

Kurzdossier Spurenstoffe

Stoffname: Gruppe Sartane

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

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

Aufgrund der überschaubaren Anzahl von Sartanen (acht), der strukturellen Ähnlichkeit und den häufigen Funden in der Umwelt von einer Vielzahl an Sartanen, wird hier die gesamte Gruppe betrachtet.

Aufgrund des gleichen molekularen Angriffspunkts der Sartane (Angiotensin-II-AT1-Rezeptor) sollte die additive Toxizität berücksichtigt werden. Aufgrund der evolutiven Konservierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sind Effekte einer AT-1-Rezeptorblockade nicht nur bei Wirbeltieren, sondern auch bei wirbellosen Tieren nicht auszuschließen¹.

Anwendung

Sartane sind Humanarzneimittel und werden als Blutdrucksenker (AT1-Rezeptorenblocker) eingesetzt.

Insgesamt sind acht Sartane in Deutschland zugelassen: Valsartan, Olmesartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Eprosartan und Azilsartan.²

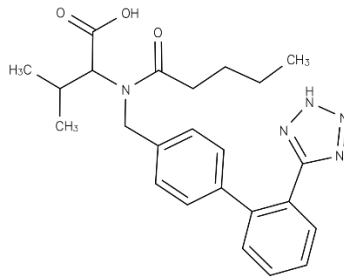
Für Valsartan lag der Verbrauch auf Basis von Kassenpatienten im Jahr 2019 in Deutschland am höchsten (55 t/a), gefolgt von Candesartan und Irbesartan.³

Sartane werden auch in Kombinationspräparaten eingesetzt.

Olmesartan wird als Olmesartanmedoxomil verabreicht und durch Umesterung in Olmesartan umgewandelt.⁴ Azilsartanmedoxomil wird ebenfalls als Prodrug eingesetzt und in Azilsartan umgewandelt.⁵

1. Stoffe in der Gruppe der Sartane

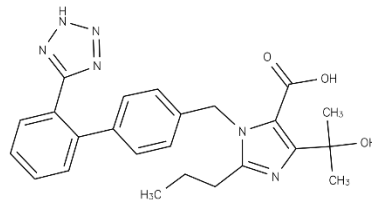
- Valsartan ((S)-3-Methyl-2-{N-[2'-(2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]pentanamido}-butansäure), CAS-Nr: 137862-53-4 (VAL)



Wasserlöslichkeit: 1,41 mg/L ⁶

Dissoziationskonstante(n): keine Daten

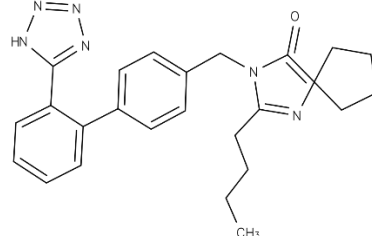
- Olmesartan, CAS-Nr: 144689-24-7 (OLM)



Wasserlöslichkeit: 0,00742 mg/L ⁷

Dissoziationskonstante(n), berechnet: Größtenteils negativ (Minoritätsform Zwitterion) ⁸

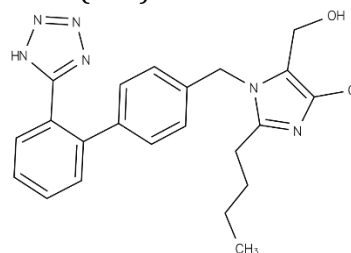
- Irbesartan, CAS-Nr: 138402-11-6 (IRB)



Wasserlöslichkeit: 0,06 mg/L ⁶

Dissoziationskonstante(n), berechnet: Größtenteils negativ (Minoritätsform Neutral) ⁸

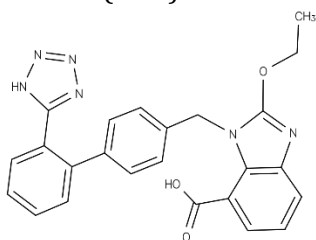
- Losartan, CAS-Nr: 114798-26-4 (LOS)



Wasserlöslichkeit: 0,82 mg/L ⁶

Dissoziationskonstante(n): keine Daten

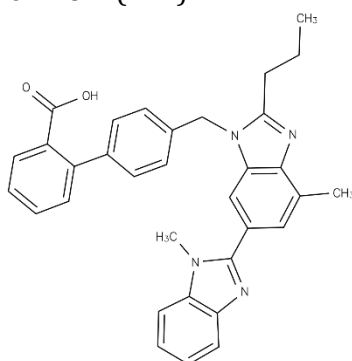
- Candesartan, CAS-Nr: 139481-59-7 (CAN)



Wasserlöslichkeit: 0,14 mg/L ⁶

Dissoziationskonstante(n), berechnet: Negativ ⁸

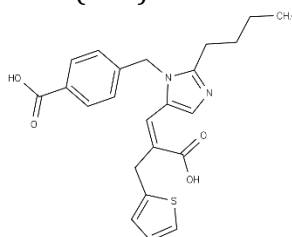
- Telmisartan, CAS-Nr: 144701-48-4 (TEL)



Wasserlöslichkeit: $2,9 \cdot 10^{-6}$ mg/L ⁶

Dissoziationskonstante(n), berechnet: Größtenteils negativ (Minoritätsform Zwitterion) ⁸

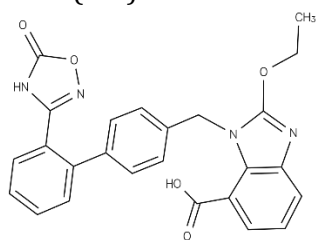
- Eprosartan, CAS-Nr: 133040-01-4 (EPR)



Wasserlöslichkeit: 0,02 mg/L ⁶

Dissoziationskonstante(n): keine Daten

- Azilsartan, CAS-Nr: 147403-03-0 (AZI)



Wasserlöslichkeit: $4,28 \cdot 10^{-3}$ mg/L ⁹

Dissoziationskonstante(n): keine Daten

2. Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota (Max: Maximalwert, MW: Mittelwert, Med: Median, BG: Bestimmungsgrenze, Min: Minimalwert, FOD: Quantifizierungshäufigkeit)

Bezug/Betrachtungseinheit	Monitoring-daten [µg/L] Valsartan	Monitoring-daten [µg/L] Olmesartan	Monitoring-daten [µg/L] Irbesartan	Monitoring-daten [µg/L] Losartan	Monitoring-daten [µg/L] Candesartan	Monitoring-daten [µg/L] Telmisartan	Monitoring-daten [µg/L] Eprosartan	Monitoring-daten [µg/L] Azilsartan
Oberflächengewässer, NRW, 2014 ⁶	0,038-1		<0,025-0,39	<0,025-0,2	0,039-0,62	0,035-0,4	<0,025-0,068	
Messprogramm der Bundesländer in Oberflächengewässern, Deutschland, 2018-2020 ¹⁰	124 Messstellen: • < 0,01 – 3,79 (Jahres-MW) • < 0,01 – 10 (Max) • 0,001 – 0,05 (BG)	44 Messstellen: • < 0,001 – 0,25 (Jahres-MW) • < 0,005 – 0,57 (Max) • 0,0005 – 0,05 (BG)	43 Messstellen: • < 0,02 – 0,32 (Jahres-MW) • < 0,01 – 0,91 (Max) • 0,002 – 0,02 (BG)	86 Messstellen: • < 0,002 – 0,11 (Jahres-MW) • < 0,01 – 0,22 (Max) • 0,001 – 0,025 (BG)	90 Messstellen: • < 0,01 – 1,24 (Jahres-MW) • < 0,01 – 2,3 (Max) • 0,0002 – 0,025 (BG)	59 Messstellen: • < 0,01 – 0,76 (Jahres-MW) • < 0,01 – 1,2 (Max) • 0,002 – 0,03 (BG)	12 Messstellen: • < 0,02 – < 0,025 (Jahres-MW) • < 0,02 – 0,04 (Max) • 0,02 – 0,025 (BG)	Keine Daten
Fließgewässer, Deutschland ¹¹		bis 1		bis 0,1				
Gewässer, Hessen, Deutschland, 2016-2019 ¹²	• 1,41 (Jahres-MW) • 6,8 (Max)	• 0,899 (Jahres-MW) • 6 (Max)	• 0,936 (Jahres-MW) • 2,1 (Max)		• 3,09 (Jahres-MW) • 6,8 (Max)	• 1,5 (Jahres-MW) • 2,8 (Max)		
Oberflächengewässer, Deutschland	• 0,11 (Med) • 0,77 (Max) • 70% (FOD)	• 0,07 (Med) • 0,30 (Max) • 74% (FOD)	• 0,08 (Med) • 0,31 (Max) • 66% (FOD)	• 0,02 (Med) • 0,12 (Max) • 12% (FOD)	• 0,06 (Med) • 0,22 (Max) • 48% (FOD)	• 0,07 (Med) • 0,30 (Max) • 60% (FOD)	• 0,02 (Med) • 0,28 (Max) • 30% (FOD)	

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota (Max: Maximalwert, MW: Mittelwert, Med: Median, BG: Bestimmungsgrenze, Min: Minimalwert, FOD: Quantifizierungshäufigkeit)

11 Standorte an 8 Flüssen, 2011 – 2012 ¹³								
Oberflächengewässer, Deutschland, 2011-2012 ¹⁴	0,22 - 0,77 (n=5)	0,22 – 2,2 (n=5)	0,15 – 0,8 (n=5)		0,08 – 1,1 (n=5)		<0,05 – 0,28 (n=5)	
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> • 1,11 (Med) • 6,10 (Max) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,74 (Med) • 0,83 (Max) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,25 (Med) • 2,60 (Max) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,21 (Med) • 0,45 (Max) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,46 (Med) • 0,82 (Max) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,68 (Med) • 1,40 (Max) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,73 (Med) • 6,50 (Max) 	
6 verschiedene Kläranlagen, 2011 – 2012 ¹³								
Oberflächengewässer, 45 ausgewählte niedersächsische Überblicks- bzw. WRRL-Messstellen, Niedersachsen, Deutschland ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 27 Messstellen mit positiven Befunden 		<ul style="list-style-type: none"> • 21 Messstellen mit positiven Befunden 		<ul style="list-style-type: none"> • 41 Messstellen mit positiven Befunden 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 Messstellen mit positiven Befunden 		
Trinkwasser, Deutschland, 2021 ¹⁶	< 0,05 (BG)	< 0,05 (BG)	< 0,05 (BG)	< 0,05 (BG)	<ul style="list-style-type: none"> • 0,102 (Jahres-MW) • 0,087 (Min) • 0,12 (Max) 	< 0,05 (BG)	< 0,05 (BG)	< 0,05 (BG)
Trinkwasser, Schweden, 2014 ¹⁷			Bis zu 0,0028					

3. Zusammenfassung der Stoffeigenschaften

Die Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien der Einzelstoffe sind unter 5. aufgeführt.

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien								
	VAL	OLM	IRB	LOS	CAN	TEL	EPR	AZI
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	-	+	+	+	+	+	kB	-
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	+	+	+	kB	+	kB	kB	kB
Humantoxizität nach CLP	kB	kB	kB	kB	kB	kB	kB	kB
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	-	-	-	-	-	-	kB	-
Gleichwertige Besorgnisgründe Humantoxizität (Reproduktionstoxizität)	+	+	+	+	+	+	+	+
Gleichwertige Besorgnisgründe Ökotoxizität (Additive Toxizität)	+	+	+	+	+	+	+	+
Gleichwertige Besorgnisgründe Transformationsprodukte	VS	VS	VS	VS	VS			

kB: Keine Bewertung, VS: Bildung Valsartansäure

4. Entscheidung

Entscheidung

Basierend auf dem vorliegenden Kurzdossier wurde am 28.06.2023 folgende Entscheidung zur Relevanz der Stoffe gefällt: Die Gruppe der Sartane bestehend aus Valsartan, Olmesartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Azilsartan und Eprosartan wurde als relevant eingestuft.

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

Die Gruppe der Sartane ist als reproduktionstoxisch eingestuft. Aufgrund des gleichen molekularen Angriffspunkts ist eine additive Toxizität auch bei (wirbellosen) Tieren nicht auszuschließen. Deswegen werden die Sartane als Gruppe bewertet. Die Sartane (außer Azilsartan) werden im hohen ng/L- bis niedrigen µg/L-Bereich in deutschen Oberflächengewässern detektiert.

Zudem sind die meisten Sartane mobil und selbst oder deren Abbauprodukt persistent.

Valsartan, Olmesartan, Irbesartan, Losartan und Candesartan werden zu unterschiedlichen Anteilen zur Valsartansäure in der Umwelt abgebaut. Diese ist ein relevanter Spurenstoff (Entscheidung vom 26.03.2023).

5. Stoffeigenschaften

a. Stoffeigenschaften von Valsartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Bezugswert / Triggerwert	Daten für Valsartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Persistent, wenn „nicht leicht biologisch abbaubar“ / „nicht inhärent abbaubar“ oder gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹⁸ und zugehörigem Leitfaden ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> DT₅₀ = 12.0 – 16.1 Tage OECD 308²⁰ Not readily biodegradable; Study on transformation in aerobic water-sediment system: after 7 days only 11,7 - 12,4 % was found as the parent compound ²¹ 	-
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	Mobil (M): log K _{OC} < 3 Sehr mobil (vM): log K _{OC} < 2 ²²	<ul style="list-style-type: none"> OECD 106 an 3 Belebtschlamm K_d = 23,6 – 39,2 L/kg (Novartis Pharma AG, 2006) ²³ K_d = 2,7; 5,6 L*kg⁻¹ K_F = 10; 17 µg¹⁻ⁿL*kg⁻¹ (Largely according to OECD 106) (Sediment) ⁸ TOC = 3,88% -> Log K_{OC} = 1,8; 2,2 Log K_{FOC} = 2,4; 2,6 K_{OC} = 4 L/kg, Log K_{OC} = 0,60 ²⁴ 	+
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Humantoxisch, wenn die Kriterien zur Klassifizierung nach CLP-Verordnung Kategorie Kanzerogen (1A, 1B) oder Keimzellmutagen (1A, 1B) oder Reproduktionstoxisch (Kategorie 1A, 1B, 2) oder STOT RE (1, 2) erfüllt sind ²⁵	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Ökotoxisch, wenn LC ₅₀ /EC ₅₀ < 0,1 mg/L oder NOEC < 0,01 mg/L gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹⁸ und zugehörigem Leitfaden ¹⁹ (nicht ökotoxisch, wenn EC ₅₀ > Wasserlöslichkeit)	<p><i>Daphnia magna</i> NOEC (21 d (parental mortality and reproduction) ≥ 5,6 mg/L, OECD 211 (NOTOX-Studie Nr. 464434) ^{20,26}</p> <p>Fische (<i>Pimephales promelas</i>, Dickkopf-Elritze), NOEC (30 d) ≥ 10,0 mg/L; OECD 210, (NOTOX-Studie Nr. 464445) ²⁰</p>	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	+
Transformationsprodukte	Valsartansäure: als Abbauprodukt von Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan und Olmesartan nachgewiesen, wobei die fünf Sartane unterschiedlich schnell zu Valsartansäure abgebaut werden. ^{14,29,30}	+

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswert	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
GOW	Trinkwasser: Valsartan GOW = 0,3 µg/L ³¹	-
Vorschlag chronisches und akutes Qualitätskriterium für Oberflächengewässer	Akut: 9000 µg/L (2012) Chronisch: 560 µg/L (2012) ³²	-
PNEC	Valsartan: PNEC = 560 µg/L (OECD 211 <i>Daphnia magna</i>) (Assessment factor = 10) ²⁰	-

b. Stoffeigenschaften von Olmesartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Olmesartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	vP in Wasser und Sediment ³³ Estimated t _{1/2} = 112 d, weight-of-evidence by discovery in monitoring studies, and consistent indications of P across tested QSARs ³⁴	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	K _d = 2,117; 4,3 L*kg ⁻¹ K _F = 1,9; 12 µg ¹⁻ⁿ L ⁿ kg ⁻¹ (Largely according to OECD 106) (Sediment) ⁸	+

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Olmesartan	Bewertung der Besorgnis
	TOC = 3,88% → Log K _{OC} = 1,7; 2,0 Log K _{FOC} = 1,7; 2,5	
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Algen (<i>Desmodesmus subspicatus</i>): NOEC (21 d) ≥ 100 mg/L, growth rate, OECD 201 ³³ <i>Daphnia magna</i> NOEC (21 d) ≥ 0,2 mg/L, reproduction, OECD 211 ³³ Fische (<i>Danio rerio</i>), NOEC (35 d) ≥ 0,2 mg/L, OECD 210 ³³	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	+
Transformationsprodukte	Valsartansäure: als Abbauprodukt von Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan und Olmesartan nachgewiesen, wobei die fünf Sartane unterschiedlich schnell zu Valsartansäure abgebaut werden. ^{14,29,30} 3 weitere Irbesartan-TPs: TP IRB_446 in 0,44 µg/L bereits nachgewiesen in Wasserproben ¹⁴	+

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswerte	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
GOW	Trinkwasser: Olmesartan GOW = 0,3 µg/L ³¹	-
PNEC	PNEC = 20 µg/L (OECD 211; OECD 210, Assessment factor = 10) ³³	-

c. Stoffeigenschaften von Irbesartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Irbesartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	22.5 % Abbau in 28 d (FDA 3.11/OECD 301) ³⁵ "As DT ₅₀ total system < 32 days with still more than 15% of the parent compounds remaining at the end of the study, the correct phrase is: "Irbesartan is slowly degraded in the environment". " ³⁶	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> K_d = 15,3; 57 L*kg⁻¹ K_F = 17; 180 µg¹⁻ⁿLⁿkg⁻¹ (Largely according to OECD 106) (Sediment) ⁸ TOC = 3,88% -> Log K_{OC} = 2,6; 3,2 Log K_{FOC} = 2,6; 3,7 K_{OC} = 70 L/kg, Log K_{OC} = 1,85 ²⁴ 	+
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Algen (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) ³⁷ : EG50 72 h (Biomasse): 79 mg/L NOEC: 7200 µg/L, OECD 201 <i>Daphnia magna</i> NOEC 21 d (Reproduktion) ³⁷ : 10,4 mg/L, OECD 211 Fisch (<i>Pimephales promelas</i>) ³⁷ : NOEC 28 d (Wachstum): 7 mg/L, OECD 210	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	+
Bioakkumulation/ Lipophilie	Muskeln von Barschen in schwedischen Wasserläufen bis zu 1,3 µg/kg (etwa 40-mal niedriger als die beim Menschen berichtete therapeutische	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Plasmakonzentration ($C_{\max} = 50 \mu\text{g/L}$) ¹⁷	
Transformationsprodukte	<p>Valsartansäure: als Abbauprodukt von Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan und Olmesartan nachgewiesen, wobei die fünf Sartane unterschiedlich schnell zu Valsartansäure abgebaut werden.^{14,29,30}</p> <p>3 weitere Irbesartan-TPs: TP IRB_446 in 0,44 $\mu\text{g/L}$ bereits nachgewiesen in Wasserproben¹⁴</p>	+
Verhalten in Kläranlagen	<ul style="list-style-type: none"> Eliminationsraten in Kläranlage < 20%¹³, < 10%³⁸, 79%³⁹ 	-/+

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswert	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
Vorschlag chronisches und akutes Qualitätskriterium für Oberflächengewässer	<p>Akut = 19000 $\mu\text{g/L}$ (2013)</p> <p>Chronisch = 700 $\mu\text{g/L}$ (2013)³²</p>	-
PNEC	<p>Irbesartan</p> <p>PNEC = 704 $\mu\text{g/L}$ (OECD 210 <i>Pimephales promelas</i>)</p> <p>(Assessment factor = 10)³⁶</p>	-

d. Stoffeigenschaften von Losartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Losartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	<p>Screening auf biologischen Abbau</p> <p>- Prozent verbleibend nach 28 Tagen:</p> <p>Bakterien > 90 %</p> <p>Algen = 71 %</p> <p>Nicht leicht biologisch abbaubar⁴⁰</p>	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	keine experimentellen Daten	Keine Bewertung
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	<p>Wasserflöhe <i>Daphnia similis</i></p> <p>$EC_{50} = 175,26 \text{ mg/L}$ (48 h)⁶</p>	-

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Losartan	Bewertung der Besorgnis
	<p>Wasserpflanze, LOEC = 1,56 mg/L (<i>L. minor</i>)¹⁷</p> <p>NOEC = 10 mg/L (OECD 210 <i>Pimephales promelas</i>)⁴¹</p>	

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	<p>Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen.^{27,28}</p>	+
Transformationsprodukte	<p>Valsartansäure: als Abbauprodukt von Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan und Olmesartan nachgewiesen, wobei die fünf Sartane unterschiedlich schnell zu Valsartansäure abgebaut werden.^{14,29,30}</p> <p>Losartansäure (CAS-Nr: 124750-92-1, E-3174) in 52% von 168 Wasserproben (Niedersachsen) von 130 Messstellen nachgewiesen bis zu 0,30 µg/L⁴²</p> <ul style="list-style-type: none"> Losartansäure ist ein Metabolit von Losartan und wird in der Leber gebildet und bindet an den AT1-Rezeptor <p>Losartansäure ist persistent während der biologischen Abwasserreinigung⁴³</p>	+

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswert	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
PNEC	<p>Losartan</p> <p>PNEC = 1000 µg/L (OECD 210 <i>Pimephales promelas</i>) (Assessment factor = 10)⁴¹</p>	-

e. Stoffeigenschaften von Candesartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Candesartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Persistent nach OECD 308: "There was no significant degradation of candesartan under the test conditions. Degradation half lives for the total system could not be calculated." ⁴⁴	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	$K_d = 3,9; 7,6 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ $K_F = 4,7; 13 \mu\text{g}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ (Largely according to OECD 106) (Sediment) ⁸ TOC = 3,88% -> Log $K_{OC} = 2,0; 2,3$ Log $K_{FOC} = 2,1; 2,5$	+
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Wasserflöhe <i>Daphnia magna</i> $\text{EC}_{50} > 120 \text{ mg/L}$ (48 h) ⁶ Algen (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) ⁴⁵ : EC_{50} 72 h (growth rate) = 32 mg/L, OECD 201 <i>Daphnia magna</i> ⁴⁵ : NOEC 21 d (Reproduktion) $\geq 10 \text{ mg/L}$, OECD 211 Fisch (<i>Pimephales promelas</i>) ⁴⁵ : NOEC 32 d (Wachstum): $\geq 1 \text{ mg/L}$, OECD 210	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	+
Transformationsprodukte	Valsartansäure: als Abbauprodukt von Valsartan, Irbesartan, Losartan, Candesartan und	+

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

Olmesartan nachgewiesen, wobei die fünf Sartane unterschiedlich schnell zu Valsartansäure abgebaut werden. ^{14,29,30}

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswerte	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
GOW	Trinkwasser: Candesartan GOW = 0,3 µg/L ³¹	+
		(Konzentrationen im Trinkwasser liegen circa um den Faktor 3 niedriger als der GOW)
PNEC	PNEC = 100 µg/L (OECD 210 <i>Pimephales promelas</i>) (Assessment factor = 10) ^{44,45}	-

f. Stoffeigenschaften von Telmisartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Telmisartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Nicht leicht biologisch abbaubar (FDA TAD 3.11 GLP) ⁴⁶ $t_{1/2} > 120$ d (OECD 308) ⁴⁶	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit		Keine Bewertung
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	<p>Algen (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) EC₅₀ = 1,754 mg/L (72 h) (Biomasse) EC₅₀ = 9,875 mg/L (72 h) (Wachstumsrate) ⁶</p> <p>Algen (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) ⁴⁶: NOEC (3 d) = 0,49 mg/L, growth rate, OECD 201</p> <p>Daphnien EC₅₀ = 18,0 mg/L (48 h) ⁴⁶</p> <p><i>Daphnia magna</i> NOEC (21 d) = 1,2 mg/L, reproduction, OECD 211 ⁴⁶</p> <p>Fische (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) LC₅₀ = 3,74 mg/L (96 h) ⁶</p>	-

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Telmisartan	Bewertung der Besorgnis
	Fische (<i>Danio rerio</i>), NOEC (35 d) = 1,2 mg/L, OECD 210 ⁴⁶	

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	+

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswerte	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
PNEC	PNEC = 49 µg/L, abgeleitet von NOEC = 490 µg/L für Algen (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) ⁴⁷	-

g. Stoffeigenschaften von Eprosartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Eprosartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Keine Daten	Keine Bewertung
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	Keine Daten	Keine Bewertung
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Keine Daten	Keine Bewertung

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester	+

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	
--	--	--

h. Stoffeigenschaften von Azilsartan

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien	Daten für Azilsartan	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Nicht leicht biologisch abbaubar (OECD 301) ⁴⁸ Nicht persistent (OECD 308) ⁴⁸	-
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	Keine Daten	Keine Bewertung
Humantoxizität (auf Basis von CLP)	Keine Einstufung	Keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Algen (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>): NOEC 72 h (growth rate) ≥ 77 mg/L, OECD 201 ⁴⁸ <i>Daphnia magna</i> NOEC 21 d (Reproduktion) ≥ 10 mg/L, OECD 211 ⁴⁸ Fisch (<i>Pimephales promelas</i>): NOEC 32 d ≥ 8,8 mg/L, OECD 210 ⁴⁸	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Aufgrund fetotoxischer und neonatal-toxischer Risiken ist die Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert und wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. ^{27,28}	+

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswerte	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
--	-------------	---

Weitere Informationen und Bezugswerte		
PNEC	PNEC = 880 µg/L (OECD 210 <i>Pimephales promelas</i>) (Assessment factor = 10) ⁴⁸	-

Quellen

- (1) De Mello, W. C. Regulation of Cell Volume and Water Transport – An Old Fundamental Role of the Renin Angiotensin Aldosterone System Components at the Cellular Level. *Peptides* **2014**, *58*, 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.06.003>.
- (2) Online, G. L. *Telmisartan - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste*. Gelbe Liste Online. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Telmisartan_5064 (accessed 2022-07-18).
- (3) Schimmelpfennig, S. *Arzneimittelverbrauchsdaten - Zusammengestellt Aus Arzneimittelverordnungs-Report (Springer Verlag) Und Amtlichem ATC-Index (DIMDI)*; Berliner Wasserbetriebe, 2020.
- (4) *Olmesartan - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste*. Gelbe Liste Online. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Olmesartan_47519 (accessed 2022-03-29).
- (5) *EPAR (European Public Assessment Report) - Edarbi (Azilsartan Medoxomil)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/edarbi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- (6) *ECHO-Stoffbericht: Sartane (Blutdrucksenker)*; Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW, 2015.
- (7) *Olmesartan medoxomil | DrugBank Online*. <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001815> (accessed 2022-07-18).
- (8) Boulard, L.; Dierkes, G.; Schlüsener, M. P.; Wick, A.; Koschorreck, J.; Ternes, T. A. Spatial Distribution and Temporal Trends of Pharmaceuticals Sorbed to Suspended Particulate Matter of German Rivers. *Water Research* **2020**, *171*, 115366. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115366>.
- (9) PubChem. *Azilsartan*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135415867> (accessed 2022-07-18).
- (10) Umweltbundesamt Nach Angaben Der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Stand Oktober 2022.
- (11) Neuwald, I.; Muschket, M.; Zahn, D.; Berger, U.; Seiwert, B.; Meier, T.; Kuckelkorn, J.; Strobel, C.; Knepper, T. P.; Reemtsma, T. Filling the Knowledge Gap: A Suspect Screening Study for 1310 Potentially Persistent and Mobile Chemicals with SFC- and HILIC-HRMS in Two German River Systems. *Water Research* **2021**, *204*, 117645. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117645>.
- (12) Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie. *Liste der Arzneimittel aus den Jahren 2016 bis 2019*. <https://www.hlnug.de/themen/wasser/fliesssgewaesser/fliesssgewaesser-chemie/spurenstoffe/arzneimittel/aktuell> (accessed 2022-03-29).
- (13) Bayer, A.; Asner, R.; Schüssler, W.; Kopf, W.; Weiß, K.; Sengl, M.; Letzel, M. Behavior of Sartans (Antihypertensive Drugs) in Wastewater Treatment Plants, Their Occurrence and Risk for the Aquatic Environment. *Environ Sci Pollut Res* **2014**, *21* (18), 10830–10839. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3060-z>.
- (14) Letzel, T.; Bayer, A.; Schulz, W.; Heermann, A.; Lucke, T.; Greco, G.; Grosse, S.; Schüssler, W.; Sengl, M.; Letzel, M. LC–MS Screening Techniques for Wastewater Analysis and Analytical Data Handling Strategies: Sartans and Their Transformation Products as an Example. *Chemosphere* **2015**, *137*, 198–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.083>.
- (15) Schaffer, Dr. M. *Erstes landesweites Non-Target-Screening niedersächsischer Oberflächengewässer: Ergebnisüberblick und Laborvergleich*; Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz, 2022; p 14.
- (16) *Trinkwasseranalyse: Welche Stoffe sind im Wasser? | Gelsenwasser*. Altenberge, Wasserwerk Haltern, aufgerufen am 16.09.2022. <https://www.gelsenwasser.de/wasser/trinkwasseranalyse> (accessed 2022-09-16).

- (17) Goodpoint - advisors for sustainable growth. *Jämförande Bedömning Av Miljörisk Vid Användning Av Angiotensin II-Antagonisterna Kandesartan, Losartan, Valsartan, Irbesartan, Eprosartan Samt Telmisartan*; 2019.
https://janusinfo.se/download/18.26bc9b1a16e8972aa5d7dbc4/1574665684910/Rapport%20Kandesartan%20m%20fl%20angiotensin%20II%20h%C3%A4mmare%2020190924_final_version_2databasen.pdf.
- (18) *Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Des Europäischen Parlaments Und Des Rates Vom 18. Dezember 2006 Zur Registrierung, Bewertung, Zulassung Und Beschränkung Chemischer Stoffe (REACH)*; 2006. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/HTML/?uri=CELEX:02006R1907-20231201> (accessed 2022-07-08).
- (19) European Chemicals Agency. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT and vPvB Assessment*.; Publications Office: LU, 2017.
- (20) *Diovan® - FASS Allmänhet*.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20040607006931&docType=78&scrollPosition=500> (accessed 2022-12-08).
- (21) European Medicines Agency; Evaluation of Medicines for Human Use. *ASSESSMENT REPORT FOR Copalia HCT*; EMEA/CHMP/471143/2009, 2009; p 45.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copalia-hct-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- (22) EUROPÄISCHE KOMMISSION. *DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) 2023/707 DER KOMMISSION Vom 19. Dezember 2022 Zur Änderung Der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 in Bezug Auf Die Gefahrenklassen Und Die Kriterien Für Die Einstufung, Kennzeichnung Und Verpackung von Stoffen Und Gemischen*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32023R0707&qid=1681394384679&from=EN> (accessed 2023-04-14).
- (23) Kern, S.; Baumgartner, R.; Helbling, D. E.; Hollender, J.; Singer, H.; Loos, M. J.; Schwarzenbach, R. P.; Fenner, K. A Tiered Procedure for Assessing the Formation of Biotransformation Products of Pharmaceuticals and Biocides during Activated Sludge Treatment. *J. Environ. Monit.* **2010**, *12* (11), 2100–2111. <https://doi.org/10.1039/C0EM00238K>.
- (24) Seller, C.; Kitching, E.; Varga, L.; Honti, M.; Fenner, K. *P-Ident2 – Persistence Assessment in Surface Waters*; UBA Texte; Umweltbundesamt, 2023.
- (25) *Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX:32008R1272> (accessed 2022-07-08).
- (26) *Janusinfo - Valsartan*.
<https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/valsartan.5.30a7505616a041a09b067174.html> (accessed 2022-09-16).
- (27) Bekanntmachung Über Die Registrierung Und Zulassung von Arzneimitteln Vom 30. März 2009 - Abwehr von Gefahren Durch Arzneimittel, Stufe II ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten Und Hydrochlorthiazid Sowie Deren Kombinationsprodukte: Einheitliche Texte Zu Kontraindikationen Und Hinweisen Für Die Anwendung in Der Schwangerschaft Und Stillzeit. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/ace-hemmer/ace_hemmer_bekanntm.pdf?__blob=publicationFile (accessed 2023-06-05).
- (28) *PharmNet.Bund - Arzneimittel-Informationssystem*. (zum Beispiel Fachinformation für Eingangsnummer 2182830). <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> (accessed 2023-02-07).
- (29) Nödler, K.; Hillebrand, O.; Idzik, K.; Strathmann, M.; Schiperski, F.; Zirlewagen, J.; Licha, T. Occurrence and Fate of the Angiotensin II Receptor Antagonist Transformation Product

- Valsartan Acid in the Water Cycle – A Comparative Study with Selected β -Blockers and the Persistent Anthropogenic Wastewater Indicators Carbamazepine and Acesulfame. *Water Research* **2013**, 47 (17), 6650–6659. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.08.034>.
- (30) Li, R.; Liang, C.; Svendsen, S. B.; Kisieliu, V.; Bester, K. Sartan Blood Pressure Regulators in Classical and Biofilm Wastewater Treatment – Concentrations and Metabolism. *Water Research* **2023**, 229, 119352. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.119352>.
- (31) Umweltbundesamt. Gesundheitlicher Orientierungswert - GOW (Stand Juli 2020), 2020. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/trinkwasser/trinkwasserqualitaet/toxikologie-des-trinkwassers/gesundheitlicher-orientierungswert-gow> (accessed 2022-03-29).
- (32) *Quality Criteria for Surface Waters*. Ecotox Centre. <https://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-criteria/quality-criteria-for-surface-waters> (accessed 2023-08-28).
- (33) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Public Assessment Report - Olmesartan HCT Daiichi Sankyo*; 2016.
- (34) Arp, H. P. H.; Hale, S. E. *REACH: Improvement of Guidance and Methods for the Identification and Assessment of PMT/vPvM Substances*; Texte | 126/2019; Umweltbundesamt, 2019.
- (35) *Genehmigung Irbesartan Sanofi AB - FASS.SE*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20040302000012&docType=78&scrollPosition=600> (accessed 2022-12-07).
- (36) *Janusinfo - Irbesartan*. <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/irbesartan.5.30a7505616a041a09b065f4f.html> (accessed 2023-05-23).
- (37) *Irbesartan STADA - FASS Vårdpersonal*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20090402000061&userType=0&docType=78&scrollPosition=571.800048828125> (accessed 2023-05-23).
- (38) Oosterhuis, M.; Sacher, F.; ter Laak, T. L. Prediction of Concentration Levels of Metformin and Other High Consumption Pharmaceuticals in Wastewater and Regional Surface Water Based on Sales Data. *Science of The Total Environment* **2013**, 442, 380–388. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.046>.
- (39) 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. Treatment of Micropollutants in Municipal Wastewater: Ozone or Powdered Activated Carbon? *Science of The Total Environment* **2013**, 461–462, 480–498. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.034>.
- (40) *Losarstad Comp - FASS-General*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20070529000014&docType=78&scrollPosition=600> (accessed 2022-12-09).
- (41) *Janusinfo - Losartan*. <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/losartan.5.30a7505616a041a09b06647a.html> (accessed 2023-05-23).
- (42) Scheurer, M.; Nödler, K.; Schmid, R.; Schaffer, M. *Vorkommen Persistenter Und Mobiler Organischer Spurenstoffe in Niedersächsischen Oberflächengewässern (PMT/vPvM-Stoffe) - Landesweiter Überblick Und Identifikation von Belastungsschwerpunkten*; Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz; DVGW-Technologiezentrum Wasser Karlsruhe: Niedersachsen, 2022. https://www.nlwkn.niedersachsen.de/download/185693/NLWKN_2022_Vorkommen_persistenter_und_mobiler_organischer_Spurenstoffe_in_niedersaechsischen_Oberflaechengewaessern_PMTvPvM-Stoffe_.pdf.
- (43) Azuma, T.; Otomo, K.; Kunitou, M.; Shimizu, M.; Hosomaru, K.; Mikata, S.; Ishida, M.; Hisamatsu, K.; Yunoki, A.; Mino, Y.; Hayashi, T. Environmental Fate of Pharmaceutical Compounds and Antimicrobial-Resistant Bacteria in Hospital Effluents, and Contributions to

Pollutant Loads in the Surface Waters in Japan. *Science of The Total Environment* **2018**, 657, 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.433>.



- (44) *Janusinfo - Candesartan*.
<https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databas eenven/candesartan.5.30a7505616a041a09b062aea.html> (accessed 2023-05-23).
- (45) AstraZeneca. *Environmental Risk Assessment Data Candesartan*; 2017.
<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/candesartan.pdf>.
- (46) *Telmisartan STADA - FASS Vårdpersonal*.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20091028000183&docType=78&scrollPosition=864.517578125> (accessed 2023-05-23).
- (47) *Janusinfo - Telmisartan*.
<https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databas eenven/telmisartan.5.30a7505616a041a09b062bcb.html> (accessed 2023-05-23).
- (48) European Medicines Agency (EMA). *Edarbi EPAR - Public Assessment Report*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edarbi> (accessed 2023-05-23).

Impressum

Herausgeber

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

Autorenschaft, Institution

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