wilkinson, J. L.; Boxall, A. B. A. Use of a Large Dataset to Develop New Models for Estimating the Sorption of Active Pharmaceutical Ingredients in Soils and Sediments. *Journal of Hazardous Materials* **2021**, 415, 125688. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125688>.
 - (26) Golovko, O.; Rehrl, A.-L.; Köhler, S.; Ahrens, L. Organic Micropollutants in Water and Sediment from Lake Mälaren, Sweden. *Chemosphere* **2020**, 258, 127293. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127293>.
 - (27) 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).
 - (28) Schultz, M. M.; Painter, M. M.; Bartell, S. E.; Logue, A.; Furlong, E. T.; Werner, S. L.; Schoenfuss, H. L. Selective Uptake and Biological Consequences of Environmentally Relevant Antidepressant Pharmaceutical Exposures on Male Fathead Minnows. *Aquatic Toxicology* **2011**, 104 (1), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.03.011>.
 - (29) Parrott, J. L.; Metcalfe, C. D. Assessing the Effects of the Antidepressant Venlafaxine to Fathead Minnows Exposed to Environmentally Relevant Concentrations over a Full Life Cycle. *Environmental Pollution* **2017**, 229, 403–411. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.009>.
 - (30) Datasheet Venlafaxin, 2011. <https://datasheets.scbt.com/sc-201102.pdf>.
 - (31) Gomez, E.; Boillot, C.; Martinez Bueno, M. J.; Munaron, D.; Mathieu, O.; Courant, F.; Fenet, H. In Vivo Exposure of Marine Mussels to Venlafaxine: Bioconcentration and Metabolization. *Environ Sci Pollut Res* **2021**, 28 (48), 68862–68870. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14893-4>.
 - (32) Serra-Compte, A.; Maulvault, A. L.; Camacho, C.; Álvarez-Muñoz, D.; Barceló, D.; Rodríguez-Mozaz, S.; Marques, A. Effects of Water Warming and Acidification on Bioconcentration, Metabolization and Depuration of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in Marine Mussels (*Mytilus Galloprovincialis*). *Environmental Pollution* **2018**, 236, 824–834. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.018>.
 - (33) Fong, P. P.; Hoy, C. M. Antidepressants (Venlafaxine and Citalopram) Cause Foot Detachment from the Substrate in Freshwater Snails at Environmentally Relevant Concentrations. *Marine and Freshwater Behaviour and Physiology* **2012**.
 - (34) Painter, M. M.; Buerkley, M. A.; Julius, M. L.; Vajda, A. M.; Norris, D. O.; Barber, L. B.; Furlong, E. T.; Schultz, M. M.; Schoenfuss, H. L. Antidepressants at Environmentally Relevant Concentrations Affect Predator Avoidance Behavior of Larval Fathead Minnows (*Pimephales Promelas*)*. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2009**, 28 (12), 2677–2684. <https://doi.org/10.1897/08-556.1>.

- (35) Galus, M.; Kirischian, N.; Higgins, S.; Purdy, J.; Chow, J.; Rangaranjan, S.; Li, H.; Metcalfe, C.; Wilson, J. Y. Chronic, Low Concentration Exposure to Pharmaceuticals Impacts Multiple Organ Systems in Zebrafish. *Aquatic Toxicology* **2013**, 132–133, 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.12.021>.
- (36) Ziegler, M.; Banet, M.; Bauer, R.; Köhler, H.-R.; Stepinski, S.; Tisler, S.; Huhn, C.; Zwiener, C.; Triebkorn, R. Behavioral and Developmental Changes in Brown Trout After Exposure to the Antidepressant Venlafaxine. *Front. Environ. Sci.* **2021**, 8. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2020.586584>.
- (37) Thompson, W. A. Developmental and Endocrine Impacts of Early-Life Exposures to Venlafaxine in Fish, University of Calgary, Calgary, Canada, 2021. <https://prism.ucalgary.ca/bitstreams/490d3f1c-7dc9-4214-9c7d-297d357420ae/download>.
- (38) Thompson, W. A.; Vijayan, M. M. Antidepressants as Endocrine Disrupting Compounds in Fish. *Front. Endocrinol.* **2022**, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895064>.
- (39) PharmNet.Bund - Arzneimittel-Informationssystem Suche Venlafaxin. (zum Beispiel Fachinformation für Eingangsnummer 2199250). <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2199250> (accessed 2025-08-11).
- (40) Kharel, S.; Tentscher, P. R.; Bester, K. Effects of Water Quality and Ozone Dosing on Reaction Pathways and Ozonation Products on the Example of Tramadol- and Venlafaxine N-Oxide. *Chemical Engineering Journal* **2024**, 497, 154622. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.154622>.
- (41) Badry, A.; Treu, G.; Gkotsis, G.; Nika, M.-C.; Alygizakis, N.; Thomaidis, N. S.; Voigt, C. C.; Krone, O. Ecological and Spatial Variations of Legacy and Emerging Contaminants in White-Tailed Sea Eagles from Germany: Implications for Prioritisation and Future Risk Management. *Environment International* **2022**, 158, 106934. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106934>.
- (42) Kern, S.; Baumgartner, R.; Helbling, D. E.; Hollender, J.; Singer, H.; Loos, M. J.; Schwarzenbach, R. P.; Fenner, K. A Tiered Procedure for Assessing the Formation of Biotransformation Products of Pharmaceuticals and Biocides during Activated Sludge Treatment. *J. Environ. Monit.* **2010**, 12 (11), 2100–2111. <https://doi.org/10.1039/C0EM00238K>.
- (43) Gurke, R.; Rößler, M.; Marx, C.; Diamond, S.; Schubert, S.; Oertel, R.; Fauler, J. Occurrence and Removal of Frequently Prescribed Pharmaceuticals and Corresponding Metabolites in Wastewater of a Sewage Treatment Plant. *Science of The Total Environment* **2015**, 532, 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.067>.
- (44) DIRECTIVE (EU) 2024/3019 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 27 November 2024 Concerning Urban Wastewater Treatment; 2024. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32024L3019&qid=1741951123784>.
- (45) F. Angeles, L.; A. Mullen, R.; J. Huang, I.; Wilson, C.; Khunjar, W.; I. Sirotkin, H.; E. McElroy, A.; S. Aga, D. Assessing Pharmaceutical Removal and Reduction in Toxicity Provided by Advanced Wastewater Treatment Systems. *Environmental Science: Water Research & Technology* **2020**, 6 (1), 62–77. <https://doi.org/10.1039/C9EW00559E>.
- (46) Rúa-Gómez, P. C.; Guedez, A. A.; Ania, C. O.; Püttmann, W. Upgrading of Wastewater Treatment Plants Through the Use of Unconventional Treatment Technologies: Removal of Lidocaine, Tramadol, Venlafaxine and Their Metabolites. *Water* **2012**, 4 (3), 650–669. <https://doi.org/10.3390/w4030650>.
- (47) Gomez, C. L.; Marinov, D.; Sanseverino, I.; Navarro, C. A.; Niegowska, M.; Porcel, R. E.; Lettieri, T. Selection of Substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive; 2020. <https://doi.org/10.2760/194067>.
- (48) Zhou, S.; Di Paolo, C.; Wu, X.; Shao, Y.; Seiler, T.-B.; Hollert, H. Optimization of Screening-Level Risk Assessment and Priority Selection of Emerging Pollutants – The Case of Pharmaceuticals in European Surface Waters. *Environment International* **2019**, 128, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.034>.

Impressum

Herausgeber

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

Autorenschaft, Institution

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