

TEXTE

233/2020

# Umweltqualitätsnormen (UQN) für Binnengewässer

Anhang Teilprojekt A: UQN Datenblätter



TEXTE 233/2020

Ressortforschungsplan des Bundesministerium für  
Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt  
und Verbraucherschutz

Forschungskennzahl 3715 24 200 0  
FB000356/ANH

## **Umweltqualitätsnormen (UQN) für Binnengewässer**

Anhang Teilprojekt A: UQN Datenblätter

von

Michaela Baumann, Klaus Weiß, Willi Kopf  
Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU), Augsburg

Ingo Kirst  
Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

# Impressum

**Herausgeber:**

Umweltbundesamt  
Wörlitzer Platz 1  
06844 Dessau-Roßlau  
Tel: +49 340-2103-0  
Fax: +49 340-2103-2285  
buergerservice@uba.de  
Internet: www.umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt

**Durchführung der Studie:**

[Name, Straße, Stadt]

**Abschlussdatum:**

Februar 2020

**Redaktion:**

Fachgebiet II 2.4 Binnengewässer  
Ingo Kirst

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen>

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, Dezember 2020

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

## Anhang Teilprojekt A: Datenblätter

4-Aminoantipyrin

Amisulprid

Bisoprolol

Clindamycin, Clindamycinsulfoxid, N-Desmethylclindamycin

Desethylterbutryn, Terbutrynsulfoxid

Dioxan

Gabapentin

Lamotrigin

Guanylurea, Metformin

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Oxipurinol

Torsemid

Valsartansäure

Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin

## Inhalt

---

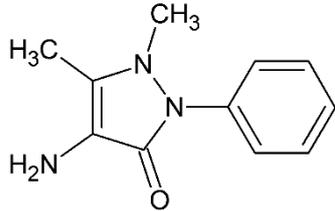
<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Metamizol, 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin ...	4
1.3	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von 4-Aminoantipyrin .....	5
1.4	Stoffdatenrecherche zu verwandten Stoffen .....	5
1.4.1	Metamizol.....	5
1.4.2	4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin.....	5
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	6
2.1	4-Aminoantipyrin .....	6
2.2	Metamizol, 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin .....	6
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für 4-Aminoantipyrin .....	6
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS).....	6
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS).....	7
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	7
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	8
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen von Metamizol .....	8
4.2	Geschätzte Emissionen von 4-Aminoantipyrin .....	9
<b>5</b>	Umweltverhalten von 4-Aminoantipyrin.....	9
5.1	Verteilungsverhalten .....	9
5.2	Abbau .....	9
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen von 4-Acetylaminoantipyrin, 4-Formylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin.....	10
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards von 4-Aminoantipyrin.....	11
7.1	Akute und chronische Ökotoxizität .....	11
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	11
7.1.2	Chronische aquatische Toxizität.....	11
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	12
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	12
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	12
7.5	Menschliche Gesundheit.....	12
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung.....	12
<b>9</b>	Quellenangaben.....	13

# 1 Stoffinformationen

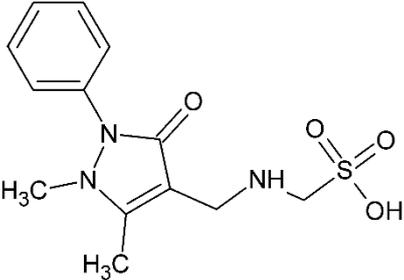
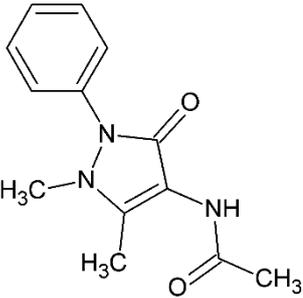
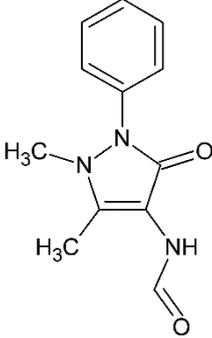
## 1.1 Einführung

Der genaue Wirkungsmechanismus für Metamizol ist noch nicht geklärt. Man nimmt an, dass sowohl Metamizol selbst wie auch sein Stoffwechselprodukt 4-N-Methylaminoantipyrin (**MAA**) am zentralen Nervensystem (Rückenmark und Gehirn) wirken, aber auch in den übrigen Körpergeweben Auswirkungen zeigen. Beide Stoffe scheinen die Schmerzvermittlung durch Prostaglandine zu hemmen. Prostaglandine sind Botenstoffe, die an der Schmerzempfindung beteiligt sind. Die Wirkung von Metamizol und seinem Haupt-Stoffwechselprodukt wäre damit ähnlich wie die der nicht-steroidalen Antirheumatika (Onmeda 2017). Metamizol wird als fiebersenkendes Schmerzmittel verschrieben. Die Substanz ist eine Prodrug, deren aktiver Wirkstoff MAA als Metabolit bereits im Magen entsteht. Dieser aktive Wirkstoff wird weiter zu dem ebenfalls pharmakologisch wirksamen Stoff 4-Aminoantipyrin (**AA**) und zu dem inaktiven 4-Formylaminoantipyrin (**FAA**) metabolisiert. Aus AA entsteht ein weiterer nicht aktiver Metabolit, das 4-Acetylaminoantipyrin (**AAA**) (Levy et al. 1995, EMEA 2003, Feldmann et al. 2008).

Tests zur ökotoxikologischen Wirkung auf Wasserorganismen liegen bisher nur für die Muttersubstanz Metamizol und für die beiden Metaboliten AAA und FAA vor. Letztere wurden in den Jahren 2010-2012 am Bayerischen Landesamt für Umwelt(LfU) getestet (Baumann et al. 2014, 2016).

Parameter	Wert	Literatur
Name	<b>4-Aminoantipyrin</b> (Ampyrone, 4-Aminophenazon)	Wikipedia 2017
Chemischer Name (IUPAC-Name)	4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one	
CAS-Nummer	83-07-8	
Wirkstoffklasse	Aktiver Metabolit von Metamizol (Dipyron)	
Wirkweise	Die Muttersubstanz ist eine Prodrug. Sie wird als Analgetikum, Antipyretikum und Antirheumatikum eingesetzt. Aktiver Wirkstoff ist der Metabolit 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA), welcher bereits im Magen entsteht.	Kümmerer et al. 2009
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	Drugbank 2017
Molekulargewicht	203,245 g/mol	Pubchem 2017

## 1.2 Chemische Identität von Metamizol, 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

Parameter	Wert	Literatur
Name	a) Metamizol (im Arzneimittel als Metamizol-Na) b) 4-Acetylaminoantipyrin (AAA) c) 4-Formylaminoantipyrin (FAA)	PharmaWiki 2017
Chemischer Name (IUPAC-Name)	a) sodium [(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)(methyl)amino]methanesulfonate	
CAS-Nummer	a) 50567-35-6 b) 83-15-8 c) 1672-58-8	
Wirkstoffklasse	Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum	
Wirkmechanismus	Metamizol hat schmerzlindernde, fiebersenkende und krampflösende (spasmolytische) Eigenschaften. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Es werden zentrale und periphere Angriffspunkte diskutiert. Mögliche Drug Targets sind die Cyclooxygenasen und die Cannabinoid-Rezeptoren.	PharmaWiki 2017
Strukturformeln	<p>a) Metamizol</p>  <p>b) AAA</p>  <p>c) FAA</p> 	
Summenformel	a) $C_{13}H_{17}N_3O_4S$ b) $C_{13}H_{15}N_3O_2$ c) $C_{12}H_{13}N_3O_2$	PharmaWiki 2017
Molekulargewicht	a) 311,4 g/mol b) 245,3 g/mol c) 231,3 g/mol	PharmaWiki 2017
log $K_{ow}$	a) 3,6 b) 0,56 c) 0,85  a) 0,0	Kümmerer et al. 2009 ARGE 2003
Wasserlöslichkeit	b) c) $\geq 350$ mg/l	siehe Kap. 1.5.2 (höchste eingesetzte Testkonzentration)

### 1.3 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von 4-Aminoantipyrin

Für AA konnten keine Daten zur ökotoxikologischen Wirkung auf Wasserorganismen gefunden werden.

### 1.4 Stoffdatenrecherche zu verwandten Stoffen

#### 1.4.1 Metamizol

##### 1.4.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Metamizol	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	OECD 201	72 h	EC <sub>50</sub> : 56,11 mg/l	Caelo 2017 Fagron 2013
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 47 mg/l	Caelo 2017 Fagron 2013
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität OECD 203	96 h	EC <sub>50</sub> : >100 mg/l	Caelo 2017 Fagron 2013

##### 1.4.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Zur chronischen aquatischen Ökotoxizität von Metamizol sind keine Daten bekannt.

#### 1.4.2 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

In akuten und chronischen Tests konnte bis zu einer Testkonzentration von 100 mg/l keine toxikologische Wirkung nachgewiesen werden (Algen bis 350 mg/l). Die akuten Tests wurden mit Algen (*Desmodesmus subspicatus*), Kleinkrebsen (*Daphnia magna*) und Fischembryonen (*Danio rerio*) durchgeführt. Die chronische Wirkung wurde an Algen (*D. subspicatus*) und Kleinkrebsen (*D. magna*) getestet (Baumann et al. 2014, 2016).

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

### 2.1 4-Aminoantipyrin

Für AA sind keine regulatorischen Informationen bekannt.

### 2.2 Metamizol, 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

Für Metamizol sind keine Qualitätsstandards bekannt. Da der Stoff hauptsächlich metabolisiert in die Gewässer gelangt, wurde bislang auf eine ökotoxikologische Bewertung der Muttersubstanz verzichtet.

Die Ergebnisse der ökotoxikologischen Wirktests für AAA und FAA sind in Baumann et al. (2014, 2016) beschrieben. Für beide Metaboliten wurde ein AA-QS von 2000 µg/l errechnet. Auf die Ableitung der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wurde verzichtet, da alle EC<sub>50</sub>-Werte mit „größer“ der höchsten getesteten Konzentrationen angegeben sind und somit keine Art als empfindlichster Organismus bestimmt werden konnte.

4-Acetylaminoantipyrin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	----			----
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia chronisch NOEC	100000	50	2000
4-Formylaminoantipyrin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	----			----
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia chronisch NOEC	100000	50	2000

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für 4-Aminoantipyrin

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxikologischen Tests in Süßwasser beurteilt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	1,6 µg/l	chronischer Fischttest fehlt
Vorgeschlagener MAC-EQS	135 µg/l	

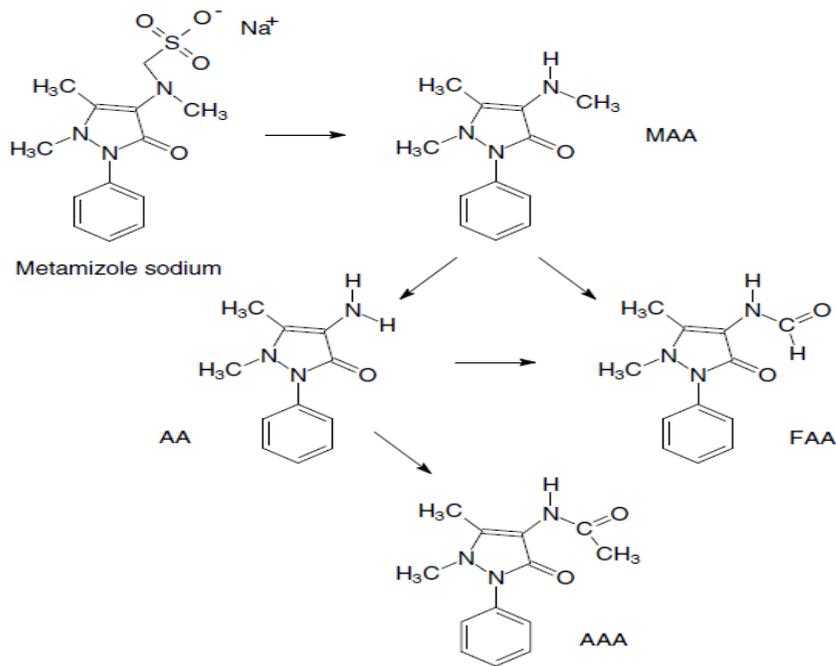
### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS)

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: 135 AA-QS: 1,6	Berechnung siehe Kap. 7
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: 13,5 AA-QS: 0,8	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem SF von 1000 für den MAC-QS und 100 für den AA-QS
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht erforderlich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht erforderlich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht erforderlich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischerei-produkten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

4-Aminoantipyrin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia akut, EC <sub>50</sub>	13500	100	135
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia chronisch, EC <sub>10</sub>	80	50	1,6

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt



Metabolisierung von Metamizol (Feldmann et al. 2008, siehe 1.1)

Insgesamt werden 60-70 % der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden. Bei den Ausscheidungsprodukten haben AAA (26 %) und FAA (23 %) den größten Anteil (ARGE 2003). MAA wird zu 7 % und AA zu 6 % ausgeschieden (Kümmerer 2009).

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen von Metamizol

In den Jahren 2002-2013 konnte für Metamizol ein Zuwachs von 180 % verzeichnet werden. Im Jahr 2019 belegte das Medikament die 3. Stelle der Verordnungshäufigkeit (Schimmelpfennig 2019).

Stoff und Verbrauchsmenge	Quelle
Deutschland 2019: 674 t/a, Tendenz steigend	Schimmelpfennig 2019

## 4.2 Geschätzte Emissionen von 4-Aminoantipyrin

Der Haupteintragspfad für AA erfolgt über das Abwasser. Metamizol findet allerdings auch in der Veterinärmedizin Verwendung, sodass mit weiteren Eintragspfaden zu rechnen ist. Nach der Einnahme wird das Medikament Metamizol nahezu vollständig metabolisiert. Deshalb werden im Abwasser und in den aufnehmenden Gewässern nur Metaboliten gefunden. Bei einem Verbrauch von 612 t/a Metamizol, einer Ausscheidungsrate von 70 % und einer 6 %igen Bildung von AA ist demnach von einem Eintrag von ca. 20-30 t/a in die Kläranlagen auszugehen. Der prozentuale Rückhalt der Metaboliten in den Kläranlagen wurde bislang nur für AAA und FAA beschrieben (Zühlke 2004)

## 5 Umweltverhalten von 4-Aminoantipyrin

### 5.1 Verteilungsverhalten

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	7,28x10 <sup>5</sup> mg/l 2,27x10 <sup>-1</sup> mol/l	ChemIDplus 2017 EPA 2017
Dampfdruck	1,67x10 <sup>-4</sup> mm Hg	EPA 2017
Henry's Konstante	9,06x10 <sup>-8</sup> atm m <sup>3</sup> /mol	EPA 2017
log K <sub>ow</sub>	0,67 0,47	Kümmerer 2009 EPA 2017
Log K <sub>d</sub>	2,3	EPA 2017
Biokonzentrationsfaktor BCF	33,7	EPA 2017

Die K<sub>ow</sub> und K<sub>d</sub>-Werte lassen vermuten, dass sich AA nicht in hohem Maße an Sedimente oder Schwebstoffe bindet.

### 5.2 Abbau

Über das Abbauverhalten von AA in Kläranlagen und im Gewässer ist nichts bekannt.

Für AAA fand Zühlke (2007) eine mittlere Elimination in Kläranlagen von 30-40 %, für FAA von 10-15 %. Möhle et al. (1999) fanden für AAA eine „Adsorption“ von 78 % an Belebtschlamm im Batch-Versuch.

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen von 4-Acetylaminoantipyrin, 4-Formylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin

Stoff	Kläranlagen- zuläufe [µg/l]	Kläranlagen- abläufe [µg/l]	Oberflächen- gewässer [µg/l]	Quelle
<b>4-Amino-antipy- rin (AA)</b>		0,13-9,3	<0,010-0,018  <0,01-0,35  >0,1	FIS FGG Elbe 2017 (D)  Sachsen.de 2017 (D)  Bergmann et al. 2011 (D)  Martinez-Bueno et al. 2007(SP)
<b>4-Acetyl-amino- antipyrin (AAA)</b>	6,65-8,8	1,2-3,7  2,1-25  5,3-7	große Flüsse: 0,09-0,24 kleine Flüsse: 0,11-1  0,3-1,5  0,01  0,15-1,4  <0,02-0,7  0,12-1	Schüssler et al. 2017 (D)  Martinez-Bueno et al. 2007(SP)  Moldovan 2006 (RO)  IGKB 2008 (D)  Sachsen.de 2017 (D)  Wiegel et al. 2004 (D)  Zühlke et al. 2004 (D)
<b>4-Formyl-amino- antipyrin (FAA)</b>	1,3-1,9	1-3,6  0,04-10,1  1,4-2	große Flüsse: 0,045-0,15 kleine Flüsse: 0,07-0,55  0,1-0,51  0,04-0,95  <0,05-0,71  0,07-1	Schüssler et al. 2017 (D)  Martinez-Bueno et al. 2007(SP)  Moldovan 2006 (RO)  Sachsen.de 2017 (D)  Wiegel et al. 2004 (D)  Zühlke et al. 2004 (D)

(D)= Deutschland, (SP)= Spanien, (RO)= Rumänien

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards von 4-Aminoantipyrin

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von AA, die am LfU erhoben wurden, sind in Kap. 7.1 gelistet. Weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Akute und chronische Ökotoxizität

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	4-Aminoantipyrin	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	ErC <sub>50</sub> : >62,5 mg/l <sup>*)</sup>	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 13,5 mg/l	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >80 mg/l	LfU unveröffentlicht

\*) analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

#### 7.1.2 Chronische aquatische Toxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	4-Aminoantipyrin	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: ≥62,5 mg/l <sup>*)</sup>	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 0,09 mg/l <sup>*)</sup> EC <sub>10</sub> : 0,08 mg/l <sup>*)</sup>	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*) analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Die MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wird aus den Ergebnissen der Akuttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die Daphnien waren mit einem EC<sub>50</sub>-Wert von 13,5 mg/l gegenüber AA die empfindlichsten getesteten Organismen.

Es liegen keine Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von AA auf Fische vor. Nachdem nicht ausgeschlossen werden kann, dass Fische am empfindlichsten reagieren, wird auf die Ableitung eines AA-EQS verzichtet. Aus den vorliegenden chronischen Testergebnissen mit Daphnien und Algen wird somit lediglich ein vorläufiger AA-QS abgeleitet.

4-Aminoantipyrin	relevante Studie	niedrigste Konz. [mg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, EC <sub>50</sub>	13,5	100	135
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, EC <sub>10</sub>	0,08	50	1,6

## 7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Ein log K<sub>ow</sub> von 0,67 und ein log K<sub>d</sub> von 2,3 lässt vermuten, dass sich 4-Aminoantipyrin nicht in hohem Maße an Sedimente oder Schwebstoffe bindet.

## 7.4 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning)

Ein BCF von 33,7 deutet auf keine ausgeprägte Neigung zur Bioakkumulation hin.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand der Untersuchungen.

# 8 Gesamtbeurteilung

4-Aminoantipyrin (AA) wurde in Flüssen in Konzentrationen bis zu 350 ng/l nachgewiesen (Kap.6). Der vorläufig abgeleitete QS von 1,6 µg/l liegt im Bereich dieser Umweltkonzentration. Nachdem aufgrund fehlender Daten zum chronischen Fischttest nicht ausgeschlossen werden kann, dass Fische empfindlicher auf AA reagieren, lässt sich eine weitere Beeinträchtigung der aquatischen Biozönose durch AA nicht ausschließen.

Das toxische Potenzial von AA liegt mehr als das 1000-fache über dem der anderen Metaboliten AAA und FAA, die als pharmakologisch unwirksam eingestuft werden (Kap. 1.5.2 und 2.2).

## 9 Quellenangaben

- ARGE 2003. Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe. Arzneistoffe in Elbe und Saale  
[www.fgg-elbe.de/dokumente/fachberichte.html?file=tl\\_files/](http://www.fgg-elbe.de/dokumente/fachberichte.html?file=tl_files/)
- Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., Maletzki, D., Schudoma, D. 2016. Zur Sonderstellung der Antibiotika bei der Gewässerbelastung durch Arzneimittel. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 22, 97-101
- Baumann, M., Weiß, K., Kopf, W., Schüssler, W. 2014. Biologische Wirktests - polare Spurenstoffe. Bericht Bayerisches Landesamt für Umwelt  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00127.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00127.htm)
- Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. UBA Texte 66/2011
- Caelo 2017. Metamizol-Natrium Sicherheitsdatenblatt  
<http://www.caelo.de/suche.html?sword=metamizol&showform=1&searchmenu=auto>
- EMA 2003. European agency for the evaluation of medicinal products, committee for veterinary medicinal products. Metamizole. Summary Report (2), EMA/MRL/878/03  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015055.pdf)
- EPA 2017. Ampyrone  
<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?utf8=%E2%9C%93&search=83-07-8>
- Fagron 2013. Safety data sheet metamizol sodium.  
[https://fagron.com/sites/default/files/document/msds\\_coa/5907-38-0\\_%28DE%29.pdf](https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/5907-38-0_%28DE%29.pdf)
- Feldmann, D.F., Zuehlke, S., Heberer, T. 2008. Occurrence, fate and assessment of polar metamizole (dipyrone) residues in hospital and municipal wastewater. Chemosphere 71, 1754-1764
- FIS der FGG Elbe 2017. Daten von 2016  
<https://www.elbe-datenportal.de/FisFggElbe/content/start/BesucherUnbekannt.action>
- IGKB 2008. Bericht Nr. 36, limnologischer Zustand des Bodensees  
<http://www.igkb.de/html/gb/>
- Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A. 2009. Universitätsklinikum Freiburg Projektbericht: Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf FKZ 206 61 202  
[https://www.bmu.de/fileadmin/bmu-import/files/pdfs/allgemein/application/pdf/206\\_61\\_202\\_arzneimittel\\_bf.pdf](https://www.bmu.de/fileadmin/bmu-import/files/pdfs/allgemein/application/pdf/206_61_202_arzneimittel_bf.pdf)
- Levy, M., Zylber-Katz, E., Rosenkranz, B. 1995. Clinical pharmacokinetics of Dipyrone and its metabolites. Clin. Pharmacokinet. 28, 216-234
- Möhle, E., Kempfer, C., Kern, A., Metzger, J.W. 1999. Untersuchungen zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Electrospray-Massenspektrometrie. Acta. Hydrochim. Hydrobiol. 27, 430-436
- Martinez-Bueno, M.J., Agüera, A., Gomez, M.J., Hernando, M.D., Garcia-Reyes, J.F., Fernandez-Alba, A.R. 2007. Application of liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry to the determination of pharmaceuticals and related contaminants in wastewater. Anal. Chem. 79, 9372-9384
- Moldovan, Z. 2006. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. Chemosphere 64, 1808-1817
- Onmeda.de 2017. Metamizol  
<http://www.onmeda.de/Wirkstoffe/Metamizol/wirkung-medikament-10.html>
- PharmaWiki 2017. Metamizol  
<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Metamizol>
- Sachsen.de 2017. Gewässergütedaten 2016  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>
- Datenblatt 4-Aminoantipyrin

Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018

Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)

TGD-EQS Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tümpling, W., Wanke, A. 2004. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. Chemosphere 57, 107-126

Zühlke, S. 2004. Verhalten von Phenazonderivaten, Carbamazepin und estrogenen Steroiden während verschiedener Verfahren der Wasseraufbereitung. Dissertation TU Berlin

Zuehlke, S., Duennbier, U., Heberer, T. 2004. Determination of polar drug residues in sewage and surface water applying liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal. Chem. 76, 6548-6554

Zühlke, S. 2007. Das Verhalten organischer Spurenstoffe während der Abwasserbehandlung. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 13, 7-9

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

## Amisulprid

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)  
Bürgermeister-Ulrich-Str. 160  
86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)  
FG II 2.4 Binnengewässer  
Wörlitzer Platz 1  
06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch  
Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000  
und  
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)  
Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität .....	3
1.3	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Amisulprid .....	4
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	4
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	4
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards .....	4
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) .....	4
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Amisulprid .....	5
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser für Amisulprid .....	5
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	5
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	5
4.2	Geschätzte Emissionen .....	6
<b>5</b>	Umweltverhalten .....	6
5.1	Verteilungsverhalten Amisulprid .....	6
5.2	Abbau Amisulprid .....	6
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	7
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards .....	7
7.1	Akute und chronische Ökotoxizität .....	7
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	7
7.1.2	Chronische aquatische Toxizität .....	8
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften .....	8
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	8
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	8
7.5	Menschliche Gesundheit .....	9
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung .....	9
<b>9</b>	Quellenangaben .....	9

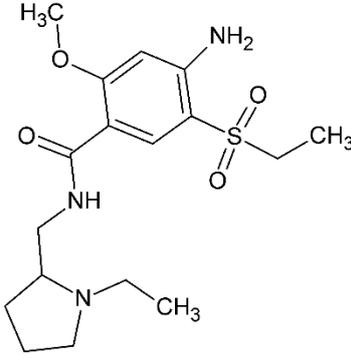
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Amisulprid ist ein Psychopharmakum, welches die Dopaminrezeptoren blockiert und so zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels führt. Für dieses Arzneimittel werden stark steigende Verbrauchszahlen bescheinigt (s. Kap. 4.1). Aus diesem Grund ist eine ökotoxikologische Beurteilung angezeigt.

Tests zur chronischen ökotoxikologischen Wirkung von Amisulprid auf Wasserorganismen lagen bisher nicht vor. Am LfU wurden verschiedene aquatische Wirktests durchgeführt, um die Ableitung eines vorläufigen Qualitätsstandards zu ermöglichen (s. Kap. 7).

## 1.2 Chemische Identität

Parameter	Wert	Literatur
Name	Amisulprid	
IUPAC-Name	4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl-2-methoxybenzamide	
CAS-Nummer	71675-85-9	Drugbank 2017
Wirkstoffklasse	Benzamid Psychopharmakum	PharmaWiki 2016
Wirkmechanismus	Amisulprid blockiert die Dopamin-Rezeptoren und führt zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels. Amisulprid wird als Racemat angewendet.	
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	
Molekulargewicht	369.479 g/mol	Drugbank 2015

### 1.3 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Amisulprid

In der dänischen QSAR Datenbank liegen Daten für akute Tests mit Algen, Daphnien und Fischen vor. Diese sind in Kapitel 7 gelistet.

### 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Für verwandte Stoffe wie Sulpirid oder Tiaprid konnten keine Daten gefunden werden.

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

Bei der ECHA liegen keine regulatorischen Informationen zu Amisulprid vor. Hinsichtlich stoffrechtlicher Informationen unter REACH wird auf die Seiten der ECHA verwiesen. Von anderen Institutionen sind keine Qualitätskriterien für Amisulprid bekannt.

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxikotests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	140 µg/l	unter Vorbehalt des pH-Bereiches (siehe 7.2 und 8)
Vorgeschlagener MAC-EQS		nicht bewertet

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Amisulprid

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: --- AA-QS: 140	Berechnung s. Kap. 7.2
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: --- AA-QS: 14	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser (SF 100) mit einem Sicherheitsfaktor 1000
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser für Amisulprid

Gemäß Vorgaben der TGD-EQS wurde für Amisulprid ein AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> von 140 µg/l abgeleitet (relevante Testergebnisse in Kap. 7).

Amisulprid	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Auf die Berechnung des MAC-QS wird verzichtet, da der Wert nicht hinreichend sicher abgeleitet werden kann		
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, NOEC	100	140

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

Das Psychopharmakum Amisulprid erhöht den Dopaminspiegel über eine Blockade der Dopaminrezeptoren. Die Verbrauchszahlen sind steigend.

Verbrauchsmenge Amisulprid	Quelle
2,9 t (2011) 5,7 t (2013); 2002-2013 Zunahme 61 % 2013-2014 Zunahme 9,6 % D 5 t/a, Tendenz gleichbleibend	Kümmerer et al. 2011 Baumann et al. 2016 Schwabe & Paffrath 2015 Schimmelpfennig 2019

## 4.2 Geschätzte Emissionen

Das Psychopharmakum Amisulprid wird unmetabolisiert ausgeschieden (Rosenzweig et al. 2002). Es ist davon auszugehen, dass die verordneten Mengen größtenteils in die Gewässer gelangen, da der Stoff in den Kläranlagen kaum abgebaut wird (siehe Kap. 5.2).

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten Amisulprid

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	293 mg/l 543 mg/l	Drugbank 2015 ChemIDplus 2016
Dampfdruck	$2,63 \times 10^{-12}$ mm Hg	Toxnet 2016
Henry's Konstante	$2,12 \times 10^{-20}$ atm m <sup>3</sup> /mol $5,93 \times 10^{-11}$ Pa m <sup>3</sup> /mol	ChemIDplus 2016 QSAR Database 2017
pKa	Säure: 9,37 Base: 13,9	Tayar et al. 1985 QSAR Database 2017
K <sub>oc</sub>	Keine Daten	
log K <sub>ow</sub>	1,06 (gemessen) 1,1 (berechnet)	Mannhold et al. 1990 QSAR Database 2017
log D	-0,8 bei pH 6 -0,07 bei pH 7 0,23 bei pH 8 0,25 bei pH 9	ChemAxon
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	2,47	QSAR Database 2017

### 5.2 Abbau Amisulprid

Abbau in KA	Quelle
KA (Biologie): 5 %	Götz & Otto 2015
Kein Abbau in KA	Bollmann et al. 2016
Biologischer Abbau: 0,09 % Adsorption Schlamm: 1,8 %	QSAR Database 2017

KA: Kläranlage

Amisulprid wird in Kläranlagen nicht oder kaum abgebaut.

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Oberflächengewässer [µg/l]	> 1  Bayern (8 Flüsse): 0,003-0,18 (max: 0,51) Mitteldeutschland: NG-0,56 NRW: <0,025-0,26		IKSR 2014  Schüßler et al. 2017  Bormann et al. 2016  NRW, Hygon 2017
Kläranlagen [µg/l]	KA-Zulauf	KA-Ablauf	Götz & Otto 2015 Bormann et al. 2016
	0,9-2,0 0,033-1,393	0,6-1,0 0,062-1,155	
Grundwasser [µg/l]	max.: 0,07		Bormann et al. 2016

NG: Nachweisgrenze

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Amisulprid auf Süßwasserorganismen sind in Kap. 7.1 gelistet. Diese und weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die Datenbank ETOX abgerufen werden. In der Liste zur akuten Ökotoxizität sind berechnete Daten aus der QSAR Datenbank angegeben, die jedoch nicht zur Ableitung der QS herangezogen wurden.

### 7.1 Akute und chronische Ökotoxizität für Süßwasser

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Amisulprid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield OECD 201	72 h	$E_rC_{50}$ : >14 <sup>*)</sup> $E_yC_{50}$ : >14 <sup>*)</sup> (pH 7,4-8,5 <sup>**</sup> )	Baumann et al. 2016
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	berechnet		$EC_{50}$ : 37,7	QSAR Database 2017
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202  berechnet	48 h	$EC_{50}$ : >20 NOEC: ≥20 (pH 7,9-8,3 <sup>**</sup> ) $EC_{50}$ : 0,2-2,6	LfU unveröffentlicht  QSAR Database 2017
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	$EC_{50}$ : >5 <sup>*)</sup> NOEC: ≥5 <sup>*)</sup> (pH 8,1 <sup>**</sup> )	Baumann et al. 2016
<i>Fathead minnow</i>	berechnet	96 h	$LC_{50}$ : 15,8-218,4	QSAR Database 2017

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

\*\*\*) log D Werte siehe 5.1

## 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Amisulprid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield OECD 201	72 h	NOEC <sub>r</sub> : ≥14 <sup>*)</sup> E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : >14 <sup>*)</sup> NOEC <sub>y</sub> : ≥14 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : >14 <sup>*)</sup> (pH 7,4-8,5 <sup>**</sup> )	Baumann et al. 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: ≥20 <sup>*)</sup> (pH 7,8-8,3 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
----	----		----	

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

\*\*) log D Werte siehe 5.1

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Auf die Ableitung der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wurde verzichtet, da alle EC<sub>50</sub>-Werte mit „größer“ der höchsten getesteten Konzentrationen angegeben sind und somit keine Art als empfindlichster Organismus bestimmt werden konnte. Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Amisulprid für zwei Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Als empfindlichste Gruppe konnte auch hier keine Art eindeutig identifiziert werden, da bei allen vorliegenden Tests die NOEC/EC<sub>10</sub>-Werte „größer oder gleich“ der höchsten getesteten Konzentrationen waren. Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (2011) nur mit einem Sicherheitsfaktor von 100 (statt 50) abgeleitet.

Amisulprid	Relevante Studie	Niedrigste eingesetzte Konzentration [µg/l]	Sicherheits- faktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	----	----		----
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	NOEC <sub>r</sub> Alge (pH 7,4-8,5)	14000	100	140

7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Der in Kap.5.1 beschriebene log K<sub>ow</sub> von 1,1 lässt keine ökotoxikologisch relevante Anreicherung von Amisulprid in Sedimenten erwarten.

## 7.4 Schutz von “fischfressenden” Tierarten (Secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Amisulprid vor. Auf Basis des berechneten BCF für Amisulprid (Kap.5.1) ist nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Die höchsten gemessenen Gewässerkonzentrationen lagen bei 0,56 µg/l. Aus den ökotoxikologischen Daten wurde ein AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> von 140 µg/l abgeleitet, der um das 250-fache über den gefundenen Gewässerkonzentrationen liegt. Deshalb ist keine Gefährdung durch Amisulprid für die Gewässerbiozönose zu erwarten. Bei weiterhin steigendem Verbrauch sollten die Gewässerkonzentrationen jedoch auch zukünftig gemessen werden.

Zum chronischen Fischttest liegen keine Daten vor. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Amisulprid Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

Amisulprid ist eine ionisierbare Substanz, d.h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> herangezogene Algentest wurde im pH-Bereich von 7,4-8,5 durchgeführt, was log D-Werten von 0,18-0,24 entspricht.

## 9 Quellenangaben

Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., Maletzki, D., Schudoma, D. 2016. Zur Sonderstellung der Antibiotika bei der Gewässerbelastung durch Arzneimittel. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 22, 97-101

Bollmann, A.F., Seitz, W., Prasse, C., Lucke, T., Schulz, W., Ternes, T. 2016. Occurrence and fate of amisulpride, sulphiride, and lamotrigine in municipal wastewater treatment plants with biological treatment and ozonation. J. Haz. Mat. 320, 204-2150

ECHA

<https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.068.916>

El Tayar, N., Van de Waterbeemd, H., Testa, B. 1985. Lipophilicity measurements of protonated basic compounds by reversed-phase high-performance liquid chromatography : II. Procedure for the determination of a lipophilic index measured by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr. A 320, 305-312

ETOX 2017

<https://webetox.uba.de/webETOX>

Götz, C., Otto, J. 2015. Überprüfung des Reinigungseffekts, Auswahl geeigneter organischer Spurenstoffe. Aqua & Gas 2, 1-7

IKSR 2014. Rheinmessprogramm Chemie HPLC MS/MS Sonderuntersuchung 2013. Internationale Kommission zum Schutz des Rheins. Bericht 221

[https://www.iksr.org/fileadmin/user\\_upload/DKDM/Dokumente/Fachberichte/DE/rp\\_De\\_0221.pdf](https://www.iksr.org/fileadmin/user_upload/DKDM/Dokumente/Fachberichte/DE/rp_De_0221.pdf)

Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A. 2011. Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten im Wasserkreislauf. UBA Texte 46/2011

<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/identifizierung-bewertung-ausgewaehlder>

Mannhold, R., Dross, K.P., Rekker, R.F. 1990. Drug lipophilicity in QSAR practice: I. A comparison of experimental with calculative approaches. Quantitative Structure-Activity Relationships 9, 21-28

NRW, Hygon 2017

[http://luadb.lids.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen\\_nr=805180&guete=tabelle](http://luadb.lids.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen_nr=805180&guete=tabelle)

OECD SIDS 2006. Triphenylphosphine. Initial Assessment Report for SIAM 22

QSAR Database 2017

<http://qsar.db.food.dtu.dk/db/index.html>

Datenblatt Amisulprid

Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018

Schwabe, U., Paffrath, D. 2015. Arzneiverordnungsreport 2015

Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)

Rosenzweig, P., Canal, M., Patat, A., Bergougnan, L., Zieleniuk, I., Bianchetti, G. 2002. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 17, 1-13

TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report. 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

## Bisoprolol

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

April 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Bisoprolol .....	3
1.3	Chemische Identität der verwandten Stoffe Propranolol, Atenolol und Metoprolol .....	4
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie der verwandten Stoffe Propranolol, Atenolol und Metoprolol .....	5
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	6
2.1	Bisoprolol.....	6
2.2	Propranolol, Atenolol und Metoprolol.....	6
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Bisoprolol .....	6
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS).....	6
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS).....	7
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	7
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	7
4.1	Verbrauchsmengen von Propranolol, Atenolol und Metoprolol .....	7
4.2	Verbrauchsmengen von Bisoprolol .....	8
4.3	Geschätzte Emissionen.....	8
<b>5</b>	Umweltverhalten.....	8
5.1	Verteilungsverhalten von Bisoprolol .....	8
5.2	Abbau von Bisoprolol .....	9
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	9
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards für Bisoprolol .....	10
7.1	Ökotoxizität .....	10
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	10
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität.....	11
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	11
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	11
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	11
7.5	Menschliche Gesundheit.....	11
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung.....	12
<b>9</b>	Quellenangaben.....	12

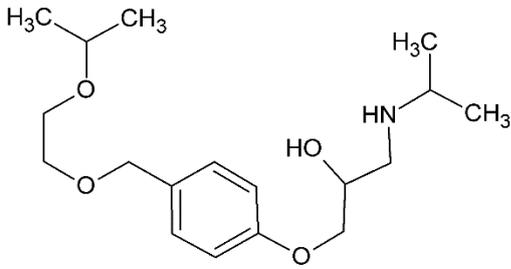
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Betablocker sind blutdrucksenkende Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen. Sie binden an  $\beta$ -Adrenorezeptoren. Sie können selektiv auf die  $\beta_1$ -Rezeptoren im Herz wirken (z. B. Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Acebutolol) oder nicht selektiv auf  $\beta_1$  oder  $\beta_2$ -Rezeptoren (z. B. Propranolol, Oxprenolol, Nadolol).

Bisoprolol ist ein blutdrucksenkendes Mittel aus der Gruppe der  $\beta_1$ -Blocker. Es wird in einer 1:1-Mischung als Racemat eingesetzt.

## 1.2 Chemische Identität von Bisoprolol

Parameter	Wert	Literatur
Name	<b>Bisoprolol</b>	
Chemischer Name (IUPAC-Name)	( <i>RS</i> )-1-[4-(2-Isopropoxyethoxymethyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol	Drugbank 2017
CAS-Nummer	66722-44-9	Drugbank 2017
Wirkstoffklasse	Betablocker zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Tachykardien.	PharmaWiki 2017
Wirkweise	$\beta_1$ -Adrenorezeptorenblocker. Das aktive Stereoisomer ist die ( <i>S</i> )-Form. Bisoprolol wird als Racemat eingesetzt.	PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	$C_{18}H_{31}NO_4$	Drugbank 2017
Molekulargewicht	325,443 mg mol <sup>-1</sup>	Drugbank 2017



Parameter	Wert a) Propranolol b) Atenolol c) Metoprolol	Literatur
Wasserlöslichkeit	a) 61,7 mg/l (25 °C) 79,4 mg/l b) 1,33x10 <sup>4</sup> mg/l (25 °C) 429 mg/l c) 1,69x10 <sup>4</sup> mg/l (25 °C)	Wikipedia 2017 Drugbank 2017 Toxnet 2017
log K <sub>ow</sub>	a) 0,45 (pH 2) 3,03 2,58 b) 0,16 0,57 0,43 c) 1,88 2,04	Toxnet 2017 Drugbank 2017  Toxnet 2017 Drugbank 2017  LANUV 2007
log K <sub>oc</sub>	a) 1,24 (pH 7,4) berechnet 1,53 gemessen b) 1,89 c) 1,78	ECETOC 2013
K <sub>oc</sub>	30-110	Nendza 2014
Log D	a) -0,5 bei pH 6 0 bei pH 7 0,9 bei pH 8 1,8 bei pH 9	ChemAxon

#### 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie der verwandten Stoffe Propranolol, Atenolol und Metoprolol

Für Propranolol, Atenolol und Metoprolol sind zahlreiche Daten zur aquatischen Ökotoxizität publiziert (AstraZeneca 2017). Von verschiedenen Institutionen wurden AA-EQS<sub>freshwater,eco</sub> abgeleitet (Kap. 2.2).

Es liegen auch Daten zum chronischen Fischttest vor. In den „Environmental Risk Assessment Data“ von AstraZeneca (2017) wurde für Propranolol eine NOEC von 0,11 mg/l (21 d Eiproduktion) und für Atenolol eine NOEC von 3,2 mg/l (32 d early live stage test) aus chronischen Tests mit *Pimephales promelas* zitiert.

Obwohl die Stoffe einen ähnlichen Wirkmechanismus aufweisen, ist ihr ökotoxikologisches Potenzial sehr unterschiedlich. Bei Atenolol handelt es sich um einen  $\beta_1$ -selektiven Betablocker, während Propranolol nicht  $\beta_1$ -selektiv wirkt. Metoprolol wirkt vorrangig  $\beta_1$ -selektiv, kann in höheren Dosen jedoch auch  $\beta_2$ -Rezeptoren beeinflussen. Propranolol weist zudem eine membranstabilisierende Wirkung auf, indem es die Permeabilität für Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> und K<sup>+</sup>-Ionen reduziert. Fraysse & Garric (2005) konnten zeigen, dass die  $\beta$ -Selektivität eines Betablockers kein relevanter Parameter für das ökotoxikologische Potenzial ist. Bei ihren Untersuchungen mit sechs verschiedenen Betablockern im akuten Test mit *Ceriodaphnia dubia* war Propranolol das Medikament mit der höchsten toxischen Wirkung.

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

### 2.1 Bisoprolol

Minguez et al (2016) leiteten für Bisoprolol aus akuten Toxizitätstests einen  $PNEC_{\text{freshwater}}$  von  $100 \mu\text{g/l}$  (SF 1000) und eine  $PNEC_{\text{saltwater}}$  von  $10 \mu\text{g/l}$  (SF 10000) ab.

### 2.2 Propranolol, Atenolol und Metoprolol

Am Ökotoxzentrum der EAWAG wurden  $MAC\text{-}EQS_{\text{freshwater,eco}}$  und  $AA\text{-}EQS_{\text{freshwater,eco}}$  für Propranolol, Atenolol und Metoprolol abgeleitet. Welche Toxizitätstests dieser Ableitung zugrunde liegen und welcher Sicherheitsfaktor angewendet wurde, ist aus der Literatur nicht ersichtlich.

Von der Arzneimittelfirma AstraZeneca (2017) wurde für Propranolol eine  $PNEC$  von  $0,2 \mu\text{g/l}$  aus der  $NOEC$  eines chronischen Tests mit *Paracentrotus lividus* abgeleitet. Für Atenolol leitete die Firma eine  $PNEC$  von  $148 \mu\text{g/l}$  aus der  $NOEC$  eines chronischen Reproduktionstests mit *Daphnia magna* ab.

Stoff	AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Quelle
<b>Propranolol</b>	$0,16 \mu\text{g/l}$ $0,2 \mu\text{g/l}$ (SF 10)	$12 \mu\text{g/l}$	EAWAG 2016 AstraZeneca 2017
<b>Atenolol</b>	$150 \mu\text{g/l}$ $148 \mu\text{g/l}$ (SF 10)	$330 \mu\text{g/l}$	EAWAG 2016 AstraZeneca 2017
<b>Metoprolol</b>	$8,6 \mu\text{g/l}$ $43 \mu\text{g/l}$ (SF 10)	$75 \mu\text{g/l}$ $180 \mu\text{g/l}$	EAWAG 2016 Nendza 2014

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Bisoprolol

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus Biotests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines  $MAC\text{-}QS$  und eines  $AA\text{-}QS$  für Süßwasser erfolgt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	$92 \mu\text{g/l}$	unter Vorbehalt des pH-Bereiches (siehe 7.2 und 8)
Vorgeschlagener MAC-EQS	$550 \mu\text{g/l}$	

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS)

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: 550 AA-QS: 92	Ableitung Kap. 7
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: 55 AA-QS: 46	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem Sicherheitsfaktor von 100 für den AA-QS und einen SF von 1000 für den MAC-QS
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht erforderlich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht erforderlich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht erforderlich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

Bisoprolol	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Daphnia akut EC <sub>50</sub>	55000	100	550
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	4600	50	92

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verbrauchsmengen von Propranolol, Atenolol und Metoprolol

Stoff und Verbrauchsmenge	Quelle
Propranolol: Deutschland 2018: 3,0 t/a, Tendenz gleichbleibend	Schimmelpfennig 2019
Atenolol: Deutschland 2018: 2,7 t/a, Tendenz abnehmend	Schimmelpfennig 2019
Metoprolol: Deutschland 2018: 134 t/a (steht an 7-ter Stelle der Verordnungen) Tendenz abnehmend	Schimmelpfennig 2019

## 4.2 Verbrauchsmengen von Bisoprolol

In den Jahren 2002-2013 konnte für Bisoprolol ein Zuwachs von 144 % verzeichnet werden. Der Verbrauch in Deutschland lag im Jahr 2009 bei 8,1 t (Bergmann et al. 2011), in den Jahren 2016-2018 stagnierte der Verbrauch bei 8,9-9,0 t/a (Schimmelpfennig 2019).

Verbrauchsmenge	Quelle
Deutschland 2018: 8,9 t/a, Tendenz gleichbleibend (steht an 71-ter Stelle der Verordnungen)	Schimmelpfennig 2019
Deutschland 2009: 8,1 t/a (Zunahme 2002-2009: 144 %)	Bergmann et al. 2011
Deutschland: 9 t/a	Ebert & Hein 2013

## 4.3 Geschätzte Emissionen

Der Haupteintragspfad für Bisoprolol erfolgt über das Abwasser. Nach der Einnahme wird das Medikament teilweise metabolisiert, aktive Metaboliten sind jedoch nicht bekannt. 50-60 % der Muttersubstanz werden unverändert ausgeschieden (Bühning et al. 1986, Drugbank 2017)).

# 5 Umweltverhalten

## 5.1 Verteilungsverhalten von Bisoprolol

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	2240 mg/l	Drugbank 2017
Dampfdruck	$9,54 \times 10^{-9}$ mm Hg (25 °C)	Toxnet 2017
Henry's Konstante	$2,89 \times 10^{-15}$ atm m <sup>3</sup> /mol (25 °C)	
log K <sub>ow</sub>	1,87 2,15 1,9-2,15	Drugbank 2017 Lee et al. 2007 Ramil et al. 2010
K <sub>oc</sub>	140 (berechnet)	Pubchem 2017
log K <sub>oc</sub>	2,44 (gemessen) 2,17-2,3	ECETOC 2013 Ramil et al. 2010
log D	-0,9 bei pH 6 -0,4 bei pH 7 0,5 bei pH 8 1,4 bei pH 9	ChemAxon
Biokonzentrationsfaktor BCF	0,2 bis zur Konzentration von 49 µg/l im Wasser keine Bioakkumulation in Fischen nachgewiesen	Lahti et al. 2011

Ein log K<sub>ow</sub> von 1,87 und der berechnete K<sub>oc</sub> von 140 lassen vermuten, dass Bisoprolol nicht in hohem Maße an Sedimente oder Schwebstoffe bindet. Der BCF von 0,2 lässt keine nennenswerte Anreicherung in aquatischen Organismen erwarten.

## 5.2 Abbau von Bisoprolol

Abbau in Kläranlagen	Quelle
Halbwertszeiten von 27,7 und 8,4 d 38 % Abbau (Abbau unter Sauerstoffmangel langsamer)	Ramil et al. 2010 Lahti & Oikari 2011
38-40 %	Wick et al. 2009

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen

In Sedimenten von Flüssen mit hohem Abwasseranteil (>50 %) konnten Bisoprolol-Konzentrationen bis 86 ng/l gemessen werden (Ramil et al. 2010).

Stoff	Kläranlagen- zuläufe [µg/l]	Kläranlagen- abläufe [µg/l]	Oberflächen- gewässer [µg/l]	Quelle
<b>Bisoprolol</b>	0,21 (med) 0,04-0,3	0,225-0,6 (med)  0,21 (med) 0,04-0,11  0,042 (med) 0,423 (max)	≤2	Ramil et al. 2010 (D)
			<0,005-0,22	Sachsen de 2016 (D)
			NG-0,012 (med)	Schüssler et al. 2017 (D)
			<0,025-0,12	Hygon 2017 (D)
			<0,003-0,36 0,002-0,104 (Seewasser)	Wick et al. 2009 (D) Huerta-Fontela et al. 2010 (Sp) Ebert & Hein 2013 (D) Brozinski et al. 2013 (Fin)
		0,01-2,9 (max)	Loos et al. 2013  LANUV 2007	
<b>Propranolol</b>		0,18 (med)	0,0006-0,007 0,002-0,018	Ternes et al. 2007 (D) Li et al. 2016 (D) (S)
<b>Atenolol</b>		0,065-0,17 (med)	NG-0,006 (med)  <0,025-0,028  0,023-0,098 (Seewasser)	Schüssler et al. 2017 (D)  Hygon 2017 (D)  Brozinski et al. 2013 (Fin)
<b>Metoprolol</b>		0,7-1,8	0,028-0,08 (med) 0,012-2,2 <0,002-0,37	Schüssler et al. 2017 (D) LANUV 2007 (D) Klasmeier 2011 (D)

(D): Deutschland, (Sp): Spanien, (Fin): Finnland; (S): Schweden, med=Median, max=maximale Konzentration, NG=Nachweisgrenze

Brozinski et al. (2013) fanden bis zu 0,1 µg/l Bisoprolol in einem finnischen See, die Fische dieses Sees (*Abramis brama* und *Rutilus rutilus*) waren jedoch nicht belastet. LANUV (2007) berichtet von Grundwasserfunden bis 0,11 µg/l, im Klärschlamm wurden maximal 16 µg/kg TS gefunden.

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards für Bisoprolol

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Bisoprolol sind in Kap. 7.1 gelistet. Weitere Informationen zu den am Bayerischen Landesamt für Umwelt durchgeführten aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Ökotoxizität

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Bisoprolol [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 70 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 7,2 <sup>*)</sup> (pH 7,0-9,2 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 55 <sup>*)</sup> (pH 7,7-8,9 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
Daphnia	?		Bisoprol Fumarat EC <sub>50</sub> : >100	Wyeth 2006 SDS Zebeta
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >40 (pH 8,7 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
?	?	96 h	LC <sub>50</sub> : >100	SDS Zebeta

\*<sup>1</sup>) Analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

\*\*<sup>1</sup>) Log D Werte siehe 5.1

## 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Testdauer	Bisoprolol [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 4,6 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 0,6 <sup>*</sup> (pH 7,0-9,2 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC<1 EC <sub>10</sub> : 7 <sup>*)</sup> (pH 7,6-9,1 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*) Analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

\*\*) Log D Werte siehe 5.1

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Die MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wird aus den Ergebnissen der Akuttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Im akuten Fischtest trat keine Wirkung bis 40 mg/l (höchste eingesetzte Konzentration) auf. Die Daphnien waren mit einem EC<sub>50</sub>-Wert von 55 mg/l gegenüber Bisoprolol die empfindlichsten getesteten Organismen. Der Endpunkt „Yield“ (E<sub>y</sub>C<sub>50</sub>) im Algentest wurde nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS wenig relevant ist.

Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Bisoprolol für zwei Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Am empfindlichsten waren die Algen mit einem E<sub>r</sub>C<sub>10</sub> von 4,6 mg/l. Der Endpunkt „Yield“ (E<sub>y</sub>C<sub>10</sub>) wurde nicht berücksichtigt (s.o.).

Bisoprolol	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia akut EC <sub>50</sub> (pH 7,7-8,9)	55000	100	550
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> (pH 7-9,2)	4600	50	92

7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkdaten vor. Lahti & Oikari (2011) vermuten eine Anreicherung von Bisoprolol in anaeroben Zonen des Sedimentes, wo nur ein langsamer Abbau erfolgt. Sie schlussfolgern deshalb, dass Bisoprolol ein Risiko für benthische Organismen darstellen könnte.

## 7.4 Schutz von „fischfressenden“ Tierarten (Secondary poisoning)

In Untersuchungen mit Regenbogenforellen konnten Lahti et al. (2011) keine Bioakkumulation von Bisoprolol im Blutplasma feststellen.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

Datenblatt Bisoprolol

## 8 Gesamtbeurteilung

Alle Prolole sind ionisierbare Substanzen und die Toxizität unterscheidet sich abhängig vom pH-Wert zum Teil beträchtlich. Im sauren pH-Bereich liegen die Prolole als Kation vor, im zunehmend alkalischen Bereich nimmt der Anteil der neutralen Form zu. Bittner et al. (2018) führten Tests mit Fischembryonen (*Danio rerio*) bei verschiedenen pH-Werten durch. Der LC<sub>50</sub>-Wert von Metoprolol nahm bei pH 8,6 im Vergleich zu pH 7 um den Faktor 30 ab, der LC<sub>50</sub>-Wert von Propranolol sank bei pH 8,0 im Vergleich zu pH 5,5 um den Faktor 100. Das bedeutet, dass die neutrale Form der Prolole eine deutlich höhere Toxizität aufweist als das Kation.

Die Standard-Biotests werden in der Regel im pH-Bereich von 7-9 durchgeführt, d. h. hier liegt ein gewisser Anteil der neutralen Form der Prolole vor. Die vorliegenden QS sind jedoch nur für einen engen pH-Bereich gültig.

Bisoprolol wurde in Flüssen bis zu einer Konzentration von 2,9 µg/l gefunden. Die hohen Werte traten in Gewässern auf, deren Abwasseranteil 50 % überschritt. Selbst in diesen Einzelfällen gilt eine unmittelbare Gefährdung der Gewässerbiozönose durch Bisoprolol (AA-QS 92 µg/l) als unwahrscheinlich. Für Bisoprolol liegen keine Daten zum chronischen Fischtest vor. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

Die Gewässerkonzentrationen von Metoprolol liegen trotz der hohen Verbrauchsmenge von 134 t/a (D 2018; Schimmelpfennig 2019) im Bereich von Bisoprolol (siehe 6). Mit einem AA-QS von 8,6 µg/l ist Metoprolol unter Vorbehalt des pH-Bereiches deutlich toxischer als Bisoprolol und eine Gefährdung der Gewässerbiozönose bei Fließgewässern mit hohem Abwasseranteil nicht auszuschließen.

Die in Oberflächengewässern gefundenen Konzentrationen an Atenolol liegen über Faktor 1000 unter dem vorgeschlagenen AA-QS von 150 µg/l. Nach derzeitigem Stand des Wissens sind die aquatischen Lebensgemeinschaften durch Atenolol nicht gefährdet.

Der Betablocker Sotalol (1,7 t/a; D 2018; Schimmelpfennig 2019) wurde aufgrund seiner geringen akuten Toxizität (EC<sub>50</sub>-Werte >300 mg/l; WikiPharma Database) im vorliegenden Datenblatt nicht berücksichtigt.

Von den im vorliegenden Datenblatt recherchierten Betablockern zeigt Propranolol mit einem AA-QS von 0,2 µg/l unter Vorbehalt des pH-Bereiches die größte toxische Wirkung auf Gewässerorganismen. Auch Fraysse & Garric (2005) fanden bei Untersuchungen von sechs Betablockern mit *Ceriodaphnia dubia* die höchste Toxizität bei Propranolol. Die Gewässerkonzentrationen von Propranolol sind mit maximal 18 ng/l (siehe 6) in Fließgewässern mit hohem Abwasseranteil sehr niedrig. Eine Gefährdung der Gewässerbiozönose ist daher unwahrscheinlich.

Das ökotoxikologische Gefährdungspotenzial von Betablockern kann als gering eingestuft werden. In kleinen Fließgewässern mit hohem Abwasseranteil kann lediglich Metoprolol in Konzentrationen auftreten, die eine Wirkung auf die Biozönose nicht ausschließen lassen.

## 9 Quellenangaben

AstraZeneca (2017). Environmental risk assessment data

[https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2017/Environmental\\_risk\\_data\\_rela-ting\\_to\\_our\\_medicines.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2017/Environmental_risk_data_rela-ting_to_our_medicines.pdf)

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. UBA Texte 66/2011 (Ed.)

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>

Bittner, L., Teixido, E., Seiwert, B., Escher, B.I., Klüver, N. 2018. Influence of pH on the uptake and toxicity of  $\beta$ -blockers in embryos of zebrafish, *Danio rerio*. Aquatic Toxicol. 201, 129-137

Brozinski, J.-M., Lahti, M., Meierjohann, A., Oikari, A., Kronberg, L. 2013. The anti-inflammatory drugs diclofenac, naproxen and ibuprofen are found in the bile of wild fish caught downstream of a wastewater treatment plant. Environ. Sci. Technol. 47, 342-348

Bühning, K.U., Sailer, H., Faro, H.-P., Leopold, G., Pabst, J., Garbe, A. 1986. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol-14C in three animal species and in humans. J. Cardiovasc. Pharmacol. 8, 21-28

Datenblatt Bisoprolol

- Ebert, I., Hein, A. 2013. Pharmaceuticals in the environment – a first compilation of german monitoring data  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/compilation-pharmaceuticalsintheenvironment\\_uba.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/compilation-pharmaceuticalsintheenvironment_uba.pdf)
- ECETOC 2013. European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals. Environmental exposure assessment of ionisable organic compounds. Technical Report No. 123  
<http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-123-Environmental-risk-assessment-of-ionisable-compounds.pdf>
- Fraysse, B., Garric, J. 2005. Prediction and experimental validation of acute toxicity of  $\beta$ -blockers in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 2470-2476
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F. 2010. Fast liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and hormones in water resources. *J. Chrom. A* 1217, 4212-4222
- HYGON (Hydrologische Rohdaten Online) 2017. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LUA)  
[http://luadb.lids.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen\\_nr=805180&guete=tabelle](http://luadb.lids.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen_nr=805180&guete=tabelle)
- Klasmeier, J., Kehrein, N., Berlekamp, J., Matthies, M. 2011. Mikroverunreinigungen in oberirdischen Gewässern: Ermittlung des Handlungsbedarfs bei kommunalen Kläranlagen. Institut für Umwelt-systemforschung, Universität Osnabrück  
[https://www.lfu.bayern.de/wasser/anthropogene\\_spurenstoffe/stoffflussmodell/index.htm](https://www.lfu.bayern.de/wasser/anthropogene_spurenstoffe/stoffflussmodell/index.htm)
- LANUV NRW 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt. Literaturstudie. Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen, Düsseldorf  
[https://www.researchgate.net/publication/257816106\\_Eintrag\\_von\\_Arzneimitteln\\_und\\_deren\\_Verhalten\\_und\\_Verbleib\\_in\\_der\\_Umwelt\\_-\\_Literaturstudie](https://www.researchgate.net/publication/257816106_Eintrag_von_Arzneimitteln_und_deren_Verhalten_und_Verbleib_in_der_Umwelt_-_Literaturstudie)
- Lahti, M., Oikari, A. 2011. Microbial transformation of pharmaceuticals Naproxen, Bisoprolol, and Diclofenac in aerobic and anaerobic environments. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 61, 202-210
- Lahti, M., Brozinski, J.-M., Jylhä, A., Kronberg, L., Oikari, A. 2011. Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 1403-1411
- Li, Z., Sobek, A., Radke, M. 2016. Fate of pharmaceuticals and their transformation products in four small European rivers receiving treated wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 50, 5614-5621
- Loos, R., Carvalho, R., António, D.C., Comero, S., Locoro, G., Tavazzi, S., Paracchini, B., Ghiani, M., Lettieri, T., Blaha, L., Jarosova, B., Voorspoels, S., Servaes, K., Haglund, P., Fick, J., Lindberg, R.H., Schwesig, D., Gawlik, B.M. 2013. EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Res.* 47, 6475-6487
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P. 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in north-western France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 4992-5001
- Nendza, M. 2014. EQS Datasheet Metoprolol. Umweltbundesamt. FKZ 371228232
- Oekotoxzentrum Eawag 2016. Proposals for acute and chronic quality standards  
<http://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/>
- Ramil, M., El Aref, T., Fink, G., Scheurer, M., Ternes, T.A. 2010. Fate of beta blockers in aquatic sediment systems: sorption and biotransformation. *Environ. Sci. Technol.* 44, 962-970
- Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018
- Sachsen de 2017. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft. Gewässergütedaten 2016  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>
- Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015
- Datenblatt Bisoprolol

[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)

Ternes, T.A., Bonerz, M., Herrmann, N., Teiser, B., Andersen, H.R. 2007. Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. Chemosphere 66, 894-904

TGD-EQS Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055

[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H., Ternes, T.A. 2009. Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment. Water Res. 43, 1060-1074

Wyeth 2006. Material safety data sheet for Zebeta. Fa. Chemtrec International

<http://msdsdigital.com/zebeta-msds-0>

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

# Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Dirk Maletzki<sup>2)</sup>

Ingo Kirst<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG IV 2.4 Wassergefährdende Stoffe - Ökotoxikologielabor

Schichauweg 58

12307 Berlin

<sup>3)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

Datenblatt Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

## Inhalt

---

	<b>Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und</b> .....	1
	<b>N-Desmethylclindamycin</b> .....	1
<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Clindamycin und seinen Hauptmetaboliten .....	4
1.3	Chemische Identität des verwandten Stoffes Lincomycin .....	5
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Clindamycin und seinen Hauptmetaboliten .....	6
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	6
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	6
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards .....	7
	Umweltqualitätsstandard (EQS) für Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin .....	7
3.1	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin .....	8
3.2	Qualitätsstandards (QS) für Süßwasser für Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin .....	9
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	9
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen von Clindamycin .....	9
4.2	Geschätzte Emissionen von Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin .....	10
<b>5</b>	Umweltverhalten .....	10
5.1	Verteilungsverhalten Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin .....	10
5.2	Abbau Clindamycin .....	11
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen von Clindamycin und Clindamycinsulfoxid in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	12
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards .....	13
7.1	Ökotoxizität von Clindamycin .....	13
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	13
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität .....	14
7.2	Ökotoxizität von Clindamycinsulfoxid .....	14
7.2.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	14
7.2.2	Chronische aquatische Ökotoxizität .....	15
7.3	Ökotoxizität von N-Desmethylclindamycin .....	15
7.3.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	15
7.3.2	Chronische aquatische Ökotoxizität .....	16

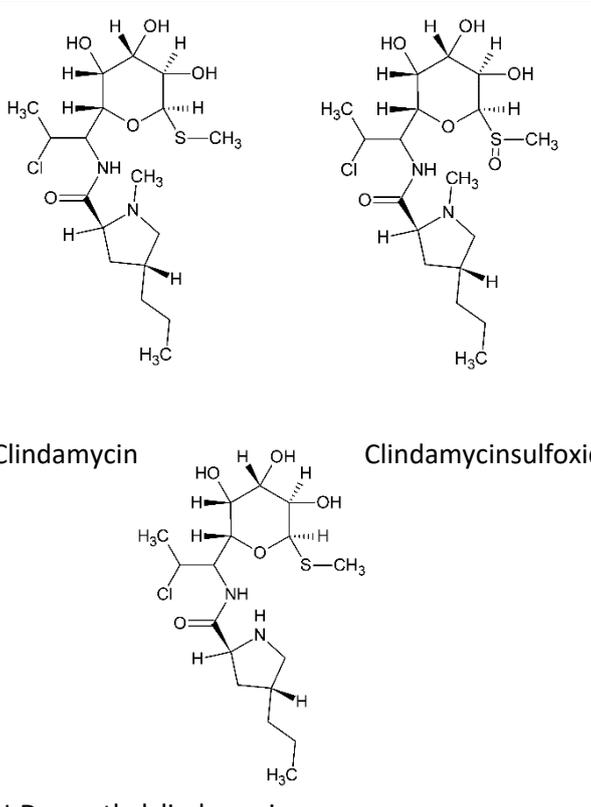
7.4	Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften.....	16
7.5	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	17
7.6	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	17
7.7	Menschliche Gesundheit.....	17
<b>8</b>	<b>Gesamtbeurteilung.....</b>	<b>17</b>
<b>9</b>	<b>Quellenangaben.....</b>	<b>18</b>

## 1 Stoffinformationen

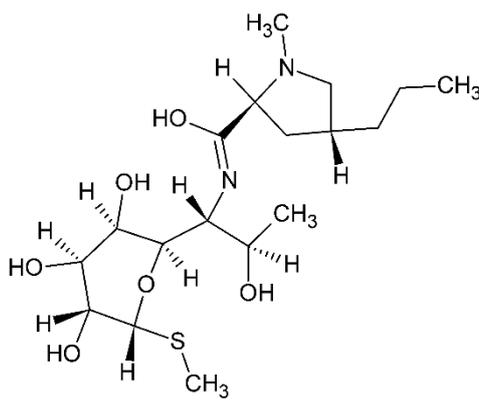
### 1.1 Einführung

Das Lincosamid-Antibiotikum Clindamycin ist ein halbsynthetisches Derivat von Lincomycin, ein natürliches Antibiotikum, welches durch das Actinobakterium *Streptomyces lincolnensis* produziert wird. Es wird in der Human- und auch in der Veterinärmedizin als Clindamycinhydrochlorid eingesetzt. Die Wirkung ist bakteriostatisch bis bakterizid, indem es an den 23s Bereich der 50s Ribosomuntereinheiten bindet und somit die Proteinsynthese hemmt. Dieser Wirkmechanismus ist mit dem der Makrolidantibiotika vergleichbar. Die beiden Hauptmetaboliten Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin sind pharmakologisch aktiv (Seaberg et al. 1984, Gatti et al. 1998, Toxnet 2017).

## 1.2 Chemische Identität von Clindamycin und seinen Hauptmetaboliten

Parameter	Wert	Literatur
Name	(a) Clindamycin Clindamycinhydrochlorid (b) Clindamycinsulfoxid (c) N-Desmethylclindamycin	
IUPAC-Name	a) (2S,4R)-N-[(1S,2S)-2-chloro-1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(methylsulfanyl)oxan-2-yl]propyl]-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboximidic acid	Drugbank 2017
CAS-Nummer	a) 18323-44-9 21462-39-5 (Hydrochlorid) b) 22431-46-5 c) 22431-45-4	Drugbank 2017
Wirkstoffklasse	a) semisynthetisches Lincosamid-Antibiotikum für die Human- und Veterinärmedizin b, c) Hauptmetaboliten	PharmaWiki 2017
Wirkmechanismus	Wirkt bakteriostatisch bis bakterizid durch Bindung an die 50s Ribosomen-Untereinheiten. Dadurch erfolgt eine Hemmung der Proteinsynthese. Wirkt hauptsächlich auf grampositive Bakterien.	PharmaWiki 2017 Zeitschrift für Chemotherapie 2011
Strukturformel	 <p>Clindamycin</p> <p>Clindamycinsulfoxid</p> <p>N-Desmethylclindamycin</p>	
Summenformel	a) $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ (xHCl als Hydrochlorid) b) $C_{18}H_{33}ClN_2O_6S$ c) $C_{17}H_{31}ClN_2O_5S$	PharmaWiki 2017 Fa. Chemos 2014
Molekulargewicht	a) 425,0 g/mol 461,44 g/mol (Hydrochlorid) b) 440,98 g/mol c) 410,95 g/mol	PharmaWiki 2017 Drugbank 2017 PubChem 2018

## 1.3 Chemische Identität des verwandten Stoffes Lincomycin

Parameter	Wert	Literatur
Name	Lincomycin	
CAS-Nummer	154-21-2	PharmaWiki 2017
Wirkstoffklasse	Lincosamid-Antibiotikum	PharmaWiki 2017
Wirkmechanismus	Lincomycin hat ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Clindamycin, ist allerdings weniger potent. Es wirkt wie Makrolide über eine Bindung an die 50s Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, wodurch die Proteinsynthese unterbunden wird. Das Antibiotikum ist insbesondere gegen gram-positive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken wirksam und wird vor allem bei Infektionen der Atemwege eingesetzt.	PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	Drugbank 2017
Molekulargewicht	406,54 g/mol	Drugbank 2017
Wasserlöslichkeit	3020 mg/l 927 mg/l	PharmaWiki 2017 Pubchem 2017
log $K_{ow}$	0,56	PharmaWiki 2017

## 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Clindamycin und seinen Hauptmetaboliten

Zu Clindamycin sind Ergebnisse zum Sauerstoffverbrauchshemmtest nach OECD 2009 publiziert. In diesem Test war keine toxische Wirkung bis 100 mg/l nachweisbar (Kümmerer et al. 2004). Einige Autoren stimmen allerdings darin überein, dass sich die etablierten ökotoxikologischen Bakterientests wegen ihrer geringen Expositionsdauer nicht für die Untersuchung von Antibiotika eignen (Backhaus et al. 1997; Froehner et al. 2000).

Minguez et al. (2016) publizierten zu Clindamycin Toxizitätswerte für Süßwasser- und Salzwasserorganismen sowie Daten zum akuten Daphnientest.

Zur aquatischen Ökotoxizität von Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin sind keine Daten bekannt.

## 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Für den verwandten Stoff Lincomycin sind in der VSDB Datenbank Ergebnisse zu akuten Tests mit Daphnien ( $EC_{50} > 980$  mg/l) und Fischen ( $EC_{50} = 379,4$  mg/l) veröffentlicht. Die Quelle dieser Daten ist in der Datenbank nicht angegeben. Die Validität der Daten kann deshalb nicht beurteilt werden. Der Wirkmechanismus von Clindamycin ist mit dem der Makrolidantibiotika vergleichbar. Deshalb können für Clindamycin ähnliche Wirkdaten wie für Makrolidantibiotika erwartet werden. Für das Makrolidantibiotikum Clarithromycin wurde ein gemeinsamer AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 0,13 µg/l für die Muttersubstanz mit ihrem Hauptmetaboliten 14-Hydroxycarithromycin aus dem  $EC_{10}$  des chronischen Algentests abgeleitet (Baumann et al. 2015). Daphnien zeigten sich gegenüber Clarithromycin vergleichsweise unempfindlich.

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

Clindamycin ist unter REACH bei der ECHA registriert. Weitere regulatorische Informationen liegen nicht vor.

Minguez et al. (2016) leiteten für Clindamycin aus dem  $EC_{50}$ -Wert des Algentests mit einem Sicherheitsfaktor von 1000 eine PNEC von 14 ng/l für Süßwasser ab. Für Salzwasser berechneten sie einen PNEC von 0,0154 ng/l aus dem Test mit *Skeletonema marinoi*. Eine Einschätzung der Validität dieser Arbeit ist nicht möglich. Für *Daphnia magna* ist die akute Toxizität mit einem  $EC_{50}$ -Wert von  $> 100$  mg/l angegeben.

### 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards

Umweltqualitätsstandard (EQS) für Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxizitätsstudien in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt. Die abgeleiteten Qualitätsstandards gelten unter Vorbehalt des pH-Bereiches (siehe 7.4 und 8)

<b>Clindamycin</b>	<b>Wert</b>	<b>Bemerkungen</b>
Vorgeschlagener AA-EQS	0,044 µg/l	SF 50
Vorgeschlagener MAC-EQS	0,054 µg/l	SF 100
<b>Clindamycinsulfoxid</b>	<b>Wert</b>	<b>Bemerkungen</b>
Vorgeschlagener AA-EQS	1 µg/l	SF 50
Vorgeschlagener MAC-EQS	8,7 µg/l	SF 100
<b>N-Desmethylclindamycin</b>	<b>Wert</b>	<b>Bemerkungen</b>
Vorgeschlagener AA-EQS	5 µg/l	0,1 µg/l
Vorgeschlagener MAC-EQS	10,9 µg/l	0,11 µg/l

### 3.1 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	<b>Clindamycin:</b> MAC-QS: 0,054 AA-QS: 0,044 <b>Clindamycinsulfoxid</b> MAC-QS: 8,7 AA-QS: 1,0 <b>N-Desmethylclindamycin</b> MAC-QS: 0,11 AA-QS: 0,1	Berechnung siehe Kap. 7
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	<b>Clindamycin</b> AA-QS: 0,022 <b>Clindamycinsulfoxid</b> MAC-QS: 0,87 AA-QS: 0,5 <b>N-Desmethylclindamycin</b> AA-QS: 0,05	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem Sicherheitsfaktor 100 für AA-QS und 1000 für MAC. Auf die Ableitung eines MAC-QS wird verzichtet, wenn dieser niedriger liegt als der AA-QS.
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.2 Qualitätsstandards (QS) für Süßwasser für Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Die Daten, die dieser Berechnung zugrunde liegen, sind im Kap.7 gelistet.

Clindamycin	relevante Studie	Wert [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	5,4	100	0,054
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	2,2	50	0,044

Clindamycinsulfoxid	relevante Studie	Wert [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Cyanobakterien, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	870	100	8,7
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	48	50	1,0

N-Desmethyl-clindamycin	relevante Studie	Wert [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Cyanobakterien, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	10,9	100	0,11
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	5	50	0,1

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen von Clindamycin

Clindamycin wirkt bakteriostatisch gegen grampositive und gramnegative Bakterien, wie z. B. Streptokokken, Staphylokokken, Chlamydien, Bacteroides, Pneumokokken und Propionibakterien. Als Kombinationstherapie findet es auch Anwendung bei parasitären Erkrankungen mit Protozoen wie der Toxoplasmose und der Malaria (PharmaWiki 2017).

Land und Verbrauchsmenge im Humanbereich	Quelle
Deutschland: 34,7 t/a (2009), 2002-2009 Zunahme 110 % Deutschland: 35,4 t/a (2013) Deutschland: 18 t/a (2018), Tendenz leicht fallend	IWW 2010 Baumann et al. 2016 Schimmelpfennig 2019

## 4.2 Geschätzte Emissionen von Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Clindamycin wird im Körper fast vollständig metabolisiert (Wynalda et al. 2003). Ca. 10 % der Muttersubstanz wird über den Urin und 4 % über Fäzes ausgeschieden. Ca. 35 % der Muttersubstanz werden als Clindamycinsulfoxid und 6 % als N-Desmethylclindamycin ausgeschieden. Das Mengenverhältnis zwischen Clindamycin und Clindamycinsulfoxid wird durch Konzentrationsmessungen von Oertel et al. (2014) bestätigt, die in Kläranlagenzuläufen und Abläufen dreifach höhere Konzentrationen des Metaboliten fanden (Kap. 6). Beide Metaboliten werden als pharmakologisch aktiv beschrieben (Seaberg et al. 1984, Toxnet 2017).

Durch die Produktion und Verwendung von Clindamycin als medizinisches Produkt ist eine Einleitung in Oberflächengewässer über verschiedene Abwasserwege möglich. Die Gewässerbelastungen schwanken durch saisonal unterschiedliche Verordnungsmengen oft erheblich (Germap 2010). Die Belastungen können im Winter bis zu acht Mal höher sein (Carvalho & Santos 2016, Coutu et al. 2013).

Das Antibiotikum wird auch im veterinärmedizinischen Bereich verwendet. Deshalb ist zusätzlich zu Kläranlageneinleitungen mit einem Eintrag über landwirtschaftlich genutzte Flächen in Oberflächengewässer zu rechnen.

Christian et al. (2005) berechneten Frachten für Clindamycin von 28 kg/a in der Wupper.

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Parameter	Wert a) Clindamycin b) Clindamycinsulfoxid c) N-Desmethylclindamycin	Literatur
Wasserlöslichkeit	a) 31 mg/l	HSDB Database, US EPA
Henry's Konstante berechnet	a) $2,9 \times 10^{-22}$ atm m <sup>3</sup> /mol	Toxnet 2017
K <sub>oc</sub> berechnet	a) 70 360	Toxnet 2017 VSDB 2017
pKa	a) 7,79 7,6	Toxnet 2017 Jjemba 2006
log K <sub>ow</sub>	a) 2,16 2,6 b) -0,2 c) 1,63	Toxnet 2017, Feldmann 2005 Kümmerer 2003 Kümmerer 2009
log D	a) -0,48 bei pH6 0,36 bei pH7 0,87 bei pH8 1,0 bei pH9 1,0 bei pH10	ChemAxon
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	a) 12	Toxnet 2017

Die log K<sub>ow</sub>-Werte sowie der berechnete Biokonzentrationsfaktor lassen nur eine geringe Neigung zur Sorption an Sedimenten und Biokonzentration in Wasserorganismen vermuten.

Datenblatt Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

## 5.2 Abbau Clindamycin

Parameter	Wert	Literatur
Closed bottle test	3 % in 28 d	Alexy et al. 2004
Kläranlage	18-40 % (MBR Hospital) 50 % (geschätzt, anhand ihrer Messungen von Zu- und Ablaufwerten in Kläranlagen)	Kovalova et al. 2012 Christian et al. 2005
Abbaubarkeit	nicht leicht abbaubar	Kümmerer 2003

Chenxi et al. (2008) untersuchten den anaeroben Abbau von Clindamycin im Klärschlamm. Nach einem schnellen Abbau von Clindamycin in den ersten beiden Tagen folgte eine lange stabile Phase ohne weiteren Abbau. Die Autoren erklärten dieses Ergebnis mit einer nicht reversiblen Sorption des Stoffes in seiner kationischen Form.

## 6 Umweltkonzentrationen von Clindamycin und Clindamycinsulfoxid in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Clindamycin			Clindamycinsulfoxid		Quelle
KA Zulauf [µg/l]	KA Ablauf [µg/l]	Fluss [µg/l]	KA Zulauf [µg/l]	KA Ablauf [µg/l]	
0,044-0,1	0,11-0,88		0,34-0,86	0,36-1,3	Oertel et al. 2014 (D)
		max 2			IWW 2010 (D)
0,5-1,9	0,23-0,26	0-0,08 max 0,15			Christian et al. 2005 (D)
	0,02-0,11 ≤0,11				Kümmerer 2003 (D) Kümmerer 2009 (D)
		<0,006-0,053			Sachsen.de 2017 (D)
0,007-0,013	0,0015-0,033				Spongberg & Witter 2008 (USA)
		≤0,14			Batt et al. 2006
		0,03-0,33			Waiser et al. 2011 (CAN)
	0,06-0,24	0,01-0,05			Toxnet 2017 (NL)
	≤0,13	≤0,03			BLAC 2003 (D)
0,014-0,037 Krankenhaus: 1,465	0,018-0,057				Gros et al. 2013 (D)
		0-0,07 max: 0,11			Schüssler et al. 2017 (D)
		≤0,017			Minguez et al. 2016

KA=Kläranlage

Im Klärschlamm einer amerikanischen Kläranlage fanden Spongberg & Witter (2008) 3,7-15,4 µg/kg TG Clindamycin. Teilweise berichten Autoren von wesentlich höheren Konzentrationen an Clindamycin in Kläranlagenabläufen im Vergleich zu den Zuläufen (Alexy et al. 2006). Feldmann (2005) vermutet eine Komplexierung des Arzneimittels mit anderen Abwasserinhaltsstoffen, die später wieder aufgespalten wird.

Für N-Desmethylclindamycin sind keine Monitoringdaten veröffentlicht!

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin, die am Bayerischen Landesamt für Umwelt und am Umweltbundesamt erhoben wurden (Maletzki 2013; Baumann et. al. 2014, 2016), sind in Kap. 7.1, 7.2 und 7.3 gelistet. Zusätzliche Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Ökotoxizität von Clindamycin

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Clindamycin [µg/l]	Quelle
<b>Grünalgen Cyanobakterien höhere Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 5,4 <sup>*)</sup> (pH 7,4-9,1 <sup>***</sup> )	Baumann et al. 2014, 2016
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate NF EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 14 <sup>**</sup> )	Minguez et al. 2016
<i>Skeletonema marinoi</i> (marine Alge)	Wachstumsrate NF EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 0,154 <sup>**</sup> )	Minguez et al. 2016
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 30,3 <sup>*)</sup> (pH 7,9-9,3 <sup>***</sup> )	Maletzki 2013
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate Fronds, Fläche OECD 221	7 d	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >1000	Baumann et. al. 2014, 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : >2000 (pH 7,9-8,0 <sup>***</sup> )	Baumann et al. 2014, 2016
	Immobilisation NF EN ISO 6341		EC <sub>50</sub> : >100000 <sup>**</sup> )	Minguez et al. 2016
<i>Artemia salina</i> (marine Crustacea)	Immobilisation NF EN ISO 6341		EC <sub>50</sub> : >100000 <sup>**</sup> )	Minguez et al. 2016
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >2000 (pH 7,9 <sup>***</sup> )	Baumann et al. 2014, 2016

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

<sup>\*\*</sup>) Einschätzung der Validität nicht möglich

<sup>\*\*\*</sup>) log D Werte siehe 5.1

## 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Clindamycin [µg/l]	Quelle
<b>Grünalgen Cyanobakterien höhere Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 2,2 <sup>*)</sup> NOEC: 1,3 <sup>*)</sup> (pH 7,4-9,1 <sup>**</sup> )	Baumann et al. 2014, 2016
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 10,4 <sup>*)</sup> NOEC: 6,1 <sup>*)</sup> (pH 7,9-9,3 <sup>**</sup> )	Maletzki 2013
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate Fronds, Fläche ISO 20079	7 d	NOEC: 250 <sup>*)</sup>	Baumann et al. 2014, 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion ISO 10706	21 d	NOEC: 200 <sup>*)</sup> (pH 7,7-8,6 <sup>**</sup> )	Baumann et al. 2014, 2016
<b>Fische</b>				
----	----		----	

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

<sup>\*\*)</sup> log D Werte siehe 5.1

## 7.2 Ökotoxizität von Clindamycinsulfoxid

## 7.2.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Clindamycinsulfoxid [µg/l]	Quelle
<b>Grünalgen Cyanobakterien</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	72 h	E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 324 <sup>*)</sup> E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : n.b. (pH 7,9-9,1)	Baumann et al. 2014, 2016
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 870 <sup>*)</sup> (pH 7,3-9,3)	Maletzki 2013
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : >2000 (pH 7,7-7,9)	Baumann et al. 2014, 2016
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >2000 (pH 7,9)	Baumann et al. 2014, 2016

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

## 7.2.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Clindamycinsulfoxid [µg/l]	Quelle
<b>Grünalgen Cyanobakterien</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	72 h	E <sub>v</sub> C <sub>10</sub> : 66 <sup>*)</sup> E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 209 <sup>*)</sup> NOEC: 148 <sup>*)</sup> (pH 7,9-9,1)	Baumann et al. 2014, 2016
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 203 <sup>*)</sup> NOEC: 114 <sup>*)</sup> (pH 7,3-9,3)	Maletzki 2013
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	EC <sub>10</sub> : 378 <sup>*)</sup> (pH 7,1-7,6)	Baumann et al. 2014, 2016
<b>Fische</b>				
---	---		---	

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

## 7.3 Ökotoxizität von N-Desmethylclindamycin

## 7.3.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	N-Desmethyl- clindamycin [µg/l]	Quelle
<b>Grünalgen Cyanobakterien</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 117 <sup>*)</sup> (pH 7,8-9,3)	LfU unveröffentlicht
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 10,9 <sup>*)</sup> (pH 8,2-10,2)	Maletzki 2018
<b>Krebse</b>				
	---		---	
<b>Fische</b>				
	---		---	

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

## 7.3.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	N-Desmethyl- clindamycin [µg/l]	Quelle
<b>Grünalgen Cyanobakterien</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: 8*) E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 5*) (pH 7,8-9,3)	LfU unveröffentlicht
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 6,36*) NOEC: 1,5*) (pH 8,2-10,2)	Maletzki 2018
<b>Krebse</b>				
	---		---	
<b>Fische</b>				
	----		---	

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

## 7.4 Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Clindamycin und sein Metabolit Clindamycinsulfoxid zeigten gegenüber Kleinkrebsen, Fischembryonen sowie Lemna keine oder nur eine geringe Wirkung (N-Desmethylclindamycin wurde nicht getestet).

Grünalgen und Cyanobakterien (Blaualgen) waren die empfindlichsten Spezies unter den untersuchten Organismen. Das Wachstum dieser Spezies wurde durch Clindamycin und N-Desmethylclindamycin bereits im Konzentrationsbereich von 2-11 µg/l gehemmt, Clindamycinsulfoxid wirkte erst bei Werten über 200 µg/l.

Der MAC-QS wird aus den Ergebnissen der Akutttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die Ableitung wurde mit den Ergebnissen aus dem Test mit Grünalgen (Clindamycin) bzw. Cyanobakterien (Clindamycinsulfoxid, N-Desmethylclindamycin) durchgeführt.

Die Datenlage zur chronischen Toxizität für Clindamycin und Clindamycinsulfoxid erlaubt nach TGD-EQS (2011) die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei Trophieebenen (Algen und Daphnien) vorliegen. Unter Berücksichtigung eines SF 50 auf die EC<sub>10</sub>-Werte von *Desmodesmus subspicatus* ist ein AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 0,044 µg/l für Clindamycin und 4,0 µg/l für Clindamycinsulfoxid abzuleiten. Aufgrund der vorliegenden Datenlage ist es sehr wahrscheinlich, dass im Falle von N-Desmethylclindamycin Algen bzw. Cyanobakterien ebenfalls die empfindlichste Spezies stellen. Deshalb wird trotz eines fehlenden Daphnientests ein Sicherheitsfaktor von 100 für die Ableitung des MAC-QS und 50 zur Ableitung des AA-QS verwendet.

Zur Ableitung der QS wurden die EC-Werte herangezogen. Der Endpunkt „Yield“ im Algentest wurde nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS weniger relevant ist.

Clindamycin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (pH 7,4-9,1)	5,4	100	0,054
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> (pH 7,4-9,1)	2,2	50	0,044

Clindamycinsulf-oxid	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Cyanobakterien, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (pH 7,3-9,3)	870	100	8,7
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Cyanobakterien, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> (pH 7,3-9,3)	203	50	4,0

N-Desmethyl-clindamycin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Cyanobakterien, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (pH 8,2-10,2)	10,9	100	0,11
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> (pH 7,8-9,3)	5	50	0,1

## 7.5 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Die in der Literatur angegebenen Werte zum log K<sub>ow</sub> und log K<sub>oc</sub> (Kap. 5.1) lassen keine ökotoxikologisch relevante Anreicherung in Sedimenten erwarten.

In Klärschlämmen konnten jedoch relevante Mengen an Clindamycin nachgewiesen werden (Chenxi et al. 2008, Spongberg & Witter 2008).

## 7.6 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Clindamycin und seinem Metaboliten vor. Auf Basis des in der Literatur angegebenen BCF (Kap. 5.1) ist nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

## 7.7 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

# 8 Gesamtbeurteilung

Clindamycin und die untersuchten Metaboliten sind ionisierbare Substanzen, d.h. die Toxizität ist Abhängig vom pH-Wert. Der im Falle von Clindamycin zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> herangezogene Algentest lag im pH-Bereich von 7,4-9,1, was log D-Werten von 0,7 bis 1,0 entspricht.

Die höchsten gemessenen Clindamycin-Konzentrationen in deutschen Fließgewässern überschreiten die AA-QS<sub>freshwater,eco</sub>. Die Toxizität des Metaboliten N-Desmethylclindamycin ist mit der Toxizität der Muttersubstanz vergleichbar, d.h. hier sind additive Wirkungen im Gewässer zu erwarten. Bislang liegen keine Monitoringdaten zu Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin vor, eine abschließende Risikobewertung ist somit noch nicht möglich.

Clindamycin ist als gewässerrelevant einzustufen und zusammen mit den beiden Hauptmetaboliten in Monitoringprogrammen zu beobachten!

Zum chronischen Fischttest liegen keine Daten vor. Es ist wenig wahrscheinlich jedoch nicht auszuschließen, dass Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

## 9 Quellenangaben

Alexy, R., Kümpel, T., Kümmerer, K. 2004. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere* 57, 505-512

Alexy, R., Sommer, A., Lange, F.T., Kümmerer, K. 2006. Local use of antibiotics and their input and fate in a small sewage treatment plant – significance of balancing and analysis on a local scale vs. nationwide scale. *Acta hydrochim. hydrobiol.* 34, 587-592

AERO-Database 2017. Lincomycin

<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/vsdb/Reports/1886.htm>

Batt, A.L., Bruce, I.B., Aga, D.S. 2006. Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Environ. Pollut.* 142, 295-302

Backhaus, T., Froehner, K., Altenburger, R., Grimme, L.H. 1997. Toxicity testing with *Vibrio Fischeri*: A comparison between the long term (24 h) and the short term (30 min) bioassay. *Chemosphere* 35, 2925-2938

Baumann, M., Weiß, K., Kopf, W., Schüssler, W. 2014. Biologische Wirktests - polare Spurenstoffe. Bericht Bayerisches Landesamt für Umwelt

[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00127.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00127.htm)

Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., Kühnen, U. 2015. Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere* 120, 192-198

Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., Maletzki, D., Schudoma, D. 2016. Zur Sonderstellung der Antibiotika bei der Gewässerbelastung durch Arzneimittel. *Mitt. Umweltchem. Ökotox.* 22, 97-101

BLAC Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit 2003. Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK) am 19./20. November 2003 in Hamburg

Carvalho, I.T., Santos, L. 2016. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environ. Int.* 94, 736-757

Chenxi, W., Spongberg, A.L., Witter, J.D. 2008. Determination of the persistence of pharmaceuticals in biosolids using liquid-chromatography tandem mass spectrometry. *Chemosphere* 73, 511-518

Coutu, S., Wyrsh, V., Wynn, H.K., Rossi, L., Barry, D.A. 2013. Temporal dynamics of antibiotics in wastewater treatment plant influent. *Sci.Total Environ.* 458-460, 20-26

Christian, T., Schneider, R.J., Goldbach, H.E. 2005. Untersuchungen zum Eintrag von Antibiotika und natürlichen endokrinen Disruptoren nach Gülleausbringung in Gewässer Nordrhein-Westfalens. Landwirtschaftliche Fakultät der Universität Bonn, Schriftenreihe des Lehr- und Forschungsschwerpunktes USL, Nr. 131, 138 Seiten

ECHA 2017. Substance information Clindamycinhydrochloride

<https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.040.347>

Feldmann, D.F. 2005. Modellberechnungen zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser und Beurteilungsmöglichkeiten ihres ökologischen Gefährdungspotentials. Dissertation der technischen Universität Berlin

Datenblatt Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin

Froehner, K., Backhaus, T., Grimme, L.H. 2000. Bioassays with *Vibrio fischeri* for the assessment of delayed toxicity. *Chemosphere* 40, 821-828

Gatti, G., Malena, M., Casazza, R., Borin, M., Bassetti, M., Cruciani, M. 1998. Penetration of clindamycin and its metabolite N-demethylclindamycin into cerebrospinal fluid following intravenous infusion of clindamycin phosphate in patients with AIDS. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 3014-3017

Germap 2010

<https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2010.pdf>

GlaxoSmithKline 2013. Sicherheitsdatenblatt zu DUAC TROPICAL GEL

Gracia-Lor, E., Sancho, J.V., Hernández, F. 2011. Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chrom. A* 1218, 2264-2275

Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D. 2013. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *J. Chrom. A*

IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH 2010. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Auftraggeber Umweltbundesamt. Gutachten zum FKZ 360 14 013

Jjemba, P.K. 2006. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 63, 113-130

Kovalova, L., Siegrist, H., Singer, H., Wittmer, A., McArdell, C.S. 2012. Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environ. Sci. Technol.* 46, 1536-1545

Kümmerer, K. 2003. UBA Abschlussbericht, F+E-Vorhaben 298 63 722

Kümmerer, K., Alexy, R., Hüttig, J., Schöll, A. 2004. Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria. *Water Res.* 38, 2111-2116

Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A. 2009. Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene (IUK). Projektbericht: Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten im Wasserkreislauf, FKZ 206 61 202

Kümmerer, K., 2009. Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. *Chemosphere* 75, 417-434

Kümmerer, K. 2009. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II. *Chemosphere* 75, 435-441

Maletzi, D. 2018. Prüfplan 2018-0016-AAAF des Umweltbundesamtes Berlin (UBA), Chemikalienprüfung mit einer N-Desmethylclindamycin-Stammlösung. Prüfung der Toxizität auf das Cyanobakterium *Ana-baena flos-aquae*

Maletzi, D. 2013. Prüfplan 2013-0026-AAAF des Umweltbundesamtes Berlin (UBA), Chemikalienprüfung mit einer Clindamycinhydrochlorid-Stammlösung. Cyanobakterien-Wachstumsinhibitionstest

Maletzi, D. 2013. Prüfplan 2013-0044-AAAF des Umweltbundesamtes Berlin (UBA). Chemikalienprüfung mit einer Clindamycinsulfoxid-Stammlösung. Cyanobakterien-Wachstumsinhibitionstest

Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P., 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in north-western France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 4992-5001.

Oertel, R., Schubert, S., Mühlbauer, V., Büttner, B., Marx, C., Kirch, W. 2014. Determination of clindamycin and its metabolite clindamycin sulfoxide in diverse sewage samples. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, 11764-11769

PharmaWiki 2017

[Datenblatt Clindamycin, Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin](#)

<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Clindamycin>

Sachsen. de 2017. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft, Gewässergütedaten 2015

<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>

Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018

Seaberg, L.S., Parquette, A.R., Gluzman, I.Y., Phillips Jr., G.W., Brodasky, T.F., Krogstad, D.J. 1984. Clindamycin activity against chloroquine-resistant *plasmodium falciparum*. J. Infect. Dis. 150, 904-911

Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015

[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)

Sponberg, A.L., Witter, J.D. 2008. Pharmaceutical compounds in the wastewater process stream in Northwest Ohio. Sci. Total Environ. 397, 148-157

TGD-EQS Technical guidance document for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055

<https://circabc.europa.eu/sd/a/0cc3581b-5f65-4b6f-91c6-433a1e947838/TGD-EQS%20CIS-WFD%2027%20EC%202011.pdf>

Toxnet 2017

<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+18323-44-9>

US EPA Jones-Lepp, T.L. 2009. A case study: Crop (lettuce, spinach, and carrots) uptake of three macrolide antibiotics (azithromycin, clindamycin and roxithromycin) and other drugs

[https://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?dirEntryId=200385](https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=200385)

VSDB Databank 2017. Substances for veterinary use

<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/vsdb/Reports/1796.htm>

Waiser, M.J., Humphries, D., Tumber, V., Holm, J. 2011. Effluent-dominated streams. Part 2: Presence and possible effects of pharmaceuticals and personal care products in Wascana Creek, Saskatchewan, Canada. Environ. Toxicol. Chem. 30, 508-519

Wynalda, M.A., Hutzler, J.M., Koets, M.D., Podoll, T., Wienkers, L.C. 2003. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. Drug Metab. Dispos. 31, 878-887

Zeitschrift für Chemotherapie 2011. Neubewertung Clindamycin

<http://www.infektio.de/antiinfektiva/neueinfuehrungen-kurzbeschreibungen/clindamycin/>

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

# Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	4
1.1	Einführung .....	4
1.2	Chemische Identität von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid.....	4
1.3	Chemische Identität von Terbutryn und Cybutryn.....	5
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid .....	6
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Cybutryn und Terbutryn .....	6
1.5.1	Akute aquatische Ökotoxizität von Terbutryn (aus EQS Dossier 2011) .....	6
1.5.2	Chronische aquatische Ökotoxizität von Terbutryn (aus EQS Dossier 2011).....	7
1.5.3	Akute aquatische Ökotoxizität von Cybutryn (aus EQS Dossier 2011).....	7
1.5.4	Chronische aquatische Ökotoxizität von Cybutryn (aus EQS Dossier 2011) .....	8
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen.....	8
2.1	Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid .....	8
2.2	Cybutryn .....	8
2.3	Terbutryn.....	8
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid .....	9
3.1	Umweltqualitätsstandards (EQS) .....	9
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS).....	9
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	10
<b>4</b>	Verwendung von Cybutryn und Terbutryn sowie Emissionen in die Umwelt.....	10
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	10
4.2	Geschätzte Emissionen.....	11
<b>5</b>	Umweltverhalten von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid .....	12
5.1	Verteilungsverhalten .....	12
5.2	Abbau der Muttersubstanzen Cybutryn und Terbutryn .....	12
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	13
<b>7</b>	Qualitätsstandards von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid.....	14
7.1	Akute und chronische Ökotoxizität von Desethylterbutryn.....	14
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	14
7.1.2	Chronische aquatische Toxizität.....	15
7.2	Akute und chronische Ökotoxizität von Terbutryn-Sulfoxid .....	15
7.2.1	Akute aquatische Toxizität .....	15
7.2.2	Chronische aquatische Toxizität.....	15
7.3	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	16
7.4	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	16
7.5	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	16

7.6	Menschliche Gesundheit.....	16
8	Gesamtbeurteilung.....	16
9	Quellenangaben.....	17

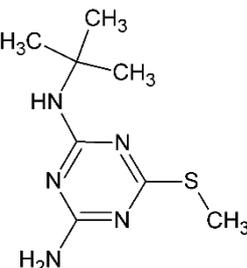
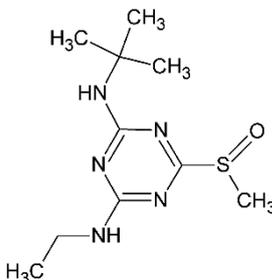
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

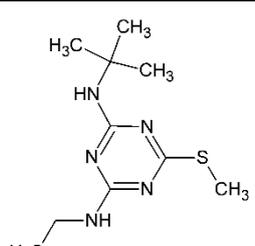
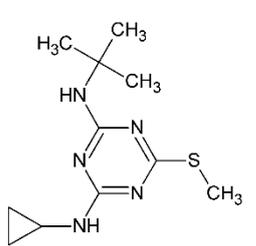
Desethylterbutryn (M1) ist ein Transformationsprodukt der Biozide Cybutryn (Irgarol®) und Terbutryn. Terbutryn-Sulfoxid ist ein weiteres Transformationsprodukt von Terbutryn. Diese Stoffe wirken als Aufwuchshemmer und werden oder wurden als algizide Wirkstoffe u.a. in Fassadenfarben und Bootsanstrichen eingesetzt. Sie hemmen die Photosynthese und sind deshalb sehr toxisch für alle höheren Pflanzen und Algen (Mohr et al. 2008).

Eine Vielzahl an ökotoxikologischen Untersuchungen zeigt die Toxizität und Persistenz von Cybutryn und Terbutryn auf (Kap 1.5). Über die Wirkung von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid ist dagegen wenig bekannt, ähnlich toxische Eigenschaften wie die der Muttersubstanz werden jedoch vermutet (UBA 2009). Luft et al. (2014) beschrieben die Bildung von Terbutryn-Sulfoxid in Kläranlagen und konnten die Substanz in Kläranlagenabläufen und in Fließgewässern nachweisen.

## 1.2 Chemische Identität von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

Parameter	Wert	Literatur
Name	a) Desethylterbutryn (Deethylterbutryne) M1, auch als GS26575 bezeichnet b) Terbutryn-Sulfoxid	PubChem 2017
Chemischer Name (IUPAC-Name)	a) 2-N-tert-butyl-6-methylsulfanyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine b) 2-N-tert-butyl-4-N-ethyl-6-methanesulfinyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine	PubChem 2017 Micro combichem 2018
CAS-Nummer	a) 30125-65-6 b) 82985-33-9	PubChem 2017 Micro combichem 2018
Wirkstoffklasse	a) Transformationsprodukt (M1) von Terbutryn und Cybutryn (Irgarol®) b) Transformationsprodukt von Terbutryn	
Wirkweise	Wirkung vermutlich wie Muttersubstanzen	
Strukturformel	<p>a)</p>  <p>b)</p> 	
Summenformel	a) C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S b) C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> SO	PubChem 2017 Micro combichem 2018
Molekulargewicht	a) 213,3 g/mol b) 257,4 g/mol	PubChem 2017 Micro combichem 2018

## 1.3 Chemische Identität von Terbutryn und Cybutryn

Parameter	Wert	Literatur
Name	a) Terbutryn b) Cybutryn	
Chemischer Name (IUPAC-Name)	a) 2-(Ethylamino)-4-(tert-butylamino)-6-(methylthio)-1,3,5-triazin b) N'-tert-butyl-N-cyclopropyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine Irgarol® 1051, Irgarol® 1071 Irgaguard® D 1071	EQS Dossiers 2011
CAS-Nummer	a) 886-50-0 b) 28159-98-0	EQS Dossiers 2011
Wirkstoffklasse	Algizid, Triazin	EQS Dossiers 2011
Wirkmechanismus	S-Triazine wie Terbutryn und Cybutryn (z. B. auch Atrazin) verdrängen ein Plastochinon auf der Elektronentransportkette. Dadurch kommt der Elektronentransport im Reaktionszentrum von Photosystem II zum Erliegen. Dies führt zu einer Zerstörung des Photosyntheseapparates.	Richter 2002
Strukturformeln	a)  b) 	
Summenformel	a) C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S b) C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S	EQS Dossiers 2011
Molekulargewicht	a) 241,36 g/mol b) 253,37 g/mol	EQS Dossiers 2011
Wasserlöslichkeit	a) 25-28 mg/l b) 7 mg/l	EQS Dossiers 2011
log K <sub>ow</sub>	a) 3,66 a) 3,48 b) 3,95	PPDB 2017 EQS Dossiers 2011
log K <sub>oc</sub>	a) 2,8 b) 3,15	EQS-Dossiers 2011
Biokonzentrationsfaktor (BCF)	a) 181 (Fisch) b) 250 (Fisch)	EQS Dossier 2011

## 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

Siehe Kap. 7.1 und 7.2.

## 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Cybutryn und Terbutryn

Zur aquatischen Ökotoxikologie von Cybutryn und Terbutryn existieren zahlreiche Studien, die in bereits bestehenden EQS-Dossiers gelistet sind. Ableitungsrelevante Studien wurden aus diesen EQS-Dossiers (2011) entnommen.

### 1.5.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Terbutryn (aus EQS Dossier 2011)

Organismus	Endpunkt	Test-dauer	Terbutryn Süßwasser [µg/l]	Terbutryn Salzwasser [µg/l]
<b>Algen und höhere Pflanzen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Growth rate	72 h	EC <sub>50</sub> : 3,4*	
<i>Lemna gibba</i>		6 d	EC <sub>50</sub> : 17,6	
<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Cell number	96 h		EC <sub>50</sub> : 3,1
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48 h	EC <sub>50</sub> : 5259	
<i>Artemia salina</i>		24 h	EC <sub>50</sub> : 22	
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 h	EC <sub>50</sub> : 950	

\* Zur Ableitung des QS verwendet

## 1.5.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Terbutryn (aus EQS Dossier 2011)

Organismus	Endpunkt	Test-dauer	Terbutryn Süßwasser [µg/l]	Terbutryn Salzwasser [µg/l]
<b>Algen und höhere Pflanzen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Growth rate	72 h	NOEC: 0,65*	
<i>Lemna gibba</i>		6 d	EC <sub>10</sub> : 6,3	
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduction	21 d	NOEC: 1300	
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		21 d	NOEC: 150	

\* Zur Ableitung des QS verwendet

## 1.5.3 Akute aquatische Ökotoxizität von Cybutryn (aus EQS Dossier 2011)

Organismus	Endpunkt	Test-dauer	Cybutryn Süßwasser [µg/l]	Cybutryn Salzwasser [µg/l]
<b>Algen und höhere Pflanzen</b>				
<i>Navicula pelliculosa</i>	Growth	5 d	EC <sub>50</sub> : 0,0957*	
<i>Lemna gibba</i>		14 d	EC <sub>50</sub> : 1,66	
<i>Skeletonema costatum</i>		5 d		EC <sub>50</sub> : 0,452
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Mortality	48 h	EC <sub>50</sub> : 2400	
<i>Mysidopsis bahia</i>		96 h		EC <sub>50</sub> : 400
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortality	96 h	EC <sub>50</sub> :860	
<i>Menidia beryllina</i>				EC <sub>50</sub> :1760

\* Zur Ableitung des QS verwendet

## 1.5.4 Chronische aquatische Ökotoxizität von Cybutryn (aus EQS Dossier 2011)

Organismus	Endpunkt	Test-dauer	Cybutryn Süßwasser [µg/l]	Cybutryn Salzwasser [µg/l]
<b>Algen und höhere Pflanzen</b>				
<i>Navicula pelliculosa</i>	Growth	5 d	NOEC: 0,017*	
<i>Lemna gibba</i>		14 d	NOEC: 0,671	
<i>Skeletonema costatum</i>		4 d		EC <sub>10</sub> : 0,022
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	----			----
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Growth	60 d	NOEC: 4	----

\* Zur Ableitung des QS verwendet

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

### 2.1 Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

Bestehende Qualitätskriterien sind nicht bekannt.

### 2.2 Cybutryn

Cybutryn ist als „prioritärer Stoff“ in der OGeV gelistet. Eine ökotoxikologische Bewertung erfolgte im EQS Dossier (2011).

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	0,0017 µg/l	SF10
Vorgeschlagener MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	0,0096 µg/l	SF10
Vorgeschlagener AA-EQS	0,0025 µg/l	SF3 (SSD Methode)
Vorgeschlagener MAC-EQS	0,016 µg/l	SF8 (SSD Methode)

### 2.3 Terbutryn

Terbutryn ist als „prioritärer Stoff“ in der OGeV gelistet. Eine ökotoxikologische Bewertung erfolgte im EQS Dossier (2011).

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	0,065 µg/l	SF10
Vorgeschlagener MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	0,34 µg/l	SF10
Vorgeschlagener AA-EQS	0,065 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	0,34 µg/l	

Datenblatt Desethylterbutryn

### 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

#### 3.1 Umweltqualitätsstandards (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxikologischen Tests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

<b>Desethylterbutryn</b>	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	0,22 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	0,77 µg/l	
<b>Terbutryn-Sulfoxid</b>		
Vorgeschlagener AA-EQS	30 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	---	Ein mit SF 100 abgeleiteter MAC läge unter dem AA

#### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS)

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	<b>Desethylterbutryn</b> MAC-QS: 0,77 AA-QS: 0,22 <b>Terbutryn-Sulfoxid</b> AA-QS: 30	Berechnung siehe Kap. 7
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	<b>Desethylterbutryn</b> AA-QS: 0,11 <b>Terbutryn-Sulfoxid</b> AA-QS: 15	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem SF von 100 für den chronischen QS.
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Nicht bewertet
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Nicht bewertet
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

Desethylterbutryn	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	77	100	0,77
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	11	50	0,22

Terbutryn-Sulfoxid	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>				
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	1540	50	30

## 4 Verwendung von Cybutryn und Terbutryn sowie Emissionen in die Umwelt

Als Pflanzenschutzmittel sind Cybutryn und Terbutryn seit 2003 nicht mehr zugelassen (EU 2002). Trotzdem hatte dieses Verbot kaum Einfluss auf die Belastungen mit Terbutryn in Flüssen (Quednow & Püttmann 2007).

Terbutryn ist für die Produktanwendungen PT 7 (Beschichtungsschutzmittel), PT 9 (Schutzmittel für Fasern, Leder, Gummi und polymerisierte Materialien) und PT 10 (Schutzmittel für Baumaterialien, z. B. Fassadenfarben) notifiziert, Cybutryn für PT 21 (Antifoulingmittel).

Seit Ende 2003 sind Biozide in ganz Europa zulassungspflichtig. Biozide, die zu diesem Zeitpunkt bereits auf dem Markt waren, werden in einem „Altwirkstoffprogramm“ geprüft (EU 2014). Die Verordnung EU Nr. 1062/2014 regelt das Untersuchungsprogramm für alte Wirkstoffe. Terbutryn steht dort im Anhang zur Untersuchung für die o. g. Produktarten. Cybutryn wurde für die Produktart 21 (Antifouling) neu bewertet und darf wegen „unannehmbarer Umweltrisiken“ seit dem 31.01.2017 in der gesamten Europäischen Union als „Antifouling-Mittel“ nicht mehr vermarktet und verwendet werden (EU 2016, UBA 2016).

Cybutryn wird weiterhin in Auswaschungen von Beschichtungen nachgewiesen. Es findet sich in Farben, Lacken, Stuck sowie Flächen und Dichtungen für den Außenbereich zur Hemmung oder Kontrolle des Algenwachstums auf Beschichtungsflächen.

Terbutryn wird in Deutschland vor allem als Algizid in verschiedenen kunstharzgebundenen Fassadenanstrichen und -beschichtungen sowie in Dachfarben eingesetzt, um Algenbewuchs und Pilzbefall an Hausfassaden zu vermeiden. Zudem findet Terbutryn vermutlich teilweise noch in Haus und Garten Verwendung, beispielsweise als Algizid in Gartenteichen und Aquarien (LAWA 2016).

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

In der EU werden jährlich 668 t Biozid-Wirkstoffe produziert, die als Antifouling-Wirkstoff vorgesehen sind (UBA 2018). Die Konzentrationen von Terbutryn in Farben und Putzen liegen bei 100-1500 mg/l (LAWA 2016).

Stoff	Verbrauchsmenge/Land	Quelle
Terbutryn	27 t/a (Schweiz) 200 t/a (EU)	Bürgi et al. 2009 Tettenborn & Hillenbrand 2014
Cybutryn	24 t/a (Schweiz)	Bürgi et al. 2009

## 4.2 Geschätzte Emissionen

Als Fassadenanstrich werden Biozide dann wirksam, wenn sie aus der Fassadenmatrix in die wässrige Phase gelangen und so die Zielorganismen erreichen. Eine Auswaschung erfolgt mit jedem Regenereignis oder über Kondens- bzw. Tauwasser. Die Auswaschraten von Terbutryn und Cybutryn sind sehr ähnlich. In Laborstudien wurde die Auswaschung von Cybutryn und Terbutryn mittels Schlagregenintervallen von verputzten Fassadenpanelen nachgewiesen, wobei unter den Versuchsbedingungen die Konzentrationen im Abfluss mit der Zeit über beinahe zwei Größenordnungen exponentiell abnahmen (Burkhardt et al. 2009). Zehn reale Abflussereignisse an drei exponierten biozidhaltigen Westfassaden wurden in einem Feldversuch von Walser et al. (2008) beprobt. An zwei neuen Fassaden wurden dabei Terbutryn-Konzentrationen im Bereich von einigen hundert µg/l und an einer vierjährigen Fassade Cybutryn-Konzentrationen von einigen 10 bis wenigen 100 ng/l gemessen.

Auch für vier Dachfarben wurde die Auswaschung von Bioziden im Laborexperiment nachvollzogen (Jungnickel et al. 2008). Bei der höchsten eingesetzten Regenintensität von 40 mm/h wurden nach zwei Stunden Terbutryn-Konzentrationen von <0,1 mg/l erreicht. Bei einem leichten Niederschlag von 0,3 mm/h wurden nach zehn Stunden Konzentrationen von 0,9-5,2 mg/l gemessen. Jungnickel et al. (2008) stellten in ihren Versuchen auch fest, dass die gefundenen Biozide z. T. nicht den für die Farbe deklarierten Stoffen entsprachen.

Wicke et al. (2017) untersuchten die Abflüsse von fünf Regenwasserkanälen auf Biozide und fanden im Fluss Panke bei Regenwetter eine eindeutige Erhöhung der Konzentrationen an Terbutryn, was die Rolle des Regenwasserabflusses als Quelle für Biozideinträge in Gewässer verdeutlicht. Wittmer et al. (2010) fanden in einem städtisch dominierten Kanal Maximalkonzentrationen von 0,65 µg/l Terbutryn.

Eine stadtweite Hochrechnung der jährlich über das Regenwasser eingetragenen Biozidfrachten in Berlin ergab, dass diese Frachten mit bis zu 30 kg/Jahr vergleichbar sind mit denen von Arzneimitteln, die über die Kläranlagen in Gewässer eingetragen werden (UBA 2017).

Das Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie des Freistaats Sachsen hat in den Jahren 2011/2012 u. a. einige Biozid-Wirkstoffe und Transformationsprodukte in kommunalen Kläranlagen Sachsens untersucht (LfULG 2014). Ziel war die Beurteilung, inwieweit bestimmte Stoffe wie Biozide in Kläranlageneinleitungen eine wesentliche Belastungsquelle für Fließgewässer darstellen.

In einem Versuch zur Auswaschung von Bioziden aus Fassadenfarben trat Desethylterbutryn nur unter Einfluss von UV-Bestrahlung auf (Burkhardt et al. 2009). Desethylterbutryn entsteht als photolytisches Abbauprodukt von Cybutryn und Terbutryn. Signifikante Eintragspfade in Oberflächengewässer sind Kläranlagen- und Regenwassereinleitungen. Bedeutende Einträge sind aus den Regenwassereinleitungen zu erwarten, welche Auswaschung aus Fassadenanstrichen und Dachanstrichen aufnehmen (PT 10). Waschwasser von Textilien (PT 9) ist möglicherweise eine weitere Belastungsquelle. Da der Einsatz von Cybutryn in Antifoulingmitteln seit 2017 verboten ist, sollte der Eintrag über Leaching-Prozesse von Bootsrümpfen unterbunden sein (PT 21).

Bollmann et al. (2016) untersuchten die Auswaschung von Terbutryn und seinen Photodegradationsprodukten aus Fassadenanstrichen unter natürlichen Wetterbedingungen. Sie konnten zeigen, dass auch lange nach der Beendigung der Terbutryn-Emissionen Transformationsprodukte wie Desethylterbutryn ausgewaschen werden. Burkhardt et al. (2012) fanden in einem Leaching-Experiment an einem Modellhaus nach einer ersten Auswaschphase höhere Konzentrationen an Desethylterbutryn als an Cybutryn und Terbutryn.

Luft et al. (2014) konnten nachweisen, dass im Belebtschlamm von Kläranlagen durch biotischen Abbau Sulfoxide von Terbutryn und Cybutryn entstehen. Die Mengen dieser Transformationsprodukte überschritten die gefundenen Mengen an Desethylterbutryn oft noch erheblich.

## 5 Umweltverhalten von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

### 5.1 Verteilungsverhalten

Es liegen keine Daten vor.

### 5.2 Abbau der Muttersubstanzen Cybutryn und Terbutryn

Cybutryn wird beim photolytischen Abbau durch Ringöffnung und Demethylierung des n-Cyclopropylringes gefolgt von einer weiteren Deethylierung in das noch persistenterere Abbauprodukt Desethylterbutryn umgewandelt (Lam et al. 2009).

Das EQS-Dossier (2011) gibt Cybutryn als „not readily biodegradable“ an. In einer „Fate-Studie“ zu Cybutryn konnte das UBA (2015) zwei parallele Abbauprozesse nachweisen. Zum einen eine rasche Eliminierung wie z. B. Sorption an organische Partikel, die mit einer schnellen Akkumulation im Sediment einhergeht. Zum anderen eine langsame Eliminierung, die auf zeitabhängige Prozesse wie Bioabbau oder photolytische Prozesse hindeutet und mit der Bildung von Desethylterbutryn einhergeht.

Desethylterbutryn wird u. a. unter UV-Einwirkung aus Cybutryn gebildet und weist kaum einen weiteren Abbau in Wasser und Sediment auf. Damit zeichnet sich für Desethylterbutryn eine noch größere Persistenz ab als für die Muttersubstanz (UBA 2015). Desethylterbutryn erwies sich auch in Untersuchungen von Okamura (2002) als persistenter als die Muttersubstanz Cybutryn. Bei einem photolytischen Abbauersuch erfolgte erst nach zwei Monaten Bestrahlung eine Reduktion der eingesetzten Stoffmenge. Im EQS-Dossier „Terbutryn“ (2011) wird für den biologischen Abbau eine  $DT_{50}$  von ca. 28 d genannt.

Luft et al. (2014) fanden in Kläranlagenabläufen Cybutryn- und Terbutryn-Sulfoxide als Abbauprodukte der biologischen Reinigung.

Der Abbau von Terbutryn im Boden, in Pflanzen und Tieren ist mit dem Abbau anderer Triazin-Herbizide vergleichbar. Tests im Wasser zeigten einen schnellen Abbau von Terbutryn mit Halbwertszeiten von einigen Stunden. Im Boden erfolgte der Abbau weit langsamer als im Wasser (Richter 2002).

Trotz Verbot als Pflanzenschutzmittel wurde in der Folgezeit kein abnehmender Trend von Terbutryn im Gewässer festgestellt (Quednow & Püttmann 2007).

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Stoff	Kläranlagenzuläufe [µg/l]	Kläranlagenabläufe [µg/l]	Oberflächengewässer [µg/l]	Grundwasser [µg/l]	Sediment [µg/kg dw]	Quelle
<b>Terbutryn</b>	0,034-0,436	0,036-0,128  max: 2,53  mittel: 0,04	<u>Süßwasser</u> 0,011-0,169 <0,004-5,6  <NG-0,048  <LOQ-0,011 max: 11,8  max: 0,24  <0,005-0,019 <0,01-0,027 <0,005-0,081 <0,01-0,58	max: 1	max: 25	Luft et al. 2014 Quednow & Püttmann 2007 UBA 2009 Loos et al. 2017 EQS-Doss. 2011  Sengl 2017 Engelmann 2017 Sachsen 2016 NRW 2016 FGG Elbe 2017 Tettenborn & Hillenbrand 2014
<b>Cybutryn</b>	0,0015- 0,026	0,0028- 0,017      0,0003- 0,011	<u>Süßwasser</u> 0,0013-0,022  ≤4,2 (Marinas) 0,145 (Genfer See) 0,23 (Müritz) 0,119 (Binnen- sportbootha- fen) <0,0003-1,75  max: 0,01  <LOQ-0,00083 NG-0,051 <u>Salzwasser</u> 0,055-0,296  0,001-0,043 <0,001-0,002 <0,005		<0,001-1011	Luft et al. 2014  UBA 2015   UBA 2018  EQS-Doss. 2011  Sengl 2017  Loos et al. 2017 Hall et al. 2009  Okamura et al. 2000 NLWKN 2015 Sachsen.de Hygon NRW 2016
<b>Desethyl- terbutryn</b>	<NG-0,012	0,006-0,02	<u>Süßwasser</u> 0,0016-0,0074 0,002-0,6 NG-0,083  <u>Salzwasser</u> <0,01			Luft et al. 2014 EQS-Doss. 2011 Hall et al. 2009  Hygon NRW 2016
<b>Terbutryn- Sulfoxid</b>	<NG	0,049-0,073	0,004-0,034			Luft et al. 2014

NG=Nachweisgrenze; dw=dry weight

Luft et al. (2014) wiesen in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern Sulfoxide von Cybutryn und Terbutryn nach. Die Konzentrationen dieser Transformationsprodukte waren höher als die der Muttersubstanzen und von Desethylterbutryn.

Monitoringdaten zu Bioziden im Kontext der WRRL ergaben, dass europaweit häufig Überschreitungen der ökologischen Effektschwellen für Cybutryn und Terbutryn festgestellt werden (UBA 2017).

Im Zeitraum 2009 bis 2012 wurden 3506 Grundwasser-Messstellen in zehn Bundesländern auf Terbutryn untersucht. An 16 Messstellen wurde Terbutryn nachgewiesen. An drei Messstellen wurde die Konzentration von 0,1 µg/l überschritten. Terbutryn liegt damit auf Rang 36 der am häufigsten gefundenen Wirkstoffe (LAWA 2016).

## 7 Qualitätsstandards von Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid

Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Desethylterbutryn und von Terbutryn-Sulfoxid sind in Kap. 7.1 gelistet. Weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Akute und chronische Ökotoxizität von Desethylterbutryn

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Desethylterbutryn [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 0,077* E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 0,027*	LfU unveröffent- licht
<i>Selenastrum capricornutum</i>	Wachstum ISO 1987	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 0,046 E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 0,019	Okamura et al. 2000
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 25*	LfU unveröffent- licht
<i>Daphnia pulex</i> <i>Thamnocepharus platyurus</i> <i>Artemia salina</i>	Toxkit	24 h	EC <sub>50</sub> : 11 EC <sub>50</sub> : 27 EC <sub>50</sub> : 19	Okamura et al. 2000
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : 9,7	LfU unveröffent- licht

\*) Die analytisch ermittelten Testkonzentrationen lagen innerhalb ±20 % der Sollwerte. Daher sind die Nominalkonzentrationen angegeben (s. OECD 201, 202, 211).

## 7.1.2 Chronische aquatische Toxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Desethylterbutryn [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 0,011* E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 0,011* NOEC <sub>r,y</sub> 0,02*	LfU unveröffent- licht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 0,5* EC <sub>10</sub> : 4,5*	LfU unveröffent- licht
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*) Die analytisch ermittelten Testkonzentrationen lagen innerhalb  $\pm 20$  % der Sollwerte. Daher sind die Nominalkonzentrationen angegeben (s. OECD 201, 202, 211).

## 7.2 Akute und chronische Ökotoxizität von Terbutryn-Sulfoxid

## 7.2.1 Akute aquatische Toxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Terbutryn-Sulfoxid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 2,6* E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 1,5*	LfU unveröffent- licht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202		EC <sub>50</sub> : 23,1	LfU unveröffent- licht
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*) Die analytisch ermittelten Testkonzentrationen lagen innerhalb  $\pm 20$  % der Sollwerte. Daher sind die Nominalkonzentrationen angegeben (s. OECD 201, 202, 211).

## 7.2.2 Chronische aquatische Toxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Terbutryn-Sulfoxid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 1,5* E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 0,96*	LfU unveröffent- licht
<b>Krebse</b>				
	----		----	
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*) Die analytisch ermittelten Testkonzentrationen lagen innerhalb  $\pm 20$  % der Sollwerte. Daher sind die Nominalkonzentrationen angegeben (s. OECD 201, 202, 211).

### 7.3 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der vorläufige Qualitätsstandard nach TGD-EQS (2011) abgeleitet. Der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wird aus den Ergebnissen der Akutttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die Ableitung für Desethylterbutryn erfolgte mit dem E<sub>r</sub>C<sub>50</sub> aus dem am LfU durchgeführten Algentest (analytische Bestätigung der Testkonzentrationen). Der Endpunkt „Yield“ wurde nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS (2011) weniger relevant ist. Auf die Ableitung eines MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> für Terbutryn-Sulfoxid wird verzichtet, da der Wert errechnet mit einem SF 100 unter dem AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen würde.

Zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen für Desethylterbutryn Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung auf Spezies aus zwei Trophie-Ebenen vor. Am empfindlichsten waren die Algen mit einem E<sub>r</sub>C<sub>10</sub> von 11 µg/l. Die Algentoxizität von Terbutryn-Sulfoxid ist über Faktor 100 geringer als diejenige von Desethylterbutryn. Die Ableitung des AA-QS wurde trotz eines fehlenden chronischen Daphnientests mit einem SF 50 durchgeführt, da im akuten Daphnientest ähnlich hohe EC-Werte wie bei Desethylterbutryn berechnet wurden und die Algen daher mit großer Wahrscheinlichkeit die empfindlichste Spezies darstellen.

Desethylterbutryn	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	77	100	0,77
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	11	50	0,22

Terbutryn-Sulfoxid	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>				
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>10</sub>	1540	50	30

### 7.4 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Da für den Metaboliten Desethylterbutryn eine noch größere Persistenz erwartet wird als für die Muttersubstanz Terbutryn (UBA 2015), ist mit Anreicherungen in Sedimenten zu rechnen.

### 7.5 Schutz von “fischfressenden” Tierarten (Secondary poisoning)

Ein BCF wurde nicht ermittelt, deshalb kann zur Bioakkumulation keine Aussage erfolgen.

### 7.6 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Bei der Abschätzung der chronischen Toxizität zeigt ein AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 0,22 µg/l für Desethylterbutryn bzw. von 30 µg/l für Terbutryn-Sulfoxid, dass die Transformationsprodukte weniger toxisch sind als die Muttersubstanzen Terbutryn (AA-QS 0,065 µg/l) und Cybutryn (AA-QS 0,0017 µg/l). In Oberflächengewässern liegen die gemessenen Maximalkonzentrationen für De-

sethylterbutryn (0,6 µg/l) um ca. eine Zehnerpotenz und für Terbutryn-Sulfoxid (0,034 µg/l) um ca. zwei Zehnerpotenzen unter den Werten der beiden Muttersubstanzen. Die höchsten gemessenen Konzentrationen von Desethylterbutryn in Oberflächengewässern überschreiten jedoch die abgeleitete AA-QS<sub>freshwater,eco</sub>. Nach der vorliegenden Datenlage sind Desethylterbutryn sowie Terbutryn und Cybutryn als gewässerrelevant einzustufen. Bislang liegen sehr wenige Monitoringdaten zu Desethylterbutryn vor, d. h. für eine abschließende Risikobewertung sollte diese Substanz im Gewässermonitoring beobachtet werden.

Für Desethylterbutryn und Terbutryn-Sulfoxid liegen keine Daten zum chronischen Fischtest vor. Nachdem bei den Muttersubstanzen die chronische Fischtoxizität um mehr als das 100-fache geringer ist als die Algtoxizität, ist es unwahrscheinlich, dass Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

Die Ergebnisse von Burkhardt et al. (2011) zeigen, dass große Mengen an Additiven in Fassadenanstrichen verwendet und bei Regenereignissen ausgewaschen werden. Eine Abschätzung der allgemeinen ökotoxikologischen Schadwirkung ist schwierig, weil hier neben der Anzahl der Regenereignisse viele Faktoren eine Rolle spielen. So ist das Altersprofil der Gebäude im Einzugsgebiet wie auch Fläche, Material-, Konzentrations- und Substanzeigenschaften der Fassaden von ausschlaggebender Bedeutung für die Biozidkonzentrationen in Regenabflüssen (Burkhardt et al. 2011).

Laut Umweltbundesamt belegen solche Ergebnisse, dass eine weitergehende Entlastung der Gewässer notwendig ist und die Biozideinträge, die von Antifouling-Beschichtungen und/oder Fassadenanstrichen ausgehen, weiter reduziert werden müssen. Biozidfreie Alternativen wie Antihafbeschichtungen, selbstpolierende Beschichtungen, mechanische Reinigungssysteme, elektrochemische Methoden und Systeme, die z. B. mit Ultraschall dem „Fouling“ entgegenwirken, sollten zukünftig bevorzugt werden (UBA 2018).

## 9 Quellenangaben

Bollmann, U.E., Minelgaite, G., Schlüsener, M., Ternes, T., Vollertsen, J., Bester, K. 2016. Leaching of Terbutryn and its photodegradation products from artificial walls under natural weather conditions. *Environ. Sci. Technol.* 50, 4289-4295

Bürgi, D., Knechtenhofer, L., Meier, I., Giger, W. 2009. Priorisierung von bioziden Wirkstoffen aufgrund der potenziellen Gefährdung schweizerischer Oberflächengewässer. *Environ. Sci. Eur.* 21, 16-26

Burkhardt, M., Zuleeg, S., Vonbank, R., Bester, K., Carmeliet, J., Boller, M., Wangler, T., 2012. Leaching of biocides from facades under natural weather conditions. *Environ. Sci. Technol.* 46, 5497-5503

Burkhardt, M., Zuleeg, S., Vonbank, R., Schmid, P., Hean, S., Lamani, X., Bester, K., Boller, M. 2011. Leaching of additives from construction materials to urban storm water runoff. *Wat. Sci. Technol.* 63, 1974-1982

Burkhardt, M., Junghans, M., Zuleeg, S., Boller, M., Schoknecht, U., Lamani, X., Bester, K., Vonbank, R., Simmler, H. 2009. Biozide in Gebäudefassaden - ökotoxikologische Effekte, Auswaschung und Belastungsabschätzung für Gewässer. *Environ. Sci. Eur.* 21, 36-47

Engelmann, U. 2017. Biozid-Wirkstoffe in kommunalen Abwassereinleitungen. Untersuchung sächsischer Kläranlagen

EPA 2018. Cybutryne

<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?utf8=%E2%9C%93&search=Cybutryne>

EPA. 2018. Terbutryne

<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?utf8=%E2%9C%93&search=Terbutryne>

EQS-Dossier 2011. Cybutryne

EQS-Dossier 2011. Terbutryn

EU 2002. VERORDNUNG (EG) Nr. 2076/2002 DER KOMMISSION vom 20. November 2002 zur Verlängerung der Frist gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und über die Nichtaufnahme bestimmter Wirkstoffe im Anhang dieser Richtlinie sowie den Widerruf der Zulassungen von Pflanzenschutzmitteln mit diesen Wirkstoffen

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R2076&from=DE>

Datenblatt Desethylterbutryn

EU 2013. Europäische Kommission. Richtlinie 2013/39/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. August 2013 zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=DE>

EU 2014. Delegierte Verordnung (EU) Nr. 1062/2014 der Kommission vom 4. August 2014 über das Arbeitsprogramm zur systematischen Prüfung aller in Biozidprodukten enthaltenen alten Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1062&from=DE>

EU 2016. Durchführungsbeschluss (EU) 2016/107 der Kommission vom 27. Januar 2016 zur Nichtgenehmigung von Cybutryn als altem Wirkstoff zur Verwendung in Biozidprodukten der Produktart 21

[http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL\\_2016\\_021\\_R\\_0011&from=DE](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2016_021_R_0011&from=DE)

FGG-Elbe2017

<http://www.elbe-datenportal.de/FisFggElbe/content/start/index.jsp>

Hall, L.W., Anderson, R.D., Killen, W.D., Balcomb, R., Gardinali, P. 2009. The relationship of Irgarol and its major metabolite to resident phytoplankton communities in a Maryland marina, river and reference area. *Mar. Pollut. Bull.* 58, 803-811

Jungnickel, C., Stock, F., Brandsch, T., Ranke, J. 2008. Risk assessment of biocides in roof paint. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 15, 258-265

Lam, K.-H., Lei, N.-Y., Tsang, V.W.-H., Cai, Z., Leung, K.M.Y., Lam, M.H.-W. 2009. A mechanistic study on the photodegradation of Irgarol-1051 in natural seawater. *Mar. Pollut. Bull.* 58, 272-279

LAWA 2016. Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser. Mikroschadstoffe in Gewässern

LfULG - Sächsisches Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie 2014. Emissionsbericht Abwasser 5. Bestandsaufnahme 2011/2012. Dresden

<https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/13687>

Luft, A., Wagner, M., Ternes, T.A. 2014. Transformation of biocides Irgarol and Terbutryn in the biological wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.* 48, 244-254

Micro combichem 2018. Certificate of analysis MCC3595, Terbutryn sulfoxid

Mohr, S., Schröder, H., Feibicke, M., Berghahn, R., Arp, W., Nicklisch, A. 2008. Long-term effects of the antifouling booster biocide Irgarol 1051 on periphyton, plankton and ecosystem function in freshwater pond mesocosms. *Aquat. Toxicol.* 90, 109-120

NLWKN 2015. Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz. Landesweite Untersuchungen niedersächsischer Oberflächengewässer auf das Biozid Cybutryn (Irgarol)

NRW 2017. HYGON

[http://luadb.lids.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen\\_nr=805180&guete=tabelle](http://luadb.lids.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen_nr=805180&guete=tabelle)

Okamura, H., Aoyama, I., Liu, D., Maguire, R.J., Pacepavicius, G.J., Lau, Y.L. 2000. Fate and ecotoxicity of the new antifouling compound Irgarol 1051 in the aquatic environment. *Water Res.* 34, 3523-3530

Okamura, H. 2002. Photodegradation of the antifouling compounds Irgarol 1051 and Diuron released from a commercial antifouling paint. *Chemosphere* 48, 43-50

OGewV 2016. Oberflächengewässerverordnung vom 20. Juni 2016 (BGBl. I S. 1373)

PPDB 2017. Pesticide Property Data Base. Terbutryn

<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/624.htm>

Quednow, K., Püttmann, W. 2007. Monitoring terbutryn pollution in small rivers of Hesse, Germany. *J. Environ. Monit.* 9, 1337-1343

Richter, S. 2002. Einfluss der Aufnahmewege auf die Toxikokinetik von Terbutryn und Benzo[a]pyren bei drei benthischen Invertebraten. Dissertation. Fakultät für Forst-, Geo- und Hydrowissenschaften der Technischen Universität Dresden

Sachsen.de 2017. Gewässergütedaten

<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>

Sengl, M. 2017. Biozidfunde in Oberflächengewässern – Beispiele aus Bayern. Vortrag Biozid-Fachgespräch, UBA, 16.11.2017

Tettenborn, F., Hillenbrand, T. 2014. Neue prioritäre/prioritär gefährliche Stoffe der Richtlinie 2013/39/EU des Europäischen Parlaments und des Rates.- Stoffdatenblätter

[https://www.bmu.de/fileadmin/Daten\\_BMU/Pool/Forschungsdatenbank/fkz\\_3709\\_67\\_219\\_emissionen\\_anhang\\_g\\_bf.pdf](https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Pool/Forschungsdatenbank/fkz_3709_67_219_emissionen_anhang_g_bf.pdf)

TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055

[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

UBA 2009. Umweltbundesamt. Biozide in Gewässern: Eintragungspfade und Informationen zur Belastungssituation und deren Auswirkungen. UBA-Texte 09/09

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3811.pdf>

UBA 2015. Umweltbundesamt. Effektstudie Irgarol

<https://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/chemikalienforschung-im-uba/fließstillgewaesser-simulationsanlage/projekte/effektstudie-irgarol>

UBA 2015. Umweltbundesamt. Fate-Studie Irgarol

<https://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/chemikalienforschung-im-uba/fließstillgewaesser-simulationsanlage/projekte/fate-studie-irgarol>

UBA 2016. Umweltbundesamt. Aus für Cybutryn in Bootsanstrichen

<https://www.umweltbundesamt.de/themen/aus-fuer-cybutryn-in-bootsanstrichen>

UBA 2017. Umweltbundesamt. Sind Biozideinträge in die Umwelt von besorgniserregendem Ausmaß? Empfehlungen des Umweltbundesamtes für eine Vorgehensweise zur Untersuchung der Umweltbelastung durch Biozide. UBA-Texte 15/2017

[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2017-02-27\\_texte\\_2017-15\\_biozideintraege.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2017-02-27_texte_2017-15_biozideintraege.pdf)

UBA 2018. Umweltbundesamt. Antifouling-Mittel

<https://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/biozide/biozidprodukte/antifouling-mittel>

Walser, A., Burkhardt, M., Zuleeg, S., Boller, M. 2008. Gewässerbelastung durch Biozide aus Gebäudefassaden. GWA Gas Wasser Abwasser 8, 639-647

Wicke, D., Matzinger, A., Sonnenberg, H., Caradot, N., Schubert, R.-L., Rouault, P., Heinzmann, B., Dünnbier, U., Seggern von, D. 2017. Biozide im Regenwasserabfluss Berlins. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 3, 81-85

[https://www.gdch.de/fileadmin/downloads/Netzwerk\\_und\\_Strukturen/Fachgruppen/Umweltchemie\\_OEkotoxikologie/mblatt/2017/b5h317.pdf](https://www.gdch.de/fileadmin/downloads/Netzwerk_und_Strukturen/Fachgruppen/Umweltchemie_OEkotoxikologie/mblatt/2017/b5h317.pdf)

Wittmer, I.K., Bader, H.P., Scheidegger, R., Singer, H., Lück, A., Hanke, I., Carlsson, C., Stamm, C. 2010. Significance of urban and agricultural land use for biocide and pesticide dynamics in surface waters. Water Res. 44, 2850-2862

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

### 1,4-Dioxan

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

März 2020

## Inhalt

---

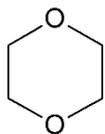
<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Dioxan .....	3
1.3	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Dioxan .....	4
1.3.1	Akute aquatische Ökotoxizität von Dioxan .....	4
1.3.2	Chronische aquatische Ökotoxizität von Dioxan .....	5
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	5
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Dioxan .....	5
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) .....	5
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Dioxan .....	6
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	6
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	7
4.1	Verbrauchsmengen von Dioxan .....	7
4.2	Geschätzte Emissionen .....	7
<b>5</b>	Umweltverhalten von Dioxan .....	7
5.1	Verteilungsverhalten .....	7
5.2	Abbau .....	8
5.2.1	Hydrolyse .....	8
5.2.2	Photolytischer Abbau .....	8
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	8
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards von Dioxan .....	8
7.1	Ableitung eines $QS_{\text{Sediment}}$ zum Schutz von benthischen Organismen .....	9
7.2	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	9
7.3	Menschliche Gesundheit .....	9
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung .....	9
<b>9</b>	Literatur .....	9

# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

1,4-Dioxan ist ein zyklischer Ether, welcher als Industriechemikalie weitreichende Verwendung findet. Es ist als Lösungsmittel gut mischbar mit den meisten polaren und weniger polaren/unpolaren Flüssigkeiten und relativ inert.

## 1.2 Chemische Identität von 1,4-Dioxan

Parameter	Wert	Literatur
Name	1,4-Dioxan	Gestis 2018
Andere chemische Namen (IUPAC-Name)	1-4-Dioxacyclohexan, Glycolethylether, Diethylendioxid, Ethylendioxid, NE 220 Tetrahydro-1,4-dioxin, Tetrahydro-p-dioxane	ECHA 2018
CAS-Nummer	123-91-1	ECHA 2018
Wirkstoffklasse	Lösungsmittel	
Strukturformel		
Summenformel	$C_4H_8O_2$	EU 2002
Molekulargewicht	88,11 g/mol	Stepien & Püttmann 2013

### 1.3 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Dioxan

Für 1,4-Dioxan gibt es zur Ableitung einer  $QS_{\text{freshwater,eco}}$  ausreichend Daten zur akuten und chronischen ökotoxikologischen Wirkung auf Wasserorganismen. Im Folgenden werden diejenigen Daten aufgelistet, welche im EU-Assessment Report (2002) mit einem Reliability index von 1-2 beurteilt wurden und einige wenige Daten, die zusätzlich in anderen Assessment Reports veröffentlicht sind.

#### 1.3.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Dioxan

Organismus	Endpunkt Methode Hälterung	Test- dauer	1,4-Dioxan Süßwasser mg/l	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	?	72 h	$E_bC_{50}$ : 1000 <sup>*)</sup> $E_rC_{50}$ : 580 <sup>*)</sup>	EPA 2015 ECHA 2018
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	immobility OECD 202	48h	$EC_{50}$ : >1000 <sup>*)</sup>	ECHA 2018
<i>Daphnia magna</i>	immobility	24 h	$EC_{50}$ : 4700	EU 2002
<i>Daphnia magna</i>		24 h	$EC_{50}$ : 8450	
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>		96 h	$EC_{50}$ : 2274	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>		48 h	$EC_{50}$ : 163 <sup>*)</sup>	
<i>Daphnia magna</i>		48 h	$EC_{50}$ : 5600	NICNAS 1998
<b>Fische</b>				
<i>Pimephales promelas</i>	static	96 h	$LC_{50}$ : 13000	EU 2002
<i>Pimephales promelas</i>	flow through		$LC_{50}$ : 9800 <sup>*)</sup>	
<i>Pimephales promelas</i>			$LC_{50}$ : 10800 <sup>*)</sup>	
<i>Menidia beryllina</i>	semi static, synthetic sea-water		$LC_{50}$ : 6700	
<i>Lepomis macrochirus</i>	semi static		$LC_{50}$ : >10000	
<i>Oryzias latipes</i>	semi static	48 h	$LC_{50}$ : 10500	
<i>Leuciscus idus</i>	static		$LC_{50}$ : 8450	
<i>Leuciscus idus</i>	DEV-L15, 1976		$LC_{50}$ : 9630	
<i>Lepomis macrochirus</i>		96 h	$LC_{50}$ : 4269	Canadian Council of Ministers of the Environment 2008
<i>Pimephales promelas</i>		96 h	$LC_{50}$ : 13000	Government of Canada 2010
<i>Pimephales promelas</i>		96 h	$LC_{50}$ : 9850	NICNAS 1998
<i>Ictalurus punctatus</i>		96 h	$LC_{50}$ : 6155	
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 h	$LC_{50}$ : 7961	
<i>Oryzias latipes</i>	OECD 204	21 d	$LC_{50}$ : >100 <sup>*)</sup>	ECHA 2018

<sup>\*)</sup> Dieses Ergebnis wurde im Assessment Report der EU (2002) als fragwürdig eingestuft, da es den zahlreichen anderen Untersuchungen widerspricht.

<sup>\*)</sup> effektive Konzentration

## 1.3.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Dioxan

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	1,4-Dioxan Süßwasser mg/l	Quelle
<b>Algen und Cyanobakterien</b>				
<i>Scenedesmus quadricauda</i>	cell multiplication inhibition	8 d	EC <sub>5</sub> : 5600	ECHA 2018
<i>Microcystis aeruginosa</i>		8 d	NOEC: 575	EU 2002
<i>Pseudokirchneriella subcapitata (Raphidocelis)</i>		72 h	<b>NOEC: 580</b>	NRW 2019
<b>Krebse</b>				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	reproduction	7 d	NOEC: 625	EU 2002
<i>Daphnia magna</i>		21 d	NOEC: >1000	EPA 2015
<b>Fische</b>				
<i>Pimephales promelas</i>	embryo-larval-toxicity	32 d	NOEC: >103 <sup>*)</sup>	ECHA 2018
<i>Oryzias latipes</i>	survival	28 d	LOEC: 6933  <sup>*)</sup> effektive Konzentration	Government of Canada 2010

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

	Wert [mg/l]	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	58	SF 10 (EU 2002)
	10	SF 10 (ECHA 2018)

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Dioxan

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxizitätstests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

Da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine neuen Ergebnisse zu ökotoxikologischen Tests veröffentlicht wurden, entsprechen die vorgeschlagenen Qualitätsstandards denjenigen, welche bereits durch die EU (2002) und Canada (2010) abgeleitet worden waren. Die neuere Ableitung der ECHA (2018) aus Ergebnissen eines chronischen Fischtests wird nicht favorisiert, da bei diesem Test keine Effekte erzielt wurden (NOEC >103 mg/l).

1,4-Dioxan ist ein PMT-Stoff (persistent, mobil, toxisch) und stellt Trinkwasserversorgungsunternehmen zunehmend vor Herausforderungen. Es wird regelmäßig in trinkwasserrelevanten Fließgewässern nachgewiesen. Nach Bewertung des Umweltbundesamtes (UBA) und des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) ist im Trinkwasser ein Leitwert für die lebenslange gesundheitlich unbedenkliche Aufnahme von 5 µg/l vorzusehen. Aus Vorsorgegründen sollte die Dioxan-Belastung aber so niedrig wie möglich gehalten werden, da der Stoff nach dem europäischen Gefahrstoffrecht als potenziell krebserregend eingestuft ist (IARC 2018, Carc. 2B). Im März 2019 wurde in einer Stellungnahme des EU-Komitees für die Risikobewertung (risk assessment committee, RAC) empfohlen, den Stoff unter der CLP-VO harmonisiert als Carc. 1B („Stoffe, die wahrscheinlich beim Menschen karzinogen sind“) einzustufen.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	58 mg/l	

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Dioxan

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[mg/l]	MAC-QS: 58 AA-QS: 58	Für den MAC-QS wird der AA-QS übernommen, da sich bei der Berechnung des MAC-QS aus den vorliegenden Daten ein kleinerer Wert als für den AA-QS ergeben würde.
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[mg/l]	MAC-QS: 11 AA-QS: 11	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem Sicherheitsfaktor von 50 für den AA-QS. Für den MAC-QS wurde der Wert des AA-QS übernommen,
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[mg/kg]	PNEC <sub>Sediment</sub> : 43,3	EU 2002
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Nicht bewertet
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

Dioxan	relevante Studie	niedrigste Konz. [mg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [mg/l]
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, NOEC	580	10	58

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

1,4-Dioxan wird als Lösungsmittel bei der Produktion von Klebstoffen, Abbeizmitteln, Farbstoffen, Entfettern, Gewebereinigern, Papier und Elektronik verwendet. Es findet auch in Begasungsmitteln und Kühlmitteln für die Autoindustrie Verwendung. Zudem entsteht es als Nebenprodukt bei einigen chemischen Produktionsprozessen wie der Synthese von Polyesterkunststoffen und bestimmter nichtionischer Tenside. Es kann in Spuren auch in Alltagsprodukten wie Flüssigwaschmitteln und Flüssigseifen, sowie in Kosmetikprodukten wie Deos, Shampoos und Zahnpasten enthalten sein.

1,4-Dioxan ist sehr polar und deshalb mit Wasser sehr gut mischbar. In konventionellen Kläranlagen wird es nicht abgebaut. Da 1,4-Dioxan sehr stabil und mobil ist, übersteht es die Abbau- und Sorptionsprozesse bei der Uferfiltration und kann in das Rohwasser von Trinkwassergewinnungsanlagen mit Uferfiltratanteil gelangen. Die Substanz ist somit potenziell trinkwasserrelevant.

### 4.1 Verbrauchsmengen von Dioxan

Verbrauchsmenge / Land	Quelle
1000 t/a (EU)	ECHA 2018

### 4.2 Geschätzte Emissionen

1,4-Dioxan entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von Ethoxylaten und ist daraus nicht vollständig zu entfernen. Die zunehmende Verwendung von Reinigungsmitteln und Kosmetika, die diese Detergenzien als waschaktive Substanzen enthalten, führen zu höheren Belastungen in Kläranlagenzuläufen. Diese Einträge sind jedoch verhältnismäßig gering. Das Bundesgesundheitsamt hat einen einzuhaltenden Richtwert von 10 mg/kg 1,4-Dioxan für Kosmetika und Körperpflegeprodukte empfohlen, dessen Überprüfung im Jahr 2011 bei 98,6 % der Proben bestätigt wurde. Die punktuellen Spitzenwerte an einigen Kläranlagen und Flüssen stammen vermutlich aus dem Abwasser bestimmter Betriebe (Püttmann 2015).

## 5 Umweltverhalten von Dioxan

### 5.1 Verteilungsverhalten

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	1000 g/l (20 °C)	ECHA 2018
Dampfdruck	47,5-51,5 hPa (25 °C)	ECHA 2018
Henry's Konstante	0,486 Pa m <sup>3</sup> /mol 0,29 Pa m <sup>3</sup> /mol 4,88x10 <sup>-6</sup> atm m <sup>3</sup> /mol	ECHA 2018 EU 2002 Stepien et al. 2013
log K <sub>ow</sub>	-0,42 -0,32 -0,27	ECHA 2018 EU 2002 Stepien &Püttmann 2013
log K <sub>oc</sub> K <sub>oc</sub>	0 7,1	ECHA 2018 EU 2002
Biokonzentrationsfaktor BCF	0,3-0,6 (OECD 305 C)	ECHA 2018

Mit einem K<sub>oc</sub> von 7,1 und einem log K<sub>ow</sub> von -0,3 bis -0,4 ist von einer geringen Adsorptionsneigung von Dioxan auszugehen.

## 5.2 Abbau

Methoden	Abbau	Quelle
Kläranlage OECD 301 OECD	kein Abbau 28 d: <10 % (poorly biodegradable) not biodegradable	Demers-Stepień 2013 ECHA 2018 EU 2002
Aktivkohlefilter Kläranlage Ozonierung+Sandfiltration +Aktivkohlefilter	keine Reduktion  8-16 %	Rörden et al. 2015  Püttmann 2015

### 5.2.1 Hydrolyse

1,4-Dioxan enthält keine hydrolysierbaren Gruppen. Ether gelten im Allgemeinen als nicht hydrolytisch abbaubar (EU 2002).

### 5.2.2 Photolytischer Abbau

Der photolytische Abbau kann theoretisch als direkte Photolyse oder als Photooxidation über eine Reaktion mit freien OH-Radikalen oder Ozon erfolgen (EU 2002).

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Kläranlagenzuläufe [µg/l]	Kläranlagenabläufe [µg/l]	Oberflächengewässer [µg/l]	Grundwasser [µg/l]	Trinkwasser [µg/l]	Brunnen [µg/l]	Quelle
0,26-0,83	0,27-62,3	3,3 (max) 1-3,3 0,06-1,9	0,2 ≥1			Demers-Stepień 2013 Stepien et al. 2014 Stepien et al. 2013 Stepien & Püttmann 2013
	3300 (max)	0,44-0,7 mittel 1-5 (300 max) Rhein 5-50 (100 max) Emscher 0,7-3	<0,2-3,8		0,44-3,8	Püttmann 2015 NRW 2019
	<0,2-10	<0,2-6,7	<0,2-3	max 0,58 0,025-5		Rörden et al. 2015 LfU 2017 Bayer. Landtag 2017

Die Fracht des Rheins an der deutsch-niederländischen Grenze beträgt 200-250 kg/d 1,4-Dioxan als kontinuierlich abfließende Menge. Die Spitzenwerte bei den Kläranlagenabläufen stammen aus einigen wenigen Kläranlagen. Eine Quelle dieser erhöhten 1,4-Dioxan-Konzentrationen sind vermutlich Verunreinigungen des Methanols, welches im Nitrifikationsprozess als Kohlenstoffquelle zu dosiert wurde (Stepien et al. 2014). Einzelne Spitzenwerte in Gewässern finden sich unterhalb dieser stark belasteten Kläranlageneinleitungen.

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards von Dioxan

1,4-Dioxan	relevante Studie	niedrigste Konz. [mg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [mg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	AA-QS übernommen			58
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Grünalge, NOEC	580	10	58

### 7.1 Ableitung eines $QS_{\text{sediment}}$ zum Schutz von benthischen Organismen

Es gibt keine Daten zur Ökotoxizität von 1,4-Dioxan gegenüber benthischen Organismen. Im Stoffdatenblatt der EU (2002) wurde eine PNEC von 43,3 mg/kg wwt berechnet.

### 7.2 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (secondary poisoning)

Ein Biokonzentrationsfaktor von 0,3-0,6 lässt keine Neigung zur Bioakkumulation erwarten.

### 7.3 Menschliche Gesundheit

Nach europäischem Gefahrstoffrecht ist 1,4-Dioxan als „möglicherweise kanzerogen“, Kategorie 2, eingestuft. Im März 2019 wurde in einer Stellungnahme des EU-Komitees für die Risikobewertung (RAC) empfohlen, den Stoff unter der CLP-VO harmonisiert als Carc. 1B („Stoffe, die wahrscheinlich beim Menschen karzinogen sind“) sowie als Muta. 2 („kann vermutlich genetische Defekte verursachen“) einzustufen (ECHA 2019). 1,4-Dioxan wurde durch die US-EPA (EPA 2017) als "likely to be carcinogenic to humans" eingestuft. Sie nennt für ein Krebsrisiko von 1:1 Million einen „risk level“ von 0,35 µg/l.

Aufgrund der sehr guten Löslichkeit im Wasser sowie der geringen Sorptionsfähigkeit im Boden und damit großen Mobilität kann 1,4-Dioxan für die Trinkwassergewinnung aus Uferfiltraten ein Problem darstellen. Der Trinkwasserleitwert des UBA von 5 µg/l wird z. B. im Rhein an mehreren Messpunkten überschritten (NRW 2019).

## 8 Gesamtbeurteilung

Für Wasserorganismen besteht durch 1,4-Dioxan nach derzeitigem Kenntnisstand bei einem  $AA-QS_{\text{freshwater,eco}}$  von 58 mg/l kein Risiko. Alle in Oberflächengewässern gemessenen Konzentrationen liegen deutlich unter diesem Wert.

Die toxikologische Bewertung des UBA für Trinkwasser sieht einen Leitwert für die lebenslange Aufnahme von maximal 5 µg/l 1,4-Dioxan vor. Betroffen sind vor allem Regionen, deren Trinkwasser aus Oberflächengewässern bzw. Uferfiltraten gewonnen wird (Destatis 2013).

Vor diesem Hintergrund und aufgrund des Verdachts auf Karzinogenität ist die Belastung von trinkwasserrelevanten Oberflächengewässern aus Vorsorgegründen so niedrig wie möglich zu halten. Kontaminiertes Abwasser spezieller Betriebe sollte überprüft und gemeinsam Strategien zur Vermeidung erarbeitet werden. Für Stoffe wie 1,4-Dioxan, die in herkömmlichen Kläranlagen nicht abgebaut werden können, sollte untersucht werden, welche weiterführenden Reinigungsstufen hier Abhilfe schaffen könnten.

## 9 Literatur

Bayerischer Landtag 2017. Antwort des bayerischen Landtags 17/16517 vom 26.06.2017 auf eine schriftliche Anfrage

Demers-Stępień, D.K. 2013. Occurrence, distribution and behavior of hydrophilic ethers in the aquatic environment. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt am Main  
<https://d-nb.info/1048384810/34>

Destatis 2013. Trinkwasser wird überwiegend aus Grundwasser gewonnen  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilunggen/2013/02/PD13\\_043\\_322pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilunggen/2013/02/PD13_043_322pdf.pdf?__blob=publicationFile)

EC 2002. Empfehlung der Kommission über die Ergebnisse der Risikobewertung und über die Risikobewertungsstrategien für die Stoffe o-Anisidin, 1,4-Dioxan

ECHA 2018. 1,4-Dioxan. Registration dossier  
<https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15842/6/2/6>

ECHA 2019. Committee for Risk Assessment RAC. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,4-dioxane  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/024a7c7e-eb2a-827d-0d88-5ef4a48e932e>

- EPA 2015. TSCA Work plan chemical problem formulation and initial assessment 1,4-Dioxane. EPA Document# 740-R1-5003  
[https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-06/documents/14\\_dioxane\\_problem\\_formulation\\_and\\_intial\\_assessment.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-06/documents/14_dioxane_problem_formulation_and_intial_assessment.pdf)
- EPA 2017. Technical fact sheet - 1,4-Dioxane  
[https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrro\\_factsheet\\_contaminant\\_14-dioxane\\_january2014\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrro_factsheet_contaminant_14-dioxane_january2014_final.pdf)
- EU 2002. European union risk assessment report 1,4-Dioxane. 2<sup>nd</sup> priority list. Vo. 21. EUR 19833 EN  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/a4e83a6a-c421-4243-a8df-3e84893082aa>
- Government Canada 2010. Screening Assessment for the Challenge. 1,4-Dioxane  
[http://www.ec.gc.ca/ese-ees/789BC96E-F970-44A7-B306-3E32419255A6/batch7\\_123-91-1\\_en.pdf](http://www.ec.gc.ca/ese-ees/789BC96E-F970-44A7-B306-3E32419255A6/batch7_123-91-1_en.pdf)
- IARC 2018. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans  
[http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php)
- LfU 2017. Unveröffentlichte Monitoringdaten
- LfU 2018. Analytik, Stoffe. 1,4-Dioxan  
[https://www.lfu.bayern.de/analytik\\_stoffe/dioxan/index.htm](https://www.lfu.bayern.de/analytik_stoffe/dioxan/index.htm)
- NICNAS 1998. 1,4-Dioxane. Priority existing chemical No. 7. Public report. Commonwealth of Australia  
[https://clu-in.org/download/contaminantfocus/dioxane/PEC7\\_Full\\_Report\\_PDF.pdf](https://clu-in.org/download/contaminantfocus/dioxane/PEC7_Full_Report_PDF.pdf)
- NRW 2017. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen. Abschlussbericht. Warn- und Alarmdienst Rhein (WAP). Intensivierte Gewässerüberwachung (INGO) NRW. 1,4-Dioxan (CAS 123-91-1) im Rhein / Kleve Bimmen Lobith  
[https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/umwelt/schadensfalle/rhein/2017/02\\_10\\_17\\_WAP\\_abschlussbericht\\_Dioxan\\_im\\_Rhein\\_bei\\_Kleve-Bimmen\\_Lobith.pdf](https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/umwelt/schadensfalle/rhein/2017/02_10_17_WAP_abschlussbericht_Dioxan_im_Rhein_bei_Kleve-Bimmen_Lobith.pdf)
- NRW 2017. Sofortbericht. Warn- und Alarmdienst Rhein (WAP). Intensivierte Gewässerüberwachung (INGO) NRW. 1,4-Dioxan  
[https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/umwelt/schadensfalle/rhein/2017/02\\_10\\_17\\_WAP\\_Sofortbericht\\_Dioxan\\_im\\_Rhein\\_bei\\_Kleve-Bimmen\\_Lobith.pdf](https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/umwelt/schadensfalle/rhein/2017/02_10_17_WAP_Sofortbericht_Dioxan_im_Rhein_bei_Kleve-Bimmen_Lobith.pdf)  
<http://q-more.chemie.de/q-more-artikel/209/polar-und-potenziell-trinkwassergefaehrdend.html>
- NRW 2019. Stoffbericht LANUV ECHO 1,4-Dioxan Januar 2019  
[https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/ECHO\\_Dioxan\\_Januar2019.pdf](https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/ECHO_Dioxan_Januar2019.pdf)
- Püttmann, W. 2015. Spurenanalytik. Molekülen auf der Spur. Umweltchemiker finden „neue“ Schadstoffe im Wasser. Forschung Frankfurt  
[http://www.forschung-frankfurt.uni-frankfurt.de/57255835/FoFra\\_2015\\_1\\_Analysen\\_und\\_Diagnosen\\_Spurenanalytik\\_Molekuelen\\_auf\\_der\\_Spur.pdf](http://www.forschung-frankfurt.uni-frankfurt.de/57255835/FoFra_2015_1_Analysen_und_Diagnosen_Spurenanalytik_Molekuelen_auf_der_Spur.pdf)
- Püttmann, W. 2015. Polar und potentiell trinkwassergefährdend. Analytik von Schadstoffen wie 1,4-Dioxan im Trinkwasser. Q&more. Chemie.de  
<http://q-more.chemie.de/q-more-artikel/209/polar-und-potenziell-trinkwassergefaehrdend.html>
- Rörden, O., Lammert, C., Schmidt, C.K. 2015. Untersuchung zu Vorkommen und Bedeutung von 1,4-Dioxan für die Trinkwassergewinnung aus Rhein-Uferfiltrat. Jahresbericht 2015. Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V. (ARW)
- Stepien, D.K., Püttmann, W. 2013. Simultaneous determination of six hydrophilic ethers at trace levels using coconut charcoal adsorbent and gas chromatography/mass spectrometry. Anal Bioanal Chem 405, 1743-1751
- Stepien, D.K., Regnery, J., Merz, C., Püttmann, W. 2013. Behavior of organophosphates and hydrophilic ethers during bank filtration and their potential application as organic tracers. A field study from the Oderbruch, Germany. Sci. Tot. Environ. 458-460, 150-159
- Stepien, D.K., Diehl, P., Helm, J., Thoms, A., Püttmann, W. 2014. Fate of 1,4-dioxane in the aquatic environment: From sewage to drinking water. Water Res. 48, 406-419

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

## Gabapentin

Michaela Baumann<sup>1)</sup>  
Klaus Weiß<sup>1)</sup>  
Willi Kopf<sup>1)</sup>  
Dirk Maletzki<sup>2)</sup>  
Dieter Schudoma<sup>2)</sup>  
Christian Polleichtner<sup>2)</sup>  
Ingo Kirst<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)  
Bürgermeister-Ulrich-Str. 160  
86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)  
FG IV 2.4 Wassergefährdende Stoffe - Ökotoxikologielabor  
Schichauweg 58  
12307 Berlin

<sup>3)</sup>Umweltbundesamt (UBA)  
FG II 2.4 Binnengewässer  
Wörlitzer Platz 1  
06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch  
Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000  
und  
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)  
Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität .....	3
1.3	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Gabapentin .....	4
1.4	Chemische Identität des verwandten Stoffes Pregabalin .....	4
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Pregabalin .....	5
1.5.1	Akute aquatische Ökotoxizität von Pregabalin .....	5
1.5.2	Chronische aquatische Ökotoxizität für Pregabalin .....	5
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen.....	5
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Gabapentin .....	6
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS).....	6
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS).....	6
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	6
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	7
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	7
4.2	Geschätzte Emissionen.....	7
<b>5</b>	Umweltverhalten von Gabapentin .....	7
5.1	Verteilungsverhalten .....	7
5.2	Abbau .....	8
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen von Gabapentin in Oberflächengewässern und Kläranlagen.....	8
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards.....	9
7.1	Ökotoxizität von Gabapentin im Süßwasser .....	9
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	9
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität.....	10
7.2	Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften.....	10
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	10
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	10
7.5	Menschliche Gesundheit.....	11
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung.....	11
<b>9</b>	Quellenangaben.....	11

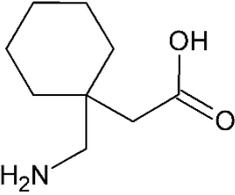
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Gabapentin ist ein Arzneimittel, welches gegen Epilepsie und neuropathische Schmerzen wirkt, indem es die Freisetzung von Mono-Amin-Neurotransmittern reduziert.

Wegen stark steigenden Verbrauchsdaten (Kap. 4.1) und zahlreichen Funden in Oberflächengewässern (Kap. 6) ist eine ökotoxikologische Untersuchung und QS-Ableitung angezeigt.

## 1.2 Chemische Identität

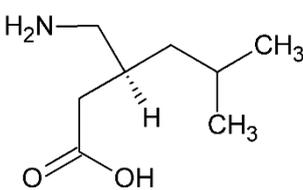
Parameter	Wert	Literatur
Name	Gabapentin	
Chemischer Name	1-(Aminomethyl)cyclohexylessigsäure	
IUPAC Name	2-[1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic acid	Drugbank 2017
CAS-Nummer	60142-96-3 (Gabapentin) 60142-95-2 (Gabapentin-hydrochlorid)	
Wirkstoffklasse	Antikonvulsivum zur Behandlung der Epilepsie und neuropathischer Schmerzen	PharmaWiki 2017
Wirkungsweise	Gabapentin reduziert die Freisetzung von Mono-Amin-Neurotransmittern. Bindung an die regulatorische $\alpha_2\text{-}\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle. Hemmt das Einströmen von Calcium in die Nervenzellen.	Drugbank 2017 PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$	Drugbank 2017
Molekulargewicht	171,24 g/mol (Gabapentin) 207,70 g/mol (Gabapentin-Hydrochlorid)	Wikipedia 2017

### 1.3 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Gabapentin

Ergebnisse zu ökotoxikologischen Untersuchungen für diesen Stoff sind nicht bekannt.

### 1.4 Chemische Identität des verwandten Stoffes Pregabalin

Pregabalin ist das Nachfolgeprodukt von Gabapentin. Es wurde entwickelt, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gabapentin zu verbessern.

Parameter	Wert	Literatur
Name	Pregabalin	
Chemischer Name (IUPAC)	(S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure	Wikipedia 2017
CAS-Nummer	148553-50-8	Drugbank
Wirkstoffklasse	Nachfolgestoff von Gabapentin. Behandlung von Nervenschmerzen, Epilepsie und generalisierten Angststörungen.	PharmaWiki 2017
Wirkmechanismus	Bindung an die regulatorische $\alpha_2\text{-}\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle. Das Einströmen von Calcium in die Nervenendigung wird gedrosselt, so dass eine gesteigerte Freisetzung der Neurotransmitter Glutaminsäure, Noradrenalin und Substanz P normalisiert wird.	PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$	PharmaWiki 2017
Molekulargewicht	159,2 g/mol	PharmaWiki 2017

## 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Pregabalin

### 1.5.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Pregabalin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Pregabalin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>			EC <sub>50</sub> : >300 NOEC: 300	Pfizer 2011
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48 h	EC <sub>50</sub> : >1000 NOEC: 300	Pfizer 2011
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 h	EC <sub>50</sub> : >1000	

### 1.5.2 Chronische aquatische Ökotoxizität für Pregabalin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Pregabalin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		72 h	NOEC: 300	Pfizer 2011
<b>Krebse</b>				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7 d	EC <sub>50</sub> : >9,4 NOEC: 4,8	Pfizer 2011
<b>Fische</b>				
<i>Pimephales promelas</i>	Letale und subletale Effekte OECD 210		NOEC: 1,0	Pfizer 2011

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

Für Pregabalin wurde ein PNEC von 0,1 mg/l mit einem SF von 10 aus dem chronischen Fischtest abgeleitet (Pfizer 2011).

Für Gabapentin wurde vom Umweltbundesamt ein GOW von 1 µg/l festgelegt (Umweltbundesamt 2017). Minguez et al. (2016) leiteten aus akuten Tests einen PNEC von 100 µg/l für Süßwasser (SF 1000) und 10 µg/l (SF 10000) für Salzwasser ab.

Bei der ECHA liegen keine regulatorischen Informationen zu Gabapentin vor. Hinsichtlich Stoffinformationen wird auf die Seite der EPA verwiesen.

### 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Gabapentin

#### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxikologischen Tests in Süßwasser beurteilt. Auf die Ableitung eines AA-EQS wird verzichtet, da der chronische Fischtest fehlt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	----	s.o.
Vorgeschlagener MAC-EQS	----	keine Ableitung (siehe 7.2)

#### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS)

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	AA-QS: 1000	Berechnung s. Kap. 7.2
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	AA-QS: 100	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem SF 1000
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

#### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

Gemäß Vorgaben der TGD-EQS wurde für Gabapentin ein AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 1000 µg/l abgeleitet (relevante Testergebnisse in Kap. 7).

Gabapentin	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	----		----
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, Grünalge, NOEC	100	1000

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

Gabapentin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antiepileptika mit antiepileptischen und analgetischen Eigenschaften zur Behandlung von Epilepsie und Nervenschmerzen. Es reduziert die Freisetzung von Mono-Amin-Neurotransmittern durch die Bindung an die regulatorische  $\alpha_2\text{-}\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle. Somit wird das Einströmen von Calcium in die Nervenzellen gehemmt.

Verbrauchsmenge Gabapentin	Quelle
20,7 t/a (2002, D)	Bergmann et al. 2011
70 t/a (2009, D)	IWW 2010
87,4 t/a (2013, D), Zunahme 321 % (2002-2013)	Baumann et al. 2016
49,4 t/a (2009, Spanien)	Ortiz de Garcia et al. 2013
83 t/a (2018, D), Tendenz gleichbleibend	Schimmelpfennig 2019

### 4.2 Geschätzte Emissionen

Gabapentin wird unmetabolisiert zu 100 % über die Niere ausgeschieden (Kasprzyk-Hordern et al. 2007). Es ist im „closed bottle test“ schlecht abbaubar (Herrmann et al. 2015). Deshalb ist bei hohen Verbrauchsmengen auch mit hohen Eintragsraten in die Oberflächengewässer zu rechnen.

## 5 Umweltverhalten von Gabapentin

### 5.1 Verteilungsverhalten

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	4490 mg/l	DrugBank 2015
Dampfdruck	$2,9 \times 10^{-10}$ mm Hg	Toxnet 2017
Henry's Konstante	$1,8 \times 10^{-5}$ Pa m <sup>3</sup> /mol	Toxnet 2016
pKa	3,7 10,7	Kasprzyk-Hordern et al. 2007
log K <sub>ow</sub>	-1.1 (berechnet) -1,1 – 0,8	Toxnet 2016 Kasprzyk-Hordern et al. 2007
K <sub>oc</sub> (berechnet)	53	Toxnet 2017
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	3	Toxnet 2017

## 5.2 Abbau

Methoden	Abbau	Quelle
OECD 301 closed bottle test	7,9 % (28 d) (not readily biodegradable)	Herrmann et al. 2015

## 6 Umweltkonzentrationen von Gabapentin in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Kläranlagen [µg/l]		Oberflächengewässer [µg/l]	Trinkwasser [µg/l]	Quelle
Zulauf	Ablauf			
		0,019-0,098		Kasprzyk-Hordern et al. 2007 (UK)
2,1-37,4	3,0-42,6	<0,006-1,9		Kasprzyk-Hordern et al. 2008, 2009 (UK)
3,9±1,3	3,7±1,5			Margot et al. 2013
	1,0-3,0			Verlicchi et al. 2012
	2,8-13	0,035-1,9 (max: 4,6)		Schüssler et al. 2017 (D)
		0,054		Ferrer & Thurman 2012 (USA)
	42,3 (max)	0,23-1,3		Engelmann et al. 2011 (D)
		0,11-3,1		Sachsen.de 2016 (D)
	1,74			De la Cruz et al. 2012
2,7	2,7		0,094	Morasch et al. 2010 (CH)
		0,87		IKSR 2014 (D)
		≤0,083		Minguez et al. 2016 (F)

max: maximale gemessene Konzentration

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Gabapentin auf Süßwasserorganismen, die am Bayerischen Landesamt für Umwelt und im Ökotoxikologielabor des Umweltbundesamtes erhoben wurden, sind in Kap. 7.1 gelistet. Diese und weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die Datenbank ETOX abgerufen werden.

### 7.1 Ökotoxizität von Gabapentin im Süßwasser

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Gabapentin [mg/l]	Quelle
<b>Algen, Cyanobakterien und höhere Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield DIN EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >100 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : >100 <sup>*)</sup>  EC <sub>50</sub> : >100	LfU unveröffentlicht  GlaxoSmithKline 2008
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NF EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >140 <sup>*)</sup>	Maletzki & Polleichtner 2015
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate OECD 221	7 d	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >160 <sup>*)</sup>	Maletzki & Polleichtner 2015
<i>Skeletonema marinoi</i> (marine Alge)	NF EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202  NF EN ISO 6341	48 h	NOEC: ≥100 <sup>*)</sup>  EC <sub>50</sub> : >100  EC <sub>50</sub> : >100	LfU unveröffentlicht  GlaxoSmithKline 2008  Minguez et al. 2016
<i>Artemia salina</i> (mariner Krebs)	NF EN ISO 6341		EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >100 NOEC: >100	LfU unveröffentlicht
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 h	EC <sub>50</sub> : >100	GlaxoSmithKline 2008

\*) analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

## 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Gabapentin [mg/l]	Quelle
<b>Algen und höhere Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield DIN EN ISO 8692	72 h	NOEC <sub>r</sub> : ≥100 <sup>*)</sup> E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : >100 <sup>*)</sup> NOEC <sub>y</sub> : ≥100 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : >100 <sup>*)</sup>	LfU unveröffentlicht
<i>Lemna minor</i>	OECD 221	7 d	NOEC: >160 <sup>*)</sup>	Maletzki & Polleicht- ner 2015
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: ≥100 <sup>*)</sup>	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
----	----		----	

\*) analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

## 7.2 Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Auf die Ableitung der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wurde verzichtet, da alle EC<sub>50</sub>-Werte mit „größer“ der höchsten getesteten Konzentrationen angegeben sind und somit keine Art als empfindlichster Organismus bestimmt werden konnte.

Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Gabapentin für Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Bis zu einer Konzentration von 100 mg/l konnte ebenfalls für keine der getesteten Spezies eine Wirkung nachgewiesen werden. Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (2011) mit einem Sicherheitsfaktor von 100 (statt 50) abgeleitet, da keine empfindlichste Spezies ermittelt werden konnte.

Gabapentin	relevante Studie	niedrigste eingesetzte Konzentration [µg/l]	Sicherheits- faktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater,eco</sub>	----	----		----
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, Alge NOEC	>100000	100	1000

7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Der in Kap.5.1 beschriebene log K<sub>ow</sub> von -1,1 lässt keine ökotoxikologisch relevante Anreicherung von Gabapentin in Sedimenten erwarten.

## 7.4 Schutz von “fischfressenden” Tierarten (Secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Gabapentin vor. Auf Basis des berechneten BCF für Gabapentin (Kap.5.1) ist nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

Datenblatt Gabapentin

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Die höchsten gemessenen Gewässerkonzentrationen lagen bei 4,6 µg/l. Mit der eingesetzten Testkonzentration von nominal 100 mg/l (Limittest) wurde keine toxische Wirkung erzielt.

Zum chronischen Fischtest liegen keine Daten vor. Besonders bei Stoffen wie Gabapentin, die auf das Nervensystem wirken, ist nicht auszuschließen, dass Fische wesentlich sensitiver reagieren als die bislang untersuchten Organismen. Die vorliegende Ableitung ist somit eventuell nicht ausreichend, daher wurde auch auf die Ableitung eines EQS verzichtet. Zur endgültigen Bewertung von Gabapentin sollten auch Daten aus einem chronischen Fischtest vorliegen.

## 9 Quellenangaben

Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., Maletzki, D., Schudoma, D. 2016. Zur Sonderstellung der Antibiotika bei der Gewässerbelastung durch Arzneimittel. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 22, 97-101

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. UBA Texte 66/2011  
<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>

De la Cruz, N., Giménez, J., Esplugas, S., Grandjean, D., de Alencastro, L.F., Pulgarín, C. 2012. Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. Water Res. 46, 1947-1957

Engelmann, U., Rohde, S., Ziegler, K. 2011. Arzneistoffbericht 2011. Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie. Freistaat Sachsen

Ferrer, I., Thurman, E.M. 2012. Analysis of 100 pharmaceuticals and their degradates in water samples by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. J. Chrom. A 1259, 148-157

GlaxoSmithKline 2008

SD2008/01013/00Study ID 1127/1700. Gabapentin: Acute toxicity to Daphnia magna

SD2008/01014/00Study ID 1127/1699. Gabapentin: Acute toxicity to rainbow trout

SD2008/01015/00Study ID 1127/1701. Gabapentin: Algal growth inhibition test

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022399Orig1s000EA.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022399Orig1s000EA.pdf)

Herrmann, M., Menz, J., Olsson, O., Kümmerer, K. 2015. Identification of phototransformation products of the antiepileptic drug gabapentin: Biodegradability and initial assessment of toxicity. Water Res. 85, 11-21

IKSR 2014. Rheinmessprogramm Chemie HPLC MS/MS Sonderuntersuchung 2013. Internationale Kommission zum Schutz des Rheins. Bericht 221

[https://www.iksr.org/fileadmin/user\\_upload/DKDM/Dokumente/Fachberichte/DE/rp\\_De\\_0221.pdf](https://www.iksr.org/fileadmin/user_upload/DKDM/Dokumente/Fachberichte/DE/rp_De_0221.pdf)

IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser 2010. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Gutachten zum FKZ 360 14 013 des Umweltbundesamtes

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. 2007. Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. J. Chrom. A 1161, 132-145

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. Water Res. 42, 3498-3518

Datenblatt Gabapentin

- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res.* 43, 363-380
- Maletzki, D., Polleichtner, C. 2015. Ergebnisse aus unveröffentlichten Prüfberichten (2015-0049-AAAf und 2015-0051-AALm) des Ökotoxikologielabors, Umweltbundesamt, Fachgebiet IV 2.4, Berlin-Marienfelde
- Margot, J., Kienle, C., Magnet, A., Weil, M., Rossi, L., de Alencastro, L.F., Abegglen, C., Thonney, D., Chèvre, N., Schärer, M., Barry, D.A. 2013. Treatment of micropollutants in municipal wastewater: Ozone or powdered activated carbon? *Sci. Tot. Environ.* 461/462, 480-498
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P., 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in north-western France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 4992-5001
- Morasch, B., Bonvin, F., Reiser, H., Grandjean, D., de Alencastro, L.F., Perazzolo, C., Chèvre, N., Kohn, T. 2010. Occurrence and fate of micropollutants in the Vidy Bay of Lake Geneva, Switzerland. Part II: Micropollutant removal between wastewater and raw drinking water. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 1658-1668
- Ortiz de García, S., Pinto Pinto, G., García Encina, P., Irusta Mata, R. 2013. Consumption and occurrence of pharmaceutical and personal care products in the aquatic environment in Spain. *Sci. Total Environ.* 444, 451-465
- Pfizer 2011. Environmental assessment. Lyrica (Pregabalin) Capsules NDA 21-446/S-028  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/021446Orig1s028EA.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/021446Orig1s028EA.pdf)
- Sachsen.de 2016. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft. Gewässergütedaten 2015  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>
- Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018
- Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)
- TGD-EQS 2011. Technical guidance document for deriving environmental quality standards. Common implementation strategy for the water framework directive. Guidance document No. 27. European Commission Technical Report 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)
- Umweltbundesamt 2017. Toxikologie des Trinkwassers. Liste der nach GOW bewerteten Stoffe  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste\\_der\\_nach\\_gow\\_bewerteten\\_stoffe\\_201903-1.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste_der_nach_gow_bewerteten_stoffe_201903-1.pdf)
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E. 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. *Sci. Total Environ.* 429, 123-155

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

## Lamotrigin

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

## Inhalt

---

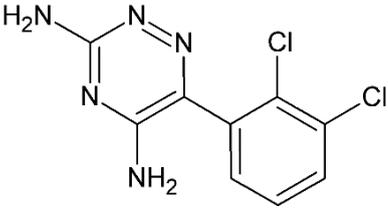
<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität .....	3
1.3	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	3
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	4
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Lamotrigin .....	4
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) .....	4
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) .....	5
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	5
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	5
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	5
4.2	Geschätzte Emissionen .....	6
<b>5</b>	Umweltverhalten .....	6
5.1	Verteilungsverhalten Lamotrigin .....	6
5.2	Abbau von Lamotrigin .....	6
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen von Lamotrigin und 2-N-Gluconurid in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	7
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards für Lamotrigin .....	7
7.1	Ökotoxizität .....	8
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	8
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität .....	8
7.2	Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften .....	9
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	9
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	9
7.5	Menschliche Gesundheit .....	9
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung .....	9
<b>9</b>	Quellenangaben .....	10

# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Lamotrigin ist ein antikonvulsiver Wirkstoff aus der Gruppe der Antiepileptika, der zur Behandlung der Epilepsie und zur Vorbeugung depressiver Episoden bei Patienten mit einer bipolaren Störung eingesetzt wird. Die Wirkungen beruhen in erster Linie auf der Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle in Nervenzellen. Dadurch wird die neuronale Membran stabilisiert und die Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat und Aspartat aus der Präsynapse gehemmt. Die Folge ist eine geringere Erregung des zentralen Nervensystems und ein reduziertes Risiko für epileptische Anfälle (PharmaWiki 2017).

## 1.2 Chemische Identität

Parameter	Wert	Literatur
Name	Lamotrigin	
IUPAC-Name	6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine	Drugbank 2017
CAS-Nummer	84057-84-1	Drugbank 2017
Wirkstoffklasse	Antiepileptikum, Antikonvulsivum	Drugbank 2017
Wirkmechanismus	Die Wirkungen beruhen hauptsächlich auf der Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Calciumkanäle. Damit wird die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat oder Aspartat gehemmt.	PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub>	PharmaWiki 2017
Molekulargewicht	256,1 g/mol	PharmaWiki 2017

## 1.3 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Lamotrigin aus der Klasse der Phenyltriazine weist keine chemische Verwandtschaft zu anderen Antiepileptika auf.

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

Vom Umweltbundesamt wurde für Lamotrigin ein GOW von 0,3 µg/l festgelegt.

In der "inventory list III" der Echa sind für den Stoff Lamotrigin folgende Einträge vermerkt:

Suspected

- carcinogen
- hazardous to the aquatic environment
- mutagen
- persistent in the environment
- toxic for reproduction

Klassifikation: Akute Toxizität:3; H301, GHS06

Hinsichtlich weiterer Stoffinformationen wird auf die Seite der EPA verwiesen.

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Lamotrigin

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxizitätstests in Süßwasser beurteilt. Auf die Ableitung eines AA-EQS wird verzichtet, da der chronische Fischtest fehlt (vgl. 7.2)

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	---	s.o.
Vorgeschlagener MAC-EQS	666 µg/l	

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS)

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: 666 AA-QS: 8	Berechnung siehe Kap. 7.2
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: 66 AA-QS: 4	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem SF 100 für den AA-QS und einem SF von 1000 für den MAC-QS.
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereipro- dukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

Gemäß Vorgaben der TGD-EQS wurde für Lamotrigin ein AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 8 µg/l und ein MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 666 µg/l abgeleitet (relevante Testergebnisse in Kap. 7; vorläufige Werte, da der chronische Fischtest fehlt).

Lamotrigin	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia akut, EC <sub>50</sub>	100	666
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia chronisch, NOEC	50	8

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

Die Wirkungen des Antiepileptikums Lamotrigin beruhen auf der Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Calciumkanäle. Dadurch wird die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat oder Aspartat gehemmt.

Verbrauchsmenge Lamotrigin in Deutschland	Quelle
4 t/a	Kümmerer et al. 2009
14 t/a (2018), Tendenz leicht zunehmend	Schimmelpfennig 2019
12,2 t/a (2013); 2002-2013 Zunahme um 294 % (Gesamtverbrauch)	Baumann et al. 2016

## 4.2 Geschätzte Emissionen

Lamotrigin wird im menschlichen Körper hepatisch größtenteils metabolisiert. 10 % Lamotrigin und 76 % 2-N-Gluconurid werden über den Urin ausgeschieden (Toxnet 2017, Green et al. 1995, Ferrer & Thurman. 2010). Der Metabolit ist pharmakologisch inaktiv (Bollmann et al. 2016). In der Kläranlage wird er teilweise zu seiner Muttersubstanz zurück transformiert (Zonja et al. 2016). Die tatsächlichen Emissionen abzuschätzen ist deshalb schwierig (siehe Kap. 6). Der Eintrag in das Oberflächengewässer erfolgt über die Kläranlage.

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten Lamotrigin

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	0,488 mg/ml 170 mg/l	Drugbank 2017 Pubchem 2017
Dampfdruck	$9,4 \times 10^{-9}$ mm Hg	Pubchem 2017
Henry's Konstante	$2,2 \times 10^{-11}$ atm m <sup>3</sup> /mol	Pubchem 2017
pKa	14,98 (Säure) 5,87 (Base) pKa1 = 8,53; pKa2 = 9,21	Pubchem 2017 Toxnet 2017
Koc (geschätzt)	1900	Pubchem 2017
log Kow	2,57 1,87	Pubchem 2017 Drugbank 2017
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	23	Pubchem 2017

### 5.2 Abbau von Lamotrigin

Lamotrigin	Wert	Literatur
Biologischer Abbau	schlecht abbaubar kein Abbau innerhalb 14 d	Drugbank 2017 Bollmann et al. 2016
Hydrolyse	schlecht abbaubar in Kläranlagen OECD Biodegradation (modified Sturm Test): 0 % in 28 d $T_{1/2} : >1a$	Hartwig et al. 2013 GlaxoSmithKline 2015
<b>2-N-Gluconurid</b>	$T_{1/2} : 6,4$ h	Bollmann et al. 2016

## 6 Umweltkonzentrationen von Lamotrigin und 2-N-Gluconurid in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Kläranlagen [µg/l]		Oberflächen- gewässer [µg/l]	Grundwasser [µg/l]	Trinkwasser [µg/l]	Quelle
Zulauf	Ablauf				
Lamotrigin					
0,16-1,1	0,488	0,108 0,455	0,324	0,017	Ferrer & Thurman 2010 Ferrer & Thurman 2012 Writer et al. 2013 Schüssler et al. 2017 Baumann et al. 2014 Bollmann et al. 2016 Sachsen.de 2017 IKSR 2014
	0,093-1 0,033-2,2 0,23-1,65	0-1 (max) 0,028-0,73 <0,005-0,44 ≤0,14			
2-N-Gluconurid					
0,24-8,3	<NG-0,13	<NG-0,19	bis 0,07		Bollmann et al. 2016

NG: Nachweisgrenze

Obwohl Lamotrigin zu 76 % metabolisiert als 2-N-Gluconurid ausgeschieden wird, sind die im Monitoring gemessenen Konzentrationen des Metaboliten in den Kläranlagenabläufen geringer als jene von Lamotrigin. Gleichzeitig konnten Bollmann et al. (2016) nachweisen, dass der Metabolit leicht abbaubar ist, während Lamotrigin nicht abgebaut wurde. Nach Ansicht der Autoren findet ein Rückbau des Metaboliten zu seiner Muttersubstanz statt.

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards für Lamotrigin

In der Literatur sind nur wenige Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Lamotrigin veröffentlicht. Nur im Sicherheitsdatenblatt der Herstellerfirma GlaxoSmithKline (2015) für das Arzneimittel Lamictal sind einige Ergebnisse aufgelistet. Diese sind jedoch schlecht zu beurteilen, da die Originalarbeiten nicht einsehbar sind. U.a. kann nicht festgestellt werden, ob die Versuche zur Bestätigung der Wirkkonzentrationen analytisch begleitet wurden oder welcher Endpunkt im Grünalgen- oder Fischttest verwendet wurde.

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Lamotrigin, die am LfU erhoben wurden, sind in Kap. 7.1 gelistet. Diese und weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über ETOX abgerufen werden.

## 7.1 Ökotoxizität

### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Lamotrigin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield DIN EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 93*) E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 52*)	LfU unveröffentlicht
<i>Selenastrum capricornutum</i>	?		IC <sub>50</sub> : 40	GlaxoSmithKline 2015
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202  EN ISO 6341-L40	48 h	EC <sub>50</sub> : 66,6*)  EC <sub>50</sub> : 56	LfU unveröffentlicht  GlaxoSmithKline 2015
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >100	LfU unveröffentlicht
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 h	EC <sub>50</sub> : 85 NOEC: 60	GlaxoSmithKline 2015

\*)Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

### 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Lamotrigin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: <22,2*) E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 49,5*) E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 26,9*)	LfU unveröffentlicht
<i>Selenastrum capricornutum</i>			NOEC: 7,5	GlaxoSmithKline 2015
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 0,4*) EC <sub>10</sub> : 18*)	LfU unveröffentlicht
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7 d	LOEC: >10	GlaxoSmithKline 2015
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*)Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

## 7.2 Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Da die Biotestergebnisse der Fa. GlaxoSmithKline nicht beurteilt werden konnten, wird der QS aus den Ergebnissen vom LfU abgeleitet. Der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wurde vom EC<sub>50</sub>-Wert aus dem Daphnientest mit einem Sicherheitsfaktor von 100 abgeleitet. Der Endpunkt „Yield“ aus dem Algentest wurde bei der Ableitung nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS (2011) weniger relevant ist.

Zur Ableitung eines vorläufigen AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Lamotrigin für zwei Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Die empfindlichste Gruppe sind die Daphnien mit einem NOEC von 0,4 mg/l. Auf Grundlage dieser Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (2011) mit einem Sicherheitsfaktor von 50 abgeleitet.

Lamotrigin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia akut	EC <sub>50</sub> : 66600	100	666
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia chronisch	NOEC: 400	50	8

## 7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Bei einem geschätzten K<sub>oc</sub> von 1900 (Kap. 5.1) kann vermutet werden, dass Lamotrigin an Schwebstoffe und Sedimente adsorbiert.

## 7.4 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning)

Auf Basis des berechneten BCF für Lamotrigin von 23 (Kap. 5.1) ist nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

# 8 Gesamtbeurteilung

Aus dem chronischen Daphnientest wurde ein AA-QS von 8 µg/l abgeleitet. In Oberflächengewässern waren Konzentrationen bis 1,0 µg/l bestimmt worden. Die Gewässerbelastung bewegt sich im Konzentrationsbereich des abgeleiteten AA-QS<sub>freshwater,eco</sub>. Eine Beeinträchtigung der Gewässerbiozönose ist somit nicht auszuschließen.

Zum chronischen Fischttest liegen keine Daten vor. Besonders bei Stoffen wie Lamotrigin, die auf das Nervensystem wirken, ist nicht auszuschließen, dass Fische wesentlich sensitiver reagieren als die bislang untersuchten Organismen. Die vorliegende Ableitung mit einem Sicherheitsfaktor 50 ist somit eventuell nicht ausreichend. Zur endgültigen Bewertung von Lamotrigin sollten auch Daten aus einem chronischen Fischttest vorliegen.

Aufgrund der stark steigenden Verordnungsmengen von Lamotrigin in den letzten Jahren sollte die Belastung der Oberflächengewässer weiterhin im Monitoring überwacht werden.

## 9 Quellenangaben

Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., Maletzki, D., Schudoma, D. 2016. Zur Sonderstellung der Antibiotika bei der Gewässerbelastung durch Arzneimittel. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 22, 97-101

Baumann, M., Weiß, K., Kopf, W., Schüssler, W. 2014. Biologische Wirktests - polare Spurenstoffe. Bericht Bayerisches Landesamt für Umwelt  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00127.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00127.htm)

Bollmann, A.F., Seitz, W., Prasse, C., Lucke, T., Schulz, W., Ternes, T. 2016. Occurrence and fate of amisulpride, sulphiride, and lamotrigine in municipal wastewater treatment plants with biological treatment and ozonation. J. Haz. Mat. 320, 204-2150

Ferrer, I., Thurman, E.M. 2010. Identification of a new antidepressant and its glucuronide metabolite in water samples using liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Anal. Chem. 82, 8161-8168

Ferrer, I., Thurman, E.M. 2012. Analysis of 100 pharmaceuticals and their degradates in water samples by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1259, 148-157

GlaxoSmithKline 2015. Sicherheitsdatenblatt für Lamictal Tabletten  
<http://www.msds-gsk.com/SDSList.aspx>

Green, M.D., Bishop, W.P., Tephly, T.R. 1995. Expressed human UGT1.4 protein catalyzes the formation of quaternary ammonium-linked glucuronides. Drug Metabol. Disposit. 23, 299-302

Hartwig, C., Muth-Köhne, E., Düring, R.A. 2013. Screening for ecotoxicological effects of antiepileptic drugs in biologically treated waste water originating from an epilepsy ward by *Danio rerio* embryos. Environ. Sci. Europe 25, 1-12

IKSR 2014. Rheinmessprogramm Chemie HPLC/MS Sonderuntersuchung 2013. Internationale Kommission zum Schutz des Rheins, Koblenz

Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A. 2009. Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene (IUK). Projektbericht: Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten im Wasserkreislauf. FKZ 206 61 202

PharmaWiki 2017  
<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Lamotrigin>

Sachsen.de 2017. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft. Gewässergütedaten 2015  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>

Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018

Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)

TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

Toxnet 2017. HSDB-database  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>

Writer, J.H., Ferrer, I., Barber, L.B., Thurman, E.M. 2013. Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters. Sci. Total Environ. 461-462, 519- 527

Zonja, B., Perez, S., Barcelo, D. 2016. Human metabolite lamotrigine-*N*<sup>2</sup>-glucuronide is the principal source of lamotrigine-derived compounds in wastewater treatment plants and surface water. Environ. Sci. Technol. 50, 154-164

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

# Guanylurea und Metformin

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

April 2020

Datenblatt Guanylurea

## Inhalt

---

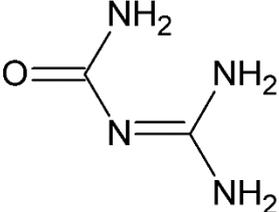
<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Guanylurea .....	3
1.3	Chemische Identität von Metformin .....	4
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Guanylurea .....	4
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Metformin .....	4
1.5.1	Akute aquatische Toxizität von Metformin .....	5
1.5.2	Chronische aquatische Toxizität von Metformin .....	5
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	6
2.1	Guanylurea .....	6
2.2	Metformin .....	6
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards .....	7
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) für Guanylurea und Metformin .....	7
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Guanylurea und Metformin .....	7
3.3	Qualitätsstandard (QS) für Süßwasser .....	8
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	8
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen von Metformin .....	8
4.2	Geschätzte Emissionen von Metformin und Guanylurea .....	8
<b>5</b>	Umweltverhalten .....	9
5.1	Verteilungsverhalten von Metformin und Guanylurea .....	9
5.2	Abbau von Guanylurea und Metformin .....	10
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen von Metformin und Guanylurea in Oberflächengewässern und Kläranlagen	11
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards .....	11
7.1	Ökotoxizität von Guanylurea und Metformin .....	12
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität von Guanylurea .....	12
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität von Guanylurea .....	12
7.1.3	Chronische aquatische Ökotoxizität von Metformin .....	12
7.1.4	Gentoxisches Potenzial von Guanylurea und Metformin .....	13
7.1.5	Endokrine Wirkung von Guanylurea und Metformin .....	13
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	13
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	13
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (secondary poisoning) .....	14
7.5	Menschliche Gesundheit .....	14
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung .....	14
<b>9</b>	Quellenangaben .....	14
	<u>Datenblatt Guanylurea</u>	

# 1 Stoffinformationen

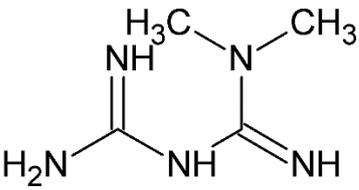
## 1.1 Einführung

Das Antidiabetikum Metformin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Biguanide, der in der Regel bei nicht insulinabhängiger Zuckerkrankheit und insbesondere bei Übergewicht eingesetzt wird. Es ist eines der am längsten und das am häufigsten verabreichte orale Antidiabetikum (Wikipedia). Guanylurea ist ein stabiles Transformationsprodukt von Metformin.

## 1.2 Chemische Identität von Guanylurea

Parameter	Wert	Literatur
Name	Guanylurea	EPA 2017
Chemischer Name	Amidinoharnstoff 1-(Diaminomethylen)harnstoff 1-Amidinourea	Chemspider 2016 EPA 2017
IUPAC-Name	N-Carbamimidoylurea	EPA 2017
CAS-Nummer	141-83-3 207300-86-5 (Guanylurea-Sulfat-Salz)	EPA 2017 Sigma Aldrich 2016
EINECS-Nummer	205-504-6	EPA 2017
Wirkstoffklasse	Transformationsprodukt des Antidiabetikums Metformin	
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O	EPA 2017 Scheurer et al. 2012
Molekulargewicht	102,1 g/mol 151,23 g/mol (als Sulfatsalz)	Scheurer et al. 2012 Sigma Aldrich 2016

### 1.3 Chemische Identität von Metformin

Parameter	Wert	Literatur
Name	Metformin wird hauptsächlich als Metforminhydrochlorid verwendet	
Chemischer Name	1,1-Dimethylbiguanid	PharmaWiki 2017
IUPAC-Name	1-Carbamimidamido-N,N-dimethylmethanimidamide	
CAS-Nummer	657-24-9	
Wirkstoffklasse	Metformin hat antidiabetische und antihyperglykämische Eigenschaften. Es hemmt die Gluconeogenese in der Leber, verringert die Insulinresistenz und erhöht die Glucoseaufnahme in den Muskel. Ferner hat es zahlreiche weitere pleiotrope Effekte, ist kardioprotektiv, appetithemmend, lipidsenkend und vasoprotektiv.	PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	
Molekulargewicht	129,16 g/mol	PharmaWiki 2017

### 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Guanylurea

Für Guanylurea sind keine Daten zur ökotoxikologischen Wirkung im Gewässer bekannt.

### 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Metformin

Für Metformin-HCl liegen zahlreiche Daten zur ökotoxikologischen Wirkung auf Süßwasserorganismen vor. Die für eine Ableitung relevanten Daten sind in den Kapiteln 1.5.1 und 1.5.2 zusammengestellt.

## 1.5.1 Akute aquatische Toxizität von Metformin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Metformin [mg/l]	Quelle
<b>Algen und höhere Wasser- pflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate EU-Guideline 1992 An- nex V C3	72 h	ErC <sub>50</sub> : >320	Cleuvers 2003
<i>Lemna minor</i>	ISO/WD 20079 2001	7 d	EC <sub>50</sub> : 110	Cleuvers 2003
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation EU-Guideline 1992 An- nex V C2	48 h	EC <sub>50</sub> : 64	Cleuvers 2003
	FDA TAD 4.08 nicht angegeben		EC <sub>50</sub> : 130 EC <sub>50</sub> : 52	ECHA 2017 Merck 2018
<b>Fische</b>				
<i>Lepomis macrochirus</i>	FDA TAD 4.11	96 h	NOEC: 932	ECHA 2017

## 1.5.2 Chronische aquatische Toxizität von Metformin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Metformin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
green algae	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: 100	EMEA 2013
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 67	EMEA 2013
	Reproduktion OECD 211		NOEC: ≥32	LANUV 2015 ECHA 2017
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ISO 20665	7 d	NOEC: 1	Astra Zeneca 2017
<b>Fische</b>				
<i>Fathead minnow</i>	OECD 210	34 d	NOEC: 10	EMEA 2013
<i>Danio rerio</i>	OECD 210	34 d	NOEC: ≥12	ECHA 2017
<i>Pimephales promelas</i>		32 d	NOEC: >7,8	Moermond & Smit 2016

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

### 2.1 Guanylurea

Für Guanylurea wurde entsprechend der Muttersubstanz Metformin vom Umweltbundesamt ein GOW von 1 µg/l festgelegt (UBA 2017). Bei der ECHA liegen keine regulatorischen Informationen zu Guanylurea vor. Hinsichtlich weiterer Informationen zu Guanylurea wird auf die Seite der EPA verwiesen.

### 2.2 Metformin

Das Umweltbundesamt hat für Metformin einen GOW von 1 µg/l festgelegt (UBA 2017). Im „assessment report Xigduo“ der EMEA (2013) wurde ein Jahresdurchschnitts-Qualitätsstandard (AA-QS) von 1000 µg/l abgeleitet und ein PEC/PNEC-Verhältnis für Oberflächengewässer von  $2,8 \cdot 10^{-2}$  angegeben. Das ökotoxikologische Gefährdungspotenzial wurde deshalb als gering eingestuft.

Das Ökotoxzentrum der EAWAG leitet einen MAC-QS von 640 µg/l ab. Da endokrine bzw. reproduktionstoxische Wirkungen des Stoffes in Fischen nachgewiesen wurden (Niemuth et al. 2015, Niemuth & Klaper 2015, Crago et al. 2016), sollte nach Vorschlag der EAWAG der Sicherheitsfaktor aus Vorsorgegründen von 10 auf 50 erhöht werden. Unter dieser Annahme wurde von der EAWAG ein AA-QS von 156 µg/l abgeleitet.

Moermund & Smit (2016) leiten einen AA-QS von 780 µg/l aus noch nicht veröffentlichten Ergebnissen einer Untersuchung von Janssen ab, deren Validität von der RIVM bestätigt wurde. Sie setzen den MAC-QS mit dem AA-QS gleich, weil der abgeleitete MAC-QS bei einem Sicherheitsfaktor von 100 niedriger läge als der AA-QS.

Die Firma Astra Zeneca (2016) hat ein Schriftstück „Environmental risk assessment data metformin hydrochloride“ veröffentlicht, in welchem ein chronischer Test mit *Ceriodaphnia dubia* aufgeführt ist. Aus dem Ergebnis dieses Tests mit einem NOEC von 1 mg/l wurde mit einem Sicherheitsfaktor 10 eine PNEC von 100 µg/l abgeleitet. Über die Validität dieses Tests kann keine Aussage gemacht werden, da keine weiteren Daten zum Test bekannt sind.

Metformin	relevante Studie [mg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]	Quelle
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia akut EC <sub>50</sub> : 64	100	640	EAWAG 2018
			780	Moermund & Smit 2016 (AA-QS-Wert übernommen)
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Fish early life stage NOEC: 10	10	1000	EMEA 2013
	Fisch 32d NOEC: >7,8	50	156	EAWAG 2018
	Fisch 32d NOEC: >7,8	10	780	Moermund & Smit 2016
	Ceriodaphnia 7 d NOEC: 1	10	100	Astra Zeneca 2017

### 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards

#### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS) für Guanylurea und Metformin

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxikologischen Tests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

<b>Guanylurea</b>	<b>Wert</b>	<b>Bemerkungen</b>
Vorgeschlagener AA-EQS	100 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	970 µg/l	
<b>Metformin</b>	<b>Wert</b>	<b>Bemerkungen</b>
Vorgeschlagener AA-EQS	5 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	640 µg/l	

#### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Guanylurea und Metformin

Ergebnisse zu ökotoxikologischen Tests in Salzwasser liegen nicht vor. Bei Anwendung eines höheren Sicherheitsfaktors ist es vertretbar, einen AA-QS<sub>saltwater,eco</sub> aus den ökotoxikologischen Ergebnissen für Süßwasser abzuleiten.

<b>Untersuchte Gruppe</b>	<b>Einheit</b>	<b>Wert</b>	<b>Bemerkungen</b>
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	<b>Guanylurea:</b> MAC-QS: 970 AA-QS: 100 <b>Metformin:</b> MAC-QS: 640 AA-QS: 5	Berechnung siehe Kap. 7
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	<b>Guanylurea:</b> MAC-QS: 97 AA-QS: 20 <b>Metformin:</b> MAC-QS: 64 AA-QS: 1	MAC: Sicherheitsfaktor 1000 statt 100 AA-QS: Sicherheitsfaktor 50 statt 10
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard (QS) für Süßwasser

<b>Guanylurea</b>	<b>Relevante Studie</b>	<b>Bewertungs- faktor</b>	<b>vorläufiger QS</b>
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Daphnia EC <sub>50</sub> : 97 mg/l	100	0,97 mg/l
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fisch NOEC: ≥1 mg/l	10	0,1 mg/l
<b>Metformin</b>	<b>Relevante Studie</b>	<b>Bewertungs- faktor</b>	<b>vorläufiger QS</b>
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Daphnia EC <sub>50</sub> : 64 mg/l	100	0,64 mg/l
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fisch NOEC: 0,05 mg/l	10	0,005 mg/l

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen von Metformin

Das Antidiabetikum Metformin ist eines der am häufigsten verordneten Medikamente. Nach dem Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath 2016) steht es an erster Stelle der Arzneimittel-liste in Deutschland (Schimmelpfennig 2019).

<b>Land und Verbrauchsmenge</b>	<b>Quelle</b>
EU: 5,9-12,1 g/Person/Jahr Deutschland: 1659 t/a (2018) Tendenz leicht steigend Niederlande: 300 t/a (2012)	Oosterhuis et al. 2013 Schimmelpfennig 2019 Ter Laak & Baken 2014

### 4.2 Geschätzte Emissionen von Metformin und Guanylurea

Der Eintrag von Metformin in die Umwelt erfolgt über häusliche Abwässer und Krankenhausabwässer. Metformin wird unmetabolisiert ausgeschieden, dann aber im biologischen Klärprozess zu Guanylurea transformiert (Oosterhuis et al. 2013, LfU Brandenburg 2002, Blair et al. 2013). Die Transformation kann bis zu 90 % betragen (Scheurer et al. 2012, LUBW 2014). Somit ist vorwiegend Guanylurea im Ablauf der Kläranlagen zu finden.

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten von Metformin und Guanylurea

Parameter	Wert a) Metformin b) Guanylurea	Literatur
Wasserlöslichkeit	a) 350 g/l a) 300 g/l a) 1000 g/l, 25 °C b) 1000 g/l, 25 °C	Merck 2018 ECHA 2017 Ter Laak & Baken 2014
Dampfdruck	a) $7,6 \times 10^{-5}$ mm Hg (berechnet) a) $< 0,00001$ hPa	Toxnet 2016 Merck SDB 2014
Henry's Konstante	a) $7,6 \times 10^{-16}$ atm m <sup>3</sup> /mol (berechnet) b) $2,5 \times 10^{-16}$ atm m <sup>3</sup> /mol	Toxnet 2016 Ter Laak & Baken 2014
Organic carbon-water partition coefficient (K <sub>oc</sub> )	a) 100 (berechnet) a) 270 (berechnet) b) 680 (berechnet)	PubChem 2015 Scheurer et al. 2012
Dissoziationskonstante K <sub>d</sub>	a) 8 (berechnet) b) 20 (berechnet)	Scheurer et al 2012
log K <sub>oc</sub>	a) -0,66	ECHA 2017
pKa	a) 10,3 und 12,4  b) 8,0 und 13,5	Drugbank 2016 Ter Laak & Baken 2014 ECHA 2017  Scheurer et al. 2012
log K <sub>ow</sub>	a) -1,43  a) - 4,3  a) - 3,5 "keine Bioakkumulation zu erwarten"  b) -2,51	PubChem 2016  LfU Brandenburg 2002  Merck 2018 ECHA 2017  Ter Laak & Baken 2014
Biokonzentrationsfaktor BCF	a) 3,2 "geringe Biokonzentration" (berechnet)	PubChem 2015 Toxnet 2016

## 5.2 Abbau von Guanylurea und Metformin

Durch Konzentrationsuntersuchungen in Zu- und Abläufen von Kläranlagen konnten Kläranlagen als die Hauptquelle bei der Entstehung des Transformationsproduktes Guanylurea identifiziert werden (siehe Kap. 6). Da Metformin im Klärprozess zum größten Teil zu Guanylurea transformiert wird, liegen hohe Eliminationsraten für Metformin vor.

Stoff	Parameter	Wert	Literatur
Metformin	Hydrolysestabilität (DT <sub>50</sub> )	6,59	EMEA 2013
	Biologischer Abbau (ready biodegradability test FDA 3.11)	nicht vollständig abbaubar	EMEA 2013
	Elimination in Kläranlagen OECD 308	>90 % biodegradable	Scheurer et al. 2012 LUBW 2014 Trautwein et al. 2014
Guanylurea	manometric respiratory test	kein Abbau	Trautwein & Kümmerer 2011

## 6 Umweltkonzentrationen von Metformin und Guanylurea in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Metformin [µg/l]			Guanylurea [µg/l]			Quellen
KA Zulauf	KA Ablauf	Oberflächen-ge- wässer	KA Zulauf	KA Ablauf	Oberflächen- gewässer	
8,3-720 (n=6)	0,29-39 (n=6)	0,34 (Rhein)	<NG - 44 (n=6)	1,8-160 (n=6)	0,57 (Rhein)	LUBW 2014
18-105 (n=3)	1,3-2,7 (n=3)	0,06-3,1 (n=8)	<0,25-3 (n=3)	18-99 (n=3)	0,7-28 (n=8)	Scheurer et al 2012
74-84	0,09-1,8	mehrere 100 ng/l				Oosterhuis et al. 2013
3,2-100 (USA)	0,6-47 (USA)					Scheurer et al 2009
56,8	0,56	<NG-0,033 (Nordsee)	0,4	1,86	<NG-0,032 (Nordsee)	Blair et al. 2013
						Kolpin et al. 2002
		0,035-0,216			<NG-0,093	Trautwein & Kümme- rer 2011
						Trautwein et al. 2014
15,2-129 (NL)	0,71-26 (NL)	0,1-5,9 (NL)	<0,25-3 (NL)	1,86-99 (NL)	0,1-29 (NL)	Ter Laak & Baken 2014
		0,012-1,4 (n=8; Bayern)				Schüssler et al. 2017
		0,02-3,4 (Sachsen 2016)				Sachsen.de 2017

KA: Kläranlage; n: Anzahl der untersuchten Gewässer oder Kläranlagen; <NG: unter Nachweisgrenze

In den Zuläufen von Kläranlagen werden hohe Konzentrationen an Metformin gefunden, die Konzentrationen von Guanylurea sind hier niedrig. Da Metformin im biologischen Prozess der Kläranlage zu Guanylurea transformiert wird, ist die Situation in den Abläufen der Kläranlagen umgekehrt, d. h. es werden hohe Konzentrationen an Guanylurea gefunden. Entsprechend liegen in Oberflächengewässern die Konzentrationen von Guanylurea häufig über den Werten von Metformin. Der von den europäischen Wasserversorgern angestrebte Zielwert von 0,1 µg/l wird für beide Stoffe oftmals überschritten.

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards

Für Metformin sind bereits zahlreiche Daten zu akuten und chronischen Wirkungen veröffentlicht (Kap. 1.5). Diese wurden durch Testergebnisse des Bayerischen Landesamtes für Umwelt zur chronischen, subletalen Wirkung auf Fische, zu endokrinen Wirkung und zum gentoxischen Potenzial ergänzt. Alle Daten zur ökotoxikologischen Wirkung, zur endokrinen Wirkung sowie zum gentoxischen Potenzial von Guanylurea wurden ebenfalls am Bayerischen Landesamt für Umwelt erhoben.

Weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über ETOX (<https://webetox.uba.de/webETOX>) abgerufen werden.

## 7.1 Ökotoxizität von Guanylurea und Metformin

### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Guanylurea

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Guanylurea [mg/l] <sup>*)</sup>	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 140 E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 101	LfU unveröffent- licht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 97	LfU unveröffent- licht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	NOEC: ≥85	LfU unveröffent- licht

\*) Die analytisch ermittelten Konzentrationen ergaben eine Wiederfindung von über 80 %, deshalb wurden zur Ableitung des QS die Nominalkonzentrationen von Guanylurea verwendet.

### 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Guanylurea

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Guanylurea [mg/l] <sup>*)</sup>	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield OECD 201	72 h	NOEC <sub>r</sub> : 75 E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 95 NOEC <sub>y</sub> : 75 E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 76	LfU unveröffent- licht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: ≥50	LfU unveröffent- licht
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Vitellogeninkonzentration im Blut OECD 2014	28 d	NOEC: ≥1	LfU UBA-Texte

\*) Die analytisch ermittelten Konzentrationen ergaben eine Wiederfindung von über 80 %, deshalb wurden zur Ableitung des QS die Nominalkonzentrationen von Guanylurea verwendet.

### 7.1.3 Chronische aquatische Ökotoxizität von Metformin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Metformin [mg/l] <sup>*)s.o.</sup>	Quelle
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Vitellogeninkonzentration im Blut OECD 2014	28 d	LOEC: 0,1 NOEC: 0,05	LfU UBA-Texte

## 7.1.4 Gentoxisches Potenzial von Guanylurea und Metformin

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Guanylurea [mg/l]	Metformin [mg/l]	Quelle
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	Umu Induktion Reportergeren DIN 38415-3	4,5 h	bis 100 mg/l nicht gentoxisch	bis 100 mg/l nicht gentoxisch	LfU unveröffentlicht

## 7.1.5 Endokrine Wirkung von Guanylurea und Metformin

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Guanylurea [mg/l]	Metformin [mg/l]	Quelle
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	YES Induktion Reportergeren ISO/CD 19040-1	18 h	66,7 mg/l $\pm$ 44,2 ng/l EEQ	66,7 mg/l $\pm$ 6,9 ng/l EEQ	LfU unveröffentlicht

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Der MAC-QS für Guanylurea wurde aus dem akuten Daphnientest abgeleitet. Der abgeleitete Wert für Metformin basiert auf den Daten von Cleuvers (2003).

Zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> für Metformin und Guanylurea wurden Veränderungen in der Vitellogenin-Konzentration im Blut subadulter Regenbogenforellen nach einer 28 Tage dauernden Exposition herangezogen. Bei Guanylurea lag die NOEC über der höchsten eingesetzten Testkonzentration von 1 mg/l, aus Vorsorgegründen wurde dieser Wert jedoch zur Ableitung des QS herangezogen.

Guanylurea	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia EC <sub>50</sub>	97000	100	970
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Fisch NOEC	≥1000	10	100
Metformin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia EC <sub>50</sub>	64000	100	640
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Fisch NOEC	50	10	5

7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Weiterhin liegen keine verlässlichen Daten zum K<sub>sed-water</sub> vor. Wegen des niedrigen K<sub>ow</sub>-Wertes ist eine ökotoxikologisch relevante Anreicherung von Guanylurea in Sedimenten nicht wahrscheinlich.

## 7.4 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Guanylurea vor. Auf Basis des berechneten BCF von 3,2 für Metformin ist nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Die Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Die höchsten gemessenen Konzentrationen an Metformin und Guanylurea in deutschen Fließgewässern liegen im Bereich der aus den chronischen Fischtests abgeleiteten AA-QS<sub>freshwater,eco</sub>. Eine potenzielle Gefährdung der aquatischen Biozönose ist somit insbesondere durch Metformin nicht auszuschließen.

Sowohl Metformin als auch Guanylurea zeigen eine endokrine Wirkung.

Untersuchungen an Gemüsepflanzen haben gezeigt, dass diese in der Lage sind, Metformin aufzunehmen und zu speichern (Eggen et al. 2011, 2012). Zu Guanylurea gibt es hierzu keine Untersuchungen. Inwieweit eine solche Aufnahme von Pflanzen in Gewässern erfolgt ist nicht bekannt.

## 9 Quellenangaben

Astra Zeneca 2017. Environmental risk assessment data Metformin hydrochlorid  
<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/Metformin.pdf>

Blair, B.D., Crago, J.P., Hedman, C.J., Klaper, R.D. 2013. Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere* 93, 2116-2123

Cleuvers, M. 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142, 185-194

Crago, J., Bui, C., Grewal, S., Schlenk, D. 2016. Age-dependent effects in fathead minnows from the anti-diabetic drug metformin. *Gen. Comp. Endocrinol.* 232, 185-190

EAWAG 2018. Qualitätskriterienvorschläge  
<http://www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/qualitaetskriterienvorschlaege-oekotoxzentrum/>

ECHA 2017 Metformin hydrochloride. Registration-Dossier/12522/6/2/3  
<https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/18705>

Eggen, T., Asp, T.N., Grave, K., Hormazabal, V. 2011. Uptake and translocation of metformin, ciprofloxacin and narasin in forage- and crop plants. *Chemosphere* 85, 26-33

Eggen, T., Lillo, C. 2012. Antidiabetic II drug Metformin in plants: Uptake and translocation to edible parts of cereals, oily seeds, beans, tomato, squash, carrots, and potatoes. *J. Agric. Food Chem.* 60, 6929-6935

EPA 2017. Guanylurea  
<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID3043811>

EMA 2013. Dapagliflozin/Metformin assessment report. Procedure No. EMA/H/C/002672/0000  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002672/WC500161035.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf)

- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202-1211
- LfU Brandenburg 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte Bd. 39  
[http://www.mlul.brandenburg.de/media\\_fast/4055/luabd39.pdf](http://www.mlul.brandenburg.de/media_fast/4055/luabd39.pdf)
- LANUV 2015. Echo-Stoffbericht Metformin (Antidiabetikum)
- LUBW 2014. Spurenstoffinventar der Fließgewässer in Baden-Württemberg  
[https://www.lauffen.de/resources/ecics\\_1298.pdf](https://www.lauffen.de/resources/ecics_1298.pdf)
- Merck 2018. Sicherheitsdatenblatt Metformin  
[http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-DE-Site/de\\_DE/-/EUR/Process-MSDS-Start?PlainSKU=EMD\\_BIO-317240&Referrer-URL=http%3A%2F%2Fwww.google.de%2Furl%3Fsa%3Dt%26rct%3Dj%26q%3D%26esrc%3D%26source%3Dweb%26cd%3D1%26ved%3D0ahUKEwiMv5PN6fTUAh-VLPRQKHUvvAE4QFggI%26url%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.merckmillipore.com%252FINTERSHOP%252Fweb%252FWFS%252FMerck-TR-Site%252Ftr\\_TR%252F%252FUUSD%252FProcessMSDS-Start%253FPlainSKU%253DEMD\\_BIO317240%2526Origin%253DPDP%26usg%3DAFQjCNG3NIWZd7ciOJuilKwkvLrl9ZdH2g&Origin=PDP](http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-DE-Site/de_DE/-/EUR/Process-MSDS-Start?PlainSKU=EMD_BIO-317240&Referrer-URL=http%3A%2F%2Fwww.google.de%2Furl%3Fsa%3Dt%26rct%3Dj%26q%3D%26esrc%3D%26source%3Dweb%26cd%3D1%26ved%3D0ahUKEwiMv5PN6fTUAh-VLPRQKHUvvAE4QFggI%26url%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.merckmillipore.com%252FINTERSHOP%252Fweb%252FWFS%252FMerck-TR-Site%252Ftr_TR%252F%252FUUSD%252FProcessMSDS-Start%253FPlainSKU%253DEMD_BIO317240%2526Origin%253DPDP%26usg%3DAFQjCNG3NIWZd7ciOJuilKwkvLrl9ZdH2g&Origin=PDP)
- Moermond, C.T.A., Smit, C.E. 2016. Derivation of water quality standards for carbamazepine, metoprolol, and metformin and comparison with monitoring data. *Environ. Toxicol. Chem.* 35, 882-888
- Niemuth, N.J., Jordan, R., Crago, J., Blanksma, C., Johnson, R., Klaper, R.D. 2015. Metformin exposure at environmentally relevant concentrations causes potential endocrine disruption in adult male fish. *Environ. Toxicol. Chem.* 34, 291-296
- Niemuth, N.J., Klaper, R.D. 2015. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere* 135, 38-45
- Oosterhuis, M., Sacher, F., ter Laak, T.L. 2013. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. *Sci. Total Environ.* 442, 380-388
- PharmaWiki 2017. Metformin  
<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Metformin>
- Sachsen.de 2017. Monitoringdaten  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>
- Scheurer, M., Michel, A., Brauch, H.-J., Ruck, W., Sacher, F. 2012. Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanlylurea in the environment and during drinking water treatment. *Water Res.* 46, 4790-4802
- Scheurer, M., Sacher, F., Brauch, H.-J. 2009. Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. *J. Environ. Monit.* 11, 1608-1613
- Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)
- Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten
- Schwabe, U., Paffrath, U. 2016. Arzneiverordnungs-Report
- Ter Laak, T. & Baken, K. 2014. The occurrence, fate and ecological and human health risks of metformin and guanlylurea in the water cycle - A literature review. Report Nr. KWR 2014.001
- TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

Trautwein, C., Kümmer, K. 2011. Incomplete aerobic degradation of the antidiabetic drug Metformin and identification of the bacterial dead-end transformation product Guanylurea. Chemosphere 85, 765

Trautwein, C., Berset, J.-D., Wolschke, H., Kümmerer, K. 2014. Occurrence of the antidiabetic drug Metformin and its ultimate transformation product Guanylurea in several compartments of the aquatic cycle. Environ. Int. 70, 203-212

UBA 2017. Toxikologie des Trinkwassers. Liste der nach GOW bewerteten Stoffe  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste\\_der\\_nach\\_gow\\_bewerteten\\_stoffe\\_201903-1.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste_der_nach_gow_bewerteten_stoffe_201903-1.pdf)

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

**Methoximethyltriphenylphosphonium**  
auf der Grundlage von  
**Methoximethyltriphenylphosphoniumchlorid**  
und unter Berücksichtigung von  
**Triphenylphosphinoxid**

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Dieter Schudoma<sup>2)</sup>

Ingo Kirst<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup> Umweltbundesamt (UBA)

FG IV 2.4 Wassergefährdende Stoffe - Ökotoxikologielabor

Schichauweg 58

12307 Berlin

<sup>3)</sup> Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

## Inhalt

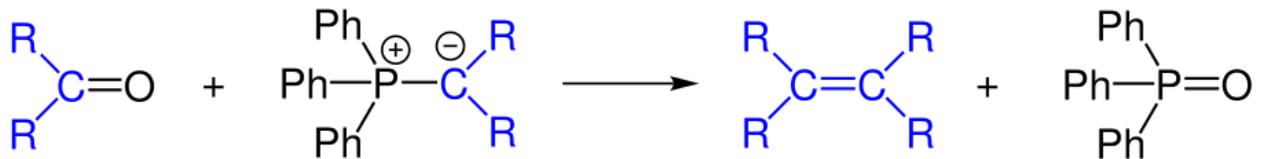
---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid .....	3
1.3	Chemische Identität von Triphenylphosphinoxid .....	4
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid ..	4
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	4
1.5.1	Akute aquatische Ökotoxizität von Triphenylphosphinoxid .....	5
1.5.2	Chronische aquatische Ökotoxizität von Triphenylphosphinoxid .....	5
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	6
2.1	Registrierung .....	6
2.2	Gefahrenklassifikation und Kennzeichnung der ECHA .....	6
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards (QS) .....	6
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid .....	6
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid .....	7
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und Triphenylphosphinoxid .....	7
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	8
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	8
4.2	Geschätzte Emissionen .....	8
<b>5</b>	Umweltverhalten .....	8
5.1	Verteilungsverhalten von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid .....	8
5.2	Abbau .....	8
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	9
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandard für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid .....	9
7.1	Ökotoxizität, gentoxisches Potenzial und endokrine Wirkung .....	10
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	10
7.1.2	Chronische aquatische Toxizität .....	11
7.1.3	Gentoxisches Potenzial .....	11
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	11
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	11
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	12
7.5	Menschliche Gesundheit .....	12
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung .....	12
<b>9</b>	Quellenangaben .....	12

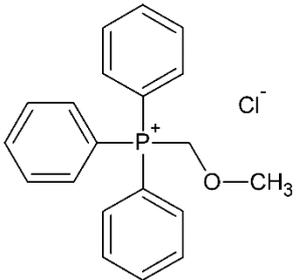
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

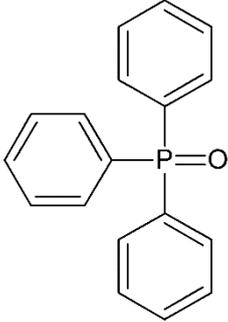
Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid ist ein Reaktionspartner, welcher bei der Wittig-Reaktion umgesetzt wird. Dabei handelt es sich um eine organisch-chemische Reaktion, die der Knüpfung von C=C-Bindungen dient und nach ihrem Entdecker Georg Wittig benannt ist. Mit ihr lassen sich Carbonylverbindungen (Aldehyde oder Ketone) mit Phosphoryliden unter Substitution des Carbonylsauerstoffs zu Alkenen olefinieren. Als Nebenprodukt der Reaktion entsteht Triphenylphosphinoxid.



## 1.2 Chemische Identität von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Parameter	Wert	Literatur
Name	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid	
IUPAC Name	(methoxymethyl)(triphenyl)phosphonium chloride	
EC-Nummer	223-664-5	PubChem 2016
CAS-Nummer	4009-98-7	Sigma Aldrich SDB 2016
Wirkstoffklasse	Industriechemikalie	
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClOP	SDB Sigma-Aldrich 2016
Molekulargewicht	342,8 g/mol	SDB Sigma-Aldrich 2016

### 1.3 Chemische Identität von Triphenylphosphinoxid

Parameter	Wert	Literatur
Name	Triphenylphosphinoxid	
CAS-Nummer	791-28-6	
Wirkstoffklasse	Folgeprodukt der Industriechemikalie Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid	
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> OP	ECHA 2016
Molekulargewicht		ECHA 2016
Wasserlöslichkeit	369 mg/l	ECHA 2016
log K <sub>ow</sub>	2,8	ECHA 2016
Biologische Abbaubarkeit	nicht abbaubar	ECHA 2016

### 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Während Brand et al. (2018) für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid eine im Vergleich zu anderen quartären Phosphoniumverbindungen geringe Zytotoxizität (LOEC 38 mg/l) ermittelten, stuften sie die Substanz als potenziell gentoxisch ein (LOEC 9,4 mg/l; Micronucleus Test).

### 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Unter REACH sind ca. 230 verschiedene Triphenylphosphonium-Verbindungen registriert. Etwa 150 davon fallen unter die CLP-Verordnung. Alle Verbindungen dienen als Reaktionspartner zur Knüpfung von C=C-Verbindungen (Wittig-Reaktion), z. B. bei der Synthese von Vitamin A und D, Carotinoiden, Squalen, ungesättigten Pheromonen, Insektenhormonen, Riechstoffen und Prostaglandinen. Im Gewässer werden Folge- bzw. Transformationsprodukte aus den o. g. chemischen Reaktionen nachgewiesen (Schlüsener et al. 2015).

Für das Folgeprodukt Triphenylphosphinoxid liegen zusammenfassend folgende Daten zur Wirkung auf Wasserorganismen vor:

## 1.5.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Triphenylphosphinoxid

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Triphenyl- phosphin- oxid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate Yield		E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 29,6 E <sub>v</sub> C <sub>50</sub> : 20,4	ECHA 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48 h	EC <sub>50</sub> : 42,7	ETOX 2016 (BASF 1987)
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation EU Directive 79/831/EEC, Annex V, part C, Vergleichbar: OECD Guideline 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 42,7	ECHA 2016
<b>Fische</b>				
<i>Pimephales promelas</i>		96 h	EC <sub>50</sub> : >54,3	ETOX 2016 (Sinks & Schultz 2001)
<i>Pimephales promelas</i>			EC <sub>50</sub> : 57,3 NOEC: 31,2	ECHA 2016 (Test von 1986)

## 1.5.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Triphenylphosphinoxid

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Triphenyl- phosphin- oxid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate  Yield	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 9,8 NOEC: 3,9 LOEC: 7,8 E <sub>v</sub> C <sub>10</sub> : 6,4 NOEC: 3,9	ECHA 2016
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
	----		----	

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

### 2.1 Registrierung

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid wurde unter REACH im Jahr 2010 bei der ECHA vorregistriert. Für den Stoff gibt es drei aktive Registrierungen unter REACH.

### 2.2 Gefahrenklassifikation und Kennzeichnung der ECHA



GHS07: Gesundheitsschädlich

Signalwort: Achtung



GHS09: Umweltschädlich

H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken

H315: Verursacht Hautreizungen

H319: Verursacht schwere Augenreizung

H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards (QS)

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS) für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxizitätstests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	2 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	10,6 µg/l	

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: 10,6 AA-QS: 2	Berechnung Kap. 7.2
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: 1 AA-QS: 1	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem Sicherheitsfaktor 1000 für den MAC-QS und einem SF von 100 für den AA-QS
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und Triphenylphosphinoxid

Gemäß den Vorgaben der TGD-EQS (2011) wurden für Triphenylphosphinoxid und Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid Qualitätsstandards (Kap. 1.5 und 7) abgeleitet.

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, EC <sub>50</sub>	100	10,6
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Lemna, NOEC	50	2

Triphenylphosphinoxid	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, EC <sub>50</sub>	100	296
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, NOEC	100	39

Triphenylphosphinoxid weist nach den veröffentlichten Wirkdaten kein sehr hohes ökotoxikologisches Potenzial auf. Der empfindlichste Organismus war die Alge mit den Wirkdaten E<sub>r</sub>C<sub>50</sub>=29,6 mg/l und NOEC=3,9 mg/l.

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

Die Freisetzung in die Umwelt erfolgt als Abwasserinhaltsstoff der chemischen Industrie.

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

Die Produktionsmenge liegt in Deutschland deutlich über 100000 t/a

### 4.2 Geschätzte Emissionen

Die Fracht im Rhein bei Koblenz wird mit 5400 kg/a angegeben (Schlüsener et al. 2015).

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Parameter	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	1100 g/l (bei pH 2,2 und 20,3 °C)	ECHA 2015
pK <sub>a</sub>	---	
Verflüchtigung	---	
Dampfdruck	---	
Henry's Konstante	---	
K <sub>d</sub>	4300 l/kg	Schlüsener et al. 2015
log K <sub>ow</sub>	-1,44 (KOWWIN vers. 1,66) 3,3 als Kation (KOWWIN vers. 1,68)	ECHA 2015 Schlüsener et al. 2015
Biokonzentrationsfaktor BCF	---	

### 5.2 Abbau

Parameter	Wert	Literatur
Biologischer Abbau (OECD 301 B)	kein Abbau	ECHA 2015

Der berechnete log K<sub>ow</sub> von 3,3 deutet auf eine ausgeprägte Neigung zur Sorption an Sediment und Schwebstoffe hin. Dies wird durch die von Schlüsener et al. (2015) gemessenen Konzentrationen in Schwebstoffen und Sedimenten bestätigt (Kap. 6).

Nach den veröffentlichten Daten im ECHA-Stoffdossier ist Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid nicht biologisch abbaubar. Ob der Stoff als persistent und/oder bioakkumulierbar eingestuft werden muss, lässt sich nicht abschließend klären.

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern

Gewässer	Konzentration (Kation)	Literatur
Rhein bei Koblenz (gelöst) Landgraben (gelöst)	0,02-0,6 µg/l 0,05-0,6 µg/l	Schlüsener et al. 2015
Rhein bei Koblenz (Schwebstoffe)	260 µg/kg	Brand et al. 2018

## 7 Wirkung und Qualitätsstandard für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

Für die Bewertung von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid lagen bisher nur Daten zur akuten Wirkung bei Kleinkrebsen (*Daphnia magna*) vor. Im Rahmen von Untersuchungen des UBA und des LfU wurden Daten zur akuten und chronischen Wirkung auf Algen, Cyanobakterien, Wasserpflanzen und Kleinkrebsen sowie zur akuten Wirkung auf Fische erhoben.

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung sowie zum gentoxischen Potenzial von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid sind in Kap. 7.1 gelistet. Weitere Informationen zu den aquatischen Ökotoxizitätstests können über ETOX abgerufen werden.

## 7.1 Ökotoxizität, gentoxisches Potenzial und endokrine Wirkung

### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Methoxymethyl- triphenylphos- phoniumchlorid [mg/l]	Quelle
Grünalgen, Cyanobakterien und Wasserpflanzen				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 2,5* <sup>)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 0,5* <sup>)</sup>	Polleichtner 2015
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 25,8* <sup>)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 9,8* <sup>)</sup>	Polleichtner 2016
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate, Fronds OECD 221	7 d	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 5,97* <sup>)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 1,9* <sup>)</sup>	Polleichtner 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 1,5 EC <sub>50</sub> : 0,32 EC <sub>50</sub> : 2,0* <sup>)</sup> EC <sub>50</sub> : 1,06* <sup>)</sup>	ECHA 2015 Schwarz 2015 Polleichtner 2016 LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	NOEC: ≥200* <sup>)</sup>	Polleichtner 2016

\*<sup>)</sup> Analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

## 7.1.2 Chronische aquatische Toxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Testdauer	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid [mg/l]	Quelle
<b>Algen und Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 0,4 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 0,1 <sup>*)</sup>	Polleichtner 2015
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 12,5 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 2,7 <sup>*)</sup>	Polleichtner 2016
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate, Fronds OECD 221	7 d	NOEC: 0,1 <sup>*)</sup> E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 0,4 <sup>*)</sup>	Polleichtner 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: >0,63 <sup>*)</sup>	LfU unveröffent- licht
<b>Fische</b>				
	----		----	

\*) Analytisch ermittelte effektive Testkonzentrationen

## 7.1.3 Gentoxisches Potenzial

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid wird von Brand et al. (2018) als potenziell gentoxisch eingestuft (LOEC 9,4 mg/l; Micronucleus Test).

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (EC 2011) abgeleitet.

Die MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wird aus den Ergebnissen der Akuttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die Daphnien waren mit einem EC<sub>50</sub>-Wert von 1,06 mg/l (LfU, Testkonzentrationen analytisch überwacht) die empfindlichsten Organismen.

Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid für drei Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Die Empfindlichkeit von Grünalgen und Lemna war mit einem NOEC von 0,1 mg/l gleich groß.

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia EC <sub>50</sub>	1060	100	10,6
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Lemna NOEC	100	50	2

7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Schlüsener et al. (2015) geben einen K<sub>d</sub>-Wert mit 3100 l/kg an. Sie folgern daher eine hohe Sorptionsaffinität des Stoffes.

## 7.4 Schutz von “fischfressenden” Tierarten (Secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid vor.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

# 8 Gesamtbeurteilung

Aus den vorliegenden Toxizitätsdaten wurde ein AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> von 2 µg/l für Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid abgeleitet. Schlüsener et al (2015) konnten im Rhein Maximalkonzentrationen von 0,6 µg/l nachweisen. Die Konzentration des Stoffes im Gewässer ist starken Schwankungen unterworfen. Eine Überschreitung der vorgeschlagenen Qualitätsnorm ist somit nicht auszuschließen und insbesondere an den Einleitungsstellen zu erwarten.

Neuere Daten der BfG zeigen, dass selbst in den Tagemischproben der IKSR-Messstelle Koblenz über mehrere Tage Konzentration von 0,9 µg/l auftreten können. Hierbei ist zu beachten, dass in Koblenz die Substanz im Rhein bereits im Querprofil voll durchmischt wurde, da die Einträge schon vor Mainz erfolgten. Aufgrund der großen Wassermenge in Koblenz von ca. 1500-1800 m<sup>3</sup>/s ist an den industriellen Einleitungsstellen mit noch weit höheren Konzentrationen zu rechnen.

Da es sich um eine Industriechemikalie handelt, sind Belastungen nur an solchen Gewässern zu erwarten, in welche Abwässer aus der chemischen Industrie eingeleitet werden. Die starken Fluktuationen in der Gewässerbelastung treten durch Schwankungen im Produktionsprozess auf. Aufgrund der punktuellen Belastungsquellen wäre es möglich, Maßnahmen an den einleitenden Kläranlagen aus der chemischen Industrie zu ergreifen, um dort die jährliche Eintragsfracht dieses Stoffes zu minimieren.

In Abbautests wurde der Stoff als nicht biologisch abbaubar eingestuft (ECHA 2016). Ob der Stoff als persistent und/oder bioakkumulierbar eingestuft werden muss, lässt sich nicht abschließend klären. Zum chronischen Fischtest liegen keine Daten vor. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

# 9 Quellenangaben

Brand, S., Schlüsener, M.P., Albrecht, D., Kunkel, U., Strobel, C., Grummt, T., Ternes, T.A. 2018. Quaternary (triphenyl-) phosphonium compounds: Environmental behavior and toxicity. *Water Res.* 136, 207-219

ECHA 2016. Registration-Dossier Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (Stand 2016).

<http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/5691/6/2/4>

<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/17507/11>

<https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.021.514>

ECHA 2016. Gefahrenklassifikation. <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/5691/2/1>

ECHA 2016. Registration-Dossier Triphenylphosphine oxide (Stand 2016).

<https://echa.europa.eu/et/registration-dossier/-/registered-dossier/17507/4/2>

ETOX 2016. Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele. Triphenylphosphinoxid (Stand 2016)

<https://webetox.uba.de/webETOX/public/search/test.do>

<https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/test.do?id=40263>

<https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/test.do?id=40262>

Datenblatt Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid

<https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/test.do?id=40264>

<https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/test.do?id=40265>

Polleichtner, Ch. 2015. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Wachstumsinhibitionstest mit der Grünalge *Desmodesmus subspicatus*. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht 2015-0033-AADs

Polleichtner, Ch. 2016. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Fischembryotoxizitätstest. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht 2016-0008-AADr

Polleichtner, Ch. 2016. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Wachstumsinhibitionstest mit *Lemna minor*. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht 2016-0034-AALm

Polleichtner, Ch. 2016. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Wachstumsinhibitionstest mit dem Cyanobakterium *Anabaena flos-aquae*. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht 2016-0070-AAAf

Polleichtner, Ch. 2016. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht: 2016-0055-AALm

Polleichtner, Ch. 2016. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Akuter Immobilisationstest mit *Daphnia magna*. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht 2016-0048-AADm

Sinks, G.D., Schultz, T.W. 2001. Correlation of Tetrahymena and Pimephales toxicity: Evaluation of 100 additional compounds. Environ. Toxicol. Chem. 20, 917-921

Schlüsener, M.P., Kunkel, U., Ternes, T.A. 2015. Quaternary Triphenylphosphonium compounds: A new class of environmental pollutants. Environ. Sci. Technol. 49, 14282-14291

Schwartz, P. 2015. Chemikalienprüfung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Akuter Immobilisationstest mit *Daphnia magna*. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfbericht 2015-0034-AADm

TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities Technical report 2011-055, Guidance document No. 27

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

## Oxipurinol

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Februar 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität von Oxipurinol.....	3
1.3	Chemische Identität von Allopurinol.....	4
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Oxipurinol.....	5
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	5
1.5.1	Akute aquatische Ökotoxizität von Allopurinol.....	5
1.5.2	Chronische aquatische Ökotoxizität von Allopurinol .....	6
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen.....	6
2.1	Oxipurinol .....	6
2.2	Allopurinol .....	6
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Oxipurinol.....	6
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS).....	6
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS).....	7
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser .....	7
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	8
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen von Allopurinol.....	8
4.2	Geschätzte Emissionen von Oxipurinol .....	8
<b>5</b>	Umweltverhalten von Oxipurinol .....	9
5.1	Verteilungsverhalten .....	9
5.2	Abbau .....	9
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen von Allopurinol und Oxipurinol in Oberflächengewässern und Kläranlagen	9
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards von Oxipurinol .....	10
7.1	Akute und chronische Ökotoxizität .....	10
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	10
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität.....	10
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	11
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	11
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	11
7.5	Menschliche Gesundheit.....	11
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung.....	11
<b>9</b>	Quellenangaben.....	11

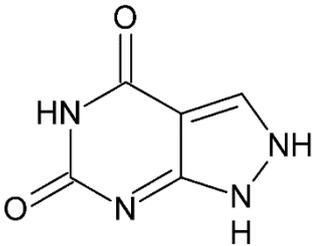
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

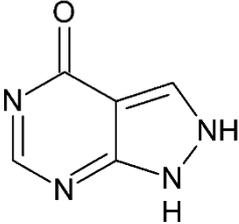
Oxipurinol ist der aktive Hauptmetabolit des Arzneistoffes Allopurinol, der z. B. bei Gicht verschrieben wird. Die Muttersubstanz und der Metabolit hemmen die Harnsäurebildung.

Untersuchungen zur ökotoxikologischen Wirkung auf Wasserorganismen lagen bislang nur für die Muttersubstanz Allopurinol vor.

## 1.2 Chemische Identität von Oxipurinol

Parameter	Wert	Literatur
Name	Oxipurinol Alloxanthin	Wikipedia 2017
Chemischer Name (IUPAC-Name)	1,2-Dihydropyrazolo[4,3- <i>e</i> ]pyrimidin-4,6-dion	
CAS-Nummer	2465-59-0	
Wirkstoffklasse	aktiver Hauptmetabolit von Allopurinol	PharmaWiki 2017
Wirkweise	Oxipurinol ist ein Xanthinoxidase-Hemmer. Es verhindert, dass Xanthin als Zwischenprodukt im Purinabbau zur Harnsäure oxidiert wird (siehe Kap. 1.3 Allopurinol).	
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Wikipedia 2017
Molekulargewicht	152,11 g/mol	Wikipedia 2017

## 1.3 Chemische Identität von Allopurinol

Parameter	Wert	Literatur
Name	Allopurinol	
Chemischer Name (IUPAC-Name)	1,2-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one	
CAS-Nummer	315-30-0	
Wirkstoffklasse	Gichtmittel	
Wirkmechanismus	Allopurinol ist ein Xanthinoxidase-Hemmer aus der Gruppe der Urikostatika. Es wird primär bei Gicht, aber auch anderen Erkrankungen, die eine therapiebedürftige Erhöhung der Harnsäurekonzentration hervorrufen, eingesetzt. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Xanthinoxidase, was eine Senkung des Harnsäurespiegels im Blut zur Folge hat. In der Veterinärmedizin wird es bei Niereninsuffizienz wie z. B. bei Leishmaniose eingesetzt.	PharmaWiki 2017
Strukturformel		
Summenformel	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O	
Molekulargewicht	136,1 g/mol	PharmaWiki 2017
Wasserlöslichkeit	800 mg/l (37 °C)	Drugbank 2017
log K <sub>ow</sub> (keine Angaben zum pH-Wert)	-0,55 0,33 0,28 -1,09 -0,9 -1,8	Jones et al. 2002 SDS GlaxoSmithKline 10/2015 Day et al. 2007 Kümmerer et al. 2009 LUA 2002 Drugbank 2017
K <sub>oc</sub> log K <sub>oc</sub>	148 2,17	Jones et al. 2002
K <sub>d</sub>	0,21 l/kg (berechnet)	Jones et al. 2002
Biokonzentrationsfaktor (BCF)	3,16 (berechnet) 3 (berechnet) 5,9x10 <sup>-3</sup>	Jones et al. 2002 Toxnet 2017 LUA 2002

## 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Oxipurinol

Für Oxipurinol liegen keine Daten zur ökotoxikologischen Wirkung auf Wasserorganismen vor.

## 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Die chemische Verwandtschaft von Oxipurinol und Xanthin (Kap. 4) lässt ein vergleichbares ökotoxikologisches Potenzial der beiden Stoffe vermuten. Für Xanthin liegen keine ökotoxikologischen Daten vor.

Für Allopurinol gibt es einige Daten im Sicherheitsdatenblatt von GlaxoSmithKline zur akuten ökotoxikologischen Wirkung auf Fische, Kleinkrebse und Algen. Zur Ermittlung der chronischen Wirkung wurden lediglich Grünalgen untersucht. Minguez et al. (2016) haben Ergebnisse zu akuten Tests mit Algen und Kleinkrebsen veröffentlicht.

Bergmann et al. (2011) geben für Allopurinol als niedrigste Wirkkonzentration einen Wert von  $6,5 \times 10^7 \mu\text{g/l}$  ohne Datenquelle an.

In der Beschreibung von Stockholms Läns Landsting County Council (2009) wird das Umweltrisiko von Allopurinol als "moderate" eingestuft.

### 1.5.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Allopurinol

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Allopurinol [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	OECD 201	72 h	EC <sub>50</sub> : 0,45	SDS GlaxoSmithKline 2017
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NF EN ISO 8692	72 h	EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	berechnet ecosar	48 h	EC <sub>50</sub> : 0,08	Jones et al. 2002
	Immobilisation OECD 202		EC <sub>50</sub> : 130	SDS GlaxoSmithKline 2017
<i>Artemia salina</i>	NF EN ISO 6341 (1996)	48 h	EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
	NF EN ISO 6341 (1996)		EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Fischembryo-Letalität OECD 203	96 h	EC <sub>50</sub> : >100 NOEC: 100	SDS GlaxoSmithKline 2017

## 1.5.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Allopurinol

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Allopurinol [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	OECD 201	72 h	NOEC: 0,157	SDS GlaxoSmithKline 2017
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----	----	----	

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

### 2.1 Oxipurinol

Für Oxipurinol wurde ein GOW-Wert von 0,3 µg/l festgelegt (Umweltbundesamt 2017). Weitere regulatorische Informationen sind nicht bekannt.

### 2.2 Allopurinol

In einem Bericht des Landesumweltamtes Brandenburg ist ein LC<sub>50</sub> von 65 g/l aus einer QSAR-Berechnung für die Mindestfischtoxizität veröffentlicht (LUA 2002). Aus diesem Wert wurde mit einem Sicherheitsfaktor von 1000 ein PNEC von 65 mg/l abgeleitet (Huschek et al. 2004). Bergmann et al. (2011) berechneten aus der gleichen Wirkkonzentration einen PNEC von 2,6 mg/l mit einem Sicherheitsfaktor von 25000.

Minguez et al. (2016) leiteten aus den Ergebnissen akuter Tests mit einem Sicherheitsfaktor von 1000 einen PNEC von 100 µg/l für Süßwasser ab (Testergebnisse Kap. 1.5).

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards für Oxipurinol

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxizitätstests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	14 µg/l	unter Vorbehalt des pH-Bereiches (siehe 7.2 und 8)
Vorgeschlagener MAC-EQS	600 µg/l	

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS)

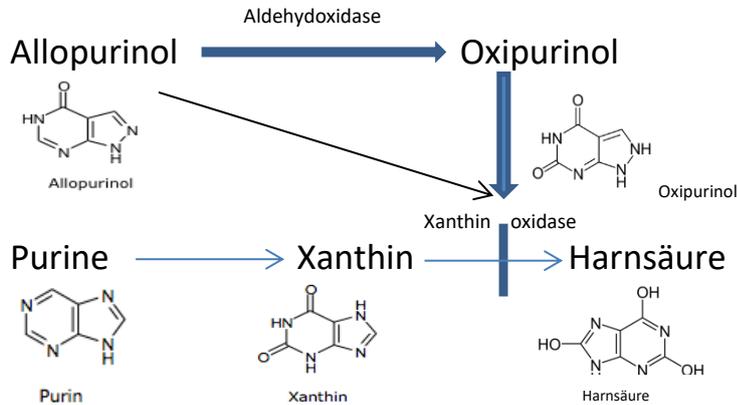
Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: 600 AA-QS: 14	Berechnung Kap. 7
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: 60 AA-QS: 7	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem Sicherheitsfaktor von 100 für den AA-QS und 1000 für den MAC-QS
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser

Oxipurinol	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	60000	100	600
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Daphnia chronisch, EC <sub>10</sub>	700	50	14

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

Allopurinol ist ein Urikostatikum, welches durch die Hemmung der Xanthinoxidase den Abbau von Xanthin zu Harnsäure verhindert. Allopurinol wird zu 90 % im menschlichen Körper metabolisiert. Dabei entsteht zu ca. 80 % der aktive Metabolit Oxipurinol (Day et al. 2007). Das chemisch nahe verwandte Xanthin (Isomer von Oxipurinol) ist ein Zwischenprodukt aus dem Purinabbau und entsteht z. B. auch beim Abbau von Coffein. Daher wird es häufig in Kläranlagenabläufen und Vorflutern gefunden.



### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen von Allopurinol

Allopurinol ist eines der meistverwendeten Arzneimittel in Deutschland mit einer Verschreibungsmenge von 132 t/a. Das Arzneimittel ist in die „Model List of Essential Medicines“ der WHO (2017) aufgenommen.

Stoff und Verbrauchsmenge von Allopurinol	Quelle
Deutschland 2018: 126 t/a, Tendenz leicht abnehmend	Schimmelpfennig 2019
Deutschland 2001: 142 t/a (nach IMS MIDAS)	Huschek et al. 2004

### 4.2 Geschätzte Emissionen von Oxipurinol

Der Haupteintragspfad für Oxipurinol erfolgt über das Abwasser. Nach der Einnahme wird Allopurinol nahezu vollständig metabolisiert. Deshalb wird im Abwasser und in den aufnehmenden Gewässern nahezu ausschließlich der Hauptmetabolit Oxipurinol gefunden. Er entsteht zu 80-90 % aus der Muttersubstanz. Bei einem Verbrauch von 132 t/a für Allopurinol ist demnach von einem Eintrag von ca. 100 t/a Oxipurinol in die Kläranlagen auszugehen. Da das Medikament auch im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzt wird, muss mit einer zusätzlichen Belastung aus landwirtschaftlichen Flächen gerechnet werden.

## 5 Umweltverhalten von Oxipurinol

### 5.1 Verteilungsverhalten

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	2,32 g/l	Drugbank 2017
Dampfdruck	----	
Henry's Konstante	----	
log K <sub>ow</sub> (keine Angaben zum pH-Wert)	-1,7; -2 -1,87	Drugbank 2017 Kümmerer et al. 2009
log D	-0,32 bei pH 6 -0,66 bei pH 7 -1,35 bei pH 8 -1,77 bei pH 9	ChemAxon

Ein negativer log K<sub>ow</sub> lässt folgern, dass Oxipurinol nicht in hohem Maße an Sedimente oder Schwebstoffe bindet.

### 5.2 Abbau

Über das Abbauverhalten von Oxipurinol in Kläranlagen und im Gewässer ist nichts bekannt.

## 6 Umweltkonzentrationen von Allopurinol und Oxipurinol in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Stoff	Kläranlagenzuläufe [µg/l]	Kläranlagenabläufe [µg/l]	Oberflächengewässer [µg/l]	Grundwasser [µg/l]	Trinkwasser [µg/l]	Quelle
<b>Allopurinol</b>	0,01 (D) 0,6 (USA max) 8,2 (D max) 1,5 (PRT mean)		PEC: 2,4 (D)			Funke et al. 2015 Bisceglia et al. 2010 Grünebaum 2011 Salgado et al. 2011 Huschek et al. 2004
<b>Oxipurinol</b>	2,8-26,6	3,4-21,7	22,6 (D max) 0,6-6,6 (Main)	≤0,38	≤0,3	Funke et al. 2015 Fleig et al. 2015

(D)= Deutschland, (PRT)= Portugal

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards von Oxipurinol

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Oxipurinol, die am Bayerischen Landesamt für Umwelt erhoben wurden, sind in Kap. 7.1 gelistet. Weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Akute und chronische Ökotoxizität

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Oxipurinol [mg/l] <sup>*)</sup>	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >60 E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 45 (pH=7,0-9,4 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : >100 (pH=7,4-8,0 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >100 (pH=6,9 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht

<sup>\*)</sup> Die analytisch ermittelten Test-Konzentrationen lagen innerhalb  $\pm 20$  % der Nominalkonzentrationen. Daher wurden zur Ableitung des QS die Nominalkonzentrationen verwendet.

<sup>\*\*\*)</sup> log D Werte siehe 5.1

#### 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Oxipurinol [mg/l] <sup>*)</sup>	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 39,5 E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 15,3 NOEC: 15 (pH=7,0-9,4 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 1,0 EC <sub>10</sub> : 0,7 (pH=8,2-9,3 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
	----		----	

<sup>\*)</sup> Die analytisch ermittelten Test-Konzentrationen lagen innerhalb  $\pm 20$  % der Nominalkonzentrationen. Daher wurden zur Ableitung des QS die Nominalkonzentrationen verwendet.

<sup>\*\*\*)</sup> log D Werte siehe 5.1

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Die MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wird aus den Ergebnissen der Akuttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die EC<sub>50</sub>-Werte der Akuttests liegen über den eingesetzten Testkonzentrationen. Für die Ableitung der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wurde der E<sub>r</sub>C<sub>50</sub> des Algentests herangezogen, basierend auf der höchsten Testkonzentration. Der Endpunkt „Yield“ (E<sub>y</sub>C<sub>50</sub>) im Algentest wurde nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS wenig relevant ist.

Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Oxipurinol aus zwei Trophie-Ebenen vor. Am empfindlichsten waren die Daphnien mit einem EC<sub>10</sub> von 0,7 mg/l. Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (EC 2011) abgeleitet.

Oxipurinol	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (pH 7,0-9,4)	60000	100	600
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Daphnia, EC <sub>10</sub> (pH 8,2-9,3)	700	50	14

## 7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Negative log K<sub>ow</sub>-Werte deuten darauf hin, dass Oxipurinol nicht in hohem Maße an Sedimente oder Schwebstoffe bindet.

## 7.4 Schutz von “fischfressenden” Tierarten (Secondary poisoning)

Ein BCF wurde nicht ermittelt, deshalb kann zur Bioakkumulationsneigung keine Aussage erfolgen.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

# 8 Gesamtbeurteilung

Laut Literatur wird Oxipurinol in Oberflächengewässern in Konzentrationen bis 22 µg/l gefunden (Kap. 6). Bei einem Jahresdurchschnitts-Qualitätsstandard AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 14 µg/l (Ableitung mit einem SF 50 aufgrund des fehlenden chronischen Fischtests) kann eine Beeinträchtigung der Gewässerbiozönose in Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden.

Zum chronischen Fischtest liegen keine Daten vor. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

Oxipurinol ist eine ionisierbare Substanz, d. h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> herangezogene Daphnientest lag im pH-Bereich von 8,2-9,3, was log D-Werten von -1,4 bis -1,8 entspricht.

Aufgrund der hohen Verbrauchsmengen von Allopurinol sollte die Belastung von Oberflächengewässern mit dem Metaboliten Oxipurinol weiterhin im Monitoring überwacht werden.

# 9 Quellenangaben

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Umweltbundesamt (Ed.)  
<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>

- Bisceglia, K.J., Yu, J.T., Coelhan, M., Bouwer, E.J., Roberts, A.L. 2010. Trace determination of pharmaceuticals and other wastewater-derived micropollutants by solid phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry. *J. Chrom. A.* 1217, 558-564
- Day, R.O., Graham, G.G., Hicks, M., McLachlan, A.J., Stocker, S.L., Williams, K.M. 2007. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin. Pharmacokinet.* 46, 623-644
- EPA 2017. Oxipurinol  
<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?utf8=%E2%9C%93&search=2465-59-0>
- EPA 2017. Xanthine  
<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?utf8=%E2%9C%93&search=Xanthine>
- Fleig, M., Brauch, H.J., Steinbach, M., Pos, B. 2015. Sonderuntersuchungen auf organische Spurenstoffe im Längsprofil des Mains. DVGW-Technologiezentrum Wasser (TZW)
- Funke, J., Prasse, C., Lütke Eversloh, C., Ternes, T.A. 2015. Oxypurinol - A novel marker for wastewater contamination of the aquatic environment. *Water Res.* 74, 257-265
- Grünebaum, E. 2011. Elimination von Arzneimittelrückständen in kommunalen Kläranlagen. Untersuchungs- und Entwicklungsvorhaben im Bereich Abwasser zum Themenschwerpunkt Elimination von Arzneimitteln und organischen Spurenstoffen: Entwicklung von Konzeptionen und innovativen, kostengünstigen Reinigungsverfahren. Vergabenummer 08-058/1. Bezug: IV-7-042 600 001F. Schlussbericht Phase 1. LANUV, NRW
- Huschek, G., Hansen, P.D., Maurer, H.H., Kregel, D., Kayser, A. 2004. Environmental risk assessment of medicinal products for human use according to European Commission recommendations. *Environ. Toxicol.* 19, 226-240
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N. 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.* 36, 5013-5022
- Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A. 2009. Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene (IUK), Projektbericht „Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten im Wasserkreislauf“. FKZ 206 61 202
- [LUA] Landesumweltamt Brandenburg 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte Bd. 39  
[https://lfu.brandenburg.de/cms/media.php/lbm1.a.3310.de/luab\\_d39.pdf](https://lfu.brandenburg.de/cms/media.php/lbm1.a.3310.de/luab_d39.pdf)
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P. 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in north-western France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 4992-5001
- Salgado, R., Marques, R., Noronha, J.P., Mexia, J.T., Carvalho, G., Oehmen, A., Reis, M.A.M. 2011. Assessing the diurnal variability of pharmaceutical and personal care products in a full-scale activated sludge plant. *Environ. Pollut.* 159, 2359-2367
- Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018
- Stockholms Läns Landsting County Council 2009. Environmental classified pharmaceuticals  
[https://noharm.org/sites/default/files/lib/downloads/pharmaceuticals/Envir\\_Classified\\_Pharmaceuticals.pdf](https://noharm.org/sites/default/files/lib/downloads/pharmaceuticals/Envir_Classified_Pharmaceuticals.pdf)
- TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055  
[http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib\\_pri\\_substances.htm](http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib_pri_substances.htm)
- Umweltbundesamt 2017. Toxikologie des Trinkwassers. Liste der nach GOW bewerteten Stoffe  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste\\_der\\_nach\\_gow\\_bewerteten\\_stoffe\\_201903-1.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste_der_nach_gow_bewerteten_stoffe_201903-1.pdf)
- WHO 2017. Model list of essential medicines 20th List (March 2017)  
[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017\\_FINAL\\_amendedAug2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1)

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

## Torsemid (Torasemid)

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)  
Bürgermeister-Ulrich-Str. 160  
86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)  
FG II 2.4 Binnengewässer  
Wörlitzer Platz 1  
06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch  
Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000  
und  
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)  
Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

Januar 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	3
1.1	Einführung .....	3
1.2	Chemische Identität .....	3
1.3	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Torsemid .....	4
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	4
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen .....	4
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards .....	5
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) .....	5
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Torsemid .....	5
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser für Torsemid .....	5
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	6
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	6
4.2	Geschätzte Emissionen .....	6
<b>5</b>	Umweltverhalten .....	6
5.1	Verteilungsverhalten Torsemid .....	6
5.2	Abbau von Torsemid .....	7
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	7
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards für Torsemid .....	7
7.1	Ökotoxizität und gentoxisches Potenzial .....	7
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	7
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität .....	8
7.1.3	Bestimmung des gentoxischen Potenzials .....	8
7.2	Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften .....	8
7.3	Ableitung eines QS <sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen .....	9
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	9
7.5	Menschliche Gesundheit .....	9
<b>8</b>	Gesamtbeurteilung .....	9
<b>9</b>	Quellenangaben .....	9

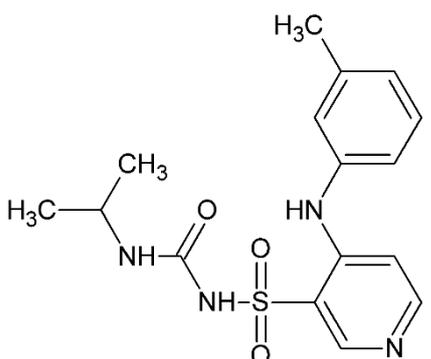
# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Torsemid (Synonymname Torasemid) ist eines der meist verwendeten Diuretika (s. Kap. 4.1). Seine Wirkung beruht auf der Hemmung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters am aufsteigenden dicken Ast der Henle-Schleife im Nephron der Niere. Dies führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium, Kalium, Chlorid und Wasser über den Harn. Wegen stark steigender Verbrauchszahlen ist eine Einschätzung zur Toxizität in der aquatischen Umwelt angezeigt.

Tests zur ökotoxikologischen Wirkung auf Wasserorganismen lagen bislang nur vereinzelt vor (s. Kap. 1.3). Am LfU wurden verschiedene aquatische Wirktests durchgeführt, um die Ableitung eines vorläufigen Qualitätsstandards zu ermöglichen (s. Kap. 7.1).

## 1.2 Chemische Identität

Parameter	Wert	Literatur
Name	<b>Torsemid</b> oder <b>Torasemid</b>	EMA 2015
IUPAC-Name	1-({4-[(3-methylphenyl)amino]pyridin-3-yl)sulfonyl)-3-(propan-2-yl)urea	Drugbank 2017
CAS-Nummer	56211-40-6 72810-59-4 (Natriumsalz)	Drugbank 2017
Wirkstoffklasse	Diuretikum (Bluthochdruck, Ödeme, Herzinsuffizienz); Folgeprodukt von Furosemid	Drugbank 2017
Wirkmechanismus	Schleifendiuretikum: Torsemid hemmt reversibel die tubuläre Rückresorption von Natrium, Chlorid- und Kalium-Ionen	
Strukturformel		
Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	
Molekulargewicht	348,42 g/mol	Drugbank 2017

### 1.3 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Torsemid

Von der Firma Greenstone LLC (2009) und dem LfU Brandenburg (2002) sind Daten aus akuten Tests für Daphnien und Fische veröffentlicht. Die Daten sind in Kap. 7 gelistet. In der Beschreibung von Stockholms Läns Landsting County Council (2009) wird das Umweltrisiko von Torsemid als "insignifikant" (PEC/PNEC <0,1) angegeben. Die Datengrundlagen für diese Beurteilung sind in diesem Dossier jedoch nicht angegeben.

### 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Strukturverwandt sind Sulfonylharnstoffe (Diabetesmittel, Herbizide) mit einem breiten Einsatzspektrum. Eine einheitliche Einschätzung dieser Stoffgruppe kann nicht erfolgen.

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

Bei der ECHA liegen keine regulatorischen Informationen zu Torsemid vor. Hinsichtlich Stoffinformationen wird auf die Seite der EPA verwiesen.

### 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards

#### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS)

Es wurden nur Daten aus aquatischen Ökotoxikologischen Tests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	1670 µg/l	Unter Vorbehalt des pH-Bereiches (siehe 7.2 und 8)
Vorgeschlagener MAC-EQS		Nicht bewertet

#### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Torsemid

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: --- AA-QS: 1670	Berechnung s. Kap. 7.2
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	MAC-QS: --- AA-QS: 167	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser (SF 100) mit einem Sicherheitsfaktor 1000
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

#### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser für Torsemid

Gemäß Vorgaben der TGD-EQS wurde für Torsemid ein AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> von 1670 µg/l abgeleitet (relevante Testergebnisse in Kap. 7).

Torsemid	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Auf die Berechnung des MAC-QS wird verzichtet, da der Wert nicht hinreichend sicher abgeleitet werden kann		
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Alge, NOEC	100	1670

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

Die Wirkung des Diuretikums Torsemid beruht auf der Hemmung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters am aufsteigenden dicken Ast der Henle-Schleife im Nephron der Niere. Dies führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium, Kalium, Chlorid und von Wasser über den Harn.

Für das Arzneimittel werden steigenden Verbrauchszahlen bescheinigt.

Verbrauchsmenge Torsemid	Quelle
10,4 t/a (2009)	Bergmann et al. 2011
2002-2009: Zunahme 284 %	
13 t/a (2018), Tendenz gleichbleibend	Schimmelpfennig 2019

### 4.2 Geschätzte Emissionen

Neben der Muttersubstanz werden noch 3 Metaboliten (M1, M3, M5) ausgeschieden. M1 und M5 entstehen durch Oxidation der Methylgruppe am Phenylring, M3 durch Ringhydroxylierung. Ca. 80 % der verabreichten Dosis werden im Urin wiedergefunden: Torsemid zu 24 %, M1 zu 12 %, M3 zu 3 %, M5 (pharmakologisch unwirksam) zu 41 % (LfU Brandenburg 2002). M1 und M3 haben zusammen etwa 10 % der pharmakodynamischen Wirksamkeit. Ökotoxikologische Daten zu den Metaboliten von Torsemid liegen nicht vor.

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten Torsemid

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	60 mg/l >173 mg/l (analytisch bestätigte Konzentration, eingesetzt in ökotoxikologischen Wirktests)	Drugbank 2015 LfU unveröffentlicht
Dampfdruck	$1,3 \times 10^{-11}$ mm Hg	LfU Brandenburg 2002
Henry's Konstante	$2,5 \times 10^{-11}$ Pa m <sup>3</sup> /mol	LfU Brandenburg 2002
pKa	7,1	Drugbank 2016
log K <sub>ow</sub>	2,7	LfU Brandenburg 2002
log D	1,67 bei pH 6 1,22 bei pH 7 1,05 bei pH 8 1,03 bei pH 9 1,02 bei pH 10	ChemAxon
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	22,6	LfU Brandenburg 2002

## 5.2 Abbau von Torsemid

Zum Abbauverhalten von Torsemid konnten in der Literatur keine Daten gefunden werden.

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Kläranlagen Zu- und Ablauf	Oberflächengewässer	Quelle
----	Sachsen 2016: <0,005-0,19 µg/l  Bayern 2015 8 Flüsse: 0,002-0,12 µg/l 4 Vorfluter: 0,013-0,28 µg/l	Sachsen.de 2017  Schüssler et al. 2017

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards für Torsemid

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung sowie zum gentoxischen Potenzial von Torsemid, die am Bayerischen Landesamt für Umwelt erhoben wurden, sind in Kap. 7.1 gelistet. Diese und weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über ETOX abgerufen werden.

### 7.1 Ökotoxizität und gentoxisches Potenzial

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Torsemid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate und Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >167 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : >167 <sup>*)</sup> (pH 7,5-9,8 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : >100 <sup>*)</sup> (pH 7,2-7,9 <sup>**</sup> )  EC <sub>50</sub> : >100	LfU unveröffentlicht  Greenstone LLC 2009
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	LC <sub>50</sub> : >100 <sup>*)</sup> (pH 7,5 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
nicht angegeben	Letalität	96 h	LC <sub>50</sub> : >100	Greenstone LLC 2009
nicht angegeben			LC <sub>50</sub> : 126	LfU Brandenburg 2002

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

<sup>\*\*)</sup> log D Werte siehe 5.1

## 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Torsemid [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: $\geq 167^{*)}$ (pH 7,5-9,8 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: $\geq 173^{*)}$ (pH 7,4-10,3 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
	----		----	

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

<sup>\*\*)</sup> log D Werte siehe 5.1

## 7.1.3 Bestimmung des gentoxischen Potenzials

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Torsemid [mg/l]	Quelle
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	umu Induktion Reportergen DIN 38415-3	4,5 h	bis 135 <sup>*)</sup> nicht gento- xisch	LfU unveröffentlicht

<sup>\*)</sup> Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

## 7.2 Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Auf die Ableitung der MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wurde verzichtet, da alle EC<sub>50</sub>-Werte mit „größer“ der höchsten getesteten Konzentrationen angegeben sind und somit keine Art als empfindlichster Organismus bestimmt werden konnte. Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Torsemid für zwei Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Als empfindlichste Gruppe konnte auch hier keine Art eindeutig identifiziert werden, da bei allen vorliegenden Tests die NOEC/EC<sub>10</sub>-Werte „größer oder gleich“ der höchsten getesteten Konzentrationen waren. Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (2011) nur mit einem Sicherheitsfaktor von 100 (statt 50) abgeleitet.

Torsemid	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheits- faktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater,eco</sub>	----	----	----	----
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	NOEC Alge (pH 7,5-9,8)	$\geq 167000$	100	1670

### 7.3 Ableitung eines $QS_{\text{Sediment}}$ zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Bei einem  $\log K_{ow}$  von 2,7 ist eine ökotoxikologisch relevante Anreicherung von Torsemid in Sedimenten nicht wahrscheinlich.

### 7.4 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning)

Ein gewisses Bioakkumulationspotenzial ist bei einem  $\log K_{ow}$  von 2,7 für Torsemid als wahrscheinlich anzunehmen. Auf Basis des berechneten BCF für Torsemid von 22,6 (Kap. 5.1) ist jedoch nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

### 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Die in Oberflächengewässern gefundenen Konzentrationen an Torsemid lagen durchweg um den Faktor 5000 niedriger als die vorgeschlagene AA-QS. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens sind die aquatischen Lebensgemeinschaften durch Torsemid nicht gefährdet.

Zum chronischen Fischtest liegen keine Daten vor. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Torsemid Fische empfindlicher reagieren als die bislang untersuchten Organismen.

Torsemid ist eine ionisierbare Substanz, d.h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des AA- $QS_{\text{freshwater, eco}}$  herangezogene Algentest wurde im pH-Bereich von 7,5-9,8 durchgeführt, was  $\log D$ -Werten von 1,12-1,02 entspricht.

## 9 Quellenangaben

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. In: Umweltbundesamt (Ed.)

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>

EMA 2015

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/003836/vet\\_med\\_000322.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c&source=homeMedSearch](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/003836/vet_med_000322.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c&source=homeMedSearch)

Environmental classified pharmaceuticals 2009. Stockholms Läns Landsting. County Council 2009

[https://noharm.org/sites/default/files/lib/downloads/pharmaceuticals/Envir\\_Classified\\_Pharmaceuticals.pdf](https://noharm.org/sites/default/files/lib/downloads/pharmaceuticals/Envir_Classified_Pharmaceuticals.pdf)

EPA 2015

<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID2023690>

ETOX 2017. Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele

<https://webetox.uba.de/webETOX>

Greenstone LLC 2009. Material Safety Data Sheet Torsemide Tablets

LfU Brandenburg 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte 39

[http://www.mlul.brandenburg.de/media\\_fast/4055/luabd39.pdf](http://www.mlul.brandenburg.de/media_fast/4055/luabd39.pdf)

Sachsen.de 2017. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft. Gewässergütedaten 2015  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>

Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018

Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)

TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

# Valsartansäure und ausgewählte Sartanen

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Dieter Schudoma<sup>2)</sup>

Ingo Kirst<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG IV 2.4 Wassergefährdende Stoffe - Ökotoxikologielabor

Schichauweg 58

12307 Berlin

<sup>3)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

FG II 2.4 Binnengewässer

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

April 2020

Datenblatt Valsartansäure

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	4
1.1	Einführung .....	4
1.2	Chemische Identität von Valsartansäure .....	4
1.3	Chemische Identität der ausgewählten Sartane .....	5
1.3.1	Valsartan, Olmesartan, Losartan und Irbesartan .....	5
1.3.3	Candesartan, Telmisartan und Eprosartan.....	6
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Valsartansäure .....	6
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie ausgewählter Sartane .....	6
1.5.1	Valsartan.....	7
1.5.2	Olmesartan .....	8
1.5.3	Losartan .....	9
1.5.4	Irbesartan .....	10
1.5.5	Candesartan.....	11
1.5.6	Telmisartan.....	12
1.5.7	Eprosartan .....	13
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen.....	14
2.1	Valsartansäure.....	14
2.2	Valsartan.....	14
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards .....	15
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) für Valsartansäure .....	15
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Valsartansäure .....	15
3.3	Qualitätsstandard für Süßwasser für Valsartansäure und ausgewählte Sartane .....	15
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	17
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen .....	17
4.2	Geschätzte Emissionen.....	17
<b>5</b>	Umweltverhalten.....	18
5.1	Verteilungsverhalten Valsartan und Valsartansäure .....	18
5.2	Abbau von Sartanen und Valsartansäure.....	18
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	19
6.1	Vergleich der Konzentrationen von Valsartansäure und Valsartan in Kläranlagen und Oberflächengewässern.....	19
6.2	Vergleich der Umweltkonzentrationen ausgewählter Sartane in Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen.....	20
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards für Valsartansäure .....	21
7.1	Ökotoxizität, genotoxisches Potenzial und endokrine Wirkung .....	21

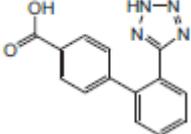
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	21
7.1.2	Chronische aquatische Toxizität.....	21
7.1.3	Bestimmung des genotoxischen Potenzials .....	22
7.1.4	Bestimmung der endokrinen Wirkung .....	22
7.2	Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften ..	22
7.3	Ableitung eines $QS_{\text{Sediment}}$ zum Schutz von benthischen Organismen .....	22
7.4	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	22
7.5	Menschliche Gesundheit.....	22
<b>8</b>	<b>Gesamtbeurteilung.....</b>	<b>23</b>
<b>9</b>	<b>Quellenangaben.....</b>	<b>23</b>

# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Valsartansäure entsteht in Kläranlagen als Transformationsprodukt von Valsartan sowie weiterer Arzneimittelwirkstoffe aus der Gruppe der Sartane. Arzneimittel aus dieser Gruppe werden als Blutdrucksenker eingesetzt. Valsartan weist den höchsten Verbrauch unter den Sartanen auf (s. Kap. 4.1) und ist somit wahrscheinlich die Hauptquelle der Transformation zu Valsartansäure.

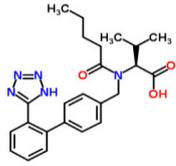
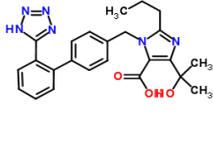
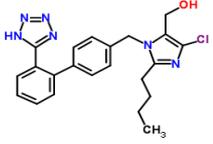
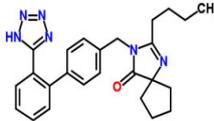
## 1.2 Chemische Identität von Valsartansäure

Parameter	Wert	Literatur
Name	<b>Valsartansäure</b>	
Chemischer Name	2'-(2H-Tetrazol-5-yl)-(1,1'-Biphenyl)-4-carboxylic acid; Tetrazolylbiphenylcarboxylic acid	
CAS-Nummer	164265-78-5	Nödler et al. 2013
Wirkstoffklasse	Transformationsprodukt von Arzneimittelwirkstoffen aus der Gruppe der Sartane	Drugbank 2016
Strukturformel		Nödler et al. 2013
Summenformel	$C_{14}H_{10}N_4O_2$	Jekel et al. 2016
Molekulargewicht	266,25 g/mol	Jekel et al. 2016

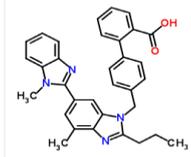
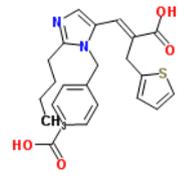
### 1.3 Chemische Identität der ausgewählten Sartane

Es ist anzumerken, dass die zitierten Angaben zur Wasserlöslichkeit für Sartane der Überprüfung bedürfen, da in den Biotests (Kap. 1.5) deutlich höhere Konzentrationen eingesetzt wurden.

#### 1.3.1 Valsartan, Olmesartan, Losartan und Irbesartan

Parameter [LANUV 2015]	Valsartan	Olmesartan	Losartan	Irbesartan
CAS-Nr.	137862-53-4	144689-63-4	114798-26-4	138402-11-6
Wirkung	Blutdrucksenker	Blutdrucksenker	Blutdrucksenker	Blutdrucksenker
Strukturformel	 <p>Chemspider.com 2017</p>	 <p>Chemspider.com 2017</p>	 <p>Chemspider.com 2017</p>	 <p>Chemspider.com 2017</p>
Summenformel	$C_{24}H_{29}N_5O_3$	$C_{24}H_{26}N_6O_3$	$C_{22}H_{23}ClN_6O$	$C_{25}H_{28}N_6O$
Molekulargewicht	435,52 g/mol	558,59 g/mol	422,91 g/mol	428,54 g/mol
Wasserlöslichkeit	23,4 mg/l Drugbank 2017 (vgl. auch Kap. 5.1)	10,5 mg/l Drugbank 2017	4,7 mg/l Drugbank 2017	8,8 mg/l Drugbank 2017
Log K <sub>ow</sub>	5,27	5,9	3,96	5,5

### 1.3.3 Candesartan, Telmisartan und Eprosartan

Parameter [LANUV 2015]	Candesartan	Telmisartan	Eprosartan
CAS-Nr.	139481-59-7	144701-48-4	133040-01-4
Wirkung	Blutdrucksenker	Blutdrucksenker	Blutdrucksenker
Strukturformel	 Chemspider.com 2017	 Chemspider.com 2017	 Chemspider.com 2017
Summenformel	$C_{24}H_{20}N_6O_3$	$C_{33}H_{30}N_4O_2$	$C_{23}H_{24}N_2O_4S$
Molekular-ge- wicht	440,45 g/mol	514,63 g/mol	520,62 g/mol
Wasserlöslich- keit	7,7 mg/l Drugbank 2017	3,5 mg/l Drugbank 2017	8,7 mg/l Drugbank 2017
Log K <sub>ow</sub>	4,41	6,04	3,80

### 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Valsartansäure

Für Valsartansäure sind keine ökotoxikologischen Daten verfügbar.

### 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie ausgewählter Sartane

Für die Wirkstoffe Valsartan, Olmesartan, Losartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan und Eprosartan aus der Stoffgruppe der Sartane liegen Daten zur ökotoxikologischen Wirkung auf Süßwasserorganismen vor. Das Ergebnis der Recherche ist in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt.

## 1.5.1 Valsartan

## 1.5.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Valsartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
green algae	EU method 92/69/EC, L383	72 h	EC <sub>50</sub> : 90	Hoeger 2008
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692-L9	72h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >115	Asner 2013 Bayer et al. 2014
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NF EN ISO 8692 (2012)	72h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation TAD 4.08	48 h	NOEC: 280 EC <sub>50</sub> : 580	Hoeger 2008
<i>Daphnia magna</i>	NF EN ISO 6341 (1996)	48 h	EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<i>Artemia salina</i> (marine Crustacea)	NF EN ISO 6341 (1996)		EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Fische</b>				
<i>Salmo gairdneri</i>	OECD 203	96 h	LC <sub>50</sub> : >100 NOEC: 100	Hoeger 2008

## 1.5.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Valsartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
green algae	EU method 92/69/EC, L383	72 h	NOEC: 58	Hoeger 2008
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692-L9		NOEC: 85	Asner 2013 Bayer et al. 2014
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.2 Olmesartan

## 1.5.2.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Olmesartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate DIN EN ISO 8692-L9	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >120	Asner 2013 Bayer et al. 2014
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	DIN EN ISO 6341-L40	48 h	EC <sub>50</sub> : >120	Asner 2013 Bayer et al. 2014
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >120	Asner 2013 Bayer et al. 2014

## 1.5.2.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Olmesartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>		72 h	NOEC: 60	Asner 2013 Bayer et al. 2014
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.3 Losartan

## 1.5.3.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Losartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
----	----		----	
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia similis</i>	NBR 12713/2009	48 h	LC <sub>50</sub> : 175	Yamamoto et al. 2012
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.3.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Losartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
----	----		----	
<b>Krebse</b>				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NBR 13373/2010	7 d	LOEC: 100	Yamamoto et al. 2012
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.4 Irbesartan

## 1.5.4.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Irbesartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NF EN ISO 8692	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	----	48 h	LC <sub>50</sub> : 191	usp 2014
<i>Daphnia magna</i>	NF EN ISO 6341		EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<i>Artemia salina</i> (marine Crustacea)	NF EN ISO 6341		EC <sub>50</sub> : >100	Minguez et al. 2016
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.4.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Irbesartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
----	----		----	
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.5 Candesartan

## 1.5.5.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Candesartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	ErC <sub>50</sub> : >56	Astra Zeneca
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : >120 NOEC: 120	Astra Zeneca
<b>Fische</b>				
	----		----	

## 1.5.5.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Candesartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: 32	Astra Zeneca
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	<i>Daphnia magna</i> OECD 211	21 d	NOEC: 10	Astra Zeneca
<b>Fische</b>				
<i>Pimephales promelas</i>	OECD 210	32 d	NOEC: 1	Astra Zeneca

## 1.5.6 Telmisartan

## 1.5.6.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Telmisartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate Yield	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 9,9 E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 1,8	Boehringer 2012
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia sp.</i>			EC <sub>50</sub> : 18	Boehringer 2012
<b>Fische</b>				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 h	LC <sub>50</sub> : 3,7	Boehringer 2012

## 1.5.6.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Telmisartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
----	----		----	
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 1.5.7 Eprosartan

## 1.5.7.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Eprosartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
----	----		----	
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>		48 h	EC <sub>50</sub> : >120	Center of drug evaluation and research 1996
<b>Fische</b>				
<i>Lepomis macrochirus</i>			EC <sub>50</sub> : >88 NOEC: 16 LOEC: 32	Center of drug evaluation and research 1996

## 1.5.7.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Eprosartan [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
----	----		----	
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

In der Liste der nach GOW bewerteten Stoffe des Umweltbundesamtes sind Valsartansäure, Valsartan, Candesartan und Olmesartan mit einem GOW-Wert von 0,3 µg/l aufgeführt (Umweltbundesamt 2017).

Minguez et al. (2016) leiteten PNECs für Valsartan und Irbesartan aus akuten Tests für Süß- und Salzwasser ab. Für Süßwasser wurde ein Sicherheitsfaktor von 1000 angewendet, für Salzwasser ein Sicherheitsfaktor von 10000. In den Tests war keine Wirkung bis 100 mg/l zu verzeichnen (Kap. 1.5.1 und 1.5.4). Für Valsartan und Irbesartan wurde jeweils ein  $PNEC_{\text{freshwater}}$  von 100 µg/l und ein  $PNEC_{\text{saltwater}}$  von 10 µg/l abgeleitet.

### 2.1 Valsartansäure

Bei der ECHA liegen keine regulatorischen Informationen zu Valsartansäure vor.

### 2.2 Valsartan

Am Ökotoxzentrum der Eawag wurde ein  $MAC\text{-}EQS_{\text{freshwater,eco}}$  und ein  $AA\text{-}EQS_{\text{freshwater,eco}}$  für Valsartan abgeleitet. Welche Biotests dieser Ableitung zugrunde liegen und welcher Sicherheitsfaktor angewendet wurde, ist nicht ersichtlich.

AA- $QS_{\text{freshwater,eco}}$	560 µg/l	Oekotoxzentrum Eawag 2016
MAC- $QS_{\text{freshwater,eco}}$	9000 µg/l	Oekotoxzentrum Eawag 2016

Für die anderen genannten Sartane sind keine Qualitätskriterien bekannt.

### 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards

#### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS) für Valsartansäure

Es wurden nur Daten aus aquatischen Biotests in Süßwasser beurteilt. Auf die Ableitung eines AA-EQS wird verzichtet, da der chronische Fischtest fehlt (siehe 8). Ebenfalls wurde auf die Ableitung eines MAC-EQS verzichtet, da alle EC<sub>50</sub>-Werte aus den Akuttests mit „größer“ der höchsten getesteten Konzentrationen angegeben sind.

	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	----	S.O.
Vorgeschlagener MAC-EQS	----	S.O.

#### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Valsartansäure

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	MAC-QS: 600 AA-QS: 640	Berechnung siehe 3.3; unter Vorbehalt des pH-Bereiches (siehe 7.2 und 8)
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	AA-QS: 320	Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem erhöhten Sicherheitsfaktor von 100
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TRG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TRG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

#### 3.3 Qualitätsstandard für Süßwasser für Valsartansäure und ausgewählte Sartane

Valsartansäure	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l] (siehe 3.2)
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fischei, EC <sub>50</sub>	60000	100	600
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, NOEC	32000	50	640

Nach Vorgaben der TGD wurde zur Ableitung der AA-QS für Valsartan und Olmesartan ein SF 1000 gewählt, da neben den Akuttests lediglich eine NOEC aus einem Algentest vorliegt.

Der vorläufige abgeleitete QS liegt um ca. Faktor 10 unter den abgeleiteten Werten der EAWAG (s. Kap. 2.2), dies ist vermutlich auf die Anwendung niedrigerer Sicherheitsfaktoren zurückzuführen.

Für Telmisartan konnte auf Grund der Datenlage (nur Ergebnisse aus akuten Tests) lediglich ein MAC-QS abgeleitet werden.

Für Eprosartan, Irbesartan und Losartan reichen die verfügbaren Daten nicht für eine Ableitung aus.

<b>Valsartan</b>	<b>relevante Studie</b>	<b>niedrigste Konz. [µg/l]</b>	<b>Sicherheitsfaktor</b>	<b>vorläufiger QS [µg/l]</b>
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, EC <sub>50</sub>	90000	100	900
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, NOEC	58000	1000	58

<b>Olmesartan</b>	<b>relevante Studie</b>	<b>niedrigste Konz. [µg/l]</b>	<b>Sicherheitsfaktor</b>	<b>vorläufiger QS [µg/l]</b>
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	>120000	100	1200
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, NOEC	60000	1000	60

<b>Telmisartan</b>	<b>relevante Studie</b>	<b>niedrigste Konz. [µg/l]</b>	<b>Sicherheitsfaktor</b>	<b>vorläufiger QS [µg/l]</b>
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fisch, EC <sub>50</sub>	3700	100	37

<b>Candesartan</b>	<b>relevante Studie</b>	<b>niedrigste Konz. [µg/l]</b>	<b>Sicherheitsfaktor</b>	<b>vorläufiger QS [µg/l]</b>
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	>56000	100	560
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fisch chronisch, NOEC	1000	10	100

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen

Sartane sind blutdrucksenkende Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzschwäche sowie Nierenerkrankungen bei Diabetikern. Sie verhalten sich als selektive Antagonisten von Angiotensin II am AT<sub>1</sub>-Rezeptor und heben die Wirkungen von Angiotensin II im Organismus auf.

Stoff und Verbrauchsmenge (D)	Quelle
Sartane insgesamt: >150 t/a (2012)	Berkner & Thierbach 2014
Valsartan: 90 t (2018), Tendenz gleichbleibend	Schimmelpfennig 2019
Eprosartan: 3,1 t (2017), Tendenz abnehmend	
Irbesartan: 19 t (2018), Tendenz abnehmend	
Candesartan: 14 t (2018), Tendenz steigend	
Olmesartan: 2,9 t (2018), Tendenz steigend	
Telmisartan: 7,2 t (2018), Tendenz gleichbleibend	
Losartan: 11 t (2018), Tendenz gleichbleibend	

### 4.2 Geschätzte Emissionen

75-100 % der als Medikament eingenommenen Sartane werden unverändert wieder ausgeschieden. Sie werden im menschlichen Körper nur in sehr geringen Mengen metabolisiert.

Beim Abbau von Valsartan, Olmesartan, Candesartan und Irbesartan in der Kläranlage entsteht z. T. über kurzlebige Zwischenstufen das Transformationsprodukt Valsartansäure als persistentes Endprodukt, das über den Kläranlagenablauf in die Oberflächengewässer gelangt (Nödler et al. 2013, van Baar 2015, Helbling et al. 2010, Letzel et al. 2015).

Angaben zur jährlichen Fracht von Valsartansäure aus Kläranlagen liegen nicht vor.

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten Valsartan und Valsartansäure

Da Valsartansäure vermutlich in erster Linie aus Valsartan entsteht, wurden hier diese beiden Stoffe miteinander verglichen.

Parameter	Wert	Quelle
Wasserlöslichkeit	<i>Valsartan</i> : 8210 mg/l (pH 7) vgl. 1.4 <i>Valsartansäure</i> : $\geq 127$ mg/l (analytisch bestätigte Konzentration, eingesetzt in ökotoxikologischen Wirktests)	Hoeger 2008 LfU unveröffentlicht
Dampfdruck	<i>Valsartan</i> : 0 Pa (25 °C) <i>Valsartansäure</i> : ----	ECHA 2017
Henry's Konstante	<i>Valsartan</i> : $< 1,3 \times 10^{-8}$ Pa m <sup>3</sup> /mol <i>Valsartansäure</i> : ----	Hoeger 2008
Adsorption	<i>Valsartan</i> : geringe Tendenz	Bayer et al. 2014
Dissoziationskonstante ( $K_d$ )	<i>Valsartan</i> : 24-39 l/kg	Kern et al 2010
log $K_{ow}$	<i>Valsartansäure</i> : 2,3 <i>Valsartan</i> : -1,8 (pH 9) bis 1,5 (pH 5)	van Baar 2015 Hoeger 2008
log D	<i>Valsartansäure</i> : 0,85 bei pH 6 -0,73 bei pH 7 -1,71 bei pH 8 -1,93 bei pH 9 -1,96 bei pH 10	ChemAxon
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	<i>Valsartan</i> : 0,01 ( $K_{ow}$ -1,8) – 6,3 ( $K_{ow}$ 1,5) <i>Valsartansäure</i> : ----	Hoeger 2008
Biologischer Abbau	<i>Valsartansäure</i> : schlecht, persistent	van Baar 2015 Kern et al. 2010 Nödler et al. 2013

### 5.2 Abbau von Sartanen und Valsartansäure

Durch Konzentrationsuntersuchungen in Zu- und Abläufen von Kläranlagen konnten Kern et al. (2010) Kläranlagen als die Hauptquelle zur Entstehung des Transformationsproduktes Valsartansäure identifizieren. Für andere Sartane wie Irbesartan, Olmesartan und Candesartan ist die Bildung von Valsartansäure als Transformationsprodukt in der Kläranlage ebenfalls nachgewiesen worden (Letzel 2015). Bei weiteren Sartanen wie z. B. Eprosartan, Telmisartan oder Losartan ist diese Transformation bislang nicht nachgewiesen, aber auch nicht auszuschließen.

Stoff	Abbau in Kläranlagen	Quelle
Valsartansäure	persistent	Helbling et al. 2010
Valsartan	94-98 %	Bayer et al. 2012
Eprosartan	27-63 %	
Irbesartan	16-40 %	
Candesartan	8-22 %	
Olmesartan	7-21 %	

Valsartan hat neben der höchsten Abbauraten in Kläranlagen auch die höchste Verbrauchsrate in Deutschland zu verzeichnen (siehe Kap. 4.1). Deshalb ist anzunehmen, dass die größte Menge an Valsartansäure aus dem Abbau dieses Arzneistoffes in der Kläranlage stammt, der über kurzlebige Zwischenprodukte als persistentes Transformationsprodukt entsteht (Helbling et al. 2010).

## 6 Umweltkonzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen

### 6.1 Vergleich der Konzentrationen von Valsartansäure und Valsartan in Kläranlagen und Oberflächengewässern

Unter der Annahme, dass Valsartansäure bevorzugt aus Valsartan gebildet wird, wurden in folgender Tabelle die Umweltkonzentrationen der beiden Stoffe verglichen.

Valsartan [µg/l]			Valsartansäure [µg/l]				Quelle
KA Zulauf	KA Ablauf	Ober- flächen- gewässer	KA Zulauf	KA Ablauf	Ober- flächen- gewässer	Grund-und Trinkwas- ser	
Schweiz 4,59	Schweiz 0,8	Rhein 0,068 (2011) Rhein 0,074 (2012)	Schweiz 0,136  D: 0,32 (max) 0,1 (med)	Schweiz 1,053  D: 1,3 (med)	Rhein 0,047 (2011) Rhein 0,042 (2012)  Rhein 0,55 (2013)	D: GW <0,001 TW 0,065  Rohwasser 0,83 (max)	AUE 2011,2012
		UK 0-0,144			Tegeler See 2,2 (max)		IKSR 2014
		Bayern 0,01-0,2					Kern et al. 2010
		Bayern 0,5-5,5					Nödler et al.2013
		Bayern 0,12					Kasprzyk-Hordern et al. 2008
		Bayern 1,1					van Baar 2015 Jekel et al. 2016
							Bayer et al. 2012
							Letzel & Sengl 2014
							LANUV 2015
							LUA 2016
Bayern 1 KA 3,6-17	1 KA 3,1-8,9	Vorfluter 0-4,0	1 KA <0,5	1 KA <0,2-3,4	Vorfluter 0,32-2,2		Schüßler et al. 2017
		0,03-4,4				GW: 7,6 (max)	Wode 2014  Sachsen.de 2016

KA=Kläranlage, GW: Grundwasser, TW: Trinkwasser, D: Deutschland, UK: United Kingdom  
max: maximal gemessene Konzentration, med: mediane Konzentration

Die gemessenen Konzentrationen von Valsartan in Kläranlagenzuläufen und Abläufen zeigen, dass der Stoff in der Kläranlage ab- oder umgebaut wird, während die Konzentrationen von Valsartansäure eine genau gegenläufige Tendenz aufweisen. Dies ist ein Indiz dafür, dass Valsartan in der Kläranlage zu Valsartansäure transformiert wird.

Die Konzentrationen von Valsartansäure überschreiten auch in Fließgewässern mit vergleichsweise geringem Abwasseranteil den von den europäischen Wasserversorgern angestrebten Zielwert von 0,1 µg/l (LAWA 2016, IAWR et al. 2013).

## 6.2 Vergleich der Umweltkonzentrationen ausgewählter Sartane in Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen

Stoff	Kläranlagenabläufe [µg/l]	Oberflächengewässer [µg/l]
<b>Valsartan</b>	1,1 <sup>a)</sup>	0,11 <sup>a)</sup> 0,038-0,350 (max 1,0) <sup>b)</sup> 0-0,4 (max 4,0) <sup>c)</sup>
<b>Eprosartan</b>	0,73 <sup>a)</sup>	0,02 <sup>a)</sup> <0,025 (max 0,068) <sup>b)</sup> 0-0,13 (max 0,28) <sup>c)</sup>
<b>Irbesartan</b>	1,25 <sup>a)</sup>	0,08 <sup>a)</sup> <0,025-0,21 (max 0,39) <sup>b)</sup> 0-0,35 (max 0,8) <sup>c)</sup> 0,017-0,36 <sup>d)</sup>
<b>Candesartan</b>	0,46 <sup>a)</sup>	0,06 <sup>a)</sup> 0,039-0,33 (max 0,62) <sup>b)</sup> 0-0,2 (max 1,1) <sup>c)</sup>
<b>Olmesartan</b>	0,74 <sup>a)</sup>	0,07 <sup>a)</sup> 0-0,24 (max 2,2) <sup>c)</sup>
<b>Telmisartan</b>	0,68 <sup>a)</sup>	0,07 <sup>a)</sup> 0,035-0,27 (max 0,4) <sup>b)</sup> 0-0,18 (max 1,1) <sup>c)</sup> <0,01-0,43 <sup>d)</sup>
<b>Losartan</b>	0,21 <sup>a)</sup>	0,02 <sup>a)</sup> <0,025-0,04 (max 0,2) <sup>b)</sup> 0-0,14 (max 0,22) <sup>c)</sup>

a) Bayern Mediane (Bayer et al. 2014)

b) NRW (LANUV 2015)

c) Monitoring in 8 bayerischen Fließgewässern (Sengl & Schüssler 2017)

d) Sachsen.de

## 7 Wirkung und Qualitätsstandards für Valsartansäure

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung sowie zum gentoxischen Potenzial von Valsartansäure, die am Bayerischen Landesamt für Umwelt erhoben wurden, sind in Kap. 7.1 gelistet. Weitere Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Ökotoxizität, gentoxisches Potenzial und endokrine Wirkung

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Valsartansäure [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >127 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 94,5 <sup>*)</sup> (pH 7,0-9,5 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : >110 <sup>*)</sup> (pH 7,3-7,9 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	EC <sub>50</sub> : >60 <sup>*)</sup> (pH 7,0 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

\*\*\*) log D Werte siehe 5.1

#### 7.1.2 Chronische aquatische Toxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Valsartansäure [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC <sub>r</sub> : 32 <sup>*)</sup> E <sub>r</sub> C <sub>10</sub> : 68,2 <sup>*)</sup> NOEC <sub>y</sub> : 32 <sup>*)</sup> E <sub>y</sub> C <sub>10</sub> : 34,3 <sup>*)</sup> (pH 7,0-9,5 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: ≥48 <sup>*)</sup> (pH 7,1-9,8 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
----	----		----	

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

\*\*\*) log D Werte siehe 5.1

### 7.1.3 Bestimmung des gentoxischen Potenzials

Organismus	Methode	Test-dauer	Valsartansäure [mg/l]	Quelle
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	Umu-Test Induktion Reportergen DIN 38415-3	4,5 h	bis 100 mg/l nicht gentoxisch	LfU unveröffentlicht

### 7.1.4 Bestimmung der endokrinen Wirkung

Organismus	Methode	Test-dauer	Valsartansäure [mg/l]	Quelle
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	YES-Test Induktion Reportergen ISO/CD 19040-1	18 h	bis 10 mg/l keine estrogene Wirkung	LfU unveröffentlicht

## 7.2 Ableitung von Qualitätsstandards für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Die MAC-QS<sub>freshwater,eco</sub> wird aus den Ergebnissen der Akutttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die EC<sub>50</sub>-Werte der Akutttests lagen über den eingesetzten Testkonzentrationen, zur Ableitung wurde der niedrigste Wert aus dem Fischei-Test herangezogen. Der Endpunkt „Yield“ (E<sub>yC<sub>50</sub></sub>) im Algentest wurde nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS wenig relevant ist.

Zur Ableitung der AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Valsartansäure für zwei Arten aus zwei Trophie-Ebenen vor. Am empfindlichsten waren die Grünalgen mit einem NOEC von 32 mg/l. Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde der Qualitätsstandard nach TGD-EQS (EC 2011) abgeleitet.

Valsartansäure	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fischei, EC <sub>50</sub> (pH 7)	60000	100	600
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Alge, NOEC (pH 7-9,5)	32000	50	640

## 7.3 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Es gibt keine verlässlichen Daten zum log K<sub>ow</sub>, log K<sub>oc</sub> oder für einen Verteilungskoeffizienten Sediment-Wasser. Eine ökotoxikologisch relevante Anreicherung von Valsartansäure in Sedimenten ist nicht wahrscheinlich.

## 7.4 Schutz von “fischfressenden” Tierarten (Secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Valsartansäure vor.

## 7.5 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Die akute Toxizität des Transformationsproduktes Valsartansäure liegt im Bereich der anderen untersuchten Sartane, mit Ausnahme von Telmisartan, welches sich wesentlich toxischer zeigte (Boehringer 2012). Valide Literaturdaten zu chronischen Studien liegen lediglich für Candesartan vor. Der chronische Fischtest war mit einem NOEC von 1 mg/l um mehr als Faktor 10 empfindlicher als der Test an Algen und Daphnien. Bei der Bewertung der Valsartansäure sowie anderer Sartane ist somit eine höhere Toxizität durch eine chronische Wirkung auf Fische nicht auszuschließen. Die vorliegende Bewertung ist somit eventuell nicht ausreichend, daher wurde auch auf die Ableitung eines EQS verzichtet. Zur endgültigen Bewertung von Valsartansäure und anderer Sartane sollten auch Daten aus chronischen Fischtests vorliegen. Weiterhin sollten für eine abschließende toxikologische Bewertung der Sartane mögliche additive Wirkungen im Gewässer berücksichtigt werden.

Valsartansäure ist eine ionisierbare Substanz, d. h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater,eco</sub> herangezogene Algentest wurde im Bereich von 7,0-9,5 durchgeführt, was log D-Werten von -0,73 bis 1,95 entspricht.

In Oberflächengewässern lagen die Konzentrationen an Valsartansäure durchweg um den Faktor 500 niedriger als die vorgeschlagene AA-QS. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens sind die aquatischen Lebensgemeinschaften durch Valsartansäure nicht gefährdet.

Für Sedimentorganismen liegen keine Wirkungsdaten vor. Es gibt keine verlässlichen Daten zum log K<sub>ow</sub>, log K<sub>oc</sub> oder für einen Verteilungskoeffizienten Sediment-Wasser.

Valsartansäure wird als persistent eingestuft (Helbling et al. 2010, Nödler et al. 2013). In seinem Umweltverhalten korreliert der Stoff gut mit „Tracer“-Verbindungen wie Carbamazepin oder Acesulfam (Nödler et al. 2013, van Baar 2015). Berkner und Thierbach (2014) sehen die Kriterien für einen persistenten Stoff nach ECHA (2012) erfüllt. Die Autoren stufen deshalb dieses Transformationsprodukt als Risiko für Grundwasser und Trinkwassergewinnung aus Uferfiltrat ein.

Aufgrund der stark steigenden Verordnungsmengen von Sartanen sowie deren hohen Mobilität sollte die Belastung der Oberflächengewässer weiterhin im Monitoring überwacht werden.

## 9 Quellenangaben

Astra Zeneca. Environmental risk assessment data Candesartan

<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/candesartan.pdf>

Asner, R. 2013. Projekt "RISK-IDENT" - Bewertung bislang nicht identifizierter anthropogener Spurenstoffe im aquatischen System. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 19, 89-91

AUE 2011, 2012. Amt für Umwelt und Energie Basel-Stadt. Monatsbericht Rheinüberwachungsstation Weil am Rhein

<https://www.aue.bs.ch/umweltanalytik/rheinueberwachungsstation-weil-am-rhein.html>

Bayer, A., Asner, R., Schüssler, W., Kopf, W., Weiß, K., Sengl, M., Letzel, M. 2014. Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment. Environ. Sci. Pollut. Res. 21, 10830-10839

Bayer, A., Schüssler, W., Gröger, N., Asner, R., Weiss, K., Kopf, W., Sengl, M., Letzel, M. 2012. Auftreten, Elimination und Ökotoxikologie von blutdrucksenkenden Sartanen in der aquatischen Umwelt. Poster der Jahrestagung von SETAC GLB und GDCh 10.-13.09.2012 in Leipzig

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F-A. 2011. Set of monitoring data of environmental concentrations of pharmaceuticals. UBA Texte 66

Berkner, S., Thierbach, C. 2014. Biodegradability and transformation of human pharmaceutical active ingredients in environmentally relevant test systems. Environ. Sci. Pollut. Res. 21, 9461-9467

Boehringer 2012. Micardis Plus® solid bulk. Safety data sheet according to regulation (EC) No 1907/2006

[http://www.eu-msds.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/msds/com\\_EN/documents/000000029709.pdf](http://www.eu-msds.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/msds/com_EN/documents/000000029709.pdf)

Center of drug evaluation and research 1996. Environmental assessment Tevetan (eprosartan mesylate)

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/97/20738\\_tevetan\\_ea.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/20738_tevetan_ea.pdf)

ECHA 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.11: PBT Assessment, ECHA-12-G-24-EN

<https://echa.europa.eu/de/>

ETOX-Stoffdatenbank des Umweltbundesamtes

<https://webetox.uba.de/webETOX>

Helbling, D.E., Hollender, J., Kohler, H.-P.E., Singer, H., Fenner, K. 2010. High-throughput identification of microbial transformation products of organic micropollutants. Environ. Sci. Technol. 44, 6621-6627

Hoeger, B. 2008. Novartis environmental assessment: Aliskiren/Valsartan. In: Novartis (ed). Global Pharma Environment

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022217s000ea.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022217s000ea.pdf)

IAWR, IAWD, AWE, AWR, RIWA (2013): Europäisches Fließgewässermemorandum zur qualitativen Sicherung der Trinkwassergewinnung

<https://www.iawr.org/publikationen/memoranden/>

Jekel, M., Baur, N., Böckelmann, U., Dünnbier, U., Eckhardt, A., Gnirß, R., Grummt, T., Hummelt, D., Lucke, T., Meinel, F., Miehe, U., Mutz, D., Pflugmacher Lima, S., Reemtsma, T., Remy, C., Schlittenbauer, L., Schulz, W., Seiwert, B., Sperlich, A., Stapf, M., Zerbball-van Baar, P., Wenzel, M., Zietzschmann, F., Ruhl, A.S. 2016. Anthropogene Spurenstoffe und Krankheitserreger im urbanen Wasserkreislauf. Bewertung, Barrieren und Risikokommunikation (ASKURIS)

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. Water Res. 42, 3498-3518

IKSR, 2014. Rheinmessprogramm Chemie HPLC/MS Sonderuntersuchung 2013. Internationale Kommission zum Schutz des Rheins, Koblenz. Bericht 221

<http://docplayer.org/23426218-Rheinmessprogramm-chemie-hplc-ms-ms-sonderuntersuchung-2013.html>

Kern, S., Baumgartner, R., Helbling, D.E., Hollender, J., Singer, H., Loos, M.J., Schwarzenbach, R.P., Fenner, K. 2010. A tiered procedure for assessing the formation of biotransformation products of pharmaceuticals and biocides during activated sludge treatment. J. Environ. Monit. 12, 2100-2111

LANUV 2015. ECHO-Stoffbericht Sartane

<https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/ECHO%20Sartane%20Juli%202015.pdf>

unter <http://www.lanuv.nrw.de/analytik/echo.htm>

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LUA) 2016. HYGON (Hydrologische Rohdaten Online)

[http://luadb.lands.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen\\_nr=805180&guete=tabelle](http://luadb.lands.nrw.de/LUA/hygon/pegel.php?messstellen_nr=805180&guete=tabelle)

LAWA Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser 2016. Mikroschadstoffe in Gewässern. 151.

LAWA-VV am 17./18. März 2016 in Stuttgart. Ständiger Ausschuss „Oberirdische Gewässer und Küstengewässer“ (LAWA-AO)

Letzel, T., Bayer, A., Schulz, W., Heermann, A., Lucke, T., Greco, G., Grosse, S., Schüssler, W., Sengl, M., Letzel, M. 2015. LC-MS screening techniques for wastewater analysis and analytical data handling strategies: Sartans and their transformation products as an example. Chemosphere 137, 198-206

Letzel, M., Sengl, M. 2014. Strategien zur Identifizierung, Bewertung und Minderung von Spurenstoffen im Wasserkreislauf: Das Projekt RISK-IDENT. Bayerisches Landesamt für Umwelt

[https://www.lfu.bayern.de/analytik\\_stoffe/risk\\_ident/index.htm](https://www.lfu.bayern.de/analytik_stoffe/risk_ident/index.htm)

Datenblatt Valsartansäure

- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P., 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in north-western France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 4992-5001
- Nödler, K., Hillebrand, O., Idzik, K., Strathmann, M., Schiperski, F., Zirlewagen, J., Licha, T. 2013. Occurrence and fate of the angiotensin II receptor antagonist transformation product valsartan acid in the water cycle - A comparative study with selected  $\beta$ -blockers and the persistent anthropogenic wastewater indicators carbamazepine and acesulfame. *Water Res.* 47, 6650-6659
- Oekotoxzentrum Eawag 2016. Proposals for acute and chronic quality standards  
<http://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/>
- Sachsen.de. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft. Gewässergütedaten 2015  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>
- Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018
- Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)
- TGD-EQS 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report. 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)
- Usp. 2014. U.S. Pharmacopeial Convention. Irbesartan safety data sheet No.5543 Version #: 02, Revision date: 03-20-2014, Issue date: 01-21-2011  
<http://www.cymitquimica.com/uploads/products/45/pdf/1347700-msds.pdf>
- Umweltbundesamt 2017. Toxikologie des Trinkwassers. Liste der nach GOW bewerteten Stoffe  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste\\_der\\_nach\\_gow\\_bewerteten\\_stoffe\\_201903-1.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste_der_nach_gow_bewerteten_stoffe_201903-1.pdf)
- van Baar, P. 2015. Entwicklung und Anwendung von UHPLC-MS Verfahren für organische Spurenstoffe zur Bewertung der Sicherheit der Rohwasserressourcen der Wasserwerke der Stadt Berlin. Fakultät III Prozesswissenschaften der TU-Berlin, 1-174
- Wode, F. 2014. Screening und Quantifizierung organischer Spurenstoffe mittels UPLC-HRMS: Entwicklung von Methoden und Anwendung zur Unterscheidung historischer und aktueller Spurenstoffe in einem ehemaligen Rieselfeld. Dissertation an der TU Berlin
- Yamamoto, N.S., Rereira, C.D.S., Corte, F.S., Pusceddu, F.H., Santos, A.R., Guimarães, L.L. 2012. Assessment of the biological effects of the pharmaceutical Losartan on microcrustaceans *Daphnia similis* and *Ceriodaphnia dubia* (CRUSTACEA, CLADOCERA). *Unisanta BioScience* 1.2, 49-53

## Datenblatt

Vorschlag für einen Umweltqualitätsstandard EQS (environmental quality standard) für die Bewertung der Gewässerrelevanz von

# Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

Michaela Baumann<sup>1)</sup>

Klaus Weiß<sup>1)</sup>

Willi Kopf<sup>1)</sup>

Ingo Kirst<sup>2)</sup>

Ute Kühnen<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Str. 160

86179 Augsburg

<sup>2)</sup>Umweltbundesamt (UBA)

Wörlitzer Platz 1

06844 Dessau-Roßlau

Finanziert durch

Umweltbundesamt, Forschungskennzahl: 3715242000

und

Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV)

Vorhabenskennzeichnung: 76e0100000148

Die bereitgestellten Informationen wurden nach bestem Wissen erarbeitet und zusammengestellt. Es wird jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Das Bayerische Landesamt für Umwelt und seine Bediensteten haften nicht für Schäden, die durch die Nutzung der angebotenen Informationen entstehen.

April 2020

## Inhalt

---

<b>1</b>	Stoffinformationen .....	4
1.1	Einführung .....	4
1.2	Chemische Identität von Venlafaxin und Desmethylvenlafaxin .....	4
1.3	Chemische Identität der verwandten Stoffe Sertralin und Fluoxetin .....	5
1.4	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Venlafaxin .....	6
1.5	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von O-Desmethylvenlafaxin.....	6
1.6	Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen .....	6
1.6.1	Sertralin .....	7
1.6.2	Fluoxetin.....	8
<b>2</b>	Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen.....	9
<b>3</b>	Vorgeschlagene Qualitätsstandards .....	9
3.1	Umweltqualitätsstandard (EQS) für Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin .....	9
3.2	Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Venlafaxin und O- Desmethylvenlafaxin .....	10
3.3	Qualitätsstandards (QS) für Süßwasser für Venlafaxin und O- Desmethylvenlafaxin .....	10
<b>4</b>	Verwendung und Emissionen in die Umwelt .....	11
4.1	Verwendung und Verbrauchsmengen von Venlafaxin.....	11
4.2	Geschätzte Emissionen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin .....	11
<b>5</b>	Umweltverhalten.....	12
5.1	Verteilungsverhalten Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin .....	12
5.2	Abbau Venlafaxin .....	13
<b>6</b>	Umweltkonzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethyl-venlafaxin in Oberflächengewässern und Kläranlagen .....	14
<b>7</b>	Wirkung und Qualitätsstandards.....	16
7.1	Ökotoxizität von Venlafaxin .....	16
7.1.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	16
7.1.2	Chronische aquatische Ökotoxizität.....	17
7.1.3	Gentoxisches Potenzial.....	17
7.1.4	Endokrine Wirkung.....	17
7.2	Ökotoxizität von O-Desmethylvenlafaxin.....	18
7.2.1	Akute aquatische Ökotoxizität .....	18
7.2.2	Chronische aquatische Ökotoxizität.....	18
7.2.3	Gentoxisches Potenzial.....	19
7.2.4	Endokrine Wirkung.....	19
7.3	Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften.....	19

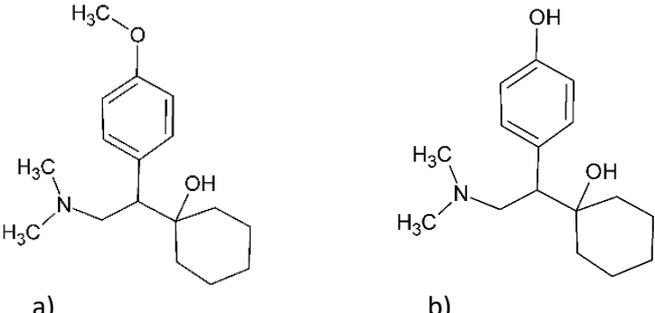
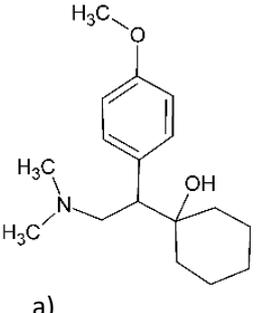
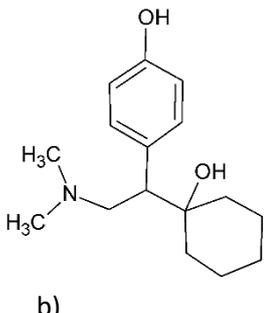
7.4	Ableitung eines $QS_{\text{sediment}}$ zum Schutz von benthischen Organismen .....	20
7.5	Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning) .....	20
7.6	Menschliche Gesundheit.....	20
8	Gesamtbeurteilung.....	20
9	Quellenangaben.....	21

# 1 Stoffinformationen

## 1.1 Einführung

Venlafaxin ist ein Psychopharmakum, welches die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin selektiv hemmt. Sein pharmakologisch aktiver Hauptmetabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) wird direkt als Medikament eingesetzt, entsteht nach Einnahme von Venlafaxin als Stoffwechselprodukt im Körper oder als Abbauprodukt in der Kläranlage (Kap. 4.2).

## 1.2 Chemische Identität von Venlafaxin und Desmethylvenlafaxin

Parameter	Wert	Literatur
Name	a) Venlafaxin b) O-Desmethylvenlafaxin (ODV) (Desvenlafaxin, Norvenlafaxin)	
IUPAC-Name	a) 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexan-1-ol	PubChem 2016
CAS-Nummer	a) 93413-69-5 (-Hydrochlorid 99300-78-4) b) 93413-62-8	Drugbank 2015
Wirkstoffklasse	a) Psychopharmakum, Angsterkrankung, Depression b) aktiver Hauptmetabolit (wird auch als Medikament eingesetzt). Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin sind pharmakologisch in ihrer Aktivität und in ihrem Wirkpotenzial ähnlich einzustufen.	Drugbank 2015
Wirkmechanismus	Selektive Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in das präsynaptische Neuron. Erhöhung des Neurotransmitterangebotes.	PharmaWiki 2017
Strukturformel	 <p>a) </p> <p>b) </p>	
Summenformel	a) $C_{17}H_{27}NO_2$ b) $C_{16}H_{25}NO_2$	
Molekulargewicht	a) 277,4018 g/mol b) 263,1879 g/mol	Drugbank 2015; Martinez Bueno et al. 2014



## 1.4 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von Venlafaxin

Painter et al. (2015) untersuchten Effekte von umweltrelevanten Konzentrationen der Antidepressiva Venlafaxin, Sertralin, Fluoxetin und Bupropion auf das Fluchtverhalten von Larvalstadien von *Pimephales promelas*. Dabei wurden Einzelstoffe und Mischungen getestet. Venlafaxin führte zu einer Veränderung des Fluchtverhaltens in Konzentrationen von 0,5-5 µg/l.

Bei marinen Schnecken konnte Venlafaxin im dreistelligen µg/l-Bereich die Haftungseigenschaften und Bewegungsmuster beeinflussen (Fong & Molnar 2013; Fong et al. 2015).

Schulz et al. (2011) fanden niedrigere Überlebensraten von Dickkopfelritzen (*Pimephales promelas*), wenn dem Wasser Venlafaxin in umweltrelevanten Konzentrationen (1,1 und 305 ng/l) zugesetzt wurde. Allerdings zeigten die Ergebnisse keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Melnyk-Lamont et al. (2014) beschreiben geändertes Fressverhalten und erhöhte Cortisolkonzentrationen im Plasma bei Forellen (*Salmo trutta*) bei Testkonzentrationen von 1 µg/l Venlafaxin.

Erniedrigte Serotoningehalte im Gehirn sowie Verhaltensänderungen konnten Bisesi et al. (2014) bei Wolfsbarschen (*Morone saxatilis*) und Goldritzen (*Pimephales promelas*) nachweisen.

Best et al. (2014) fanden veränderte Stoffwechselantworten auf Stresssituationen bei Forellen (*Salmo trutta*).

Weitere publizierte Daten zur Ökotoxizität von Venlafaxin sind unter Kap. 7.1 aufgeführt.

## 1.5 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von O-Desmethylvenlafaxin

Für O-Desmethylvenlafaxin liegen keine Daten zur Ökotoxikologie vor.

## 1.6 Stoffdatenrecherche zur Ökotoxikologie von verwandten Stoffen

Minguez et al. (2014) untersuchten die Ökotoxizität von acht verschiedenen Psychopharmaka. Der Serotonin-Hemmer Sertralin zeigte die höchste (EC<sub>50</sub>: 1,15 mg/l), Venlafaxin die niedrigste Toxizität (EC<sub>50</sub>: 141 mg/l) im akuten Test mit *Daphnia magna*. Die Ökotoxizität der untersuchten Arzneimittel nahm in folgender Reihenfolge ab: Sertralin > Clomipramin > Amitriptylin > Fluoxetin > Paroxetin > Mianserin > Citalopram > Venlafaxin. In der Publikation gibt es jedoch keinen Hinweis, ob es sich dabei um analytisch überprüfte Konzentrationen handelt.

Henry & Black (2007) sowie Christensen et al. (2007) konnten zeigen, dass durch Mischungen verschiedener Serotonin-Hemmer eine höhere toxikologische Wirkung erzielt werden kann als die aus den Einzelsubstanzen berechnete Wirkung.

Mennigen et al. (2010) beschreiben Wirkungen von Fluoxetin auf den Hormonhaushalt von Goldfischen (*Carassius auratus*).

Daten zur aquatischen Ökotoxizität von Sertralin und Fluoxetin sind unter Kap. 1.6.1 und 1.6.2 gelistet.

## 1.6.1 Sertralin

## 1.6.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Sertralin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Sertralin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 0,14	Minagh et al. 2009
	ISO 8692 (verkürzt)	48 h	EC <sub>50</sub> : 0,043	Christensen et al 2007
	US EPA 1994 (modif.)	96 h	LC <sub>50</sub> : 0,012	Johnson et al. 2007
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation EN ISO 6341 1996	48 h	EC <sub>50</sub> : 1,3 NOEC: 0,1	Minagh et al. 2009
	EN ISO 6341 1996		EC <sub>50</sub> : 1,15 EC <sub>50</sub> : 0,92	Minguez et al. 2014 Christensen et al. 2007
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	US EPA/600/4-90/027F		LC <sub>50</sub> : 0,433	Goolsby et al. 2013
<b>Fische</b>				
<i>Pimephales promelas</i>	US EPA 821 R 02 012	96 h	LC <sub>50</sub> : 0,38-2,7	Valenti et al. 2009
<i>Crassostrea gigas</i>	Embryo-larval-toxicity AFNOR procedure XP T90-382	36 h	EC <sub>50</sub> : 67,1	Di Poi et al. 2014

## 1.6.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Sertralin

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	Sertralin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate OECD 201	72 h	NOEC: 0,05 LOEC: 0,075	Minagh et al. 2009
	US EPA 1994 (modif.)	96 h	EC <sub>10</sub> : 0,00457	Johnson et al. 2007
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 0,032	Minagh et al. 2009
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	US EPA EPA/600/4-90/027E (modif.)	7 d	EC <sub>50</sub> : 0,12 NOEC: 0,009	Henry et al. 2004 Henry & Black 2007
	EPA/600/4-91/002		EC <sub>50</sub> : 0,184	Goolsby et al. 2013
<b>Fische</b>				
----	----		----	

Richards & Cole (2006) ermittelten bei dem Krallenfrosch *Xenopus laevis* eine LC<sub>50</sub> von 3,9 mg/l (Mortalität).

## 1.6.2 Fluoxetin

## 1.6.2.1 Akute aquatische Ökotoxizität von Fluoxetin

Organismus	Methode	Test-dauer	Fluoxetin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	US EPA 1989, 1991	72 h	EC <sub>50</sub> : 0,024 LOEC: 0,0135	Brooks et al. 2003
	ISO 8692 (verkürzt)	48 h	EC <sub>50</sub> : 0,027	Christensen et al. 2007
	US EPA 1994 (modif.)	96 h	LC <sub>50</sub> : 0,045	Johnson et al. 2007
<b>Krebse</b>				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	US EPA 1991	48 h	EC <sub>50</sub> : 0,234	Brooks et al. 2003
	US EPA		LC <sub>50</sub> : 0,51	Henry et al. 2004
<i>Daphnia magna</i>	US EPA 1991		EC <sub>50</sub> : 0,82	Brooks et al. 2003
	EN ISO 6341 1996		EC <sub>50</sub> : 5,91	Minguez et al. 2014
	ISO 6341		EC <sub>50</sub> : 6,4	Christensen et al 2007
<b>Fische</b>				
<i>Salmo gairdneri</i>	OECD 2003	96 h	LC <sub>50</sub> : 0,38-2,7	Valenti et al. 2009
<i>Oryzias latipes</i>			LC <sub>50</sub> : 5,5 (pH 7)	Nakamura et al. 2007
			LC <sub>50</sub> : 1,3 (pH 8)	
<i>Pimephales promelas</i>	US EPA 1991		LC <sub>50</sub> : 0,2 (pH 9) EC <sub>50</sub> : 0,7	Brooks et al. 2003

Paterson & Metcalfe (2008) konnten eine erhebliche Anreicherung von Fluoxetin in Fischen nachweisen (bis 40,8 µg/kg), wenn sie über 7 Tage einer Lösung von 0,64 µg/l Fluoxetin ausgesetzt waren. Nakamura et al. (2008) berichten über eine starke Zunahme des Biokonzentrationsfaktors und der Larvalsterblichkeit mit steigendem pH-Wert der Testlösung bei Fischen.

## 1.6.2.2 Chronische aquatische Ökotoxizität von Fluoxetin

Organismus	Methode	Test-dauer	Fluoxetin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	US EPA 1994 (modif.)	96 h	EC <sub>10</sub> : 0,031	Johnson et al. 2007
<b>Krebse</b>				
----	----		----	
<b>Fische</b>				
----	----		----	

Johnson et al. (2007) untersuchten die Ökotoxizität von Fluoxetin auf die Grünalgen *Scenedesmus acutus*, *Scenedesmus quadricauda*, *Chlorella vulgaris* sowie *Pseudokirchneriella subcapitata*. Letztere Spezies erwies sich am empfindlichsten gegenüber Fluoxetin.

## 2 Bestehende Qualitätsstandards (QS) und regulatorische Informationen

Venlafaxin (CAS 93413-69-5) wurde unter REACH bei der ECHA registriert.

Minguez et al. (2016) leiteten einen PNEC von 47,6 µg/l für Süßwasser und einen PNEC von 3,2 µg/l für Salzwasser aus ihren akuten Algentests ab.

## 3 Vorgeschlagene Qualitätsstandards

### 3.1 Umweltqualitätsstandard (EQS) für Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

Es wurden Daten aus aquatischen Ökotoxikologischen Tests in Süßwasser beurteilt. Deshalb ist nur ein Vorschlag zur Ableitung eines MAC-QS und eines AA-QS für Süßwasser erfolgt. Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin sind ionisierbare Substanzen. Daher sind unten genannte Werte nur für den pH-Bereich der durchgeführten Tests übertragbar (siehe 7.1, 7.2 und 8).

Venlafaxin	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	0,88 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	340 µg/l	

O-Desmethylvenlafaxin	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS	0,88 µg/l	Wert von Venlafaxin übernommen
Vorgeschlagener MAC-EQS	780 µg/l	

Venlafaxin (ohne Bestimmung von O-Desmethylvenlafaxin)	Wert	Bemerkungen
Vorgeschlagener AA-EQS*	0,44 µg/l	
Vorgeschlagener MAC-EQS	340 µg/l	

\* In Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern werden häufig ähnliche Konzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin gefunden (Kap. 6). Bei beiden Stoffen ist von der gleichen Wirkungsweise auszugehen, aus der sich eine synergetische Wirkung ableiten lässt.

### 3.2 Spezifische Qualitätsstandards (QS) für Venlafaxin und O- Desmethylvenlafaxin

Untersuchte Gruppe	Einheit	Wert	Bemerkungen
Pelagiale Gemeinschaft Süßwasser	[µg/l]	<b>Venlafaxin:</b> MAC-QS: 340 AA-QS: 0,88 <b>O-Desmethylvenlafaxin</b> MAC-QS: 780 AA-QS: 0,88	Wert von Venlafaxin übernommen
Pelagiale Gemeinschaft Meerwasser	[µg/l]	<b>Venlafaxin</b> MAC-QS: 32 AA-QS: 0,18 <b>O-Desmethylvenlafaxin</b> MAC-QS: 78 AA-QS: 0,18	<i>Skeletonema marinoi</i> (EC <sub>50</sub> , SF 100) Berechnung aus den Ergebnissen für Süßwasser mit einem Sicherheitsfaktor 1000 für den akuten QS und einem Sicherheitsfaktor von 50 für den chronischen QS
Benthische Gemeinschaft Süßwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Benthische Gemeinschaft Salzwasser	[µg/kg] [µg/kg <sub>TG</sub> ]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
sekundäre Vergiftung für "fischfressende" Tierarten	[µg/l]		Ableitung nach dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich
Menschliche Gesundheit durch den Verzehr von Fischereiprodukten	[µg/l]		Nicht bewertet
Menschliche Gesundheit durch Trinkwasser	[µg/l]		Nicht bewertet

### 3.3 Qualitätsstandards (QS) für Süßwasser für Venlafaxin und O- Desmethylvenlafaxin

Venlafaxin	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, EC <sub>50</sub>	100	340
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Fisch, NOEC	10	0,88

O-Desmethylvenlafaxin	relevante Studie	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater,eco</sub>	Daphnia, EC <sub>50</sub>	100	780
AA-QS <sub>freshwater,eco</sub>	Fisch, NOEC (übernommen aus dem Test mit Venlafaxin)	10	0,88

## 4 Verwendung und Emissionen in die Umwelt

### 4.1 Verwendung und Verbrauchsmengen von Venlafaxin

Das Psychopharmakum Venlafaxin erhöht die Neurotransmitter-Aktivität im Zentralnervensystem. Außerdem hemmt Venlafaxin und sein Metabolit O-Desmethylvenlafaxin die Wiederaufnahme von Serotonin und Norepinephrin.

In Deutschland wird von einer starken Zunahme der Verbrauchsmengen berichtet. Venlafaxin steht an zweiter Stelle der meistverkauften Antidepressiva in Quebec (Lajeunesse et al. 2008).

Land und Verbrauchsmenge	Quelle
Canada: 22 t/a (2007)	Metcalfe et al. 2010
UK: 9 t/a (2010) Venlafaxin-hydrochlorid	Baker et al. 2014
D: 12 t/a (2009), 2002-2009 Zunahme um 294 %	Bergmann et al. 2011
D: 21 t/a (2018), Tendenz leicht steigend	Schimmelpfennig 2019

### 4.2 Geschätzte Emissionen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

Venlafaxin wird nach der Einnahme in der Leber zu seinem aktiven Hauptmetaboliten O-Desmethylvenlafaxin und zu zwei weniger aktiven Metaboliten N-Desmethylvenlafaxin und N,O-Didesmethylvenlafaxin metabolisiert. 87 % der verabreichten Dosis wird über den Urin ausgeschieden, davon 5 % als Venlafaxin, 29-48 % als ODV und ca. 27 % als untergeordnete Metaboliten.

Da der Metabolit zusätzlich auch als Abbauprodukt in der Kläranlage entstehen kann, werden beide Stoffe in Kläranlagenzuläufen und Abläufen sowie in Oberflächengewässern nachgewiesen (Letzel et al. 2015).

## 5 Umweltverhalten

### 5.1 Verteilungsverhalten Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

Parameter	Wert a) Venlafaxin b) O-Desmethylvenlafaxin	Literatur
Wasserlöslichkeit	a) 0,23 g/l (predicted) 572 g/l (hydrochloride salt) 267 g/l  b) 3,67 g/l 1,4 g/l 501 g/l (pH 7,09; 25 °C) 21,6 g/l (pH 7,9; 25 °C)	Drugbank 2015  PubChem 2015 Martinez-Bueno et al. 2014 Drugbank 2015 ECHA abgerufen 2017
Dampfdruck	a) $2,46 \times 10^{-7}$ mm Hg, 25 °C	Toxnet 2016
Henry's Konstante	a) $2,04 \times 10^{-11}$ atm m <sup>3</sup> /mol, 25 °C)	Toxnet 2016
K <sub>oc</sub> log K <sub>oc</sub>	a) 190 (geschätzt) a) 2,4 (gemessen)	Toxnet 2015 Ecetoc 2013
pK <sub>a</sub>	a) 10 (geschätzt) b) 9,74 a) 9,4	PubChem 2015 Lajeunesse et al. 2008 ECHA 2017
log K <sub>ow</sub>	a) 3,2 2,8 0,43 b) 2,72	logKow database 2011 Minguez et al. 2014 Martinez-Bueno et al. 2014 Wille et al. 2005
log D	a) -0,07 bei pH 6 0,87 bei pH 7 1,78 bei pH 8 2,50 bei pH 9 2,68 bei pH 10	ChemAxon
Biokonzentrationsfaktor BCF (berechnet)	a) 60	Toxnet 2015

Ein K<sub>oc</sub>-Wert von 190 deutet daraufhin, dass Venlafaxin zur Adsorption an Sediment und Festkörperteilchen neigen könnte. Allerdings haben Hörsing et al. (2011) experimentell nur eine geringe Sorptionsrate für Venlafaxin an Belebtschlamm ermittelt. Der berechnete Biokonzentrationsfaktor von 60 lässt keine starke Anreicherung in Wasserbewohnern erwarten.

## 5.2 Abbau Venlafaxin

Nach Angaben der ECHA ist der Stoff biologisch schlecht abbaubar, was durch die geringe Eliminationsrate in Kläranlagen bestätigt wird.

Parameter	Wert	Literatur
Abbau Kläranlage	ca. 50 %	Gracia-Lor et al. 2012
Belebtschlamm	25 %	Baker & Kasprzyk-Hordern 2013
Tropfkörper	40 %	
teilweise Transformation zu O-Desmethylvenlafaxin in der Kläranlage		Letzel et al. 2015
Biologischer Abbau	schlecht abbaubar	ECHA 2016

## 6 Umweltkonzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin in Oberflächengewässern und Kläranlagen

Venlafaxin			O-Desmethylvenlafaxin			Quelle
KA Zulauf [µg/l]	KA Ablauf [µg/l]	Fluss [µg/l]	KA Zulauf [µg/l]	KA Ablauf [µg/l]	Fluss [µg/l]	
	0,03-11,2			0,05-1,9		Gasser et al. 2012 (Isr)
0,2-0,21	0,18-0,22	0,01-0,05	0,27-0,35	0,22-0,33	0,02-0,07	Lajeunesse et al. 2008 (Can)
0,53-1,12			1,07-2,6			Metcalf et al. 2010
0,93	0,87-1,3	0,3				Schultz et al. 2008 (USA)
		0-0,7				Schultz et al. 2010 (USA)
0,78-0,98	0,2-0,55					Gracia-Lor et al. 2012 (Sp)
0,028-0,446	0,02-0,28	0,001-0,03				Baker & Kasprzyk-Hordern 2013 (UK)
		max 0,085				Petrie et al. 2015
	0,097-0,55					Loos et al. 2013 (EU)
		0,31			0,084	Ferrer & Thurman 2012 (USA)
		<0,025-0,63			<0,025-1,9	ELWAS 2013-2020 (NRW)
		<0,005-0,16 max 0,31			<0,005-0,22 max 0,32	Schüßler et al. 2017
		<0,005-0,14			<0,005-0,36	Sachsen.de 2015
		≤0,05				Minguez et al. 2016

KA=Kläranlage, Isr=Israel, Can=Canada, Sp=Spanien, UK=United Kingdom

Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin treten in ähnlichen Umweltkonzentrationen auf.

Datenblatt Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin



## 7 Wirkung und Qualitätsstandards

Die Daten zur ökotoxikologischen Wirkung, zum gentoxischen Potenzial und zur endokrinen Wirkung von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin, die am Bayerischen Landesamt für Umwelt erhoben wurden, sowie weitere Literaturdaten sind in Kap. 7.1 gelistet. Zusätzliche Informationen zu den einzelnen aquatischen Ökotoxizitätstests können über die ETOX Datenbank abgerufen werden.

### 7.1 Ökotoxizität von Venlafaxin

#### 7.1.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Testdauer	Venlafaxin [mg/l] <sup>*)</sup>	Quelle
<b>Algen und höhere Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 51,7 E <sub>y</sub> C <sub>50</sub> : 29,7 (pH 7,6-9,7 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NF EN ISO 8692 (2012)	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 47,58	Minguez et al. 2016
<i>Skelettonema marinoi</i>	NF EN ISO 8692 (2012)	72 h	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : 3,22	Minguez et al. 2016
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate (Fronds, Fläche) OECD 221	7 d	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> : >5	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>50</sub> : 72,9 EC <sub>10</sub> : 50,5 (pH 7,8-8,0 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht
	EN ISO 6341 1996		EC <sub>50</sub> : 141	Minguez et al. 2014, 2016
	Studie von 1995 nach FDA Handbook 4.08		EC <sub>50</sub> : 34 NOEC: 4,2	ECHA 2016
	Nicht benannt		EC <sub>50</sub> : 38 NOEC: 4,8	FDA 2016
<i>Artemia salina</i>	EN ISO 6341 1996		EC <sub>50</sub> : 75,8	Minguez et al. 2016
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	NOEC: >100 EC <sub>50</sub> : >100 (pH 6,9 <sup>**</sup> )	LfU unveröffentlicht

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

\*\*\*) log D Werte siehe 5.1

## 7.1.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Venlafaxin [mg/l] *)	Quelle
<b>Algen und höhere Wasserpflanzen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	NOEC <sub>r</sub> : 9,8 ErC <sub>10</sub> : 29,5 NOEC <sub>y</sub> : 19,6 EyC <sub>10</sub> : 14,7 (pH 7,6-9,7**)	LfU unveröffentlicht
<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate (Fronde, Fläche) OECD 221	7 d	NOEC: >5	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	EC <sub>10</sub> : 0,5 (pH 7,8-9,4**)	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Eiproduktion (Reproduktion)	6 Wo	NOEC: 0,00019	Galus et al 2013
<i>Pimephales promelas</i>	Eiproduktion	168 d	NOEC: 0,0088 (pH 7,79-7,84**)	Parrot & Metcalfe 2017

\*) Angabe der analytisch ermittelten effektiven Testkonzentrationen

\*\*\*) log D Werte siehe 5.1

## 7.1.3 Gentoxisches Potenzial

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Venlafaxin [mg/l]	Quelle
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	umu Induktion Reportergergen DIN 38415-3	4,5 h	bis 100 mg/l nicht gentoxisch	LfU unveröffentlicht

## 7.1.4 Endokrine Wirkung

Organismus	Endpunkt Methode	Test-dauer	Venlafaxin [mg/l]	Quelle
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	YES Induktion Reportergergen ISO/CD 19040-1	18 h	bis 100 mg/l keine endokrine Wirkung	LfU unveröffentlicht

## 7.2 Ökotoxizität von O-Desmethylvenlafaxin

### 7.2.1 Akute aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	O-Desmethyl- venlafaxin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	ErC <sub>50</sub> : n.b. EyC <sub>50</sub> : n.b. (pH 7,7-9,5)	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation OECD 202	48 h	EC <sub>10</sub> : 60 EC <sub>50</sub> : 78 (pH 7,5-7,8)	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
<i>Danio rerio</i>	Fischembryo-Letalität DIN EN ISO 15088-T6	48 h	NOEC: >100 (pH 7,4)	LfU unveröffentlicht

### 7.2.2 Chronische aquatische Ökotoxizität

Organismus	Endpunkt Methode	Test- dauer	O-Desmethyl- venlafaxin [mg/l]	Quelle
<b>Algen</b>				
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate, Yield OECD 201	72 h	NOEC: >100 (pH 7,7-9,5)	LfU unveröffentlicht
<b>Krebse</b>				
<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion OECD 211	21 d	NOEC: 0,5 EC <sub>10</sub> : 0,5 EC <sub>50</sub> : 9,7 (pH 7,8-9,6)	LfU unveröffentlicht
<b>Fische</b>				
----	----		----	

## 7.2.3 Gentoxisches Potenzial

Organismus	Endpunkt Methode	Testdauer	O-Desmethylvenlafaxin	Quelle
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	umu Induktion Reportergen DIN 38415-3	4,5 h	bis 100 mg/l nicht gentoxisch	LfU unveröffentlicht

## 7.2.4 Endokrine Wirkung

Organismus	Endpunkt Methode	Testdauer	O-Desmethylvenlafaxin	Quelle
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	YES Induktion Reportergen ISO/CD 19040-1	18 h	bis 100 mg/l keine endokrine Wirkung	LfU unveröffentlicht

## 7.3 Ableitung von Qualitätskriterien für den Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften

Der  $MAC_{\text{freshwater, eco}}$  wird aus den Ergebnissen der Akuttests aus drei Trophie-Ebenen ermittelt. Die Ableitung wurde mit den Ergebnissen aus dem akuten Daphnientest durchgeführt. Der Endpunkt „Yield“ aus dem Algentest für Venlafaxin wurde bei der Ableitung nicht berücksichtigt, da dieser nach TGD-EQS (2011) weniger relevant ist.

Zur Ableitung der  $AA-QS_{\text{freshwater, eco}}$  liegen Langzeitergebnisse zur chronischen Wirkung von Venlafaxin auf Daphnien, Algen, Lemna und Fischen vor. Für O-Desmethylvenlafaxin gibt es ausschließlich die vom LfU erhobenen Daten zur Daphnien- und Algentoxizität.

Galus et al. (2013) fanden eine reduzierte Eiproduktion bei *Danio rerio* bei einer mittleren Effektivkonzentration von 3,2 µg/l Venlafaxin (LOEC). Bei der zweiten mittleren Testkonzentration von 0,19 µg/l wurde keine Hemmung beobachtet (NOEC). In diesem Test liegen LOEC und NOEC weit auseinander (Faktor 17), so dass die NOEC nur eine begrenzte Aussagekraft aufweist. Nachdem nur zwei Konzentrationen getestet wurden, kann eine Konzentrations-Wirkungskurve nicht erstellt werden. Weiterhin ist die Testdokumentation in diesem Artikel unzureichend und die Ergebnisse somit nicht nachvollziehbar und überprüfbar.

Parrot & Metcalfe (2017) führten einen „full lifecycle test“ über 167 Tage mit *Pimephales promelas* durch. Die Validitätskriterien können aufgrund des umfangreichen Supplementary überprüft werden. Die analytisch bestätigten Testkonzentrationen lagen bei 0,88, 8,8 und 88 µg/l. Bei der höchsten Konzentration von 88 µg/l wurden im Vergleich zur Kontrolle signifikant (46 %) mehr Eier pro Weibchen produziert. Die NOEC ist somit 8,8 µg/l und die mit einem Sicherheitsfaktor von 10 abgeleitete EQS 0,88 µg/l. Da für O-Desmethylvenlafaxin kein chronischer Fischtest vorliegt, wird wegen der Ähnlichkeit der beiden Stoffe diese Ableitung auch für den Metaboliten herangezogen.

Venlafaxin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
$MAC_{\text{freshwater, eco}}$	Daphnia, $EC_{50}$ (pH 7,6-9,7)	34000	100	340
$AA-QS_{\text{freshwater, eco}}$	Fisch, NOEC (pH 7,79-7,84)	8,8	10	0,88

O-Desmethylvenlafaxin	relevante Studie	niedrigste Konz. [µg/l]	Sicherheitsfaktor	vorläufiger QS [µg/l]
MAC <sub>freshwater, eco</sub>	Daphnia, EC <sub>50</sub> (pH 7,5-7,8)	78000	100	780
AA-QS <sub>freshwater, eco</sub>	Fisch, NOEC (übernommen aus dem Test mit Venlafaxin)	8,8	10	0,88

Da Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin chemisch sehr nahe verwandt sind und eine synergetische Wirkung zu vermuten ist, sollte es bei einer Messung von beiden Substanzen keine summarische Überschreitung von 0,88 µg/L geben.

Bei beiden Stoffen konnte weder Gentoxizität noch eine endokrine Wirkung bis zu einer Konzentration von 100 mg/L nachgewiesen werden.

#### 7.4 Ableitung eines QS<sub>sediment</sub> zum Schutz von benthischen Organismen

Schulz et al. 2010 fanden bis zu 26 ng/g Venlafaxin in Flusssedimenten. Für Sedimentorganismen liegen jedoch keine Wirkungsdaten vor.

#### 7.5 Schutz von "fischfressenden" Tierarten (Secondary poisoning)

Es liegen keine verlässlichen Daten zum Bioakkumulationsverhalten von Venlafaxin und seinem Metaboliten vor. Auf Basis des in der Literatur angegebenen BCF (Kap. 5.1) ist nicht mit einer relevanten Anreicherung in Fischen zu rechnen.

#### 7.6 Menschliche Gesundheit

Eine Ableitung eines Qualitätsstandards für die Schutzgüter Fischkonsum und Rohwasser für die Trinkwassergewinnung war nicht Gegenstand des Vorhabens.

## 8 Gesamtbeurteilung

Zur Ableitung des AA-QS wurde der chronische Fischtest von Parrot & Metcalf (2017) mit der NOEC von 8,8 µg/l herangezogen.

Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin sind ionisierbare Substanzen, d.h. die Toxizität ist abhängig vom pH-Wert. Der zur Ableitung des AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> herangezogene chronische Fischtest wurde im pH-Bereich von 7,79-7,84 durchgeführt, was einem log D-Wert von 1,65 entspricht.

Die in Oberflächengewässern gemessenen maximalen Konzentrationen an Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin liegen bei 0,63 µg/l bzw. 1,9 µg/l (siehe Kap. 6). Beide Substanzen befinden sich bei den höchsten Gewässerbelastungen im Bereich des AA-QS<sub>freshwater, eco</sub> von 0,88 µg/l. Aufgrund einer möglichen synergetischen Wirkung sind additive Effekte der beiden Substanzen nicht auszuschließen. Eine Beeinträchtigung der Gewässerbiozönose ist somit in Einzelfällen möglich. Aufgrund der stark steigenden Verordnungsmengen von Venlafaxin in den letzten Jahren sollte die Belastung der Oberflächengewässer weiterhin im Monitoring überwacht werden.

## 9 Quellenangaben

- Baker, D.R., Kasprzyk-Hordern, B. 2013. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: New developments. *Sci. Total Environ.* 454/455, 442-456
- Baker, D.R., Barron, L., Kasprzyk-Hordern, B. 2014. Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis. Part A: Chemical analysis and drug use estimates. *Sci. Total Environ.* 487, 629-641
- Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., Kühnen, U. 2015. Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere* 120, 192-198
- Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Umweltbundesamt (Ed.)  
<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>
- Best, C., Melnyk-Lamont, N., Gesto, M., Vijayan, M.M. 2014. Environmental levels of the antidepressant venlafaxine impact the metabolic capacity of rainbow trout. *Aquat. Toxicol.* 155, 190-198
- Bisesi Jr., J.H., Bridges, W., Klaine, S.J. 2014. Effects of the antidepressant venlafaxine on fish brain serotonin and predation behavior. *Aquat. Toxicol.* 148, 130-138
- Brooks, B.W., Foran, C.M., Richards, S.M., Weston, J., Turner, P.K., Stanley, J.K., Solomon, K.R., Slatery, M., La Point, T.W. 2003. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicol. Lett.* 142, 169-183
- Christensen, A.M., Faaborg-Andersen, S., Flemming, I., Baun, A. 2007. Mixture and single-substance toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors toward algae and crustaceans. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 85-91
- Di Poi, C., Evariste, L., Serpentine, A., Halm-Lemeille, M.P., Lebel, J.M., Costil, K. 2014. Toxicity of five antidepressant drugs on embryo-larval development and metamorphosis success in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Environ. Sci. Poll. Res.* 21, 13302-13314
- European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals (Ecetoc). 2013. Environmental exposure assessment of ionisable organic compounds. Technical Report No. 123
- ECHA 2016. Registration-dossier 1218/6/2/4  
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/1218/1>
- ELWAS 2013-2020. Das Fachinformationssystem **ELWAS** mit dem Auswertewerkzeug **ELWAS-WEB** ist ein elektronisches wasserwirtschaftliches Verbundsystem für die Wasserwirtschaftsverwaltung in NRW  
<https://www.elwasweb.nrw.de/elwas-web/index.jsf>
- Ferrer, I., Thurman, E.M. 2012. Analysis of 100 pharmaceuticals and their degradates in water samples by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J. Chrom. A.* 1259, 148-157
- FDA 1996. Environmental assessment for Venlafaxine HCL. Application Number NDA 20-699  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/97/020699ap\\_effexor\\_chemr\\_ea\\_phrmr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020699ap_effexor_chemr_ea_phrmr.pdf)
- Fong, P.P., Molnar, N. 2013. Antidepressants cause foot detachment from substrate in five species of marine snail. *Mar. Environ. Res.* 84, 24-30
- Fong, P.P., Bury, T.B., Dworkin-Brodsky, A.D., Jasion, C.M., Kell, R.C. 2015. The antidepressants venlafaxine ("Effexor") and fluoxetine ("Prozac") produce different effects on locomotion in two species of marine snail, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the starsnail (*Lithopoma americanum*). *Mar. Environ. Res.* 103, 89-94
- Gasser, G., Pankratov, I., Elhanany, S., Werner, P., Gun, J., Gelman, F., Lev, O. 2012. Field and laboratory studies of the fate and enantiomeric enrichment of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under aerobic and anaerobic conditions. *Chemosphere* 88, 98-105

- Galus, M., Kirischian, N., Higgins, S., Purdy, J., Chow, J., Rangaranjan, S., Li, H., Metcalfe, C., Wilson, J.Y. 2013. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquat. Toxicol.* 132–133, 200-211
- Goolsby, E.W., Mason, C.M., Wojcik, J.T., Jordan, A.M., Black, M.C. 2013. Acute and chronic effects of diphenhydramine and sertraline mixtures in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ. Toxicol. Chem.* 32, 2866-2869
- Gracia-Lor, E., Sancho, J.V., Serrano, R., Hernández, F. 2012. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere* 87, 453-462
- Henry, T.B., Kwon, J.-W., Armbrust, K.L., Black, M.C. 2004. Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ. Toxicol. Chem.* 23, 2229-2233
- Henry, T.B., Black, M.C. 2007. Mixture and single-substance acute toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 1751-1755
- Hörsing, M., Ledin, A., Grabic, R., Fick, J., Tysklind, M., Jansen, J.I.C., Andersen, H.R. 2011. Determination of sorption of seventy-five pharmaceuticals in sewage sludge. *Water Res.* 45, 4470-4482
- Johnson, D.J., Sanderson, H., Brain, R.A., Wilson, C.J., Solomon, K.R. 2007. Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline to algae. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 67, 128-139
- Lajeunesse, A., Gagnon, C., Sauvé, S. 2008. Determination of basic antidepressants and their N-Desmethyl metabolites in raw sewage and wastewater using solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 80, 5325-5333
- Letzel, M., Sengl, M., Asner, R., Bayer, A., Behrendt-Fryda, B., Bleckmann, F., Fryda, M., Große, S., Kolb, A., Kopf, W., Leßke, F., Letzel, T., Luthard, M., Schüssler, W., Schulz, W., Weiß, K. 2015. RISK-IDENT: Bewertung bislang nicht identifizierter anthropogener Spurenstoffe sowie Handlungsstrategien zum Risikomanagement im aquatischen System. Abschlussbericht BMBF Forschungsvorhaben
- Loos, R., Carvalho, R., António, D.C., Comero, S., Locoro, G., Tavazzi, S., Paracchini, B., Ghiani, M., Lettieri, T., Blaha, L., Jarosova, B., Voorspoels, S., Servaes, K., Haglund, P., Fick, J., Lindberg, R.H., Schwesig, D., Gawlik, B.M. 2013. EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Res.* 47, 6475-6487
- Martínez Bueno, M.J., Boillot, C., Munaron, D., Fenet, H., Casellas, C., Gómez, E. 2014. Occurrence of venlafaxine residues and its metabolites in marine mussels at trace levels: development of analytical method and a monitoring program. *Anal. Bioanal. Chem.* 406, 601-610
- Melnyk-Lamont, N., Best, C., Gesto, M., Vijayan, M.M. 2014. The antidepressant venlafaxine disrupts brain monoamine levels and neuroendocrine responses to stress in rainbow trout. *Environ. Sci. Technol.* 48, 13434-13442
- Mennigen, J.A., Lado, W.E., Zamora, J.M., Duarte-Guterman, P., Langlois, V.S., Metcalfe, C.D., Chang, J.P., Moon, T.W., Trudeau, V.L. 2010. Waterborne fluoxetine disrupts the reproductive axis in sexually mature male goldfish, *Carassius auratus*. *Aquat. Toxicol.* 100, 354-364
- Metcalfe, C.D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K.D., Servos, M.R., Andrews, D.M. 2010. Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 79
- Minagh, E., Hernan, R., O'Rourke, K., Lyng, F.M., Davoren, M. 2009. Aquatic ecotoxicity of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline hydrochloride in a battery of freshwater test species. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 72, 434-440
- Minguez, L., Farcy, E., Ballandonne, C., Lepailleur, A., Serpentine, A., Lebel, J.-M., Bureau, R., Halm-Lemelle, M.-P. 2014. Acute toxicity of 8 antidepressants: What are their modes of action? *Chemosphere* 108, 314-319

- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P. 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in north-western France. *Environ. Sci. Poll. Res.* 23, 4992-5001
- Nakamura, Y., Yamamoto, H., Sekizawa, J., Kondo, T., Hirai, N., Tatarazako, N. 2008. The effects of pH on fluoxetine in Japanese medaka (*Oryzias latipes*): Acute toxicity in fish larvae and bioaccumulation in juvenile fish. *Chemosphere* 70, 865-873
- 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. 2009. Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2677-2684
- Parrot, J.L., Metcalf, C.D. 2017. Assessing the effects of the antidepressant venlafaxine to fathead minnows exposed to environmentally relevant concentrations over a full life cycle. *Environ. Poll.* 229, 403-411
- Paterson, G., Metcalfe, C.D. 2008. Uptake and depuration of the anti-depressant fluoxetine by the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 74, 125-130
- Petrie, B., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B. 2015. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res.* 72, 3-27
- Richards, S.M., Cole, S.E. 2006. A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* 15, 647-656
- Sachsen. de 2017. Umwelt, Wasser, Wasserwirtschaft. Gewässergütedaten 2015  
<https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/7112.htm>
- Schimmelpfennig, S. 2019. Berliner Wasserbetriebe, 08.11.2019, Arzneimittelverbrauchsdaten Deutschland 2016-2018
- Schultz, M.M., Furlong, E.T. 2008. Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Anal. Chem.* 80, 1756-1762
- Schultz, M.M., Furlong, E.T., Kolpin, D.W., Werner, S.L., Schoenfuss, H.L., Barber, L.B., Blazer, V.S., Norris, D.O., Vajda, A.M. 2010. Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: Occurrence and fate in water and sediment, and selective uptake in fish neural tissue. *Environ. Sci. Technol.* 44, 1918-1925
- Schultz, M.M., Painter, M.M., Bartell, S.E., Logue, A., Furlong, E.T., Werner, S.L., Schoenfuss, H.L. 2011. Selective uptake and biological consequences of environmentally relevant antidepressant pharmaceutical exposures on male fathead minnows. *Aquat. Toxicol.* 104, 38-47
- Schüssler, W., Wehrle, R., Sengl, M., Baumann, M. 2017. Arzneimittelwirkstoffe, Metaboliten und polare Spurenstoffe in Abwasser, Oberflächengewässern und Uferfiltrat. Ergebnisse 2004-2015  
[http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu\\_all\\_00145.htm](http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00145.htm)
- TGD-EQS 2011, Technical guidance for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055  
[http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs\\_cis-wfd\\_27\\_ec\\_2011.pdf](http://www.envir.ee/sites/default/files/tgd-eqs_cis-wfd_27_ec_2011.pdf)
- Valenti, T.W., Perez-Hurtado, P., Chambliss, C.K., Brooks, B.W. 2009. Aquatic toxicity of sertraline to *Pimephales promelas* at environmentally relevant surface water pH. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2685-2694
- Wille, S.M.R., Maudens, K.E., Van Peteghem, C.H., Lambert, W.E.E. 2005. Development of a solid phase extraction for 13 'new' generation antidepressants and their active metabolites for gas chromatographic-mass spectrometric analysis. *J. Chrom. A.* 1098, 19-29