



Bayerisches Landesamt für
Umwelt



Biologische Wirktests – polare Spurenstoffe

Abschlussbericht



analytik



Bayerisches Landesamt für
Umwelt



Biologische Wirktests – polare Spurenstoffe

Abschlussbericht

Impressum

Biologische Wirktests – polare Spurenstoffe

Herausgeber:

Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)

Bürgermeister-Ulrich-Straße 160

86179 Augsburg

Tel.: 0821 9071-0

Fax: 0821 9071-5556

E-Mail: poststelle@lfu.bayern.de

Internet: www.lfu.bayern.de

Bearbeitung/Text/Konzept:

LfU Ref. 77, Dr. Michaela Baumann

LfU Ref. 77, Dr. Klaus Weiß

LfU Ref. 77, Willi Kopf

LfU Ref. 75, Walter Schüssler

Bildnachweis:

Bayerisches Landesamt für Umwelt

Druck:

Eigendruck der Druckerei Bayerisches Landesamt für Umwelt

Gedruckt auf Papier aus 100 % Altpapier.

Stand:

November 2014

Diese Publikation wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Publikation nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Publikation zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – wird um Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars gebeten.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden. Für die Inhalte fremder Internetangebote sind wir nicht verantwortlich.



BAYERN | DIREKT ist Ihr direkter Draht zur Bayerischen Staatsregierung. Unter Tel. 089 122220 oder per E-Mail unter direkt@bayern.de erhalten Sie Informationsmaterial und Broschüren, Auskunft zu aktuellen Themen und Internetquellen sowie Hinweise zu Behörden, zuständigen Stellen und Ansprechpartnern bei der Bayerischen Staatsregierung.

Inhaltsverzeichnis

1	Veranlassung	5
2	Auswahl der Stoffe	5
3	Datenlage bei polaren Spurenstoffen	6
4	Ergebnisse und ökotoxikologische Bewertung (Übersicht)	6
5	Danksagung	13
6	Anhang	14
6.1	Stoffdossiers	14
6.1.1	Benzotriazol (BT), 4-Methyl-Benzotriazol (4-MeBT) und 5-Methyl-Benzotriazol (5-MeBT)	14
6.1.2	4-Acetylaminoantipyrin (4-AAA) und 4-Formylaminoantipyrin (4-FAA)	24
6.1.3	10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin (10,11-DHC)	30
6.1.4	Clarithromycin, 14-Hydroxy-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin	35
6.1.5	Clindamycin und Clindamycinsulfoxid	48
6.1.6	Ciprofloxacin	54
6.1.7	Azithromycin	60
6.1.8	Lamotrigin	66
6.1.9	Phosphorsäuretriphenylester (Triphenylphosphat, TPP)	71
6.2	Stoffrecherche Stoffsammlung zum F+E-Vorhaben "Biologische Wirkttests - polare Spurenstoffe"	76

Abkürzungen

OGW: Oberflächengewässer

KA: Kläranlage

PSM: Pflanzenschutzmittel

SF: Sicherheitsfaktor

NOEC: no observed effect concentration

LCx: Konzentration, bei der x % Letalität beobachtet werden

ECx: Konzentration, bei der x % Effekt beobachtet werden

ErCx: EC-Wert bezogen auf die Hemmung der Wachstumsrate

EbCx: EC-Wert bezogen auf die Hemmung der Biomasseentwicklung

PNEC: predicted no effect concentration

UQN: Umweltqualitätsnorm

TGD-EQS: Technical guidance document for environmental quality standards

JD: Jahresdurchschnitt

ZHK: zulässige Höchstkonzentration

1 Veranlassung

Neben Abschwemmungen aus landwirtschaftlich genutzten Flächen gelangen polare Spurenstoffe über Kläranlagenabläufe in die Oberflächengewässer. Viele dieser Spurenstoffe werden durch konventionelle Kläranlagen nicht oder nur unzureichend abgebaut. Da über Kläranlagen der mengenmäßig größte Eintrag an Abwasser in unsere Gewässer erfolgt, stellt dieser Weg den wichtigsten Eintragspfad für Spurenstoffe dar.

Wie zahlreiche Untersuchungen zeigen, können diese chemischen Verbindungen in den nachgewiesenen Konzentrationen die Gesundheit von Wasserorganismen beeinträchtigen. Während prioritäre Stoffe auf EU-Ebene über die Wasserrahmenrichtlinie (WRRL) geregelt werden, werden für flussgebietspezifische Stoffe auf nationaler Ebene **Umweltqualitätsnormen (UQN)** auf der Basis der „**predicted no effect concentration**“ (**PNEC**) festgelegt.

Viele der über Monitoringprogramme gefundenen Chemikalien sind bislang noch nicht oder nur unzureichend auf ihr ökotoxikologisches Potenzial untersucht worden. Bei der ökotoxikologischen Risikoabschätzung mit Hilfe von biologischen Wirtstests fehlen vor allem Daten zur chronischen Langzeitwirkung. Deshalb muss für die Festlegung von Umweltqualitätsnormen mit hohen **Sicherheitsfaktoren (SF)** und damit mit unrealistischen worst-case Szenarien gearbeitet werden.

Ziel des Projektes war es, den nationalen Handlungsbedarf an ausgewählten Stoffen (Kandidatenstoffe) aufzuzeigen und Datenlücken bei der ökotoxikologischen Bewertung durch eigene Untersuchungen zu schließen.

2 Auswahl der Stoffe

Die Auswahl der Spurenstoffe erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Der Stoff wird regelmäßig im ng/l bis µg/l-Bereich in bayerischen Gewässern gefunden. Berücksichtigt werden auch Stoffe, die von der LAWA zur Ableitung für Umweltqualitätsnormen benannt wurden.
- Der Stoff kann begleitend zur ökotoxikologischen Untersuchung auch analytisch am LfU bestimmt werden.
- Der Stoff ist in den für die ökotoxikologischen Tests erforderlichen Konzentrationen wasserlöslich und stabil.
- Metaboliten wurden berücksichtigt, wenn diese im Vergleich zur Muttersubstanz in relevanten Mengen im Gewässer gefunden oder vermutet werden.
- Der zur Ableitung der PNEC-Werte bisher zu Grunde gelegte Sicherheitsfaktor kann durch die in unserem Labor etablierten Test-Methoden verkleinert werden.

Die Auswahl der Stoffe zur Durchführung von ökotoxikologischen Tests erfolgte auch nach den Parametern „große Verbrauchsmengen in Deutschland“, „hohe Persistenz“ und „schlechte Abbaubarkeit in der Kläranlage“.

Die Recherchen zu den Chemikalien wurden in verschiedenen Stoffdatenbanken wie DrugBank, HMDB, AERU, ETOX, ECETOC, ECOTOX, ESIS, GESTIS, GSBL, HPVIS, IUPAC, PAN, MistraPharma, HSDB, HAZDAT, GERMAP, und Toxnet durchgeführt.

3 Datenlage bei polaren Spurenstoffen

In den Listen für prioritäre Stoffe der EU oder für flussgebietspezifische Stoffe auf nationaler Ebene sind vor allem Stoffe aus der chemischen Produktion, jedoch nur eine geringe Zahl an Pflanzenschutzmitteln (PSM) und keine Arzneimittel aufgeführt und ökotoxikologisch bewertet. Während bei PSM die Datenlage zur ökotoxikologischen Wirkung relativ gut ist, sind Arzneimittel z. T. nur lückenhaft auf ihre toxischen Eigenschaften gegenüber Gewässerorganismen untersucht. Auch Transformationsprodukte und Metaboliten haben kaum Berücksichtigung erfahren, obwohl diese auch in Gewässern gefunden werden und möglicherweise ökotoxikologisch problematisch sind.

Für zahlreiche Stoffe sind bereits Ergebnisse zu ökotoxikologischen Tests veröffentlicht und teilweise auch Umweltqualitätsnormen abgeleitet worden. Eine genaue Recherche ausgewählter Daten zeigte jedoch, dass die PNEC-Ableitungen z. T. ohne Validitätskontrolle aus Datenbanken übernommen wurden. Manche dieser Untersuchungen erfüllen die Qualitätsanforderungen in Anlehnung an das „**Technical guidance document for environmental quality standards**“ (TGD-EQS) nicht. In einigen Studien fehlen Angaben zu standardisierten Testmethoden und/oder eine versuchsbegleitende Analytik zur Bestätigung der Wirkkonzentrationen.

Bei vielen Spurenstoffen ist eine realitätsnahe UQN-Ableitung nicht möglich, da vertrauenswürdige Testergebnisse insbesondere zu chronischen Schadwirkungen wegen des erhöhten Arbeitsaufwandes fehlen.

4 Ergebnisse und ökotoxikologische Bewertung (Übersicht)

Die im Anhang (Kap. 6.2) beigefügten Stofflisten zeigen die durchgeführte Literaturrecherche zu Kandidatenstoffen, die für eine ökotoxikologische Untersuchung in Betracht gezogen wurden. Anhand dieser Recherche wurden 15 Spurenstoffe entsprechend der Auswahlkriterien (vgl. Kap. 2) identifiziert und mittels biologischer Wirktests untersucht.

1.	Benzotriazol	Korrosionsschutz und Enteisungsmittel
2.	4-Methyl-Benzotriazol	Korrosionsschutz und Enteisungsmittel
3.	5-Methyl-Benzotriazol	Korrosionsschutz und Enteisungsmittel
4.	Acetylaminoantipyrin	Metabolit von Metamizol, Schmerzmittel
5.	Formylaminoantipyrin	Metabolit von Metamizol, Schmerzmittel
6.	10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin	Metabolit von Carbamazepin, Antiepileptikum
7.	Clarithromycin	Makrolid-Antibiotikum
8.	14-Hydroxy-Clarithromycin	Metabolit von Clarithromycin
9.	N-Desmethyl-Clarithromycin	Metabolit von Clarithromycin
10.	Clindamycin	Lincosamid-Antibiotikum
11.	Clindamycinsulfoxid	Metabolit von Clindamycin
12.	Ciprofloxacin	Fluorchinolon-Antibiotikum
13.	Azithromycin	Makrolid-Antibiotikum
14.	Lamotrigin	Antiepileptikum
15.	Phosphorsäuretriphenylester	Flammschutzmittel

Die Untersuchungsergebnisse dieses Vorhabens ermöglichen für einige ausgewählte Stoffe, für die bislang noch keine Daten zur Ökotoxizität vorlagen, eine PNEC-Ableitung mit einem SF von 10 bzw. 50. Im Falle von Clarithromycin konnte der SF von 100 auf 10 bzw. unter Einbezug des Hauptmetaboliten auf 20 gesenkt werden. Für Phosphorsäuretriphenylester und Ciprofloxacin konnte der SF von 50 auf 10 gesenkt werden. Benzotriazol und Tolyltriazole erwiesen sich durch die PNEC-Ableitung mit einem SF 50 als gering gewässertoxisch.

Die Vervollständigung der Daten aus ökotoxikologischen Wirktests, insbesondere chronische Daten für sogenannte „Alt-Arzneimittel“ mit hohen Verbrauchsmengen wird weiter eine wichtige Aufgabe sein. Wie die Untersuchungen für Clarithromycin zeigten, müssen hierbei auch aktive Metaboliten in die Bewertung mit einbezogen werden. Durch die Festlegung einer Leitsubstanz kann dann eine PNEC als Summenparameter abgeleitet werden [24].

In Tabelle 4.1 sind die Ergebnisse der am LfU durchgeführten Wirktests für o. g. Stoffe im Überblick aufgelistet. Für den jeweils empfindlichsten Testorganismus wurde entsprechend den Vorgaben der TGD-EQS ein PNEC-Wert abgeleitet. Datenblätter mit einer genauen Charakterisierung der untersuchten Spurenstoffe sowie Details zur ökotoxikologischen Bewertung sind als ausführliche Stoffdossiers im Anhang, in den Kap. 6.1.1 bis 6.1.9 zusammengestellt.

Tab. 4.1: Ergebnisse der Wirktests für die im Projekt bearbeiteten Stoffe

Stoff	Grünalgen	Blualgen (Cyanobakterien)	Daphnia akut	Daphnia chronisch	Fisch / Fischei	Lemna	MEC (Monitoring)	SF	PNEC	Bemerkungen
Benzotriazol [23]	$E_r C_{50}$: 189 mg/l <i>NOEC: 19 mg/l</i>		EC_{50} : 50 mg/l	(Förderung bei niedrigen Konz.) $NOEC$: ≥ 20 mg/l	* LC_{50} : 38-75 mg/l [5]		0,1-1,6 $\mu\text{g/l}$ [10] max: 8 $\mu\text{g/l}$ [1]; KA-Ablauf max: 10-100 $\mu\text{g/l}$ [2]	50	(30 $\mu\text{g/l}$ EAWAG) 380 $\mu\text{g/l}$	nicht gewässerre- levant; chronischer Fisch- test fehlt
4-Methyl-1H- Benzotriazol	$E_r C_{50}$: 57,5 mg/l <i>NOEC: 7 mg/l</i>		EC_{50} : 44 mg/l	EC_{10} : 7,2 mg/l $NOEC$: 7,5 mg/l	EC_{50} : 53 mg/l		0,2-2 $\mu\text{g/l}$ [10] 6 $\mu\text{g/l}$ [1]	50	(unklar) 140 $\mu\text{g/l}$	nicht gewässerre- levant; chronischer Fisch- test fehlt
5-Methyl-1H- Benzotriazol	$E_r C_{50}$: 149 mg/l <i>NOEC: 7,5 mg/l</i>		EC_{50} : 49 mg/l	EC_{50} : 69,9 mg/l $NOEC$: 10 mg/l	EC_{50} : 68 mg/l		0,2-2 $\mu\text{g/l}$ [10]	50	(unklar) 150 $\mu\text{g/l}$	nicht gewässerre- levant; chronischer Fisch- test fehlt
4-Acetylamino- antipyrin	$E_r C_{50}$: >350 mg/l		EC_{50} : >100 mg/l	<i>NOEC:</i> ≥ 100 mg/l	EC_{50} : >100 mg/l		0,04-0,9 $\mu\text{g/l}$ [13] 0,1-1,5 $\mu\text{g/l}$ [21]	50	(fehlt) >2 mg/l	nicht gewässerre- levant; chronischer Fischtest fehlt
4-Formylamino- antipyrin	$E_r C_{50}$: >350 mg/l		EC_{50} : >100 mg/l	<i>NOEC:</i> ≥ 100 mg/l	EC_{50} : >100 mg/l		0,02-0,3 $\mu\text{g/l}$ [13] 0,07-1 $\mu\text{g/l}$ [21]	50	(fehlt) >2 mg/l	nicht gewässerre- levant; chronischer Fisch- test fehlt
10,11-Dihydro- 10,11- dihydroxy- carbamazepin	$E_r C_{50}$: >100 mg/l		EC_{50} : >100 mg/l	<i>NOEC: 10 mg/l</i>	EC_{50} : >300 mg/l		0,046-0,74 $\mu\text{g/l}$	50	(fehlt) 200 $\mu\text{g/l}$	Carbamazepin: UQN-Vorschlag UBA (SF 50) 0,5 $\mu\text{g/l}$; Metabolit nicht gewässerrelevant

Stoff	Grünalgen	Blaualgen (Cyanobakterien)	Daphnia akut	Daphnia chronisch	Fisch/ Fischei	Lemna	MEC (Monitoring)	SF	PNEC	Bemerkungen
Clarithromycin [24]	E _r C ₅₀ : 37 µg/l NOEC: 25 µg/l E _r C ₁₀ : 28 µg/l	E _r C ₅₀ : 12 µg/l NOEC: n.d. E _r C ₁₀ : 2,6 µg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	NOEC: ≥2,1 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	Fronde, Fläche: keine Hemmung bis 1,9 mg/l (LfU); Biomasse: NOEC: 0,8 mg/l (UBA)	<0,05 µg/l [4] 0,075 µg/l (CH) [3] JD: 0,005-0,06 µg/l (D) ZHK: 0,36 µg/l (D) 0,33 µg/l (D)	(100) 10 bzw. 20	(0,02 µg/l LAWA) (0,06 µg/l EAWAG) 0,26 µg/l bzw. 0,13 µg/l	PNEC in Größenordnung gefundener Umweltkonzentrationen; SF 20 wg. gleichzeitiger Belastung mit 14-Hydroxy-Clarithromycin [24]
14-Hydroxy-Clarithromycin	E _r C ₅₀ : 46 µg/l NOEC: 20 µg/l E _r C ₁₀ : 24 µg/l	E _r C ₅₀ : 27 µg/l NOEC: 2,7 µg/l E _r C ₁₀ : 8,7 µg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	NOEC: ≥0,85 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	nicht durchgeführt, da bei Muttersubstanz keine Wirkung	Clarithromycin: 0,008-0,22 µg/l 14-Hydroxy-Clarithromycin: 0,002-0,24 µg/l (LfU 2012 unveröffentlicht)	10	(fehlt) 0,87 µg/l	Metabolit pharmakologisch aktiv; PNEC in Größenordnung gefundener Umweltkonzentrationen
N-Desmethyl-Clarithromycin	E _r C ₅₀ : 575 µg/l NOEC: 115 µg/l E _r C ₁₀ : 156 µg/l	E _r C ₅₀ : 134 µg/l NOEC: n.d. E _r C ₁₀ : 19,3 µg/l	EC ₅₀ : >0,7 mg/l	NOEC: 0,15 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	nicht durchgeführt, da bei Muttersubstanz keine Wirkung	bislang kein Monitoring	10	(fehlt) 1,9 µg/l	Metabolit pharmakologisch inaktiv; Stoff 8 % Verunreinigung mit Muttersubstanz; nicht gewässerrelevant
Clindamycin	E _r C ₅₀ : 5,4 µg/l NOEC: 1,3 µg/l E _r C ₁₀ : 2,2 µg/l	E _r C ₁₀ : 10 µg/l E _r C ₅₀ : 30 µg/l NOEC: 6 µg/l [25]	EC ₅₀ : >2 mg/l	NOEC: ≥1 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	**NOEC: 1 mg/l	OGW _{max} : 2 µg/l [11] OGW _{med} : 0,03 µg/l [13]	10	(fehlt) 0,22 µg/l	sehr toxisch für Grün- und Blaualgen; gewässerrelevant
Clindamycin-sulfoxid	E _r C ₅₀ : n.b. NOEC: <100 µg/l E _r C ₁₀ : 48 µg/l	E _r C ₅₀ : 870 µg/l NOEC: 114 µg/l E _r C ₁₀ : 203 µg/l [26]	EC ₅₀ : >2mg/l	NOEC: ≥0,45 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	nicht durchgeführt, da bei Muttersubstanz geringe Wirkung	bislang kein Monitoring	10	(fehlt) 20 µg/l	schwach toxisch; Literatur zur pharmakologischen Wirkung widersprüchlich

Stoff	Grünalgen	Blualgen (Cyanobakterien)	Daphnia akut	Daphnia chronisch	Fisch/ Fischei	Lemna	MEC (Monitoring)	SF	PNEC	Bemerkungen
Ciprofloxacin	*E _r C ₅₀ : 18,7 mg/l [6] *NOEC: >8 mg/l [7]	*E _r C ₅₀ : 36,3 µg/l *E _b C ₅₀ : 10,2 µg/l <i>*E_rC₁₀: 4,5 µg/l</i> *E _b C ₁₀ : 5,6 µg/l [7]	*EC ₁₀ : >10 mg/l [6]	NOEC: ≥1 mg/l	*E _b C ₁₀ : >10 mg/l *NOEC: ≥2 mg/l [6]	*EC ₅₀ : 0,2 mg/l [6] E _r C ₅₀ : 4,3 µg/l NOEC: 10 µg/l [7]	Krankenhaus-Abwasser max. 87 µg/l [8] Klärschlamm >1 mg/kg TS [14] OGW _{max} 0,06 µg/l [14]	(50) 10	(0,112 µg/l) 0,45 µg/l	geringe Funde in OGW, aber sehr toxisch für Grün- und Blualgen
Azithromycin	E _r C ₅₀ : 259 µg/l; Hemmung nur bis 46,4 % **NOEC: 175 µg/l		**EC ₅₀ : >2 mg/l	NOEC: ≥1 mg/l	**EC ₅₀ : >2 mg/l	**NOEC: ≥2 mg/l				Hemmung nach Nominalwerten ermittelt
Lamotrigin	E _r C ₅₀ : >1 mg/l NOEC: ≥0,8 mg/l		EC ₅₀ : >7,7 mg/l	<i>NOEC: ≥0,5 mg/l</i>	EC ₅₀ : >2 mg/l			50	(fehlt) >10 µg/l	nicht gewässerrelevant; chronischer Fischtest fehlt
Phosphorsäure-triphenylester	E _r C ₅₀ : 1,54 mg/l NOEC: 0,11 mg/l E _r C ₁₀ : 0,23 mg/l		*EC ₅₀ : 1 mg/l [9] EC ₅₀ : 0,25 mg/l (Gammarus) [9]	NOEC: 0,05 mg/l EC ₁₀ : 0,12 mg/l	<i>*EC₁₀: 0,037 mg/l [20]</i>			(50) 10	(0,03 µg/l LAWA) (0,74 µg/l OECD) 3,7 µg/l	im chronischen Fisch- und Daphnientest sehr toxisch; geringe Funde in OGW; Sorption an Sediment? Bioakkumulation?

kursiv = für PNEC-Ableitung verwendet

*= valide Ergebnisse aus Literatur übernommen, **= Ergebnisse LfU, chemische Analytik liegt nicht vor

SF und PNEC-Werte in (...) = Ableitung ohne Einbezug der Untersuchungsergebnisse des LfU

- [1] GKB-Bewertung zur 57. Kommissionstagung am 10. Mai 2011. Anthropogene Spurenstoffe im Bodensee und seinen Zuflüssen
- [2] Voutsas, D., Hartmann, P., Schaffner, C., Giger, W. 2006. Benzotriazoles, alkylphenols and bisphenol A in municipal wastewaters and in the Glatt River, Switzerland. *Environ. Sci. Poll. Res.* 13, 333-341
- [3] McArdell, Ch. S., Molnar, E., Suter, M.J.-F., Giger, W. 2003. Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 37, 5479-5486
- [4] Färber, R.H., Skutlarek, D., Alberti, J., Reupert, R.-R. 2004. Belastung kommunaler Abwässer mit Arzneimitteln aus medizinischen Einrichtungen. *GWA Gewässerschutz, Wasser, Abwasser* 193, 1-16
- [5] Pillard, D.A., Cornell, J.S., DuFresne, D.L., Hernandez, M.T. 2001. Toxicity of benzotriazole and benzotriazole derivatives to three aquatic species. *Water Res.* 35, 557-560
- [6] Robinson, A.A., Belden, J.B., Lydy, M.J. 2005. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 423-430
- [7] Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., Schlüter, C. 2011. Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 2786-2792
- [8] Hartmann, A., Alder, A.C., Koller, T., Widmer, R.M. 1998. Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater. *Environ. Toxicol. Chem.* 17, 377-382
- [9] LAWA-Projekt-Nr. O 10.03. Jahnel, J., Neamtu, M., Abbt-Braun, G., Haak, D., Goradalla, B. 2004. Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietspezifische Stoffe. Länderfinanzierungsprogramm Wasser und Boden 2003
- [10] LfU-Berichte 2010. Arzneimittelwirkstoffe und deren Metaboliten: Belastungen des Wasserkreislaufs und Möglichkeiten der Verminderung
http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00091.htm
- [11] Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. UBA Texte 66/2011
- [12] 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
- [13] LfU Umwelt Spezial 2009. Arzneimittelwirkstoffe und ausgewählte Metaboliten. Untersuchungen in bayerischen Gewässern 2004-2008
http://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lfu_all_00084.htm
- [14] LANUV NRW 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie.- Hrsg.: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, LANUV-Fachbericht 2, ISSN 1864-3930
- [15] Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V. 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 40, 701-710
- [16] WW 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
- [17] Golet, E.M., Alder, A.C., Giger, W. 2002. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3645-3651

- [18] Lindberg, R.H., Wennberg, P., Johansson, M.I., Tysklind, M., Andersson, B.A.V. 2005. Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. *Environ. Sci. Technol.* 39, 3421-3429
- [19] TGD-EQS, Technical guidance document for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055
- [20] OECD SIDS 2002
- [21] Gómez, M.J., Sirtori, C., Mezcua, M., Fernández-Alba, A.R., Agüera, A. 2008. Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products. *Water Res.* 42, 2698-2706
- [22] López-Serna, R., Petrović, M., Barceló, D. 2012. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain). *Sci. Total Environ.* 440, 280-289
- [23] Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W. 2013. Ökotoxikologische Beurteilung von Benzotriazol, 4-Methyl-1H-Benzotriazol und 5-Methyl-1H-Benzotriazol für Binnengewässer. *Vom Wasser* 111, 13-17
- [24] 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
- [25] Maletzi, D. 2013. Prüfplan 2013-0026-AAAf des Umweltbundesamtes Berlin (UBA). Chemikalienprüfung mit einer Clindamycinhydrochlorid-Stammlösung: Cyanobakterien-Wachstumshemmungstest.
- [26] Maletzi, D. 2013. Prüfplan 2013-0044-AAAf des Umweltbundesamtes Berlin (UBA). Chemikalienprüfung mit einer Clindamycinsulfoxid-Stammlösung: Cyanobakterien-Wachstumshemmungstest.

5 Danksagung

Dem Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz danken wir für die finanzielle Unterstützung des Forschungsvorhabens „Bewertung niedriger Konzentrationen relevanter polarer Spurenstoffe mittels biologischer Wirktests“ (Vorhabenskennzeichen: 76 e 0100000 121).

Wir bedanken uns für die praktische Unterstützung bei der Durchführung der Tests bei Fuad Bastawros, Sabine Loher-Henschel und Robert Mews. Die analytische Bestimmung der Wirkkonzentrationen von Phosphorsäuretriphenylester wurde dankenswerterweise von Herrn Max Wanzinger, Ref. 75, durchgeführt.

Unser besonderer Dank gilt der stets erfolgreichen Zusammenarbeit mit dem Umweltbundesamt Berlin. Insbesondere danken wir Herrn Dirk Maletzki für die Durchführung der Blaualgen-Tests sowie Herrn Schudoma für die anregenden Diskussionen zur Stoffbewertung.

6 Anhang

6.1 Stoffdossiers

6.1.1 Benzotriazol (BT), 4-Methyl-Benzotriazol (4-MeBT) und 5-Methyl-Benzotriazol (5-MeBT)

6.1.1.1 Zusammenfassung

Obwohl Benzotriazol und Tolyltriazole weit verbreitet in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern gefunden werden, zeigen die abgeleiteten PNEC-Werte von 380 µg/l für BT, 140 µg/l für 4-MeBT, sowie 150 µg/l für 5-MeBT, dass mit einer toxischen Wirkung auf Wasserorganismen nicht zu rechnen ist. Die Ergebnisse zu den toxikologischen Wirkungen dieser Substanzen auf Wasserorganismen wurden in der Zeitschrift „Vom Wasser“ veröffentlicht (BAUMANN ET AL. 2013).

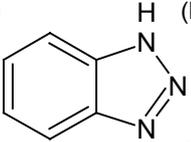
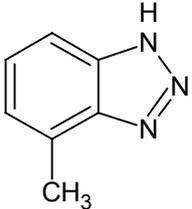
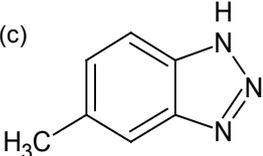
6.1.1.2 Hintergrundinformationen

Benzo- und Tolyltriazole gehören zu den polaren Spurenstoffen, die in Fließgewässern regelmäßig gefunden werden. Sie sind als Korrosionsschutzmittel in Farben und Lacken, als Silberschutz in Geschirrspülmitteln und als Kühlflüssigkeit und Schmierstoff Bestandteil vieler Gebrauchsmittel. Ein weiterer nicht unerheblicher Eintrag erfolgt durch ihren Einsatz als Additiv in Enteisungsmitteln auf Flughäfen. Benzo- und Tolyltriazole werden in Kläranlagen nur teilweise abgebaut (LIU ET AL. 2011, Herzog et al. 2013). Sie gelangen überwiegend über Kläranlagenabläufe in unsere Gewässer (GRUDEN ET AL. 2001, FRIES ET AL. 2009).

Bislang waren die verwertbaren Daten zur Ökotoxizität unvollständig, so dass eine Risiko-bewertung für Oberflächengewässer nicht vorgenommen werden konnte. In der Literatur liegen einige Daten zur akuten Wirkung von Benzotriazol und Tolyltriazolen als Stoffgemische oder Einzelsubstanzen vor. Ein großer Teil dieser Untersuchungen erfüllen die Qualitätsanforderungen in Anlehnung an das „**Technical guidance document for environmental quality standards**“ (TGD-EQS) nicht. In einigen Studien fehlen Angaben zu standardisierten Testmethoden und/oder die Stoffkonzentrationen wurden während der Exposition nicht durch versuchsbegleitende Analytik zur Bestätigung der Wirkkonzentrationen überprüft.

Zur chronischen Wirkung auf Gewässerorganismen sind keine Daten bekannt.

6.1.1.3 Stoffdatenblatt Benzotriazol und Tolyltriazole

Parameter	Wert	Literatur
Name	(a) 1-H-Benzotriazol (b) 4-Methyl-1-H-Benzotriazol (c) 5-Methyl-1-H-Benzotriazol	
Stoffgruppe	Stickstoffheterozyklen	
Chemische Gruppe	Benzotriazole, Tolyltriazole	
Strukturformel	(a)  (b)  (c) 	
CAS-Nummer	(a) 95-14-7 (b) 29878-31-7 (c) 136-85-6	
Summenformel	(a) C ₆ H ₅ N ₃ ; (b,c) C ₇ H ₇ N ₃	
Wirkung	Korrosionsschutzmittel in Kühlflüssigkeiten, Frostschutzmittel und Enteisungsmittel. In Geschirrspülmitteln dient es als Silberschutz. In der Industrie verwendet man es in Kühlschmiermitteln in der Metallbearbeitung. In fotografischen Entwicklern dient es zur Verminderung von Schleierbildung auf dem Film.	
Verbrauchsmenge	(a+b+c) Deutschland 70 t/a; USA 9000 t/a	Hem et al. 2003
Molekulargewicht	(a) 119,13 g/mol (b,c) 133,15 g/mol	Gestis HPVIS US EPA
Schmelzpunkt	(a) 99 °C	Gestis
Siedepunkt	(a) 350 °C	Gestis
Dampfdruck	<0,01 kPa	Stouten et al.2000
Biologischer Abbau	gering	Loos et. al. 2009 Gruden et al. 2001 Herzog et al. 2013
Mittlere Elimination in KA	(a) 30-55 %, (b) 0 %, (c) 20-70 %	Reemtsma et al. 2010
Löslichkeit in Wasser	(a) 20 g/l (a) 28 g/l; (b+c) 7 g/l	SRC PhysProb database Stouten et al.2000 Giger et al. 2006
Octanol / Wasser-Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	(a) 1,44; (b) 1,71 (a) 1,23; (b+c) 1,89	Gestis, 2013 Giger et al. 2006
Konzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen	Oberflächengewässer: max. 8 µg/l (D) Oberflächengewässer: 0,1-1,6 µg/l 80 t/a über Flüsse (Rhein) in Nordsee Kläranlagenablauf: 10-100 µg/l	IGKB 2012 Loos et al. 2009 LfU 2010 Wolschke et al. 2011 Voutsas et al. 2006
pKs-Wert	8,37	SRC PhysProb database

6.1.1.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von Benzotriazol und Tolyltriazolen

In den Datenbanken ETOX und ECOTOX sind zahlreiche Untersuchungen zu Benzotriazol gelistet. Manche dieser Untersuchungen entsprechen jedoch den Qualitätsanforderungen in Anlehnung an das TGD-EQS nicht, weil z. B. keine begleitende Analytik erfolgte, der Versuchsaufbau keiner Norm entsprach, oder der Versuchsorganismus und / oder der Endpunkt nicht benannt waren. Die Arbeiten von PILLARD ET. AL. (2001) wurden nach US EPA Methoden durchgeführt. Als kritisch angesehen wurde allerdings der unnötige Einsatz von Lösungsvermittlern, da die Wasserlöslichkeit weit über den benötigten Wirkkonzentrationen liegt.

Tab. 6.1.1.1: Literaturdaten zur Ökotoxizität von Benzotriazol

Daphnia akut	Alge akut	Daphnia chronisch	Alge chronisch	Literatur, Bewertung
EC ₅₀ : 141,6 mg/l	EC ₅₀ : 15,4 mg/l			Acros organics, MSDS 2013, A- M-
LC ₅₀ : 280 mg/l	LC ₅₀ : 50-56 mg/l			Ecotox 2012 (versch. Veröffentlichungen), A- M-
NOEC: 100 mg/l, 596-1225 mg/l	NOEC: 100 mg/l			
LC ₅₀ : 91-141 mg/l				Benzotriazol coalition 2001 (Löslichkeit 1-7 mg/l angegeben)
EC ₅₀ : 91 mg/l	LC ₅₀ : 102 mg/l	EC ₅₀ : 76,9 mg/l		Etox 2012
EC ₁₀₀ : 250 mg/l	EC ₅₀ : 102 mg/l	NOEC: 18,4 mg/l		Bayer report 248 1992 A/91 A1, A- M-
EC ₅₀ : 26 mg/l	231 mg/l			
165 mg/l	15 mg/l			
78 mg/l	62 mg/l			
74 mg/l		NOEC: 4,1 mg/l		Battelle study 1985 MSDS, A- M- E- S-
141 mg/l*				
20 mg/l				
EC ₅₀ : 102 mg/l*	NOEC: 7,5 mg/l (24h)			Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA, Lösungsvermittler)
Ceriodaphnia dubia				
EC ₅₀ : 20-122 mg/l	EC ₅₀ : 70 mg/l	NOEC: 3 mg/l		Hem et al. 2003 (PNEC: 0.06 mg/l) (Validität nicht überprüfbar, Sekundärliteratur)

Tab. 6.1.1.1: Literaturdaten zur Ökotoxizität von Benzotriazol (Fortsetzung)

Fischspezies	Fisch akut	Fisch chronisch	Literatur, Bewertung
?	LC ₅₀ : 39 mg/l (96h)		Acros organics, MSDS 2013, A- M- S-
Pimephales promelas	LC ₅₀ : 30 mg/l (48h)		Etox 2012
Lepomis macrochirus	28 mg/l (96h)		Food and drug research labs
Salmo gaidneri	27 mg/l (48h)		Study 90801 1969, A- M- E-
	25 mg/l (96h)		
	15 mg/l (48h)		
	12 mg/l (96h)		
Pimephales promelas	25 mg/l*		Davis et al.1977
Lepomis macrochirus	25 mg/l		US EPA 560/2-77-001
Salmo gaidneri	39 mg/l		Etox 2012
			Battelle study 1985, A- M- E- S-
Salmo gaidneri	21,4 mg/l*		Huntingdon res center 1974 (US EPA)
Danio rerio	>100 mg/l		Etox 2012
	65 mg/l		Bayer report 1985, A-
Pimephales promelas	65 mg/l*		Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA, Lösungsvermittler)

*Für valide angesehene Untersuchungsergebnisse

A-: keine Analytik, M-: keine Methode, E-: kein Endpunkt, S-: kein Testorganismus angegeben

Tab. 6.1.1.2: Literaturdaten zur Ökotoxizität von Tolyltriazolgemischen

Daphnia akut	Alge akut	Daphnia chronisch	Alge chronisch	Literatur, Bewertung
EC ₅₀ : 35,4 mg/l	LC ₅₀ : 32 mg/l			Benzotriazol coalition
EC ₅₀ : 108 mg/l*				Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA, Lösungsvermittler)
Fischspezies	Fisch akut	Fisch chronisch		Literatur, Bewertung
Pimephales promelas	LC ₅₀ : 25,5 mg/l			Etox 2012
Lepomis macrochirus	LC ₅₀ : 31 mg/l			Huntingdon res.center, study No.
Salmo gaidneri	LC ₅₀ : 21,4 mg/l			759-236,744-067
Danio rerio	LC ₅₀ : 65 mg/l			744-06, A- M-
Danio rerio	LC ₅₀ : 38 mg/l*			Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA, Lösungsvermittler)

*Für valide angesehene Untersuchungsergebnisse

A-: keine Analytik, M-: keine Methode, E-: kein Endpunkt, S-: kein Testorganismus angegeben

Tab. 6.1.1.3: Literaturdaten zur Ökotoxizität von 4-Methyl-Benzotriazol

Daphnia akut	Alge akut	Daphnia chronisch	Alge chronisch	Literatur, Bewertung
EC ₅₀ : 118 mg/l*				Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA Lösungsvermittler)
Fisch akut LC ₅₀ : 63 mg/l* (Pimephales promelas)	Fisch chronisch	Bakterien Mikrotox EC ₅₀ : 21 mg/l		Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA, Lösungsvermittler)

*Für valide angesehene Untersuchungsergebnisse

Tab. 6.1.1.4: Literaturdaten zur Ökotoxizität von 5-Methyl-Benzotriazol

Daphnia akut	Alge akut	Daphnia chronisch	Alge Chronisch	Literatur, Bewertung
EC ₅₀ : 79 mg/l* EC ₅₀ : 81,3 mg/l*				Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA; Lösungsvermittler) Cancilla et al.2003 (US EPA)
Fisch akut LC ₅₀ : 22 mg/l* (Pimephales promelas) LC ₅₀ : 22 mg/l*	Fisch chronisch Lineare Beziehung von Exposition zu Gehalt an Schadstoff im Muskelfleisch	Bakterien Mikrotox EC ₅₀ : 8,7 mg/l EC ₅₀ : 4,3 mg/l		Literatur, Bewertung Pillard et al. 2001 (valide nach US EPA; Lösungsvermittler) Cancilla et al. 2003 (US EPA)

*Für valide angesehene Untersuchungsergebnisse

Zusammenfassung valider Untersuchungen aus der Literatur

In Tab. 6.1.1.5 sind die Untersuchungen zusammengefasst, die den Vorgaben der TGD-EQS entsprechen. Der Einsatz von Lösungsvermittlern bei PILLARD ET AL. (2001) wird allerdings als problematisch angesehen. Chronische Tests fehlen für alle Testspezies.

Tab. 6.1.1.5: Zusammenfassung der nach TGD-EQS durchgeführten Untersuchungen (Literaturdaten)

Wirksubstanz	Daphnia akut EC ₅₀	Alge akut EC ₅₀	Fisch akut LC ₅₀	Bakterien Mikrotox EC ₅₀
Benzotriazol	102 mg/l (Pillard et al. 2001)		25 mg/l (Davis et al.1977) 65 mg/l (Pillard et al. 2001)	
4-Methyl-Benzotriazol	118 mg/l (Pillard et al. 2001)		63 mg/l (Pillard et al. 2001)	21 mg/l (Pillard et al. 2001)
5-Methyl-Benzotriazol	79 mg/l (Pillard et al. 2001) 81 mg/l (Cancilla et al. 2003)	IC ₂₅ : 23,2 mg/l (Cancilla et al. 2003)	22 mg/l (Pillard et al. 2001)	4,3 mg/l (Pillard et al. 2001) 8,7 mg/l (Cancilla et al. 2003)
4- und 5-Methyl-Benzotriazol 1:1 Mischung	108 mg/l (Pillard et al. 2001)	38 mg/l (Pillard et al. 2001)	21-31 mg/l (Huntingdon res. center 1974 (EPA))	7,3 mg/l (Pillard et al. 2001)

6.1.1.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x -Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch überprüft.

Algentest

Akute (EC_{50}) und chronische (NOEC, EC_{10}) Schadwirkungen der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) in 24-well-Mikrotiterplatten ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz mit einem Mikrotiterplattenreader (TECAN Infinite M200) gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC_{50}). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC_{10}).

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraäbrblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC_{50}).

Testsubstanzen

Die Prüfsubstanzen BT und 5-MeBT wurden von der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim) mit einem Reinheitsgrad von 99 % bzw. von 98 % bezogen, 4-MeBT von der Firma CHEMOS (Regenstauf) mit einem Reinheitsgrad von 92 %. Von der Substanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösungen und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

Chemische Analytik

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 $\mu\text{g/l}$ verdünnt.

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt.

Die Messung der Analyten und des internen Standards erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Tab. 6.1.1.6: MS-Einstellungen für Triazole

	Vorläufer-Ion m/z (M+H)	Produkt-Ion	Declustering Potenzial DP (V)	Kollisionsenergie CE (eV)	Zellenausgangspotenzial CXP (V)
4-Methyl-Benzotriazol 1	134	77	66	35	12
4-Methyl-Benzotriazol 2	134	79	66	29	4
5-Methyl-Benzotriazol 1	134	77	71	41	12
5-Methyl-Benzotriazol 2	134	79	71	27	4
Benzotriazol 1	120	65	76	33	4
Benzotriazol 2	120	92	76	27	6
<i>Benzotriazol-d4 1</i>	124	69	71	35	4
<i>Benzotriazol-d4 2</i>	124	96	71	27	6

Die Lösungsmittel Methanol, Wasser und Ameisensäure in LC-MS Grade Chromasolv Qualität wurden von Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany) bezogen. Acetonitril in Gradient Grade Qualität wurde von Merck (Darmstadt, Germany) geliefert. Die Standardlösungen wurden mit jeweils 100 mg/l in einer Mischung von Methanol und Acetonitril (50:50, v/v), der deuterierte interne Standard in 100 % Acetonitril angesetzt. Anschließend wurden die Standardlösungen in einer Konzentration von jeweils 1 µg/l in einer 10 %igen Methanollösung vereint und zur externen Kalibrierung verwendet (BAUMANN ET AL. 2013).

6.1.1.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von Benzotriazol, 4-Methyl-Benzotriazol und 5-Methyl-Benzotriazol

Tab. 6.1.1.7: Toxizität von Benzotriazol, 4-Methyl-Benzotriazol und 5-Methyl-Benzotriazol

Wirk-substanz	Algen	Daphnia akut	Daphnia chronisch	Fisch/ Fischei	SF	PNEC	MEC _{max}
Benzotriazol	E _r C ₅₀ : 189 mg/l NOEC: 19 mg/l	EC ₅₀ : 50 mg/l	NOEC: ≥20 mg/l	LC ₅₀ : 38-75 mg/l [Pillard et al. 2001]	50	380 µg/l	8,0 µg/l (IGKB 2011) 0,1-1,6 µg/l (LfU 2010)
4-Methyl-Benzotriazol	E _r C ₅₀ : 57,5 mg/l NOEC: 7 mg/l	EC ₅₀ : 44 mg/l	NOEC: 7,5 mg/l EC ₁₀ : 7,2 mg/l	EC ₅₀ : 53 mg/l	50	140 µg/l	Tolyltriazole gesamt 6,0 µg/l (IGKB 2011) 0,2-2 µg/l (LfU 2010)
5-Methyl-Benzotriazol	E _r C ₅₀ : 149 mg/l NOEC: 7,5 mg/l	EC ₅₀ : 49 mg/l	NOEC: 10 mg/l	EC ₅₀ : 68 mg/l	50	150 µg/l	

6.1.1.7 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Für BT, 4-MeBT und 5-MeBT waren Grünalgen die empfindlichste Spezies unter den untersuchten Organismen. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen. Unter Berücksichtigung des niedrigsten Wirkungswertes (NOEC/EC₁₀) kann somit eine PNEC von 380 µg/l für BT, von 140 µg/l für 4-MeBT und von 150 µg/l für 5-MeBT vorgeschlagen werden. Aus diesen Testdaten und den bekannten Umweltkonzentrationen ergibt sich ein Toxizitätspotenzial <1 (TP= PEC (MEC)/PNEC). Mit einer Umweltgefährdung durch diese Stoffe ist demnach nicht zu rechnen.

6.1.1.8 Literatur

Acros organics, MSDS 2013

<http://www.acros.com/Ecommerce/msds.aspx?PrdNr=18388&Country=DE&Language=de>

Baumann, M., Weiß, K., Schüssler, W., Kopf, W., 2013. Ökotoxikologische Beurteilung von Benzotriazol, 4-Methyl-1H-Benzotriazol und 5-Methyl-1H-Benzotriazol für Binnengewässer. Vom Wasser 111, 13-17

Benzotriazoles Coalition, 2001. Bericht der Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association

Cancilla, D.A., Holtkamp, A., Matassa, L., Fang, X., 1997. Isolation and characterization of Microtox®-active components from aircraft de-icing/anti-icing fluids. Environ. Toxicol. Chem. 16, 430-434

Ecotox Datenbank abgerufen 2012

<http://cfpub.epa.gov/ecotox/>

Fries, E., Kiss, A., 2009. Korrosionsinhibitoren in der aquatischen Umwelt: Benzotriazole in Main, Hengstbach und Hegbach. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 15, 6-8

Giger, W., Schaffner, C., Kohler, H.-P.E., 2006. Benzotriazole and tolyltriazole as aquatic contaminants. 1. Input and occurrence in rivers and lakes. Environ. Sci. Technol. 40, 7186-7192

Gestis, Stoffdatenbank abgerufen 2013

[http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)

Gruden, C.L., Dow, S.M., Hernandez, M.T., 2001. Fate and toxicity of aircraft deicing fluid additives through anaerobic digestion. Water Environ. Res. 73, 72-79

Hem, L.J., Hartnik, T., Roseth, R., Breedveld, G.D., 2003. Photochemical degradation of benzotriazole. Part A: Toxic/hazardous substances and environmental engineering. J. Environ. Sci. Health 38, 471-481

HPVIV US EPA, Stoffdatenbank abgerufen 2012

<http://www.epa.gov/hpvis/>

Herzog, B., Huber, B., Lemmer, H., Horn, H., Müller, E., 2013. Xenobiotic benzotriazoles - biodegradation under meso- and oligotrophic conditions as well as different redox potentials. Environ. Sci. Pollut. Res. 21, 2795-2840

IGKB 2011. Bewertung zur 57. Kommissionstagung. Anthropogene Spurenstoffe im Bodensee und seinen Zuflüssen

http://www.igkb.de/pdf/anthropogene_spurenstoffe_im_bodensee.pdf

LANUV NRW 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie.- Hrsg.: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, LANUV-Fachbericht 2, ISSN 1864-3930

<https://www.google.de/#q=lanuv+fachbericht+2>

LFU-Berichte 2010. Arzneimittelwirkstoffe und weitere polare Spurenstoffe im Roh- und Trinkwasser

http://www.lfu.bayern.de/analytikstoffe/anzneimittelwirkstoffe/doc/stoffkonzentrationen_0909.pdf

Liu, Y.-S., Ying, G.-G., Shareef, A., Kookana, R.S., 2011. Biodegradation of three selected benzotriazoles under aerobic and anaerobic conditions. Water Res. 45, 5005-5014

Loos, R., Gawlik, B.M., Locoro, G., Rimaviciute, E., Contini, S., Bidoglio, G., 2009. EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. Environ. Pollut. 157, 561-568

Pillard, D.A., Cornell, J.S., DuFresne, D.L., Hernandez, M.T., 2001. Toxicity of benzotriazole and benzotriazole derivatives to three aquatic species. *Water Res* 35, 557-560

Reemtsma, T., Miehe, U., Duennbier, U., Jekel, M., 2010. Polar pollutants in municipal wastewater and the water cycle: Occurrence and removal of benzotriazoles. *Water Res.* 44, 596-604

SRC PhysProp Database abgerufen 2013

Stouten, H., Rutten, A.A.J.J.L., van de Gevel, I.A., De Vrijer, F., 2000. 1,2,3-Benzotriazole. The nordic group for criteria documentation of health risks from chemicals and the dutch expert committee on occupational standards 126, 1-20

TGD-EQS, 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

Voutsas, D., Hartmann, P., Schaffner, C., Giger, W. 2006. Benzotriazoles, alkylphenols and bisphenol A in municipal wastewaters and in the Glatt River, Switzerland. *Environ.Sci. Pollut. Res.* 13, 333-341

Wolschke, H., Xie, Z., Möller, A., Sturm, R., Ebinghaus, R., 2011. Occurrence, distribution and fluxes of benzotriazoles along the German large river basins into the North Sea. *Water Res.* 45, 6259-6266

6.1.2 4-Acetylaminoantipyrin (4-AAA) und 4-Formylaminoantipyrin (4-FAA)

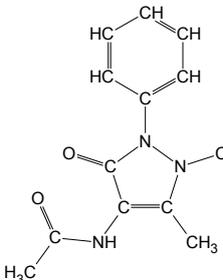
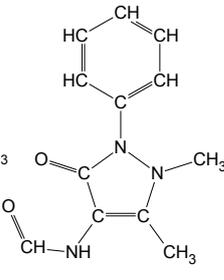
6.1.2.1 Zusammenfassung

Zur Ermittlung der ökotoxikologischen Wirkung der beiden Metamizolmetaboliten 4-AAA und 4-FAA wurden Konzentrationen zwischen 100 und 350 mg/l eingesetzt. In keinem der durchgeführten Algen-, Daphnien- und Fisch-Tests konnte eine toxische Wirkung bis zur höchsten eingesetzten Testkonzentration beobachtet werden. Somit ist bei diesen Metaboliten des Metamizols mit keiner ökotoxikologischen Gefährdung im Gewässer zu rechnen.

6.1.2.2 Hintergrundinformationen

Das Human- und Veterinärarzneimittel Metamizol wird als „prodrug“ als Analgetikum sowie auch als Antipyretikum oder Antirheumatikum eingesetzt. Der aktive Wirkstoff 4-N-Methylaminoantipyrin (4-MAA) entsteht unmittelbar nach protolytischer Spaltung im Magen und wird vollständig resorbiert. Intrazellulär wird 4-MAA weiter zu dem ebenfalls wirksamen 4-Aminoantipyrin (4-AA) metabolisiert. Gleichzeitig entstehen auch die beiden pharmakologisch schwach- bis unwirksamen Metaboliten 4-AAA und 4-FAA (FELDMANN ET AL. 2008). Insgesamt werden 60-70 % der applizierten Dosis in die eben beschriebenen vier Metaboliten transformiert und mit dem Urin ausgeschieden. Bei den Ausscheidungsprodukten haben 4-AAA (26 %) und 4-FAA (23 %) den größten Anteil (ARGE 2003). Da dieses Arzneimittel zu den am meisten konsumierten Pharmazeutika in Deutschland gehört, werden die Metabolite 4-AAA und 4-FAA regelmäßig in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern gefunden (LfU 2003, IGKB 2008, 2011). Daten zur ökotoxikologischen Wirkung der Metaboliten waren bislang nicht veröffentlicht.

6.1.2.3 Stoffdatenblatt 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

Parameter	Wert	Literatur
Name	Metamizol (Muttersubstanz) (a) 4-Acetylaminoantipyrin (Metabolit) (b) 4-Formylaminoantipyrin (Metabolit)	
Stoffgruppe	Schmerz-, Fiebermittel	
Chemische Gruppe	Metaboliten von Metamizol	
Strukturformel	(a)  (b) 	
CAS-Nummer	(a) 83-15-8 (b) 1672-58-8	
Summenformel	(a) C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ (b) C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	
Wirkung	Muttersubstanz: Schmerz-, Fiebermittel aktiver Wirkstoff: 4-N-Methylaminoantipyrin (4-MAA) (a+b) Metaboliten pharmakologisch inaktiv	Kümmerer et al. 2009
Ausscheidung	Muttersubstanz 0 %, 4-MAA 7 % (a) 26-30 %, (b) 23 %	Kümmerer et al. 2009
Konzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen	(a) 0,04-0,9 µg/l 0,1-1,5 µg/l Bodensee: 0,01 µg/l (b) 0,02-0,3 µg/l 0,07-1 µg/l (a u. b) Elbe: 0,02-0,9 µg/l 0,002-1,9 µg/l Kläranlagenabläufe: 0,48-14 µg/l	LfU 2003 Gomez et al. 2008 IGKB 2008 LfU 2003 Gomez et al. 2008 Wiegel et al. 2004 LFU 2013
Verbrauchsmenge	Muttersubstanz 64400 kg/a (2001) 525 kg in Deutschland (2009)	SRU 2007 UBA (mündl. Mitteilung)
Molekulargewicht	(a) 245,3 g/mol (b) 231,3 g/mol	
Wasserlöslichkeit	(a) „gut“ (b) „gut“	
Biologischer Abbau	(a) 30-40 %, (b) 10-15 % mittlere Elimination in Kläranlagen	Zühlke 2007
Octanol / Wasser-Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	(a) 0,5, (b) 0,85	Kümmerer et al. 2009

6.1.2.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

Für die beiden Metaboliten des Metamizols sind Daten zur akuten toxischen Wirkung auf *Daphnia magna* veröffentlicht (GÓMEZ ET AL. 2008). In diesen Tests wurde jedoch lediglich eine Konzentration von 10 mg/l für beide Stoffe eingesetzt um zu zeigen, dass die photolytische Umwandlung der Stoffe zu erhöhter Toxizität führt. Die Hemmung im akuten Daphnientest betrug bei 10 mg/l 40 % durch 4-FAA und 20 % durch 4-AAA. Nach der photolytischen Behandlung waren die Daphnien zu 85 % bzw. zu 75 % gehemmt.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich jedoch keine für eine PNEC-Ableitung notwendigen EC_x-Werte ermitteln. Sie zeigen allerdings, dass eine photolytische Transformation dieser Metaboliten zu Umwandlungsprodukten mit erhöhter Toxizität führen kann.

6.1.2.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x-Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch bestätigt.

Algentest

Akute (E_rC₅₀) und chronische (NOEC, EC₁₀) Schädwirkungen der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) in 24-well-Mikrotiterplatten ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz mit einem Mikrotiterplattenreader (TECAN Infinite M200) gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC₅₀). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC₁₀).

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraärlblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC₅₀).

Testsubstanz

Die Prüfgegenstände 4-AAA und 4-FAA wurden von der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim) bezogen. Von der Substanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

Chemische Analytik

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt. Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 µg/l verdünnt.

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt.

Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Tab. 6.1.2.1: MS-Einstellungen für 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

	Vorläufer- Ion m/z (M+H)	Produkt- Ion	Declustering Potenzial DP (V)	Kollisions- energie CE (eV)	Zellenausgangspotenzial CXP (V)
4-Formylaminoantipyrin 1	232	214	41	21	8
4-Formylaminoantipyrin2	232	56	41	63	6
4-Acetylaminoantipyrine 1	246	228	46	19	12
4-Acetylaminoantipyrine 2	246	83,1	46	41	4

Die Lösungsmittel Methanol, Wasser und Ameisensäure in LC-MS Grade Chromasolv Qualität wurden von Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany) bezogen. Acetonitril in Gradient Grade Qualität wurde von Merck (Darmstadt, Germany) geliefert. Die Standardlösungen wurden mit jeweils 100 mg/l in einer Mischung von Methanol und Acetonitril (50:50, v/v) gelöst. Anschließend wurden die Standardlösungen in einer Konzentration von jeweils 1 µg/l in einer 10 %igen Methanollösung vereint und zur externen Kalibrierung verwendet.

6.1.2.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

Tab. 6.1.2.2: Toxizität von 4-Acetylaminoantipyrin und 4-Formylaminoantipyrin

Organismus Stoff	Alge	Daphnia akut	Daphnia chronisch	Fischei	SF	PNEC (UQN)	MEC µg/l
4-AAA	E_rC_{50} / NOEC: ≥350 mg/l	EC_{50} : ≥100 mg/l	NOEC: ≥100 mg/l	EC_{50} : ≥100 mg/l	50	>2 mg/l	Bayern 0,04-0,9 (LfU 2003); Elbe/Saale AAA+FAA <0,02-0,93 (GÓMEZ ET AL. 2008); Bodensee 0,005-0,01 (Zühlke et al. 2004) max 1,0 (GÓMEZ ET AL. 2008)
4-FAA	E_rC_{50} / NOEC: ≥350 mg/l	EC_{50} : ≥100 mg/l	NOEC: ≥100 mg/l	EC_{50} : ≥100 mg/l	50	>2 mg/l	Bayern 0,02-0,3 (LfU 2003); Bodensee 0,005 (IGKB 2011) max 1,0 (GÓMEZ ET AL. 2008)

6.1.2.7 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Für 4-AAA und 4-FAA konnte keine toxische Wirkung auf die untersuchten Organismen bis zu einer eingesetzten Konzentrationen von 100 mg/l (350 mg/l im Algentest) nachgewiesen werden.

Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen. Unter Berücksichtigung des niedrigsten Wirkungswertes (NOEC/ EC_{10}) kann eine PNEC von >2 mg/l für 4-AAA und 4-FAA abgeleitet werden. Aus den Testergebnissen und den bekannten Umweltkonzentrationen ergibt sich ein Toxizitätspotenzial <<1 (TP=PEC (MEC)/PNEC). Mit einer Umweltgefährdung dieser Stoffe ist demnach nicht zu rechnen.

6.1.2.8 Literatur

- Arge, Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe 2003. Arzneistoffe in Elbe und Saale www.fgg-elbe.de/dokumente/fachberichte.html?file=tl_files/
- EMA 2003. Committee for veterinary medicinal products – Metamizole summary report (2), EMA/MRL/878/03-Final June 2003, EMA, London
- 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
- Gómez, M.J., Sirtori, C., Mezcuá, M., Fernández-Alba, A.R., Agüera, A., 2008. Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products. *Water Res.* 42, 2698-2706
- IGKB 2011. Bewertung zur 57. Kommissionstagung. Anthropogene Spurenstoffe im Bodensee und seinen Zuflüssen http://www.igkb.de/pdf/anthropogene_spurenstoffe_im_bodensee.pdf
- IGKB 2008. Bericht Nr. 36 Limnologischer Zustand des Bodensees <http://www.igkb.de/html/gb/>
- Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A. 2009. Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene (IUK), Projektbericht „Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metabolite im Wasserkreislauf“. FKZ 206 61 202
- LfU 2003. Abschlussbericht des F+E-Vorhabens „Arzneimittel in der Umwelt“
- LfU 2013. Monitoringdaten Dez. 2012-Okt. 2013. mündliche Mitteilung Ref. 75, Dipl Ing. Walter Schüssler
- SRU, Sachverständigenrat für Umweltfragen 2007. Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme Nr. 12, ISSN 1612-2968 http://www.umweltrat.de/SharedDocs/Downloads/DE/04_Stellungnahmen/2007_Stellung_Arzneimittel_in_der_Umwelt.pdf?__blob=publicationFile
- TGD-EQS, 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
- 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
- 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. Mitt. Umweltchem. Ökotox. 13. Jhrg. Nr. 1

6.1.3 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin (10,11-DHC)

6.1.3.1 Zusammenfassung

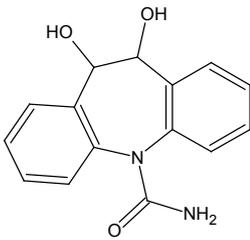
In den ökotoxikologischen Tests des LfU wurden keine nennenswerten toxischen Wirkungen der Prüfsubstanz 10,11-DHC gefunden. Grünalgen erwiesen sich bis zu einer Konzentration von 100 mg/l als unempfindlich. Daphnien zeigten im Akkutest keine Hemmung bis zur höchsten eingesetzten Konzentration von 100 mg/l. Die Entwicklung von Fischeiern wurde bis zu einer Konzentration von 300 mg/l nicht gehemmt. Lediglich im Daphnia-Reproduktionstest konnte eine leicht toxische Wirkung nachgewiesen werden (NOEC 10 mg/l).

Die Ergebnisse zeigen, dass der Carbamazepin-Metabolit bei einer PNEC von 200 µg/l (SF 50) und Gewässerbelastungen <1 µg/l kein Risiko für die Gewässerbiozönose darstellt.

6.1.3.2 Hintergrundinformationen

In Umweltproben wird 10,11-DHC in ähnlichen oder sogar höheren Konzentrationen als die Muttersubstanz gefunden (LECLERCQ ET AL. 2009). Die hohe Toxizität von Carbamazepin (FERRARI ET AL. 2003) erforderte deshalb auch eine Beurteilung dieses Metaboliten. Die Metabolisierung des Medikaments Carbamazepin ist komplex, es wurden 32 Metaboliten identifiziert (KÜMMERER ET. AL. 2009). Carbamazepin wird relativ langsam, aber fast vollständig resorbiert. Der größte Anteil wird zum pharmakologisch aktiven Carbamazepin-10,11-Epoxid verstoffwechselt. Dieses reagiert durch Hydrolyse weiter zum pharmakologisch inaktiven trans-10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin. Etwa 35 % der verabreichten Dosis wird in dieser Form über den Urin ausgeschieden (KÜMMERER ET. AL. 2009, ARGE 2003). Das dem Carbamazepin strukturverwandte Antiepileptikum Oxcarbazepin metabolisiert auch in geringeren Mengen zum 10,11-Dihydroxyderivat. Während das ökotoxikologische Potenzial des Antiepileptikums Carbamazepin durch eine Vielzahl von Wirkttests belegt ist und durch das Umweltbundesamt eine UQN von 0,5 µg/l abgeleitet wurde (SF 50, Fehlen des chronischen Fischtests), sind aus der Literatur keine Daten zur Ökotoxizität von 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin bekannt.

6.1.3.3 Stoffdatenblatt 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

Parameter	Wert	Literatur
Name	(a) Carbamazepin (Muttersubstanz) (b) trans-10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin (Metabolit)	
Wirkstoffklasse	(a) Antiepileptikum	
Wirkungsweise	(a) Blockade der Natriumkanäle in den Axonen; inhibiert Glutamatfreisetzung (b) pharmakologisch inaktiv	Kümmerer et al. 2009
Metabolismus	32 Metabolite von Carbamazepin (b) Haupt-Metabolit von Carbamazepin (ebenso Metabolit von Oxcarbazepin 3 %)	Kümmerer et al. 2009 Novartis StDBI
Verwendung der Muttersubstanz	Epilepsie bipolare Störungen Trigeminusneuralgie Manie Alkoholentzugssyndrom	DrugBank 2013
Strukturformel		
CAS-Nummer	58955-93-4 (35079-97-1)	
Summenformel	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	
Comment Subst	racemisch	Novartis StDBI
Ausscheidung	Muttersubstanz 4 t/a, (Arzneireport 2006) metabolisiert 59 t/a (a) 3 % im Urin (b) 35 % im Urin	Kümmerer et al. 2009 DrugBank 2013
Verbrauchsmenge	(a) 64 t/a (2005)	Kümmerer et al. 2009
Molekulargewicht	270,29 g/mol	Novartis StDBI
Wasserlöslichkeit	(a) 205 mg/l (b) 120 mg/l (25 °C) ≤500 mg/l (synthetisches Leitungswasser)	IUCLID datasheed LfU
Biologischer Abbau	25 %	Kümmerer et al. 2009
Konzentrationen in Gewässern und Kläranlagenabläufen	Main, Regnitz, fränk. Rezat: 170-740 ng/l Uferfiltrat-Brunnen bis zu 100 ng/l Kläranlagenablauf: 311-1500 ng/l	LfU 2009 Leclercq et al. 2009
Octanol / Wasser-Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	0,62	Kümmerer et al. 2009
Kennzeichnung der Herstellerfirma	CGPO 10000-NX-2 Req : 500, Del :501,4 mg CHR21582 WSJ-204.4n100.44 2012-01-24 Src : NBA 83119262	Novartis

6.1.3.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

Es sind keine Daten zur Ökotoxizität publiziert.

6.1.3.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x -Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch bestätigt.

Algentest

Akute (E_rC_{50}) und chronische (NOEC, EC_{10}) Schadwirkungen der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) in 24-well-Mikrotiterplatten ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz mit einem Mikrotiterplattenreader (TECAN Infinite M200) gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC_{50}). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC_{10}).

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraäbrblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC_{50}).

Testsubstanz

Der Prüfgegenstand 10,11-DHC wurde von der Firma Novartis zur Verfügung gestellt. Von der Substanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

Chemische Analytik

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt. Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 µg/l verdünnt.

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt.

Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Tab. 6.1.3.1: MS-Einstellungen für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

	Vorläufer-Ion m/z (M+H)	Produkt-Ion	Declustering Potenzial DP (V)	Kollisionsenergie CE (eV)	Zellenausgangspotenzial CXP (V)
Produktion1	271	210	56	21	16
Produktion 2	271	180	56	43	10

Die Lösungsmittel Methanol, Wasser und Ameisensäure in LC-MS Grade Chromasolv Qualität wurden von Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany) bezogen. Acetonitril in Gradient Grade Qualität wurde von Merck (Darmstadt, Germany) geliefert. Die Standardlösungen wurden mit jeweils 100 mg/l in einer Mischung von Methanol und Acetonitril (50:50, v/v) gelöst. Anschließend wurden die Standardlösungen in einer Konzentration von jeweils 1 µg/l in einer 10 %igen Methanollösung vereint und zur externen Kalibrierung verwendet.

6.1.3.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin

Alge	Daphnia akut	Daphnia chronisch	Fischei	MEC
E _r C ₅₀ : >100 mg/l	EC ₅₀ : >100 mg/l	NOEC: 10 mg/l	EC ₅₀ : >300 mg/l	0,046-0,74 mg/l [LfU 2010] 0,79 mg/l [Götz et al. 2011]

Tab. 6.1.3.2:
Toxizität von 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

6.1.3.7 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Daphnien reagierten im chronischen Test auf 10,11-DHC, während für Algen und Fische keine toxischen Wirkungen nachgewiesen werden konnten. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF von 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen. Unter Berücksichtigung des niedrigsten Wirkungswertes (NOEC für *D. magna*) kann eine PNEC von 200 µg/l für 10,11-DHC ermittelt werden. Aus diesen Testdaten und den bekannten Umweltkonzentrationen kann ein Toxizitätspotenzial von <1 (TP= PEC (MEC)/PNEC) errechnet werden. Demnach ist nicht mit einer Umweltgefährdung durch diesen Metaboliten zu rechnen.

6.1.3.8 Literatur

Arge, Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe 2003. Arzneistoffe in Elbe und Saale
www.fgg-elbe.de/dokumente/fachberichte.html?file=tl_files/...

DrugBank.2013

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00564>

Ferrari, B., Paxéus, N., Giudice, R.L., Pollio, A., Garric, J., 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 55, 359-370

Götz, C., Hollender, J., Kase, R., 2011. Mikroverunreinigungen. Beurteilungskonzept für organische Spurenstoffe aus kommunalem Abwasser. EAWAG - Studie im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt (BAFU)

IUCLID 2011

Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A., 2009. Projektbericht: Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf FKZ 206 61 202 2009. Berichtsnummer UBA-FB FG II 3.6

Leclercq, M., Mathieu, O., Gomez, E., Casellas, C., Fenet, H., Hillaire-Buys, D., 2009. Presence and fate of carbamazepine, oxcarbazepine, and seven of their metabolites at wastewater treatment plants. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 56, 408-415

LFU 2010. Arzneimittelwirkstoffe und weitere polare Spurenstoffe im Roh- und Trinkwasser.

http://www.lfu.bayern.de/analytikstoffe/arzneimittelwirkstoffe/doc/stoffkonzentrationen_0909.pdf

Novartis datasheet 2011

TGD-EQS, 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

Tsinman, K., Avdeef, A., Tsinman, O., Voloboy, D., 2009. Powder dissolution method for estimating rotating disk intrinsic dissolution rates of low solubility drugs. *Pharm. Res.* 26

6.1.4 Clarithromycin, 14-Hydroxy-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin

6.1.4.1 Zusammenfassung

Am LfU wurden sowohl Clarithromycin wie auch seine Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin auf ihre gewässertoxischen Eigenschaften getestet. Das Umweltbundesamt Berlin (UBA) führte zusätzlich den Blaualgentest mit *Anabaena flos-aquae* (Cyanobacteria) durch.

Clarithromycin und seine Metaboliten zeigten gegenüber Fischen, Kleinkrebsen sowie Lemna keine oder nur eine geringe Wirkung. Das Wachstum von Grün- und Blaualgen wurde durch Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin stärker gehemmt als durch den pharmakologisch inaktiven Metaboliten N-Desmethylclarithromycin. Blaualgen reagierten auf das Antibiotikum am empfindlichsten. Für Clarithromycin als „Leitsubstanz“ und 14-Hydroxy-Clarithromycin wird ein summarischer PNEC von 0,130 µg/l vorgeschlagen. Die höchsten gemessenen Konzentrationen in Fließgewässern überschreiten diesen Schwellenwert.

6.1.4.2 Hintergrundinformationen

Antibiotika, die vom Menschen eingenommen werden, werden unverändert oder metabolisiert ausgeschieden und gelangen in erheblichen Mengen in das Abwasser. In Kläranlagen werden diese Stoffe nur geringfügig abgebaut und somit in Oberflächengewässer eingetragen. Aufgrund ihrer biologischen Aktivität müssen sie als potenziell umweltrelevant eingestuft werden. Bislang liegen nur wenige ökotoxikologische Studien zur Umweltverträglichkeit von Antibiotika und deren Metaboliten vor.

Die Gewässerbelastungen schwanken oft erheblich durch saisonal unterschiedliche Verordnungsmengen (Infektionen im Winter) [GERMAP 2010].

Das in der Humanmedizin verwendete Clarithromycin gehört zu den von Streptomyces-Arten synthetisierten Makrolid-Antibiotika. Es steht an 4. Stelle der am häufigsten zur oralen Einnahme verordneten Antibiotika [GERMAP 2010]. Der Verbrauch hat von 2002-2009 um 87 % zugenommen [MIDAS 2013].

Clarithromycin wird in Oberflächengewässern häufig nachgewiesen. Der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin tritt dabei in vergleichbaren Konzentrationen auf wie die Muttersubstanz (LfU 2012, unveröffentlicht). Weiterhin wird Clarithromycin zu einem geringeren Teil zu N-Desmethyl-Clarithromycin metabolisiert, das pharmakologisch nicht aktiv ist [IWW 2010]. Aufgrund des hohen $\log K_{ow}$ -Wertes von 3,2 (Kim 2009) ist mit einer Bioakkumulation von Clarithromycin zu rechnen.

6.1.4.3 Stoffdatenblatt Clarithromycin

Parameter	Wert	Literatur
Name	(a) Clarithromycin (Muttersubstanz) (b) 14-(R)Hydroxy-Clarithromycin (Metabolit) (c) N-Desmethyl-Clarithromycin (Metabolit)	
Stoffgruppe	Makrolid-Antibiotikum	
Strukturformel	<p>(a)</p> <p>(b)</p> <p>(c)</p>	
CAS-Nummer	(a) 81103-11-9 (b) 110671-78-8 (c) 101666-68-6	
Summenformel	(a) C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃ (b) C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₄ (c) C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	

Parameter	Wert	Literatur
Wirkung	Bakteriostatisch Bindung an 50 S Ribosom-Untereinheiten - Hemmung der Proteinsynthese Wirkung auf Gram-positive Kokken, z. B. Staphylokokken, Streptokokken. Im Vergleich zu Erythromycin erhöhte Aktivität auch gegen einige Gram-negative Keime wie Legionellen, Gonokokken, Haemophilus. Dieses erweiterte Spektrum ist wahrscheinlich auf die zusätzliche Wirkung des Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin zurückzuführen. Viele Gram-negative Bakterien wie <i>E. coli</i> , Pseudomonaden und Salmonellen sind resistent gegen das Antibiotikum.	Jørgensen 1991
Ausscheidung	(a) 40 %, Metaboliten 60 % Urin 20-40 %, Fäzes 4 %	Jørgensen 1991 Rodrigues 1997 Ferrero 1990 Kümmerer 2009
Konzentrationen in Gewässern	<0,05 µg/l 0,03-0,07 µg/l (CH) max 0,33 µg/l 0,005-0,07 µg/l max 0,36 µg/l Grundwasser (A): 0,012 µg/l	Färber et al. 2004 Götz et al. 2011 McArdell et al. 2003 UBA 2011 LfU 2013 (unveröff.) Clara et al. 2010
Verbrauchsmenge	15 t/a	IMS Midas 2013 Kümmerer 2009
Molekulargewicht	(a) 747,96 g/mol (b) 763,95 g/mol (c) 733,95g/mol	Drugbank
Wasserlöslichkeit	(a) 0,07 mg/l <0,1 mg/l ≥2 mg/l (synthetisches Leitungswasser)	Nakagawa 1992 Kümmerer 2003, 2009 LfU
pK _s	8,8	Kümmerer 2003
Biologischer Abbau	gering abbaubar	Kümmerer 2003 Alexy 2004
Octanol / Wasser-Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	3,2 3,16	Kim 2009 McFarland et al. 1997
Photolyse	DT ₅₀ = 40 d	Vione et al. 2009
UQN-Vorschläge	AA-EQS: 0,06 µg/l MAC-EQS: 0,11 µg/l JD-UQN: 0,2 µg/l (SF 100) ZHK-UQN: 0,2 µg/l	Götz et al. 2011 LAWA 2010

6.1.4.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von Clarithromycin

Zur ökotoxikologischen Wirkung von Clarithromycin wurden einige Studien mit Wasserorganismen publiziert. Manche dieser Untersuchungen erfüllen die Qualitätsanforderungen in Anlehnung an das „**Technical guidance document for environmental quality standards**“ (TGD-EQS) nicht. In einigen Studien fehlen Angaben zu standardisierten Testmethoden und/oder eine versuchsbegleitende Analytik zur Bestätigung der Wirkkonzentrationen. In einigen Fällen wurde die geringe Wasserlöslichkeit des Stoffes nicht berücksichtigt und somit Testkonzentrationen verwendet, welche weit über der Löslichkeit lagen.

Obwohl es sich bei Bakterien um die Zielorganismen von Clarithromycin handelt, wurde in Bakterientests nur eine geringe Wirksamkeit beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Antibiotikum in erster Linie auf Gram-positive Kokken und nur auf einige wenige Gram-negative Bakterien wirkt.

- Leuchtbakterientest: Bei *Vibrio fischeri* handelt es sich um ein Gram-negatives Bakterium, welches nicht in das Wirkspektrum von Clarithromycin fällt. Da es sich bei Clarithromycin in erster Linie um ein bakteriostatisch wirkendes Antibiotikum handelt, ist die Testzeit von 30 Minuten möglicherweise auch zu gering, um eine Wirkung feststellen zu können.
- Wachstumshemmtest: Pseudomonaden gehören nicht in das Wirkspektrum von Clarithromycin.
- *Enterococcus faecalis* ist als Gram-positiver Keim empfindlich gegenüber Clarithromycin und deshalb bei den Bakterientests die empfindlichste Spezies.

Die aus der Literatur recherchierten Wirkttests sind in Tabelle 6.1.4.1 dargestellt.

Tab. 6.1.4.1: Literaturdaten zur Toxizität von Clarithromycin

Organismus	Wirkung	Bemerkung	Literatur
Pseudokirchneriella subcapitata (A) Daphnia magna (C)	E _b C ₅₀ : 0,012 mg/l (96 h) NOEC: 0,0052 mg/l (Biomasse) EC ₅₀ : >10 mg/l (48 h)	keine Standardmethode ohne Begleitanalytik Konzentrationen im Daphnientest z.T. höher als Wasserlöslichkeit	Harada et al. 2008
Pseudokirchneriella subcapitata (A) Daphnia magna (C) Danio rerio (F)	E _b C ₅₀ : 0,002 mg/l (72 h) EC ₅₀ : 25,7 mg/l (24 h) LC ₅₀ : >1000 mg/l (96 h)	Einsatz von Lösungsvermittlern ohne Begleitanalytik	Isidori et al. 2004
Vibrio fischeri (B) Pseudomonas putida (B) Enterococcus faecalis (B)	EC ₅₀ : >100 mg/l EC ₅₀ : 46 µg/l EC ₅₀ : 143 µg/l	Wirkung hauptsächlich auf Gram positive Bakterien Bakteriostatikum: Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Leuchtbakterientest nicht sinnvoll, da Wirkung erst nach längerer Exposition als bei Testvorgabe zu erwarten ist	Kümmerer et al. 2003
Oryzias latipes (F) Thamnocephalus platyurus (C)	LC ₅₀ : >100 mg/l LC ₅₀ : 94 mg/l	Keine Standardmethode ohne Begleitanalytik eingesetzte Konzentrationen z.T. über Löslichkeit	Kim et al. 2009
Pseudokirchneriella subcapitata (A)	E _b C ₅₀ : 0,046 mg/l (72 h) NOEC: <40 µg/l (Biomasse)	ohne Begleitanalytik Konzentration der Stammlösung über Löslichkeit	Yang et al. 2008
Pseudokirchneriella subcapitata (A) Daphnia magna (C) akut chronisch Vibrio fischeri (B)	EC ₅₀ : 11 µg/l (96 h) NOEC: 3,1 µg/l EC ₅₀ : >10 mg/l NOEC: 3,1 µg/l (21 d) EC ₅₀ : >10 mg/l	Endpunkt Algentest nicht angegeben eingesetzte Konzentrationen z.T. über Löslichkeit ohne Begleitanalytik	Yamashita et al. 2006

A: Algen, C: Crustaceen, B: Bakterien, F: Fische

Zur Abschätzung des Umweltrisikos werden den Ergebnissen aus den Wirktests die gemessenen Konzentrationen der Oberflächengewässer gegenübergestellt.

Tab. 6.1.4.2: Monitoringdaten von Clarithromycin

Entnahmeort	Konzentration	Autor
Kläranlagenablauf	<20-240 ng/l (D) 57-328 ng/l (CH) bis 1000 ng/l (D) 28-177 ng/l 94-100 ng/l (berechnet) 410 ng/l (MW, CH)	Hirsch et al. 1999 McArdell et al. 2003 BLAC 2003 Kümmerer et al. 2003
		Clara et al. 2012
Oberflächengewässer	<50 ng/l 75 ng/l (CH)	Färber et al. 2004 McArdell et al. 2003
	5-60 ng/l (D) max. 360 ng/l (D)	LfU 2010
	140-330 ng/l (D)	UBA 2010 Stoffdatenblatt BLAC 2003
Grundwasser	bis zu 700 ng/l (D)	BLAC 2003

6.1.4.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x -Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch bestätigt.

Algentest

Akute (E_rC_{50}) und chronische (NOEC, EC_{10}) Schadwirkungen der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) in 24-well-Mikrotiterplatten ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz mit einem Mikrotiterplattenreader (TECAN Infinite M200) gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC_{50}). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC_{10}).

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraäbrblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC_{50}).

Lemnatest

Die Giftigkeit gegenüber der Wasserlinse *Lemna minor* wurde nach DIN EN ISO 20079 L 49 über eine Testdauer von 7 d bestimmt. Eine Schädigung wurde über die Anzahl der Fronds sowie die Größe der Blattfläche mit Hilfe einer Videokamera und einem Bildauswertesystem dokumentiert. Zusätzlich wurde in einem Lemnatest (Umweltbundesamt, UBA) die Hemmung der Biomasseproduktion (Trockengewicht) ermittelt.

Cyanobakterientest

Die Grünalge *Desmodesmus subspicatus* ist eine etablierte Spezies zur Toxizitätsprüfung an Primärproduzenten. Vertreter der photoautotrophen Cyanobakterien (Blaualgen) gelangen jedoch vermehrt in den Fokus der Risikobewerter, da es Hinweise gibt, dass sie sensibler auf bestimmte Stoffe wie z. B. Antibiotika reagieren als Grünalgen (HALLING-SORENSEN, 2000; ROBINSON ET AL. 2005; VAN DER GRINTEN ET AL. 2010, GONZÁLES-PLEITER ET AL. 2013). Blaualgen lassen sich im Hinblick auf die Gram-Färbung den gramnegativen Bakterien zuordnen.

Der Cyanobakterientest wurde am UBA (Ökotoxikologielabor, Berlin) mit *Anabaena flos-aquae* nach OECD 201 durchgeführt und die EC_x -Werte für die Endpunkte „Zunahme der Biomasse“ und „Wachstumsrate“ sowie die dazu gehörenden NOEC- oder EC_{10} -Werte ermittelt. Der Test wurde in 300 ml Erlenmeyerkolben durchgeführt und die Bestimmung der Zellzahl in den Prüfansätzen erfolgte über eine photometrische Trübungsmessung bei 630 nm und einer Schichtdicke von 4 cm.

Testsubstanzen

Die Prüfsubstanz Clarithromycin wurde von der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim) mit einem Reinheitsgrad >98 % bezogen. 14-Hydroxy-Clarithromycin wurde von Chemos (Regenstau) mit einer Reinheit von 97,9 % und N-Desmethyl-Clarithromycin von TRC (Toronto) mit einer Reinheit von 92 % bezogen. Bei Letzterem werden die 8 % Verunreinigung durch Clarithromycin verursacht. Von den Substanzen wurden jeweils Stammlösungen hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest). Der deuterierte Standard Clarithromycin-N-Methyl-d3 mit einer Isotopenreinheit >95 % wurde von Campro (Berlin) erworben.

Chemische Analytik

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 µg/l verdünnt. Das starke Sorptionsverhalten von Clarithromycin erforderte eine spezielle Vorgehensweise zur analytischen Überprüfung der Testkonzentrationen. Isotopenmarkiertes Clarithromycin-d3 wurde als interner Standard zur Ermittlung der Wiederfindungsrate während der analytischen Aufbereitung und Messung eingesetzt. Als Stammlösung wurden 50 mg/l in Acetonitril gelöst. Das deuterierte Clarithromycin wurde unmittelbar nach Beendigung der Biotests den Testlösungen zugegeben.

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt.

Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Tab. 6.1.4.3: MS-Einstellungen für Clarithromycin und seine Metaboliten

	Vorläufer- ion m/z (M+H)	Produkt- ion	Declustering Potenzial DP (V)	Kollisions- energie CE (eV)	Zellenausgangs- potenzial CXP (V)
Clarithromycin 1	748,4	590	66	31	30
Clarithromycin 2	748,4	158	66	51	24
14-Hydroxy-Clarithromycin 1	764,6	606,3	29	91	20
14-Hydroxy-Clarithromycin 2	764,6	158,1	45	91	10
Desmethyl-Clarithromycin 1	734,5	144	39	101	10
Desmethyl-Clarithromycin 2	734,5	102	65	101	6
Clarithromycin-N-methyl-d3 1	751,5	593,3	27	76	14
Clarithromycin-N-methyl-d3 2	751,5	161	42	76	12

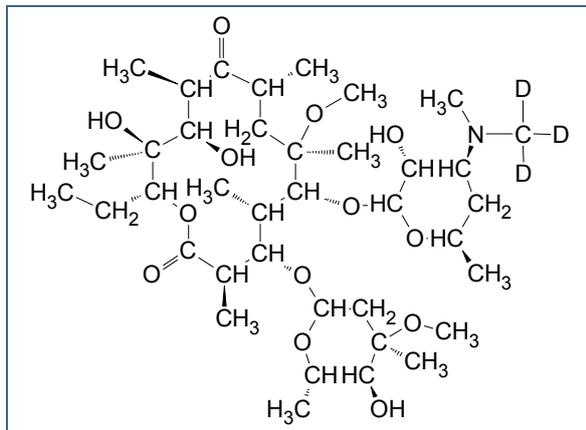


Abb. 6.1.4.1:
Struktur des deuterierten
Standards Clarithromy-
cin-N-methyl-d3

6.1.4.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von Clarithromycin und seinen Metaboliten

Tab. 6.1.4.4: Toxizität von Clarithromycin, 14-Hydroxy-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin sowie Konzentrationen in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern

Organismus Endpunkt Methode	14-Hydroxy- Clarithromycin	Clarithromycin	N-Desmethyl- Clarithromycin (enthält 8 % Clarithromycin als Verunreinigung)
Danio rerio Mortalität (Fischartest) DIN EN ISO 15088-T6	EC ₅₀ : >2 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l
Daphnia magna Immobilisation EN ISO 6341-L40	EC ₅₀ : >2 mg/l	EC ₅₀ : >2 mg/l	EC ₅₀ : >0,7 mg/l
Daphnia magna Reproduktion OECD 211	NOEC: >0,85 mg/l	NOEC: >2,1 mg/l	NOEC: 0,15 mg/l
Lemna minor Wachstumsrate OECD 221		NOEC: >1,9 mg/l (Fronde, Fläche) NOEC: 0,8 mg/l (Biomasse)	
Desmodesmus subspicatus Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	E _r C ₅₀ : 46 µg/l E _r C ₁₀ : 24 µg/l; NOEC: 20 µg/l	E _r C ₅₀ : 37 µg/l E _r C ₁₀ : 28 µg/l NOEC: 25 µg/l	E _r C ₅₀ : 575 µg/l E _r C ₁₀ : 156 µg/l NOEC: 115 µg/l
Anabaena flos-aquae Wachstumsrate OECD 201	E _r C ₅₀ : 27 µg/l E _r C ₁₀ : 8,7 µg/l; NOEC: 2,7 µg/l	E _r C ₅₀ : 12 µg/l E _r C ₁₀ : 2,6 µg/l NOEC: n.d.	E _r C ₅₀ : 134 µg/l E _r C ₁₀ : 19,3 µg/l NOEC: n.d.
Konzentrationen in Kläran- lagenabläufen	0,10-0,24 µg/l [LfU 2013 unveröff.]	0,03-0,60 µg/l [LfU 2009] 0,05-0,35 µg/l [LfU 2013 unveröff.]	
Konzentrationen in Ober- flächengewässern	0,004-0,055 µg/l [LfU 2013 unveröff.]	AA: 0,14 µg/l; MAC: 0,33 µg/l [UBA 2010] große Flüsse: 0,005-0,070 µg/l kleine Flüsse: bis zu 0,360 µg/l (2004-2008) [LfU 2009]	

6.1.4.7 Ökotoxizität von Clarithromycin und seinen Metaboliten gegenüber photoautotrophen Organismen

Tab. 6.1.4.5: Toxizität von Clarithromycin und seinen Metaboliten auf Grün- und Blaualgen (unter Berücksichtigung der Effektivkonzentrationen)

	Grünalgen [µg/l]			Cyanobakterien [µg/l]			PNEC [ng/l]		
	E _r C ₁₀	E _r C ₅₀	NOEC	E _r C ₁₀	E _r C ₅₀	NOEC	SF 50	SF 10	SF 20
Clarithromycin	28	37	25	2,6	12	n.d.	52	260	130
14-Hydroxy-Clarithromycin	24	46	20	8,7	27	2,7	174	870	
Desmethyl-Clarithromycin (8 % Verunreinigung mit Clarithromycin)	156	575	115	19,3	134	n.d.	386	1930	

6.1.4.8 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Clarithromycin und seine Metaboliten zeigten gegenüber Fischen, Kleinkrebsen sowie Lemna keine oder nur eine geringe toxische Wirkung. Das Wachstum von Grün- und Blaualgen wurde durch Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin stärker gehemmt als durch den pharmakologisch nicht aktiven Metaboliten. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen. Zur Ableitung einer PNEC wird aufgrund der Datenlage ein SF 10 vorgeschlagen, obwohl Daten zum chronischen Fischtest fehlen. Dies ist gerechtfertigt, weil die Toxizität im akuten Fischtest gering ist und mit großer Wahrscheinlichkeit die empfindlichsten Organismen (Grün- und Blaualgen) getestet wurden. Basierend auf ähnlicher Toxizität und ähnlichen Konzentrationen von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin in Oberflächengewässern wird ein zusätzlicher Faktor 2 auf den SF 10 vorgeschlagen. Damit würde ein Monitoring von Clarithromycin als „Leitsubstanz“ genügen. Unter Berücksichtigung des niedrigsten Wirkungswertes (NOEC / EC₁₀) kann eine summarische PNEC von 0,130 µg/l für Clarithromycin festgelegt werden. Die höchsten gemessenen Konzentrationen in deutschen Fließgewässern würden diesen vorgeschlagenen Wert überschreiten (Baumann et al. 2015).

6.1.4.9 Literatur

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

BAFU, Bundesamt für Umwelt Bern 2012. Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser

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

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg, Germap 2010. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch, Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland

Chemical abstracts 2012

Clara, M., Gans, O., Humer, F., Weiß, S., Zieritz, I., 2010. Antibiotika im Grundwasser. Umweltbundesamt Wien. Report Rep-0258

DrugBank 2011

Färber, R.H., Skutlarek, D., Alberti, J., Reupert, R.-R., 2004. Belastung kommunaler Abwässer mit Arzneimitteln aus medizinischen Einrichtungen. *GWA Gewässerschutz, Wasser, Abwasser* 193, 1-16

Ferrero, J.L., Bopp, B.A., Marsh, K.C., Quigley, S.C., Johnson, M.J., Anderson, D.J., Lamm, J.E., Tolman, K.G., Sanders, S.W., Cavanaugh, J.H., 1990. Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug Metabol. Disposit.* 18, 441-446

González-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., Marco, E., Fernández-Piñas, F., 2013. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Res.* 47, 2050-2064

Götz, C., Hollender, J., Kase, R., 2011. Mikroverunreinigungen. Beurteilungskonzept für organische Spurenstoffe aus kommunalem Abwasser. Studie im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt (BAFU)

Halling-Sørensen, B., Lützhøft, H.-C.H., Andersen, H.R., Ingerslev, F., 2000. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *J. Antimicrob. Chemotherapy* 46, 53-58

Hanisch, B., Abbas, B., Kratz, W., 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Studien- und Tagungsberichte Band 39, Potsdam
<http://www.lugv.brandenburg.de/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=gryYn1EN/y>

LfU 2009. Arzneimittelwirkstoffe und ausgewählte Metaboliten – Untersuchungen in bayerischen Gewässern 2004-2008. *Umwelt Spezial*
http://www.lfu.bayern.de/wasser/gewaesserqualitaet_fluesse/karten_berichte_veroeffentlichungen/index.htm

Harada, A., Komori, K., Nakada, N., Suzuki, Y., 2008. Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Sci. Technol.* 58, 1541-1546

Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K.-L., 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 225, 109-118

IMS MIDAS® 2013

Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pscarella, L., Parella, A., 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Sci. Total Environ.* 346, 87-98

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

- Yamashita, N., Yasojima, M., Miyajima, K., Komori, K., Suzuki, Y., Tanaka, H., 2006. Effects of anti-bacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms. *Water Sci. Technol.* 53, 65-72
- Yang, L.-H., Ying, G.-G., Su, H.-Ch., Stauber, J.L., Adams, M.S., Binet, M.T., 2008. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 1201-1208
- Jorgensen, J.H., Maher, L.A., Howell, A.W., 1991. Activity of clarithromycin and its principal human metabolite against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 35, 1524-1526
- Kim, J-W., Ishibashi, H., Yamauchi, R., Ichikawa, N., Takao, Y., Hirano, M., Koga, M., Arizono, K., 2009. Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *J. Toxicol. Sci.* 34, 227-232
- Kümmerer, K., 2003. Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt. Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika, ihr Vorkommen im Abwasser und ihr möglicher Einfluss auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen. Identifizierung von Risikofeldern. Abschlussbericht F+E-Vorhaben 298 63 722
- Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A., 2009. Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten im Wasserkreislauf. Projektbericht 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
- LANUV NRW 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie.- Hrsg.: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, LANUV-Fachbericht 2, ISSN 1864-3930
- LAWA Expertenkreis 2010. Stoffdatenblatt Clarithromycin
- McArdell, Ch.S., Molnar, E., Suter, M.J.-F., Giger, W., 2003. Occurrence and fate of macrolid antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 37, 5479-5486
- McFarland, J.W., Berger, C.M., Froshauer, S.A., Hayashi, S.F., Hecker, S.J., Jaynes, B.H., Jefson, M.R., Kamicker, B.J., Lipinski, C.A., Lundy, K.M., Reese, C.P., Vu, C.B., 1997. Quantitative structure-activity relationships among macrolide antibacterial agents: In vitro and in vivo potency against *Pasteurella multocida*. *J. Med. Chem.* 40, 1340-1346
- Nakagawa, Y., Itai, S., Yoshida, T., Nagai, T., 1992. Physicochemical properties and stability in the acidic solution of a new macrolide antibiotic, clarithromycin, in comparison with erythromycin. *Chem. Pharm. Bull.* 40, 725-728
- Robinson, A.A., Belden, J.B., Lydy, M.J., 2005. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 423-430
- Rodrigues, A.D., Roberts, E.M., Mulford, D.J., Yao, Y., Ouellet, D., 1997. Oxidative metabolism of clarithromycin in the presence of human liver microsomes: major role for the cytochrome P4503A (CYP3A) subfamily. *Drug metabolism and disposition* 25, 623-630
- Smith, D.L., Dushoff, J., Morris, J.G., 2005. Agricultural antibiotics and human health. *PLoS Med* 2:e232
- TGD-EQS Technical guidance document for deriving environmental quality standards. European communities technical report 2011-055
http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib_pri_substances.htm
- UBA 2011. Zusammenstellung des Umweltbundesamtes nach Angaben der Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA). Texte 6/2011

van der Grinten, E., Pikkemaat, M.G., van den Brandhof, E.-J., Stroomberg, G.J., Kraak, M.H.S., 2010. Comparing the sensitivity of algal, cyanobacterial and bacterial bioassays to different groups of antibiotics. *Chemosphere* 80, 1-6

Vione, D., Feitosa-Felizzola, J., Minero, C., Chiron, S., 2009. Phototransformation of selected human-used macrolides in surface water: Kinetics, model predictions and degradation pathways. *Water Res.* 43, 1959-1967

6.1.5 Clindamycin und Clindamycinsulfoxid

6.1.5.1 Zusammenfassung

Das Lincosamid-Antibiotikum Clindamycin wird in Arzneimitteln als Clindamycinhydrochlorid eingesetzt, welches in wässriger Lösung sofort dissoziiert. Im menschlichen Körper wird Clindamycin nach der Einnahme fast vollständig metabolisiert. Nur ca. 10 % des verabreichten Wirkstoffes werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Aussagen zur pharmakologischen Wirksamkeit der Metaboliten sind in der Literatur sehr widersprüchlich. In der vorliegenden Studie wurde Clindamycin und sein Hauptmetabolit Clindamycinsulfoxid untersucht. Daphnien und Fische waren bis zu einer Exposition von 1-2 mg/l unempfindlich gegenüber den getesteten Stoffen, während Grünalgen und Blaualgen (Cyanobakterien) sehr sensibel auf Clindamycin reagierten. Die Muttersubstanz war wesentlich toxischer als ihr Metabolit. Im Grünalgen- und Cyanobakterientest wurde für Clindamycin eine E_rC_{10} von 2,2 µg/l bzw. 10,4 µg/l ermittelt, für Clindamycinsulfoxid eine E_rC_{10} von 48 µg/l bzw. 203 µg/l.

Unter Anwendung eines SF 10 ist eine PNEC von 0,22 µg/l für Clindamycin und von 4,8 µg/l für Clindamycinsulfoxid abzuleiten. In deutschen Fließgewässern überschreiten die höchsten gemessenen Clindamycin-Konzentrationen diesen vorläufigen Schwellenwert. Für den Metaboliten stehen keine Monitoringdaten zur Verfügung.

6.1.5.2 Hintergrundinformationen

Antibiotika, die vom Menschen eingenommen werden, werden unverändert oder metabolisiert ausgeschieden und gelangen in erheblichen Mengen in das Abwasser. In Kläranlagen werden diese Stoffe nur geringfügig abgebaut und somit in Oberflächengewässer eingetragen. Aufgrund ihrer biologischen Aktivität müssen sie als potenziell umweltrelevant eingestuft werden. Bislang liegen nur wenige ökotoxikologische Studien zur Umweltverträglichkeit von Antibiotika und deren Metaboliten vor.

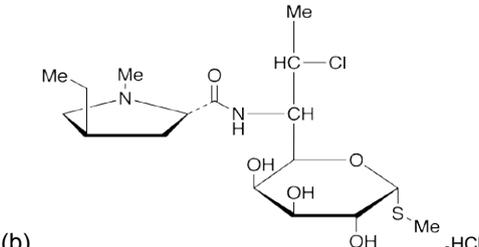
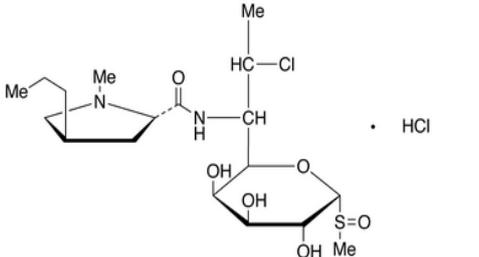
Die Gewässerbelastungen schwanken oft erheblich durch saisonal unterschiedliche Verordnungsmengen (Infektionen im Winter) [GERMAP 2010].

Der Forschungsbedarf zur Ökotoxizität von Clindamycin ergab sich aus einer Verbrauchssteigerung um ca. 110 % (2002-2009; IWW 2010). Clindamycin wird als Human- und Veterinärantibiotikum eingesetzt. Für orale Verordnungen in der Humanmedizin stand das Medikament 2009 an 10. Stelle der am häufigsten verordneten Antibiotika (GERMAP 2010).

Clindamycin wird nach oraler Einnahme fast vollständig in aktive und inaktive Metaboliten verstoffwechselt (WYNALDA ET AL. 2003). Die Angaben zur pharmakologischen Aktivität der beiden Hauptmetaboliten Clindamycinsulfoxid und N-Desmethylclindamycin widersprechen sich in der Literatur (HSDB Database 2012, Zeitschr. Chemotherapie 2011). Die biologische Abbaubarkeit wurde als 3 % BOD (biochemical oxygen demand) in 28 Tagen im „closed bottle test“ ermittelt (ALEXY ET AL. 2004). Wegen des hohen K_{oc} -Wertes wird eine starke Sorption an das Sediment vermutet (HSDB-Database 2012; KÜMMERER 2003; JJEMBA 2006).

Studien der US EPA (JONES-LEPP 2009) zeigen, dass das Antibiotikum bei Aufbringung von Klärschlamm auf Gemüse-Anbauflächen von den angebauten Nutzpflanzen aufgenommen werden kann. Da das Antibiotikum auch in der Veterinärmedizin eingesetzt wird, könnte dieser Effekt auch bei Aufbringung von Gülle oder Mist hervorgerufen werden. Ökotoxikologische Untersuchungen sind zu diesem Antibiotikum nicht veröffentlicht.

6.1.5.3 Stoffdatenblatt Clindamycin

Parameter	Wert	Literatur
Name	(a) Clindamycinhydrochlorid (b) Clindamycinsulfoxid	
Pharmazeutische Stoffgruppe	Human- und Veterinärmedizin (a) semisynthetisches Lincosamid-Antibiotikum, human- u. veterinärmed. verwendet (b) Haupt-Metabolit des Antibiotikums	Drugbank 2010; Zeitschr. Chemo- therapie 2011
Strukturformel	(a)  (b) 	
CAS-Nummer	(a) 18323-44-9 b) 22431-46-5	Drugbank 2013
Summenformel	(a) C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S	
Wirkung	ähnlich wie Makrolid-Antibiotika; bakteriostatisch oder bakterizid abhängig von der Bakteriarart und Dosis; Bindung an 50 s Ribosom-Untereinheiten; Hemmung der Proteinsynthese; v.a. gegen Gram-positive Bakterien (z.B. Staphylokokken) und einigen Gram-negative Anaerobier (Bacteroides); 10-fach wirksamer als Lincomycin	Drugbank 2013
Ausscheidung	(a) ca. 10 % über Urin und 4 % über Fäzes wird fast vollständig metabolisiert (b) zu ca. 35 % metabolisiert	[HSDB Database]
Molekulargewicht	(a) 424,98 g/mol (b) 440,98 g/mol	Drugbank 2010
Stabilität	(b) sehr hygroskopisch	Chemos datasheet 2012
Konzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen	(a) max 2 µg/l Oberflächengewässer: 23-27 ng/l Kläranlagenabläufe: 53-83 ng/l Oberflächengewässer: <2-100 ng/l Kläranlagenabläufe: 50-170 ng/l	IWW 2010 Christian et al. 2005 LFU 2013
Verbrauchsmenge im Humanbereich	Deutschland 34,7 t/a weltweit 98 t/a	IWW 2010 Kümmerer 2009
Wasserlöslichkeit	(a) 31 mg/l	[HSDB Database, US EPA]
Biologischer Abbau	(a) 3 % in 28 d im "Closed Bottle Test"	Alexy et al. 2004
Oktanol / Wasser- verteilungskoeffizient (Log K _{ow})	(a) 2,16 (b) -0,20	Log K _{ow} database 2013 Kümmerer 2009
pK _s	(a) 7,6	Kümmerer 2003
Elimination in Kläranlagen Abbau im Gewässer	(a) schlecht abbaubar persistent	Kümmerer 2003 VSDB (Aeru) 2012

6.1.5.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von Clindamycin

Aus der Literatur sind nur Ergebnisse zum Sauerstoffverbrauchshemmtest nach OECD 2009 bekannt. In diesem Test war keine toxische Wirkung von Clindamycin bis 100 mg/l nachweisbar (KÜMMERER ET AL. 2004). Die 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).

6.1.5.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x -Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch bestätigt.

Algentest

Da das Sorptionsverhalten von Clindamycin nicht abgeschätzt werden konnte, wurde als Testapparatur das System „Abimed AlgenTest XT“ verwendet, welches mit Glasgefäßen arbeitet. Um zu niedrige analytische Werte aufgrund einer Sorption an Algen zu vermeiden, wurden Blindansätze ohne Algen hergestellt. Diese durchliefen die gesamte Testprozedur und dienten zur analytischen Bestimmung der Wirkkonzentrationen. Akute (E_rC_{50}) und chronische (NOEC, EC_{10}) Schadwirkungen der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC_{50}). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC_{10}).

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraäbrblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC_{50}).

Lemnatest

Die Giftigkeit gegenüber der Wasserlinse *Lemna minor* wurde nach DIN EN ISO 20079 L 49 über eine Testdauer von 7 d bestimmt. Eine Schädigung wurde über die Anzahl der Fronds sowie die Größe der Blattfläche mit Hilfe einer Videokamera und einem Bildauswertesystem dokumentiert.

Cyanobakterientest

Der Cyanobakterientest wurde am UBA (Ökotoxikologielabor, Berlin) mit *Anabaena flos-aquae* nach OECD 201 durchgeführt und die EC_x -Werte für die Endpunkte „Zunahme der Biomasse“ und „Wachstumsrate“ sowie die dazu gehörenden NOEC- oder EC_{10} -Werte ermittelt. Der Test wurde in 300 ml Erlenmeyerkolben durchgeführt und die Bestimmung der Zellzahl in den Prüfansätzen erfolgte über eine photometrische Trübungsmessung bei 630 nm und einer Schichtdicke von 4 cm.

Testsubstanzen

Die Prüfsubstanz Clindamycin wurde von der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim) mit einem Reinheitsgrad >98 % und Clindamycinsulfoxid von der Firma CHEMOS (Regenstauf) mit einer Reinheit von

95 % bezogen. Von den Substanzen wurden jeweils Stammlösungen hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

Chemische Analytik

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 µg/l verdünnt. Isotopenmarkiertes Clindamycin-d3 (TRC Toronto) wurde als interner Standard zur Ermittlung der Wiederfindungsrate während der analytischen Aufbereitung und Messung eingesetzt. Als Stammlösung wurden 50 mg/l in Acetonitril gelöst. Das deuterierte Clindamycin wurde unmittelbar nach Beendigung der Biotests den Testlösungen zugegeben.

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt.

Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Tab. 6.1.5.1: MS-Einstellungen für Clindamycin und Clindamycinsulfoxid

	Vorläufer-Ion m/z (M+H)	Produkt-Ion	Declustering Potenzial DP (V)	Kollisionsenergie CE (eV)	Zellenausgangspotenzial CXP (V)
Clindamycinsulfoxid 1	441,4	126	76	45	20
Clindamycinsulfoxid 2	441,4	376	76	27	24
Clindamycin 1	426	126	71	51	18
Clindamycin 2	416	127	71	53	18
Clindamycin-d3 1	428,6	129	76	51	18
Clindamycin-d3 2	428,6	73	76	89	12

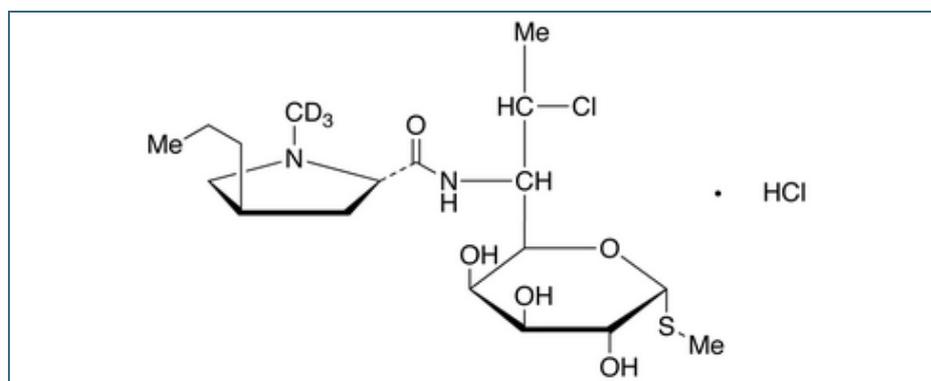


Abb. 6.1.5.1:
Struktur des deuterierten Standards Clindamycin-d3-hydrochlorid

6.1.5.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von Clindamycin und seinem Metaboliten

Tab. 6.1.5.2: Toxizität von Clindamycin und Clindamycinsulfoxid sowie Konzentrationen in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern

Organismus Endpunkt Methode	Clindamycin-hydrochlorid	Clindamycinsulfoxid
Danio rerio Mortalität (Fischttest) DIN EN ISO 15088-T6	EC ₅₀ : >2000 µg/l	
Daphnia magna Immobilisation EN ISO 6341-L40	EC ₅₀ : >2000 µg/l	EC ₅₀ : >2000 µg/l
Daphnia magna Reproduktion OECD 211	NOEC: ≥1000 µg/l	NOEC: ≥450 µg/l
Lemna minor Wachstumsrate OECD 221	NOEC: 1000 µg/l	
Desmodesmus subspicatus Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	E _r C ₅₀ : 5,4 µg/l E _r C ₁₀ : 2,2 µg/l NOEC: 1,3 µg/l	E _r C ₅₀ : n.b. E _r C ₁₀ : 48 µg/l NOEC: <100 µg/l
Anabaena flos-aquae Wachstumsrate OECD 201	E _r C ₅₀ : 30,3 µg/l E _r C ₁₀ : 10,4 µg/l NOEC: 6,1 µg/l Maletzki 2013	E _r C ₅₀ : 870 µg/l E _r C ₁₀ : 203 µg/l NOEC: 114 µg/l Maletzki 2013
Konzentrationen in Kläranlagenabläufen	0,053-0,083 µg/l Christian et al. 2005	
Konzentrationen in Obeflächengewässern	max 2 µg/l 23-27 ng/l IWW 2010 Christian et al. 2005	

6.1.5.7 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Clindamycin und sein Metabolit zeigten gegenüber Fischen, Kleinkrebsen sowie Lemnaceen keine oder nur eine geringe Wirkung. Algen und Cyanobakterien (Blaualgen) waren die empfindlichste Spezies unter den untersuchten Organismen. Das Wachstum von Grün- und Blaualgen wurde durch Clindamycin stärker gehemmt als durch den Metaboliten Clindamycinsulfoxid. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines Sicherheitsfaktors (SF) von 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen. Zur Ableitung eines PNEC wird aufgrund der Datenlage ein SF 10 vorgeschlagen, obwohl Daten zum chronischen Fischttest fehlen. Dies ist gerechtfertigt, weil die Toxizität im akuten Fischttest gering ist und mit großer Wahrscheinlichkeit die empfindlichsten Organismen (Grün- und Blaualgen) getestet wurden. Unter Berücksichtigung eines SF 10 auf die EC₁₀-Werte von *D. subspicatus* ist eine PNEC von 0,22 µg/l für Clindamycin und 4,8 µg/l für Clindamycinsulfoxid abzuleiten. Die höchsten gemessenen Konzentrationen in deutschen Fließgewässern würden diesen Wert für Clindamycin überschreiten.

6.1.5.8 Literatur

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

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

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

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

Germap 2010. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch, Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg

HSDB Database 2012

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

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

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

LANUV NRW 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie.- Hrsg.: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, LANUV-Fachbericht 2, ISSN 1864-3930

LfU 2013. Monitoringdaten Dez. 2012-Okt. 2013. Mündl. Mitt. Dipl. Ing. Walter Schüssler, Bayerisches Landesamt für Umwelt

LOG KOW-database 2013

<http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/display?OID=19877>

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.

SRC PhysProp Database. 2013

<http://esc.syrres.com/interkow/webprop.exe?CAS=95-14-7>

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

http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib_pri_substances.htm

USEPA 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

http://www.epa.gov/esd/bios/pdf/Poster_micropol_2009.pdf

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 Metabolism Disposition* 31, 878-887
Zeitschrift für Chemotherapie 2011, Abruf Okt. 2013-10-31

6.1.6 Ciprofloxacin

6.1.6.1 Zusammenfassung

Am LFU wurde die chronisch-toxische Wirkung des Fluorchinolon-Antibiotikums Ciprofloxacin auf Daphnien untersucht. Eine akut-toxische Wirkung auf Kleinkrebse liegt laut Literatur nicht vor. Die Daphnien reagierten auch im chronischen Test unempfindlich auf das Antibiotikum. Für die Blaualgen (EBERT ET AL. 2011) als empfindlichste Testorganismen wurde ein E_rC_{10} von 5,6 µg/l ermittelt. Bei einem SF von 10 kann daraus ein PNEC von 0,56 µg/l abgeleitet werden.

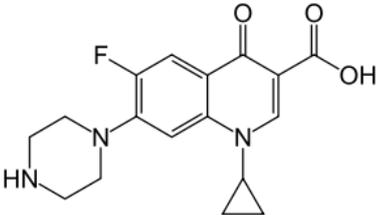
Nach GIGER ET AL. (2003), LINDBERG ET AL. (2005), TERNES ET AL. (2004) und TAMTAM ET AL. (2008) ist die Reduktion von Ciprofloxacin in Kläranlagen in erster Linie durch Sorption an den Schlamm zurückzuführen, worauf auch ein K_{oc} von 61000 hindeutet (TOLLS 2001). GOLET ET AL (2003) konnten zeigen, dass Böden nach Klärschlammdüngung stark mit Ciprofloxacin belastet wurden. Bei Starkregen kann das Antibiotikum in Oberflächengewässer abgeschwemmt werden. MIGLIORE ET AL. (2003) wiesen nach, dass Fluorchinolone von Nutzpflanzen aufgenommen werden und über diesen Weg in Nahrungsmittel gelangen.

6.1.6.2 Hintergrundinformationen

Nach GERMAP 2010 nimmt der Antibiotika-Gesamtverbrauch in Deutschland seit Jahren geringfügig zu. Die Verschreibungszahl von Fluorchinolonen steigt jedoch seit Jahren erheblich. Nach einer Literaturstudie der IWW (2010) hat der Verbrauch von Ciprofloxacin in den Jahren 2002-2009 um 92 % zugenommen.

In der Literatur gibt es einige Daten zur Ökotoxizität von Ciprofloxacin, welche auch bereits für UQN-Ableitungen herangezogen wurden. Da Ergebnisse zum chronischen Daphnientest bislang fehlten, musste die UQN mit einem SF von 50 abgeleitet werden.

6.1.6.3 Stoffdatenblatt Ciprofloxacin

Parameter	Wert	Literatur
Name	Ciprofloxacin	
Pharmazeutische Stoffgruppe	Fluorchinolon-Antibiotikum Gyrasehemmer	
Strukturformel		
CAS-Nummer	85721-33-1	
Summenformel	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	
Wirkung	Gyrasehemmer (Topoisomerase II) durch stabile Bindung an das Enzym; wirkt gegen die meisten Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien	
Ausscheidung	ca. 70 % unverändert, ca 18 % als Metaboliten (Desethylenciprofloxacin, Sulfociprofloxacin und Oxiciprofloxacin) 40-50 % im Urin 15 % metabolisiert (pharmakolog. aktiv, aber geringer wirksam als Muttersubstanz)	IWW 2010
Konzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen	Oberflächengewässer: 14-119 ng/l KA-Zulauf: 90-1000 ng/l, KA-Ablauf: 6-300 ng/l 313-568 ng/l 62-106 ng/l Krankenhausabwasser: 8-80 µg/l Belebtschlamm: 1,4-2,4 mg/kg	Santos et al. 2010 Golet et al. 2002 Watkinson et al. 2007 Giger et al. 2003
Verbrauchsmenge	32980 kg/a	IWW 2010
Molekulargewicht	331,4 g/mol	
Wasserlöslichkeit	stark pH abhängig 70 mg/l (Ciprofloxacin-HCl): 30 g/l 35 g/l	Melo et al. 2005 Wüstemeyer 2002
pK _s	6,4	Grung et al. 2008
Sorptionskoeffizient (Log K _d)	2,90-4,27 2,62 4,29	Cordova-Kreylos et al. 2007 Giger et al. 2003 Golet et al. 2003
Biologischer Abbau	(Closed bottle test) Elimination (40 d): 0 % Elimination durch Sorption an Schlamm	Al-Ahmad et al. 1999 Kümmerer et al. 2000 Giger et al. 2003 Lindberg et al. 2005
Oktanol / Wasser-Verteilungskoeffizient (Log K _{ow})	0,4 1,24±0,86 -1,08	Grung et al. 2008 EMEA 1996 Halling-Sørensen et al. 2000 LOG K _{ow} -database 2013
Sorptionskoeffizient K _{oc} (Boden, org. Kohlenstoff)	61000 l/kg	Grung et al. 2008 Tolls 2001
Persistenz	Halbwertszeit im Boden 1155-3466 d	Walters et al. 2010

6.1.6.4 Biotestverfahren

Daphnia-Test

Der Daphnia-Reproduktionstest (21 d) wurde am LfU nach OECD 211 durchgeführt. Die Tiere stammen aus laborinterner Züchtung mit bekannter Herkunft.

Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatProXT 2.10. Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x -Werte wurden anhand der Konzentrations-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet.

Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden am Anfang und am Ende des Tests durch Ref. 75 analytisch bestätigt.

Testsubstanz

Die Prüfsubstanz Ciprofloxacin wurde von der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim) im analytischen Reinheitsgrad bezogen. Von der Prüfsubstanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

6.1.6.5 Daten zur Ökotoxizität von Ciprofloxacin

Tab. 6.1.6.1: Literaturdaten und eigene Daten zur Ökotoxizität von Ciprofloxacin

Organismus Endpunkt Methode		Literatur
Danio rerio Pimephales promelas Mortalität OECD 203	NOEC: 100 mg/l EC ₁₀ : ≥10 mg/l	Halling-Sørensen et al. 2000 Robinson et al. 2005
Daphnia magna Immobilisation OECD 202	NOEC: 60 mg/l EC ₁₀ : ≥10 mg/l	Halling-Sørensen et al. 2000 Robinson et al. 2005
Daphnia magna Reproduktion OECD 211	NOEC: ≥1 mg/l	eigene Untersuchungen
Lemna gibba Anzahl Fronds Lemna minor Anzahl Fronds Myriophyllum spicatum Länge des Haupttriebs	EC ₅₀ : 0,7 mg/l EC ₁₀ : 0,1 mg/l EC ₅₀ : 0,2 mg/l E _y C ₅₀ : 0,06 mg/l E _r C ₅₀ : 0,41 mg/l NOEC: 0,01 mg/l EC ₅₀ : >63,5 mg/ NOEC: 0,98 mg/l	Brain et al. 2004 Robinson et al. 2005 Ebert et al. 2011
Desmodosmus subspicatus Pseudokirchneriella subcapitata Scenedesmus capricornutum Biomasse OECD 201	E _r C ₅₀ : ≥8 mg/l NOEC: ≥8 mg/l EC ₅₀ : 6,7 mg/l LOEC: 5 mg/l E _r C ₅₀ : 18,7 mg/l EC ₅₀ : 3 mg/l	Ebert et al. 2011 Yang et al. 2008 Robinson et al. 2005 Halling-Sørensen et al. 2000
Anabaena flos-aquae Microcystis aeruginosa Biomasse OECD 201	E _r C ₅₀ : 0,036 mg/l E _r C ₁₀ : 0,0045 mg/l E _r C ₅₀ : 0,017 mg/l EC ₅₀ : 0,005 mg/l	Ebert et al. 2011 Robinson et al. 2005 Halling-Sørensen et al. 2000

6.1.6.6 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Ciprofloxacin zeigte gegenüber Fischen, Grünalgen und Kleinkrebsen keine oder nur eine geringe toxische Wirkung. Cyanobakterien waren die empfindlichste Spezies unter den untersuchten Organismen. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen. Zur Ableitung der PNEC wird aufgrund der Datenlage ein SF von 10 vorgeschlagen, obwohl Daten zum chronischen Fischtest fehlen. Dies ist gerechtfertigt, weil die Wirkungsweise bekannt und die Toxizität im akuten Fischtest gering ist. Auch erlaubt die TGD-EQS diesen SF, weil zwei chronische Tests für die empfindlichsten Organismen vorliegen (Lemnaceen und Cyanobakterien).

Unter Anwendung eines SF 10 auf den E_rC₁₀ von *A. flos-aquae* ist für Ciprofloxacin eine PNEC von 0,45 µg/l abzuleiten. Dieser Wert liegt deutlich über den gemessenen Konzentrationen in deutschen Fließgewässern.

6.1.6.7 Literatur

- Al-Ahmad, A., Daschner, F.D., Kümmerer, K., 1999. Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37, 158-163.
- Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Sanderson, H., Sibley, P.K., Solomon, K.R., 2004. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environ. Toxicol. Chem.* 23, 371-382.
- Germap 2010. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie.
- Córdova-Kreylos, A.L., Scow, K.M., 2007. Effects of ciprofloxacin on salt marsh sediment microbial communities. *The ISME Journal* 1, 585-595.
- Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., Schlüter, C., 2011. Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 2786-2792.
- EMA 1996. Note for guidance: Environmental risk assessment for veterinary medical products other than GMO-containing and immunological products; EMA/CVMP/055/96; European Agency for Evaluation of Medicinal Products.
- Giger, W., Alder, A.C., Golet, E.M., Kohler, H.-P.E., McArdell, C.S., Molnar, E., Siegrist, H., Suter, M.J.F., 2003. Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters. *J. Chem.* 57, 485-491.
- Golet, E.M., Alder, A.C., Giger, W., 2002. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3645-3651.
- Golet, E.M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A.C., Giger, W., 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environ. Sci. Technol.* 37, 3243-3249.
- Grung, M., Källqvist, T., Sakshaug, S., Skurtveit, S., Thomas, K.V., 2008. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMA guideline. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 71, 328-340.
- Halling-Sørensen, B., Lützhøft, H.-C.H., Andersen, H.R., Ingerslev, F., 2000. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *J. Antimicrobial Chemotherapy* 46, 53-58.
- 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.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V., 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 40, 701-710.
- LANUV NRW 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt - Literaturstudie.- Hrsg.: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, LANUV-Fachbericht 2, ISSN 1864-3930.
- Lindberg, R.H., Wennberg, P., Johansson, M.I., Tysklind, M., Andersson, B.A.V., 2005. Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. *Environ. Sci. Technol.* 39, 3421-3429.
- Melo, M.J.P., Varanda, F.R., Dohrn, R., Marrucho, I.M., 2005. Solubility of ciprofloxacin and moxifloxacin in different solvents: The effect of the HCl group. Enpromer. Presentation on the 2nd Mercosur Congress on Chemical Engineering and 4th Mercosur Congress on Process Systems Engineering, 1-4.

- Migliore, L., Cozzolino, S., Fiori, M., 2003. Phytotoxicity to and uptake of enrofloxacin in crop plants. *Chemosphere* 52, 1233-1244.
- Robinson, A.A., Belden, J.B., Lydy, M.J., 2005. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 423-430.
- Santos, L.H.M.L.M., Araújo, A.N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., Montenegro, M.C.B.S.M., 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazardous Materials* 175, 45-95.
- Tamtam, F., Mercier, F., Le Bot, B., Eurin, J., Tuc Dinh, Q., Clément, M., Chevreuil, M., 2008. Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Sci. Total Environ.* 393, 84-95.
- Ternes, T.A., Joss, A., Siegrist, H., 2004. Peer Reviewed: Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.* 38, 392A-399A.
- TGD-EQS, 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
- Tolls, J., 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. *Environ. Sci. Technol.* 35, 3397-3406.
- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D., 2007. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Res.* 41, 4164-4176.
- Wüstemeyer, H., 2002. Antimikrobielle Therapie der Hornhaut. Die Pharmakokinetik in der lokalen Therapie und ihre Optimierung durch den Mikrotrepan – am Beispiel von Ciprofloxacin und PVP-Jod. Dissertation der medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen.
- Yang, L.-H., Ying, G.-G., Su, H.-C., Stauber, J.L., Adams, M.S., Binet, M.T., 2008. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 1201-1208.

6.1.7 Azithromycin

6.1.7.1 Zusammenfassung

Im Sicherheitsdatenblatt der Firma Pfizer sind Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Azithromycin aufgelistet. Die Originalarbeiten sind nicht einsehbar, so dass die Ergebnisse nicht auf ihre Validität überprüft werden können. Die Toxizitätstests mit Grünalgen von Harada (2008) sind nicht nach normten Verfahren durchgeführt worden und es sind Konzentrationen eingesetzt worden, die über der in der Literatur dokumentierten Löslichkeit liegen. Weiterhin liegt keine begleitende Analytik vor.

Am LfU wurden akute und chronische Wirkttests mit Grünalgen und Daphnien sowie ein Akuttest mit Fischen durchgeführt. Nachdem die begleitende Analytik bis dato nicht durchgeführt wurde, werden in den Ergebnissen die Nominalkonzentrationen angegeben.

6.1.7.2 Hintergrundinformationen

Nach einer Studie der IWW (2010) hat der jährliche Verbrauch von Azithromycin in den Jahren 2002-2009 um 76 % zugenommen und liegt jetzt bei ca. 5000 kg/a.

Das Antibiotikum ist sehr schlecht biologisch abbaubar (ERICSON ET AL. 2007, WALTERS ET AL. 2010). Trotzdem sind in Kläranlagenabwässern und Oberflächengewässern verhältnismäßig geringe Konzentrationen nachgewiesen worden. Die Elimination in der Kläranlage wird wohl vor allem auf die Adsorption an den Schlamm zurückzuführen sein (GÖBEL ET AL. 2005, MC CLELLAN ET AL. 2010). Wegen sehr schlechter Wiederfindungsraten von nur 24 % in der Analytik (Walters et al. 2010) muss jedoch von höheren Konzentrationen in Gewässer- und Schlammproben ausgegangen werden (MC CLELLAN ET AL. 2010).

6.1.7.3 Stoffdatenblatt Azithromycin

Parameter	Wert	Literatur
Name	Azithromycin	
Pharmazeutische Stoffgruppe	Azalid-Antibiotikum	Drugbank 2013
Chemische Gruppe	Semi-synthetisches Makrolid-Antibiotikum	
Strukturformel		
CAS-Nummer	83905-01-5	Drugbank 2013
Summenformel	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$	Drugbank 2013
Wirkung	Bakteriostatisch oder bakterizid, abhängig von Organismus und Wirkstoffkonzentration Hemmung der Proteinsynthese durch Bindung an 50 S Ribosom-Untereinheit des Bakterien 70 S Ribosoms; Blockade der Translokation	Drugbank 2013
Ausscheidung und Metabolisierung	Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich als Muttersubstanz Es sind bis zu 10 Metabolite identifiziert worden, alle gelten als pharmakologisch inaktiv	HSDB-database Toxnet 2013
Konzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagen	KA-Ablauf: ca 9,2 µg/l (predicted) Schweiz: 160-170 ng/l Rücklaufschlamm: 120-300 ng/l Oberflächengewässer: USA: 77 ng/l Spanien: 2-68 ng/l Holland: 15-60 ng/l TG Schlamm: 0,16 mg/kg 6,5 mg/kg	Huang et al. 2001 Göbel et al. 2005 Loganathan et al. 2009 Bidwell et al. 2010 Gros et al. 2007 HSDB-database Toxnet 2013 Göbel et al. 2005 Mc Clellan et al. 2010
Molekulargewicht	748,98 g/mol	Drugbank 2013
Wasserlöslichkeit	2,37 mg/l	HSDB-database Toxnet 2013
pK _a	8,74	McFarland et al. 1997
Biologischer Abbau	schlecht abbaubar	Ericson et al. 2007
Stabilität	Halbwertszeit von 38,2 Monaten bei pH 6.3/25 °C Bei höheren und niedrigeren pH-Werten Halbwertszeit geringer	Zhang et al. 2009
Log K _{ow}	4,02 -0,54	McFarland et al. 1997 LOGKOW-database 2013
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{oc})	3,496 (EST - MCI Methode), 1,676 (EST - K _{ow} Methode)	EPI-Suite 4.0
Persistenz	Abbau-Halbwertszeit im Boden 408-990 d	Walters et al. 2010

6.1.7.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von Azithromycin

Eine Auflistung verschiedener ökotoxikologischer Wirktests findet sich im Sicherheitsdatenblatt der Firma Pfizer. Leider kann die Originalliteratur nicht eingesehen werden, somit ist nicht geklärt, ob die Untersuchungen mit analytischer Bestätigung der Testkonzentrationen durchgeführt wurden. Azithromycin besitzt ein starkes Sorptionsverhalten, wodurch die tatsächlichen Wirkkonzentrationen wesentlich niedriger als die Effektivkonzentrationen liegen können. Auffällig sind die eingesetzten Konzentrationen bei Fischen und Daphnien, welche den in der Literatur angegebenen Wert für die Löslichkeit weit überschreiten. Möglicherweise ist in den Versuchen ein Lösungsvermittler eingesetzt worden. Auch in den Wirktests von Harada (2008) wurde keine begleitende Analytik durchgeführt. Da die Wiederfindungsrate für Azithromycin bekanntermaßen sehr gering ist (MC CLELLAN ET AL. 2010), würde eine analytische Überprüfung vermutlich zu abweichenden Ergebnissen führen.

Tab. 6.1.7.11: Literaturdaten zur Toxizität von Azithromycin

Organismus Endpunkt Methode		Literatur
Onchorhynchus mykiss Mortalität OECD	LC ₅₀ : >84 mg/l	Pfizer MSDS 2012
Daphnia magna Immobilisation OECD	EC ₅₀ : 120 mg/l	Pfizer MSDS 2012
Desmodesmus subspicatus Methode?	EC ₅₀ : 3,7 µg/l	Pfizer MSDS 2012
Pseudokirchneriella subcapitata Biomasse AGI-Test	E _b C ₅₀ : 19 µg/l NOEC: 5,2 µg/l	Harada et al. 2008

6.1.7.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x-Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet.

Algentest

Da Azithromycin als stark sorbierender Stoff beschrieben ist, wurde als Testapparatur das System „Abimed AlgenTest XT“ verwendet, welches mit Glasgefäßen arbeitet. Um ein falsches analytisches Ergebnis durch Sorption an den Algen zu vermeiden, wurden Parallelansätze ohne Algen hergestellt. Diese Blindansätze durchliefen die gesamte Testprozedur und sollten zur analytischen Bestimmung der Wirkkonzentrationen dienen.

Akute (E_rC_{50}) und chronische (NOEC, EC_{10}) Schädwirkungen der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC_{50}). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211, ermittelt (NOEC, EC_{10}). Die Tiere stammten aus laborinterner Züchtung mit bekannter Herkunft

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraäbrblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC_{50}).

Lemnatest

Die Giftigkeit gegenüber der Wasserlinse *Lemna minor* wurde nach DIN EN ISO 20079 L 49 über eine Testdauer von 7 d bestimmt. Eine Schädigung wurde über die Anzahl der Fronds sowie die Größe der Blattfläche mit Hilfe einer Videokamera und einem Bildauswertesystem dokumentiert.

Testsubstanz

Die Prüfsubstanz Azithromycin wurde von der Firma Sigma Aldrich mit einer analytischen Reinheit >95 % bezogen. Von der Prüfsubstanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

6.1.7.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von Azithromycin

Organismus Endpunkt Methode	
Danio rerio Mortalität (Fischartest) DIN EN ISO 15088-T6	EC ₅₀ : >2 mg/l
Daphnia magna Immobilisation EN ISO 6341-L40	EC ₅₀ : >2 mg/l
Daphnia magna Reproduktion OECD 211	NOEC: ≥1 mg/l
Lemna minor Wachstumsrate OECD 221	NOEC: ≥2 mg/l
Desmodesmus subspicatus Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	E _r C ₅₀ : ca. 0,26 mg/l (Hemmung nur bis 46 %) EC ₁₀ : 0,2 mg/l NOEC: 0,17 mg/l

Tab. 6.1.7.2:
Toxizität von Azithromycin

6.1.7.7 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Azithromycin zeigte gegenüber Fischen, Kleinkrebsen und Lemnaceen keine oder nur eine geringe toxische Wirkung. Die Grünalge *Desmodesmus subspicatus* war die empfindlichste Spezies unter den untersuchten Organismen. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen und den empfindlichsten Organismus einschließen.

Unter Anwendung eines SF 50 ist für Azithromycin eine PNEC von 3,5 µg/l abzuleiten. Die gemessenen Konzentrationen in Fließgewässern würden diesen Wert nicht überschreiten. Es ist allerdings zu bemerken, dass Azithromycin starkes Sorptionsverhalten aufweist und deshalb die Nominalwerte, mit welchen die PNEC berechnet wurde, u. U. nach analytischer Messung der Testkonzentrationen stark nach unten korrigiert werden müssen. Außerdem sind die wahrscheinlich sehr empfindlichen Cyanobakterien noch nicht getestet worden. Beide Tatsachen hätten eine möglicherweise starke Absenkung der PNEC zur Folge.

6.1.7.8 Literatur

Bidwell, J., Becker, C., Hensley, S., Stark, R., Meyer, M., 2010. Occurrence of organic wastewater and other contaminants in cave streams in northeastern Oklahoma and northwestern Arkansas. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 58, 286-298.

Drugbank. 2013

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00207>

Ericson, J.F., 2007. An evaluation of the OECD 308 water/sediment systems for investigating the biodegradation of pharmaceuticals. *Environ. Sci. Technol.* 41, 5803-5811.

Göbel, A., Thomsen, A., McArdell, C.S., Joss, A., Giger, W., 2005. Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. *Environ. Sci. Technol.* 39, 3981-3989.

Gros, M., Petrović, M., Barceló, D., 2007. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 1553-1562.

Harada, A., Komori, K., Nakada, N., Kitamura, K., 2008. Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Sci. Technol.* 58, 1514-1546.

HSDB-database, toxnet. 2013

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~1hQ1dH:1>

Huang, C.H., Renew, J.E., Smeby, K.L., Pinkston, K., Sedlak, D.L., 2001. Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis. *Water Res.* 120, 30-40.

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.

Loganathan, B., Phillips, M., Mowery, H., Jones-Lepp, T.L., 2009. Contamination profiles and mass loadings of macrolide antibiotics and illicit drugs from a small urban wastewater treatment plant. *Chemosphere* 75, 70-77.

LOG KOW-database 2013-11-19

<http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/display?OID=26568>

McClellan, K., Halden, R.U., 2010. Pharmaceuticals and personal care products in archived U.S. biosolids from the 2001 EPA national sewage sludge survey. *Water Res.* 44, 658-668.

McFarland, J.W., Berger, C.M., Froshauer, S.A., Hayashi, S.F., Hecker, S.J., Jaynes, B.H., Jefson, M.R., Kamicker, B.J., Lipinski, C.A., Lundy, K.M., Reese, C.P., Vu, C.B., 1997. Quantitative structure-activity relationships among macrolide antibacterial agents: In vitro and in vivo potency against *pasteurella multocida*. *J. Med. Chem.* 40, 1340-1346.

TGD-EQS, 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

USEPA. 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.

http://www.epa.gov/esd/bios/pdf/Poster_micropol_2009.pdf

Walters, E., McClellan, K., Halden, R.U., 2010. Occurrence and loss over three years of 72 pharmaceuticals and personal care products from biosolids-soil mixtures in outdoor mesocosms. *Water Res.* 44, 6011-6020.

Zhang, Y., Liu, X., Cui, Y., Huang, H., Chi, N., Tang, X., 2009. Aspects of degradation kinetics of azithromycin in aqueous solution. *Chromatographia* 70, 67-73.

6.1.8 Lamotrigin

6.1.8.1 Zusammenfassung

In der Literatur sind nur wenige Daten zur ökotoxikologischen Wirkung von Lamotrigin veröffentlicht. Nur im Sicherheitsdatenblatt der Herstellerfirma GlaxoSmithKline (2004) sind einige Ergebnisse aufgelistet. Diese Ergebnisse können jedoch kaum beurteilt werden, 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 Fischtest verwendet wurde. Zur Verbesserung der Datenlage wurden am LfU akute und chronische Wirkttests mit Grünalgen und Daphnien sowie ein Akuttest mit Fischen durchgeführt.

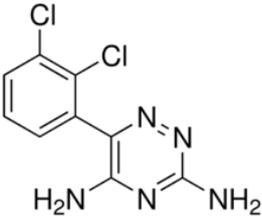
Alle untersuchten Spezies zeigten sich in einem Bereich von 500-7700 µg/l unempfindlich gegenüber Lamotrigin. Mit einem Sicherheitsfaktor von 50 kann eine PNEC von >10 µg/l abgeleitet werden. Die höchsten gefundenen Umweltkonzentrationen lagen bei ca. 0,5 µg/l. Von einer Umweltgefährdung kann bei diesem Stoff deshalb nicht ausgegangen werden.

6.1.8.2 Hintergrundinformationen

Das Antiepileptikum Lamotrigin ist ein weit verbreiteter Stoff in Oberflächengewässern. FERRER ET AL. 2012 konnten das Medikament in 47 % von 62 unterschiedlichen Oberflächengewässerproben aus den USA in einer mittleren Konzentration von 108 ng/l nachweisen. Sein Hauptmetabolit 2-N-Glucuronid wurde in 18 % der Proben mit einer mittleren Konzentration von 195 ng/l gefunden. Im Trinkwasser war das Medikament in 29 % der untersuchten Proben nachweisbar.

Die hohe Präsenz des Medikamentes in Umweltproben und die steigenden Verordnungsmengen erfordern eine fundierte ökotoxikologische Beurteilung.

6.1.8.3 Stoffdatenblatt Lamotrigin

Parameter	Wert	Literatur
Name	Lamotrigin	
Stoffgruppe	Antiepileptikum, Depressionen	Drugbank 2013
Chemische Gruppe	Klasse der Phenyltriazine keine chemische Verwandtschaft mit anderen Antiepileptika	Drugbank 2013
Strukturformel		Drugbank 2013
CAS-Nummer	84057-84-1	Drugbank 2013
Summenformel	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₅	
Wirkung	Lamotrigin hemmt spannungsempfindliche Natriumkanäle und/oder auch Kalziumkanäle; dadurch wird die neuronale Membrane stabilisiert und präsynaptische Entstehung von Aminosäuren (z. B. Glutamat und Aspartat) moduliert. Studien über Lamotrigine zeigen dass es an Natriumkanäle bindet, ähnlich wie lokale Betäubungsmittel.	Drugbank 2013
Metabolismus	Hauptmetabolit: 2-N-Glucuronid	Green et al. 1995 Ferrer et al. 2010
Ausscheidung	über Urin: Lamotrigin ca. 10 % Hauptmetabolit 2-N-Glucuronid ca. 76 %	HSDB Toxnet 2013
Konzentrationen in Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen	USA KA-Ablauf: 0,488 µg/l Grundwasser: 0,324 µg/l Oberflächengewässer: 0,108 µg/l 0,455 µg/l Trinkwasser: 0,017 µg/l USA KA-Ablauf: 0,093-1 µg/l Oberflächengewässer: <0,002-2,3 µg/l KA-Abläufe: 0,14-2,2 µg/l	Ferrer et al. 2010 Ferrer et al. 2012 Writer et al. 2013 LfU 2013
Verbrauchsmenge	4 t/a	Kümmerer et al. 2009
Molekulargewicht	256 g/mol	Drugbank 2013
Wasserlöslichkeit	170 mg/l bei 25 °C	HSDB Toxnet 2013
pK _s	5,7	HSDB Toxnet 2013
Log K _{ow}	1,14/1,6	LOGKOW-database 2013
Biologischer Abbau	schlecht in Kläranlagen OECD Biodegradation (modified Sturm Test): 0 % in 28 d Halbwertszeit: >1 Jahr	Hartwig et al. 2013 GlaxoSmithKline SDS 2004
Hydrolyse		
K _{oc}	Berechnet: 260 (SRC)	HSDB Toxnet 2013

6.1.8.4 Literaturdaten zur Ökotoxizität von Lamotrigin

Die in Tabelle 6.1.8.1 aufgeführten Ergebnisse von ökotoxikologischen Akkutttests aus dem Jahr 2004 stammen aus dem Sicherheitsdatenblatt für Lamotrigin der Herstellerfirma GlaxoSmithKline. Leider sind diese Untersuchungen nicht im Original einsehbar. Deshalb können keine Aussagen zum Testdesign, zum verwendeten Endpunkt oder zur chemisch-analytischen Bestätigung der Wirkkonzentrationen gemacht werden. Für eine PNEC-Ableitung sind diese Daten somit nur unter Vorbehalt verwendbar.

Tab. 6.1.8.1: Literaturdaten zur Toxizität von Lamotrigin

Organismus Endpunkt Methode		Literatur Bemerkung
Onchorhynchus mykiss Mortalität OECD 203	EC ₅₀ : >85 mg/l	GlaxoSmithKline MSDS 2004 Originaldaten nicht einsehbar Begleitende Analytik?
Daphnia magna Immobilisation EN ISO 6341-L40	EC ₅₀ : 56 mg/l	GlaxoSmithKline MSDS 2004 Originaldaten nicht einsehbar Begleitende Analytik?
Selenastrum capricornutum Endpunkt?	IC ₅₀ : 39,7 mg/l	GlaxoSmithKline MSDS 2004 Originaldaten nicht einsehbar Begleitende Analytik?

6.1.8.5 Biotestverfahren und Analytik

Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren mit Organismen aus verschiedenen trophischen Ebenen ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vortests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x-Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch bestätigt.

Algentest

Akute (E_rC₅₀) und chronische (NOEC, EC₁₀) Schädwirkungen der Testsubstanz gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) in 24-well-Mikrotiterplatten ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz mit einem Mikrotiterplattenreader (TECAN Infinite M200) gemessen.

Daphnientest

Mit dem 48 h Immobilisationstest (DIN EN ISO 6341) wurden die akuttoxischen Wirkungen der Testsubstanzen auf *Daphnia magna* Straus bestimmt (EC₅₀). Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC₁₀).

Fischeitest

Zur Bestimmung der akuten Fischtoxizität wurden letale Effekte der Testsubstanzen gegenüber Embryonen des Zebraärlblings *Danio rerio* im 48 h Fischeitest untersucht (DIN EN ISO 15088, EC₅₀).

Testsubstanz

Die Prüfsubstanz Lamotrigin wurde von der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim) mit einem Reinheitsgrad >98 % bezogen. Von der Prüfsubstanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algennährlösung für den Algentest, ISO-Wasser für den akuten Daphnien- und Fischtest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

Chemische Analytik

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 µg/l verdünnt.

Die Konzentrationen der Testsubstanzen wurden mit einem HPLC-Niederdruck-System X-LC-System der Fa. Jasco (Tokyo, Japan), das mit einem API 4000 Q-Trap Hybrid Triple-Quadrupole Massenspektrometer mit Turbo Ion Spray Quelle (Applied Biosystems-Sciex, Foster City, CA, USA) gekoppelt ist, bestimmt.

Die Messung der Analyten erfolgte bei positiver Ionisation mit den Vorläufer- und Produkt-Ionen.

Tab. 6.1.8.2: MS-Einstellungen für Lamotrigin

	Vorläufer- ion m/z (M+H)	Produkt- ion	Declustering Potenzial DP (V)	Kollisions- energie CE (eV)	Zellenausgangs- potenzial CXP (V)
Lamotrigin 1	256	211	101	39	16
Lamotrigin 2	256	157	101	49	10

6.1.8.6 Eigene Daten zur Ökotoxizität von Lamotrigin

Organismus	Endpunkt	Methode
Danio rerio Pimephales promelas	Mortalität	OECD 203
Daphnia magna	Immobilisation	OECD 202
Daphnia magna	Reproduktion	OECD 211
Desmodesmus subspicatus	Wachstumsrate	DIN EN ISO 8692

Tab. 6.1.8.3:
Toxizität von Lamotrigin

6.1.8.7 Ableitung der „predicted no effect concentration“

Lamotrigin zeigte in den untersuchten Konzentrationen gegenüber Fischen, Kleinkrebsen und Algen keine toxische Wirkung. Die Datenlage zur chronischen Toxizität erlaubt nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 50, da chronische Testergebnisse aus zwei trophischen Ebenen (Algen und Daphnien) vorliegen. Da alle untersuchten Spezies unempfindlich reagierten, kann kein „empfindlichster Organismus“ ermittelt werden. Deshalb wird für die Ableitung des PNEC die niedrigste eingesetzte Konzentration verwendet.

Unter Anwendung eines SF 50 ist für Lamotrigin eine PNEC von 10 µg/l abzuleiten. Die gemessenen Konzentrationen in Fließgewässern liegen mit maximal 2,3 µg/l deutlich unter diesem Wert.

6.1.8.8 Literatur

Brooks, B.W., Chambliss, C.K., Stanley, J.K., Ramirez, A., Banks, K.E., Johnson, R.D., Lewis, R.J., 2005. Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 464-469.

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, 2004. Sicherheitsdatenblatt.

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. Dispos.* 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.

HSDB-database toxnet, 2013

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>

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

LfU (Bayerisches Landesamt für Umwelt), 2013. Monitoringdaten Dez. 2012-Okt. 2013. Mündliche Mitteilung Ref. 75.

LOGKOW-database 2013-11-19

<http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/display?OID=5023>

Öhman, I., Beck, O., Vitols, S., Tomson, T., 2008. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 49, 1075-1080.

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.

6.1.9 Phosphorsäuretriphenylester (Triphenylphosphat, TPP)

6.1.9.1 Zusammenfassung

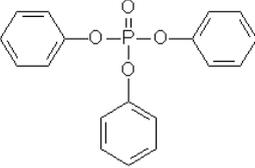
Die in der Literatur veröffentlichten Daten zur ökotoxikologischen Wirkung des Flammschutzmittels Phosphorsäuretriphenylester (Triphenylphosphat, TPP) waren bislang unvollständig. In den Algentests wurden die Wirkkonzentrationen nicht analytisch überprüft (WONG und CHAU 1984, MILLINGTON ET AL. 1988) bzw. nur eine LOEC ermittelt (MILLINGTON ET AL. 1988). Weiterhin fehlten Daten zum chronischen Daphnientest. Eine PNEC (UQN-Vorschlag) konnte nur mit einem SF 50 abgeleitet werden (RIVM REPORT 2005, OECD SIDS 2002, ENVIRONMENT AGENCY 2009).

Mit der Durchführung eines validen Algentests und des fehlenden chronischen Daphnientests konnte der anzuwendende SF auf 10 reduziert und eine PNEC von 3,7 µg/l ermittelt werden. Diese Konzentration wird in den untersuchten Gewässern nicht erreicht.

6.1.9.2 Hintergrundinformationen

TPP ist ein Stoff mit breitem Anwendungsspektrum und gelangt so in beachtlichen Mengen in das Abwasser. Ein hoher Bioakkumulationsfaktor von 250-1368 (SASAKI ET AL 1981, MUIR ET AL. 1983) und einige Nachweise von angereichertem Stoff im Muskelfleisch von Fischen und Muscheln (HSDB DATABASE 2013) unterstützen die These für eine potenzielle Umweltgefährdung. Wegen dieser Eigenschaften und der hohen Toxizität gegenüber Kleinkrebsen und Fischen wurde TPP als Kandidat für die Liste der flussgebietsspezifischen Stoffe gehandelt.

6.1.9.3 Stoffdatenblatt Phosphorsäuretriphenylester

Parameter	Wert	Literatur
Name	Phosphorsäuretriphenylester Triphenylphosphat TPP	
Stoffgruppe	Flammschutzmittel	
Chemische Gruppe	Phosphorsäureester	
Strukturformel		Gestis 2013
CAS-Nummer	115-86-6	Gestis 2013
Summenformel	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P	Gestis 2013
Verwendungsbereich	Farben und Lacke Kautschukderivate metallbearbeitende Industrie nichtbrennbares Substitut für Kampfer in Celluloid Flammschutz-Weichmacher für Cellulosen Weichmacher für Lacke Hochschmelzklebstoffe Imprägnierung von Polstermaterial Additiv in Flugzeugtreibstoffen (zur Stabilisierung und Feuerfestigkeit);	GSBL 2013
Wirkung	Weichmacher und Flammschutzmittel	GSBL 2013
Molekulargewicht	326,28 g/mol	HSDB 2013
Schmelzpunkt	50 °C	Gestis 2013
Siedepunkt	220 °C	Gestis 2013
Flammpunkt	220 °C	Gestis 2013 HSDB 2013
Biologischer Abbau	Sediment DT ₅₀ : 11,9 d Aerob DT ₅₀ : 37 d Anaerob DT ₅₀ : 32 d Fluß DT ₅₀ : 2-4 d	Muir et al. 1989 Saeger et al. 1979
Mittlere Elimination in Kläranlagen	63-87 %	Ministerium Umwelt u. Naturschutz, Landwirtschaft u. Verbraucherschutz NRW 2003
Löslichkeit in Wasser	2 mg/l 1,9 mg/l	Gestis 2013 Saeger et al. 1979
Bioakkumulation, Biokonzentrationsfaktor	250-500 573-1368	Sasaki et al. 1981 LAWA 2004 Muir et al. 1983
Octanol/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	4,5	LOGKOW-database 2013
Produktionsmenge EU	30000 t/a	v.d.Veen 2012
Funde in Oberflächengewässern	7,2 ng/l Einspeisung Trinkwasser USA: 9-63 ng/l D Elbe: max 3,1-6,0 ng/l 2012-2013: <10 ng/l	Andresen et al. 2006 Haggard et al. 2006 Andresen et al. 2007 LfU 2013 mdl. Mitt.
Flusssedimente	n.n.-116 µg/kg TS	Metzger et al. 2001
K _{oc} -Wert	2514-3561 (abhängig von Bodenart)	Anderson et al 1993

6.1.9.4 Daten zur Ökotoxizität von Phosphorsäuretriphenylester

In der Literatur sind Daten zur Algentoxizität, akuten Daphnientoxizität sowie zur akuten und chronischen Toxizität gegenüber Fischen aufgeführt.

Tab. 6.1.9.1: Literaturdaten und eigene Daten zur Toxizität von Phosphorsäuretriphenylester

Organismus Endpunkt Methode		Literatur
Onchorhynchus mykiss Mortalität OECD 203 US EPA-660/3-75-009	LC ₅₀ : 850 µg/l LC ₅₀ : 400 µg/l	OECD Sids 2002
Onchorhynchus mykiss mittlere Länge und mittleres Gewicht OECD 215	EC ₁₀ : 37 µg/l	Sittichaikasem 1979 OECD Sids 2002
Daphnia magna Immobilisation US EPA-660/3-75-009	EC ₅₀ : 1000 µg/l	OECD Sids 2002
Daphnia magna Reproduktion OECD 211	NOEC: 52 µg/l EC ₁₀ : 120 µg/l	Eigene Untersuchungen
Ankistrodesmus falcatus Desmodesmus subspicatus Wachstumsrate DIN EN ISO 8692	EC ₁₀ : 260 µg/l LOEC: 500 µg/l E _r C ₅₀ : 1550 µg/l NOEC: 106 µg/l E _r C ₁₀ : 230 µg/l	Wong & Chau 1984 Millington et al. 1988 Eigene Untersuchungen

6.1.9.5 Biotestverfahren und Analytik

Am LfU wurden die Lücken in der ökotoxikologischen Bewertung von TPP mit dem Algentest und dem chronischen Daphnientest geschlossen. Gemäß TGD-EQS wurden genormte Testverfahren ausgewählt. Die Testorganismen stammten aus laborinterner Zucht mit bekannter Herkunft. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen der toxikologischen Kenngrößen NOEC und EC_x erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware ToxRatMon 2.10 bzw. ToxRatProXT 2.10 (chronischer Daphnientest). Nach Vor-Tests auf Varianzhomogenität und Normalverteilung wurde die NOEC mit einem multiplen t-Test (Dunnett, Williams) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ermittelt. Die EC_x-Werte wurden anhand der Konzentration-Wirkungskurven mittels Probitanalyse berechnet. Die eingesetzten Wirkkonzentrationen wurden analytisch bestätigt.

Algentest

Akute (E_rC₅₀) und chronische (NOEC, EC₁₀) Schadwirkungen der Testsubstanz gegenüber der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* wurden mit dem 72 h Wachstumshemmtest (DIN EN ISO 8692) in 24-well-Mikrotiterplatten ermittelt. Zur Erfassung der Zelldichte wurde der korrelierende Parameter Chlorophyllfluoreszenz mit einem Mikrotiterplattenreader (TECAN Infinite M200) gemessen.

Daphnientest

Die chronische Wirkung wurde im 21 d Daphnia-Reproduktionstest nach OECD 211 ermittelt (NOEC, EC₁₀).

Testsubstanz

Die Prüfsubstanz Phosphorsäuretriphenylester TPP wurde von der Firma SUPELCO, USA mit einer Reinheit von 99,9 % bezogen. Von der Substanz wurde eine Stammlösung hergestellt und diese entsprechend der gewünschten Wirkkonzentrationen verdünnt. Zur Herstellung der Stammlösung und zur Verdünnung der Wirkkonzentrationen wurden die Testmedien verwendet (Algenährlösung für den Algentest, M4-Medium für den chronischen Daphnientest).

Chemische Analytik

Die analytische Überprüfung der eingesetzten Testkonzentrationen erfolgte durch das Referat 75 des LfU. Am Testanfang und Testende wurden Proben von der höchsten und der niedrigsten Testkonzentration gezogen. Diese wurden mit synthetischem Leitungswasser (ISO-Wasser) auf eine Konzentration von 1-5 µg/l verdünnt.

Das Analysenverfahren zur Bestimmung von TPP erfolgte durch Flüssig-flüssig-Extraktion mit Toluol bei pH 2. Gemessen wurde mit einem GC/MS Gerät der Firma Agilent GC 6890 MS 5973N im SIM Modus. Die Injektion erfolgte im „pulsed splitless“ Modus, als GC Säule wurde ein DB-1701 (Länge 30 m) verwendet. Quantifiziert wurde mit Hilfe eines C13 markierten TPP Standards.

6.1.9.6 Ableitung der „predicted no effect concentration“

TPP zeigte gegenüber Fischen die stärkste toxische Wirkung (EC_{10} : 37 µg/l). Die Testergebnisse von Sitthichaikasem (1979) zum chronischen Fischttest sind von der OECD überarbeitet und zur Ableitung einer PNEC herangezogen worden. Da kein Ergebnis zum chronischen Daphnientest zur Verfügung stand, wurde eine PNEC (UQN-Vorschlag) von 0,74 µg/l mit einem SF 50 abgeleitet (OECD Sids 2002).

Durch unsere Untersuchungen erlaubt die Datenlage zur chronischen Toxizität nach TGD-EQS die Verwendung eines SF 10, da nun chronische Testergebnisse aus drei trophischen Ebenen (Algen, Daphnien, Fische) vorliegen. Nachdem die Fische nach wie vor die empfindlichsten Organismen darstellen, errechnet sich eine PNEC (UQN-Vorschlag) von 3,7 µg/l. Dieser Wert liegt deutlich über den gemessenen Konzentrationen in Oberflächengewässern.

6.1.9.7 Literatur

- Anderson, C., Wischer, D., Schmieder, A., Spittler, M., 1993. Fate of triphenyl phosphate in soil. *Chemosphere* 27, 869-879.
- Andresen, J.A., Muir, D., Ueno, D., Darling, C., Theobald, N., Bester, K., 2007. Emerging pollutants in the North Sea in comparison to Lake Ontario, Canada. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 1081-1089.
- Andresen, J., Bester, K., 2006. Elimination of organophosphate ester flame retardants and plasticizers in drinking water purification. *Water Research* 40, 621-629.
- Environment Agency, UK., 2009. Environmental risk evaluation report. Triphenyl phosphate
http://a0768b4a8a31e106d8b0_50dc802554eb38a24458b98ff72d550b.r19.cf3.rackcdn.com/scho0809bquk-e-e.pdf
- Gestis 2013
[http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/018550.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/018550.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
- GSBL 2013-11-19
<http://www.gsbl.de/gsblweb30/main.do;jsessionid=15A34D82B05EEAF93676AF1CF25F971E>
- LAWA-Projekt-Nr. O 10.03. Jahnel, J., Neamtu, M., Abbt-Braun, G., Haak, D., Goradalla, B. 2004. Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietspezifische Stoffe. Länderfinanzierungsprogramm Wasser und Boden 2003.
- LfU 2013. Mündliche Mitteilung Dr. M. Sengl, Referat 75 des LfU.
- LOGKOW-database 2013-11-19
<http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/display?OID=18939>
- Metzger, J.W., Möhle, E., 2001. Flammenschutzmittel in Oberflächengewässern, Grundwässern und Abwässer – Eintragspfade und Gehalte. Bericht, Förderkennzeichen BWB 99012, Land BWB.
<http://www.fachdokumente.lubw.badenwuerttemberg.de/servlet/is/40084/BWB99012SBer.pdf?command=downloadContent&filename=BWB99012SBer.pdf&FIS=203>
- Millington, L.A., Goulding, K.H., Adams, N., 1988. The influence of growth medium composition on the toxicity of chemicals to algae. *Water Res.* 22, 1593-1597.
- Ministerium Umwelt u. Naturschutz, Landwirtschaft u. Verbraucherschutz NRW, 2003. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Untersuchungen zum Eintrag und zur Elimination von gefährlichen Stoffen in kommunalen Kläranlagen.
- Muir, D.C.G., Yarechewski, A.L., Griff, N.P., 1989. Biodegradation of four triaryl/alkyl phosphate esters in sediment under various temperature and redox conditions. *Toxicol. Environ. Chem.* 18, 269-286.
- OECD SIDS, 2002. UNEP Publications, Triphenyl Phosphate.
<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/115866.pdf>
- Saeger, V.W., Hicks, O., Kaley, R.G., Michael, P.R., Mieux, J.P., Tucker, E.S., 1979. Environmental fate of selected phosphate esters. *Environ. Sci. & Technol.* 13, 840-844.
- Sitthichaiakasm, S., 1978. Some toxicological effects of phosphate esters on rainbow trout and bluegill. *Diss. Abstr.* 39, 7813246.
- Sasaki, K., Takeda, M., Uchiyama, M., 1981. Toxicity, absorption and elimination of phosphoric acid triesters by killifish and goldfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27, 775-782.
- TGD-EQS, 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
- Wong, P.T.S., Chau, Y.K., 1984. Structure-toxicity of triaryl phosphates in freshwater algae. *Sci. Total Environ.* 32, 157-165.

6.2 Stoffrecherche

Stoffsammlung zum F+E-Vorhaben "Biologische Wirktests – polare Spurenstoffe"

Stoff	CAS-Nr.	Verwendung	Wasserlöslichkeit	Gewässer / Umwelt	in Liste / Vorschlag von	Daten zur Ökotoxizität	Quelle	Beurteilung der Untersuchungen	LfU	Bemerkung	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Acesulfam (E950)	55589-62-3	Süßstoff	250 g/l	4-6 µg/l (EAWAG) bay. Fließgewässer bis 10 µg/l (LfU 2010)	LfU: Mikroverunreinigungen in oberirdischen Gewässern LfU: Arzneimittelwirkstoffe und deren Metaboliten	Fisch LC50 (4d): >1000 mg/l Alge LC50 (72h): >100mg/l D. magna LC50 (24h): >1000 mg/l	ETOX Nutrinova			nicht relevant, da sehr hohe PNEC-Werte zu erwarten sind	
Benzotriazol	95-14-7	Korrosionsschutzmittel Flugzeugenteisung	20 g/l	70 t/a mit Tolyltriazol bay. Fließgewässer: 0,1-1,6 µg/l (LfU 2010)		Fisch LC50: 39 mg/l D. magna EC50: 91 mg/l D. magna NOEC: 25,9 mg/l S. subspicatus ER50: 102 mg/l Fisch LC50: 38-75 mg/l C. dubia LC50: 86-120 mg/l		Untersuchungen fast ausschließlich mit nicht genormten Testmethoden oder nicht plausiblen Ergebnissen nach US EPA	Algen akut + chronisch, Daphnia akut + chronisch Fisheitest		SF 50 (empfindlichste Spezies?)
Tolyltriazol: 4-Methylbenzotriazol 5-Methylbenzotriazol	29878-31-7 136-85-6	Korrosionsschutzmittel Flugzeugenteisung	schlecht gut	70 t/a mit Benzotriazol bay. Fließgewässer: 0,2-2 µg/l (LfU 2010)		Fisch LC50: 57-69 mg/l C. dubia LC50: 104-134 mg/l Fisch LC50: 18-26 mg/l C. dubia LC50: 69-91 mg/l	Pillard 2001 (Lösungsmittler)	nach US EPA	Algen akut + chronisch, Daphnia akut + chronisch Fisheitest		SF 50 (empfindlichste Spezies?)

Stoff	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Wasser- löslich- keit	Gewässer / Umwelt	in Liste / Vorschlag von	Daten zur Ökotoxizität	Quelle	Beurteilung der Untersuchun- gen	LfU	Bemerkung	PNEC/UQN Sicherheits- faktor
Isomere- misch Tolyltriazol (techn. Produkt)	29385-43-1	Korrosionsschutz- mittel Flugzeugenteisung				Fisch LC50: 21-64 mg/l D. magna LC50: 73,7 mg/l D. magna NOEC: 18,4 mg/l S. subspicatus NOEC: 7,4 mg/l Fisch LC50: 32-46 mg/l	HPVIS Bayer report Pillard 2001	Untersuchungen fast ausschließlich mit nicht genormten Testmethoden oder nicht plausiblen Ergebnissen nach US EPA	wird nicht unter- sucht, da Isome- rengemisch		
TCPP (Isomer)	6145-73-9	Flammschutzmittel			geplante LAWA For- schungsvorhaben 2011 LfU: Mikroverunreini- gungen in oberirdischen Gewässern				wird nicht unter- sucht, da Beipro- dukt	Anteil im techn. Produkt: <1 %	
TCPP	13674-84-5	Flammschutzmittel	1080 mg/l	EU: 5000 t/a 220 ng/l Main (LfU 2010) 250 ng/l Regnitz	LfU: Mikroverunreini- gungen in oberirdischen Gewässern LfU: Arzneimittelwirk- stoffe und deren Meta- boliten	Fisch LC50: 51 mg/l D. magna EC50: 131 mg/l D. magna NOEC: 32 mg/l P. subcapitata ErC50: 73 mg/l P. subcapitata NOEC: 6 mg/l		nach Recherche Datenlage ausrei- chend (Langzeit- Fischtest fehlt) und valide		LfU: 60 µg/l (SF 100)	

Organophosphate / Pestizide	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutshl.	Produktionsmenge	Monitoring Gewässer	Wasserlöslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Pirimiphosmethyl	29232-93-7	Pestizid	ja	D: 10-25 t/a				Analytik o.k.	Fisch LC50: 0,2 mg/l (Syngenta) Alge EC50: >1 mg/l (Syngenta) Daphnia EC50: 0,44 µg/l (Kikuchi et.a. 1999) Daphnia EC50: 0,21 µg/l (Syngenta PP511/0528) Daphnia NOEC: 0,08 µg/l (AERU Datenbank)	Alge akut + chronisch	
Tolclophosmethyl		Pestizid	ja					Analytik o.k.			
Dichlorphos		Pestizid	nein, seit 2007					Analytik problematisch	Daphnia EC50: 0,2 µg/l (Kikuchi et.a. 1999)	problematische Analytik, daher keine Untersuchung	
Chlorfenvinphos		Pestizid	nein		0,04-1,8 µg/l Ohe et.al 2008						
Chlorpyrifos	2921-88-2	Pestizid	ja	EU: 2,5-10 t/a	0,07-0,28 µg/l Ohe et.al 2008			Analytik o.k. kein Handlungsbedarf ökotox. Untersuchung vollständig (prioritärer Stoff)	Alge EC50: 1,2 mg/l (EU document) Alge NOEC: 0,1-0,001 mg/l (EU document) Daphnia EC50: 0,6 µg/l (Moore et al. 1993) Daphnia EC50: 0,84 µg/l (Brock 2003, zit. in Calceres 2007) Daphnia EC50: 1,7 µg/l (Tomlin 2000, zit. in Calceres 2007) Daphnia EC50: 0,19 µg/l (Kikuchi et al 1999) Daphnia NOEC: 0,05 µg/l (UBA Berichte, zit. in Frimmel 2002; EU-Dokument)	Untersuchung vollständig	ID-UQN=0,03 µg/l ZHK-UQN=0,1 µg/l
Chlorpyrifosmethyl		Pestizid						Analytik o.k.	Daphnia EC50: 0,79 µg/l (Kikuchi et al 1999)	Daphnia chronisch Alge akut + chronisch Fisch akut	

	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktions- menge	Monitoring Gewässer	Was- serlös- lichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheits- faktor
Chloridazon	1698-60-8	Herbizid Rübenanbau	ja			422 mg/l 340 mg/l		alle Daten EFSA (BASF) Literatur nicht einseh- bar Validität?	Fisch LC50: 41,3-100 mg/l Daphnia EC50: 132 mg/ Alge EC50: >3 mg/l, 0,42 mg/l, 0,1 mg/l Fisch NOEC: >100 mg/l, 50 mg/l, 41,3mg/l, 3,16 mg/l Daphnia NOEC: 6,23 mg/l, 10 mg/l Alge NOEC: 0,73 mg/l		UQN=0,6 Validität?
Desphe- nylchloridazon		Metabolit-B Chloridazon			häufig >500 ng/l (LfU)			alle Daten EFSA (BASF) Literatur nicht einseh- bar Validität?	Fisch EC50: >100; 34,8 mg/l Daphnia EC50: >100 mg/l Alge EC50: >100 mg/l, 34,8 mg/l		
Methyl- desphenyl- chloridazon		Metabolit-B1 Chloridazon			ca. 200 ng/l (LfU)			alle Daten EFSA (BASF) Literatur nicht einseh- bar Validität?	Daphnia EC50: >100 mg/l Alge EBC50: 37,1 mg/l, 18,6 mg/l Alge NOEC: 9,9 mg/l Alge EBC10: 12,5 mg/l		
Dimethachlor- Metaboliten	1138220-18- 4								akute und chronische Tests vollständig außer Alge chronisch (Datenbank aeru)	Alge chronisch	
Metolachlor- Metaboliten	1217465-10- 5				ca. 700 ng/l ca. 350 ng/l				keine Daten	Alge akut + chronisch Daphnia akut + chronisch Fisheitest	
Terbutylazin	5915-41-3	Herbizid						Metaboliten nicht voll- ständig untersucht, es fehlen chronische Tests	Datenbank aeru: akute und chronische Tests vollständig außer Alge chronisch	Alge chronisch	

	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktionsmenge	Monitoring Gewässer	Wasserlöslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Terbutylazin-Metaboliten									keine Daten		
Fenpropimorph	67564-91-4	Fungizid	ja	D: 250-1000 t/a	AWEL (Schweiz): max 210 ng/l	4,3 mg/l (UBA)		Kandidat für Liste „flussgebietspezifische Stoffe“	zahlreiche akute und chronische Tests zu Alge und Daphnia (ICS-Datenbank) empfindlichste Spezies Fisch NOEC 94d: 0,16 µg/l; Ableitung PNEC mit SF 10	Untersuchung vollständig	
Cypermethrin	52315-07-8	Insektizid	ja					prioritärer Stoff	alle Standard-Tests vorhanden aber: Gammarus pulex empfindlicher als Daphnia magna, deshalb wird chronischer Test mit Gammarus gefordert	Gammarus-Test am LfU nicht etabliert	
Sonstige Stoffe											
DEET	134-62-3	Insekten-Repellent	ja: Anti Brumm Nobite Autan Care Plus Deet		Oberflächen-gewässer: 135 ng/l Kläranlagenab-lauf: 593 ng/l (EAWAG 2010)	912 mg/l US Nat.Lib		Analytik GC-MS	Fisch LC50: 71 mg/l (US EPA) 110 mg/l (Brooke et al. 1984) Daphnia EC50: 75 mg/l (US EPA) 160 und 108 mg/l (Seo et al.) Alge EC50: 388 mg/l (Costanzo et al. 2007)		
Naphthalin-sulfonsäuren									keine Daten		
Melamin									keine Daten		

	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktionsmenge	Monitoring Gewässer	Wasserlöslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Vanadium VCl ₃ VOSO ₄ V(V)- Verbindungen	7440-62-2 7718-98-1 27774-13-6	Legierungen, Katalysator, Pigment, Nahrungsergänzung						V(V)-Verbindungen sehr giftig (kanzerogen)	Tests zu unterschiedlichen Verbindungen in LAWA Stoffdatenblatt aufgelistet		2,4 µg/l (SF 50)
Phosphorsäure triphenylester	115-86-6	Flammschutzmittel, Weichmacher, Additiv in Farben und Lacken, Imprägnierung	ja	EU: 20.000-30.000 t (v.d.Veen 2012)	bislang kein Monitoring - wird am LfU Ref 75 begonnen	19 mg/l (GSBL) 2 mg/l (Gestis) 1,9 mg/l (Saeger et al 1979)		Kandidat für flussgebietspezifische Stoffe	Fisch chronisch: EC10: 0,037 mg/l (OECD SIDS 2002) (empfindlichster Organismus); Daphnia akut: EC50: 1 mg/l, Gammarus: EC50: 0,25 mg/l (LAWA); Alge: LOEC: 0,5 mg/l	Algen akut+chronisch, Daphnia chronisch (SF 10 erreichbar)	0,03 µg/l (SF 50) LAWA Datenblatt 2010; 0,74 µg/l (SF 50) OECD 2002
Stilbene z.B. Diaminostilben (DAS) Blankophor	16470-24-9	optische Aufheller in Waschmitteln und Farben	ja					Vorschlag LfU	Fisch LC50: >100 mg/l Alge EC50: >1000 mg/l Daphnia EC50: >1000 mg/l Daphnia chronisch LOEC: 31,6 mg/l ETOX (Werte für Blankophor)		
Mirex	2385-85-5		nein, seit 2004 global verboten					Vorschlag LfU	Fisch LC50: 0,023-180 mg/l Daphnia EC50: 1,2-2 mg/l		
Dechloran plus	13560-89-9	Flammschutzmittel				44 ng/l - 249 µg/l				schlechte Wasserlöslichkeit, daher keine Untersuchung	
Dechloran 602,603,604	31107-44-5									schlechte Wasserlöslichkeit, daher keine Untersuchung	
Triclosan	3380-34-5							Vorschlag LfU	es liegen zahlreiche Daten zu akuten und chronischen Biotests auf allen Trophieebenen vor (chemical assessm report, Australia; gestis)		
Methyl-Triclosan									es liegen zahlreiche Daten zu akuten und chronischen Biotests auf allen Trophieebenen vor (chemical assessm report, Australia; gestis)		

Arzneimittel	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktionsmenge	Monitoring Gewässer	Wasserlöslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Ciprofloxacin	85721-33-1	Fluorchinolon-Antibiotikum	ja	D: 33 t (2009) (MIDAS Database)	0,36 µg/l (USA)	pH 4: >40 g/l) pH 7: 1,1 mg/l alk. 30 g/l (Appli-Chem) als Hydrochlorid gut löslich	0 % (Al-Ahmad et.al. 1999)	aus dem Veterinär-Antibiotikum Enrofloxacin entsteht als erste Abbaustufe Ciprofloxacin. Es kann somit nicht geklärt werden, ob Gewässerbelastung aus Ciprofloxacin oder Enrofloxacin stammt (Knapp et al. 2005)	Blualge EC10: 0,005 mg/l (Ebert et.al. 2011) Grünalge EC10: >8 mg/l Lemna NOEC: 0,01 mg/l Myriophyllum NOEC: 1 mg/l Fische NOEC (akut): 2 mg/l (Robinson et. al. 2005) Blualge EC50: 0,017 mg/l Grünalge EC50: 18,7 mg/l Lemna EC50: 0,2 mg/l Blualge EC50: 0,005 mg/l (Halling-S. et.al. 2000) Grünalge EC50: 3 mg/l	chronischer Daphnientest	SF 50 evt. SF 10
[RS]-Cetirizin [RS]-Cetirizinhydrochlorid [(R)-Cetirizin] [(R)-Cetirizin-Dihydrochlorid	83881-51-0 83881-52-1 130018-77-8 130018-87-0	Antihistaminikum	ja			20-50 ng/l, als Dihydrochlorid leicht löslich (WikiPharma)		Monitoringfunde gering	keine Daten	geringe Zahl an Funden, daher keine Untersuchung	
Hydroxydiclofenac		Hauptmetabolit von Diclofenac						schneller Abbau im Gewässer		schneller Abbau, daher keine Untersuchung	
Metformin	657-24-9 (Metformin) 1115-70-4 Metformin-Hydrochlorid	Antidiabetikum	ja		PEC: 79,8 µg/l (DVGW Karlsruhe)		persistent (DVGW Karlsruhe)	Analytik schwierig eigenes LC-Verfahren	keine Daten	schwierige Analytik, daher keine Untersuchung	
Propranolol	525-66-6	Beta-Blocker		D: 6,5 t/a (LANUV) max. 40 ng/l (LfU 2003)	Kase (EAWAG)		ETOX		Alge EC50 72 h: 5,3 mg/l D. magna LOEC 9 d: 110 µg/l	nicht relevant	

	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktionsmenge	Monitoring Gewässer	Wasserlöslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Clarithromycin	81103-11-9	Makrolid-Antibiotikum	ja	D: 7 t/a (LANUV)	30 ng/l (EAWAG) 330 ng/l (UBA 2010) 12 ng/l Main (Median, LfU) 50 ng/l Main (Max., LfU)	0,07 mg/l <0,1 mg/l 2 mg/l (LfU)	gering abbaubar (Kümmerer 2003; Alexy 2004)		Literaturdaten z.T. nicht valide D. magna 21d NOEC: 3,1 µg/l D. magna 21d EC50: 40 µg/l P. subcapitata EC50: 11 µg/l P. subcapitata NOEC: 3,1 µg/l Fisch LC50: 280 mg/l (Isidori 2005, Yamashita 2006)	Grünalgentest UBA: Blaualgentest	LfU: 62 ng/l (SF 50) LAWA: UQN 20 ng/l (SF 100)
14-Hydroxyclearithromycin	110671-78-8	pharmakologisch aktiver Metabolit, Wirkung auf gram- Bakterien			am LfU begonnen	ca. 2 mg/l			keine Daten	Alge akut+chronisch Daphnia akut + chronisch Fischartest UBA: Blaualgentest	SF 50 evt. SF 10
N-Desmethyln-Desmethylclarithromycin	101666-68-6	pharmakologisch inaktiver Metabolit									
Clindamycin	18323-44-9	Lincosamid-Antibiotikum Human- und Veterinär-Medizin	ja	D: 35,5 t (2009) von 2002-2009 Zunahme um 80 % (UBA)	max 2 µg/l (UBA 2011)	30,6 mg/l (Aeru)	12 % (28 d) (Aeru)	Vorschlag UBA	keine Daten	Alge akut+chronisch Daphnia akut + chronisch Fischartest UBA: Blaualgentest	SF 50 evt. SF 10
Hydroxy-Clindamycin								Aussagen zur pharmakologischen Wirkung widersprüchlich 15 % Ausscheidung	keine Daten		
Clindamycin-Sulfoxid	22431-46-5							Aussagen zur pharmakologischen Wirkung widersprüchlich		Alge akut + chronisch Daphnia akut + chronisch Fischartest	

	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktions- menge	Monitoring Gewässer	Wasser- löslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheits- faktor
Lamotrigin	84057-84-1	Antiepileptikum	ja	D: 9,1 t (2009)	>0,02 µg/l (UBA)	170 mg/l		Vorschlag UBA	keine Daten	Alge akut + chronisch Daphnia akut + chronisch Fischartest	
Azithromycin	83905--01-5	Makrolid- Antibiotikum	ja		>0,5 µg/l (UBA)	7 mg/l (US EPA)		Harada et al. 2008: Tests nicht genormt, keine Analytik Mattson 2010: Daten können nicht gesichtet werden! keine Angaben zu Endpunkten und Testspezies	Algen EC50: 19 µg/l NOEC: 5,2 µg/l Daphnia EC50: >10 mg/l Fische LC50: 84 mg/l Algen EC50: 4 µg/l Daphnia EC50: 120 mg/l NOEC: 4,4 µg/l	Alge akut + chronisch Daphnia akut + chronisch Fischartest	AA-EQS: 0,09 µg/l (SF 50) (EAWAG 2010)
Sulfamethoxazol	723-46-6	Sulfonamid- Antibiotikum	ja			610 mg/l (EPI-Suite)			Daphnia EC50: 123,1 mg/l (Park et al. 2008) Algen EC50: 0,0268 mg/l NOEC: 5,9 µg/l C. dubia NOEC: 90 µg/l (7 d) (Ferrari et. al. 2004)		SF 10 (chronischer Fisch- test nur 10 d)
Primidon PEMA	125-33-7 7206-76-0	Antiepileptikum Metabolit (pharmakologisch aktiv)		D: 9 t/a (LANUV)	Primidon: 6-90 ng/l (LfU 2010) PEMA: 5-76 ng/l (LfU 2010)				Fisch LC50: 3,2 mg/l	nicht relevant	
Hydroxydiclofenac	64118-84-9	Metabolit von Diclofenac (Schmerz- und Entzündungs- hemmer)			unter Bestimmungsgrenze (LfU)	keine Daten			Algen akut + chronisch, Daphnia akut + chronisch Fischartest		SF 50

	CAS-Nr.	Wirkung / Verwendung	Zulassung Deutschl.	Produktionsmenge	Monitoring Gewässer	Wasserlöslichkeit	biolog. Abbau	Bemerkung	Daten zur Ökotoxizität	LfU	PNEC/UQN Sicherheitsfaktor
Carbamazepin	298-46-4	Antiepileptikum	Ja			205 mg/l		<p>zahlreiche Daten hauptsächlich aus validen Tests von Ferrari 2003/2004 und denBrandhof 2010</p> <p>Harada et al. 2008: Tests nicht genomt, keine Analytik</p>	<p>Fisch EC50: 86,5 mg/l (denBrandhof 2010) Alge EC50: 48,9 mg/l NOEC: 0,52 mg/l (Harada 2008) NOEC: >100 mg/l (Ferrari 2003/04) Ceriodaphnia EC50: 77,7 mg/l NOEC: 0,025 mg/l Fisch NOEC: 25 mg/l Lemna EC50: 25,5 mg/l (Cleuvers 2003)</p>	chronischer Fischtest fehlt	0,5 µg/l SF 50 (UBA 2010)
10,11-Dihydro 10,11-dihydroxy carbamazepin	58955-93-4	Metabolit von Carbamazepin (CMZ) Antiepileptikum, pharmakologisch inaktiv		CMZ D: 90 t/a	bay. Fließgewässer 46-740 ng/l (LfU 2010) Schweiz 490 ng/l (EAWAG)	CMZ: 112 mg/l (Juclid) 205 mg/l		mengenmäßig bedeutendster Metabolit des CMZ (LfU 2010) Konz. ca. Faktor 2 über CMZ	keine Daten	Alge akut + chronisch Daphnia akut + chronisch Fischeitest	SF 50 (empfindlichste Spezies?)
Amidotrizoesäure	117-96-4	Kontrastmittel Radiologie		60 t in Krankenhäusern (LANUV)	580 ng/l (CLB-Baden-W. 2004) 200 ng/l Main, Regnitz (LfU 2010)	gut			Daphnia magna EC50 48h: >100 mg/l	nicht relevant, da sehr hohe PNEC-Werte zu erwarten sind	
Iopamidol	60166-93-0				43 t in Krankenhäusern (LANUV)	4800 ng/l (UBA) 520 ng/l (CLB-Baden-W. 2004) 92 ng/l (EAWAG)					
N-Acetylaminoantipyrin	83-15-8	Metaboliten von Metamizol (Novalgine), pharmakologisch inaktiv			0,04-0,9 µg/l (LfU 2003); 0,1-1,5 µg/l (Gomez 2008)	gut		die am häufigsten in oberirdischen Gewässern gefundenen Metaboliten von Metamizol (LfU) Kläranlagenrückhalt: AAA 40 % FAA 15 %	Gomez 2008: keine Konzentrationsreihe (nur 10 mg/l) D. magna EC20 48h: 10 mg/l	Alge akut + chronisch Daphnia akut + chronisch Fischeitest	SF 50 (empfindlichste Spezies?)
N-Formylaminoantipyrin	1672-58-8				0,02-0,3 µg/l (LfU 2003) 0,07-1 µg/l (Gomez 2008)				D. magna EC40 48h: 10 mg/l		
	Stoff zur Untersuchung am LfU ausgewählt										
	Am LfU keine Untersuchung geplant oder Daten bereits vollständig										
	mögliche Bearbeitung am LfU zu einem späteren Zeitpunkt										
	ohne Entscheidung										

