

GRENZWERTE FÜR TRANSFORMATIONSPRODUKTE

HERLEITUNG VON ÖKOTOXIKOLOGISCH BASIERTEN GRENZWERTEN FÜR TP VON PHARMAZEUTIKA: EINE FALLSTUDIE

Bei der ökotoxikologischen Bewertung von Pharmazeutika stehen bisher vor allem die Muttersubstanzen im Fokus. Dies ist vor allem dem Umstand geschuldet, dass für ihre Transformationsprodukte (TP) meist nur wenige, wenn überhaupt, ökotoxikologische Effektwerte vorhanden sind. Am Beispiel von Carbamazepin, Clarithromycin und Metformin und deren fünf Haupt-TP wurden verschiedene Bewertungskonzepte für TP angewendet und verglichen. Basierend auf diesem Vergleich werden Handlungsmöglichkeiten für die Bewertung von TP aufgezeigt und diskutiert.

Carolin Riegraf, Ökotoxzentrum Eawag-EPFL, derzeit bei der Bundesanstalt für Gewässerkunde, Koblenz (D)
Kathrin Fenner, Abteilung Umweltchemie, Eawag
Inge Werner; Robert Kase*, Ökotoxzentrum Eawag-EPFL

RÉSUMÉ

DÉTERMINATION DE VALEURS LIMITES ÉCOTOXICOLOGIQUES POUR LES PRODUITS DE TRANSFORMATION DES MÉDICAMENTS: UNE ÉTUDE DE CAS

Ces dernières années, le niveau d'exposition aux médicaments et à leurs produits de transformation (PT) est devenu de plus en plus un objet d'étude. Cependant, lors de l'évaluation écotoxicologique des médicaments, l'accent est surtout mis sur les substances mères (SM), alors que pour leurs PT, on ne dispose que de peu de valeurs relatives à leurs effets – voire d'aucune – permettant la réalisation d'une évaluation. Dans cette étude, différents concepts d'évaluation pour les PT ont été utilisés et comparés à partir de la carbamazépine, la clarithromycine et la metformine, et de leurs cinq principaux PT. Cette comparaison a permis de mettre en lumière et d'analyser différentes possibilités d'action pour l'évaluation des PT. Pour mener à bien cette comparaison, la méthode d'évaluation fondée sur les effets écotoxicologiques, conformément au guide européen de détermination des critères de qualité environnementale qui est utilisé en Suisse depuis 2010, a été sélectionnée. Celle-ci a été comparée à trois autres méthodes: (I) la méthode de rapprochement basée sur les effets, avec laquelle le critère de qualité environnementale (CQE) des SM est transposé au PT, (II) le modèle intermédiaire, avec lequel le rapport des sensibilités aiguës relatives de SM et PT est pris en compte et

AUSGANGSLAGE

Schweizer Gewässer enthalten zahlreiche Mikroverunreinigungen, die Wasserorganismen beeinträchtigen können. Dadurch kann das ökologische Gleichgewicht der Gewässer gefährdet werden. Um Gewässer zu schützen und die Wasserqualität zu beurteilen, werden europaweit ökotoxikologisch basierte Grenzwerte – auch Umweltqualitätskriterien (UQK) genannt – eingesetzt, unterhalb derer keine schädlichen Wirkungen auftreten sollten. In der Schweiz wurden bisher UQK für 83 Mikroverunreinigungen hergeleitet. Darunter befinden sich auch 28 expositionsrelevante Pharmazeutika. Der Fokus bei den (öko-)toxikologischen Bewertungsansätzen und den derzeit national umgesetzten Reduktionsstrategien zu Mikroverunreinigungen liegt dabei vor allem auf den Muttersubstanzen (MS). Fragen bezüglich der Bewertbarkeit von Transformationsprodukten (TP) bleiben bisher unzureichend beantwortet. Dies liegt zum einen daran, dass erst in den letzten Jahren Fortschritte in der chemischen Analytik den Nachweis einer Vielzahl von gewässerrelevanten Mikroverunreinigungen sowie von bisher unbekanntem TP in komplexen Proben ermöglicht haben [1]. Zum anderen sind meist zu wenige (öko-)toxikologische Effektdaten für TP

* Kontakt: robert.kase@oekotoxzentrum.ch

vorhanden, die es erlauben würden, deren Risiko zu quantifizieren [2]. In der Schweiz sind derzeit 8312 Pharmazeutika-Präparate mit mehr als 3000 Wirkstoffen zugelassen [3], die zum Beispiel als Humanarzneimittel, Impfstoffe oder Tierarzneimittel zum Einsatz kommen [4]. Viele Pharmazeutika sind biologisch aktiv und werden in konventionellen Kläranlagen nur teilweise oder nicht abgebaut [5]. Über den Abfluss der Abwasserreinigungsanlagen (ARA) oder – im Falle von Veterinärpharmazeutika – teilweise auch über den Oberflächenabfluss oder durch Bodenversickerung werden sie in die aquatische Umwelt eingetragen [6]. In der Umwelt können Pharmazeutika durch chemische Prozesse wie Redoxreaktionen, Photolyse, Hydrolyse oder mikrobiellen Abbau zu TP umgewandelt werden. Auch können TP bereits durch Metabolisierung im menschlichen Körper entstehen oder während der Abwasserreinigung [1, 6]. Auch wenn TP oft hydrophiler und damit meistens weniger toxisch als die MS sind, können sie dennoch eine ähnliche oder gar höhere Toxizität aufweisen. Zudem können TP aufgrund ihrer oft höheren Mobilität ebenso expositionsrelevant oder sogar relevanter sein als die MS, sodass ein Beitrag von TP zum ökologischen Risiko in der aquatischen Umwelt nicht vernachlässigt werden kann [2].

Die hier beschriebene Fallstudie beschäftigt sich mit der Anwendung und dem anschliessenden Vergleich verschiedener Bewertungsmethoden zur Herleitung von UQK für TP gewässerrelevanter Pharmazeutika am Beispiel von Carbamazepin (Antiepileptikum und Antidepressivum), Clarithromycin (Antibiotikum) und Metformin (Antidiabetikum). Als Bezugspunkt für den Vergleich der Bewertungsmethoden der TP wurde die effektbasierte UQK-Herleitungsmethode der Schweiz gewählt [7], die sich auf das Europäische *Technical Guidance Document for Deriving Environmental Quality Standards* (TGD for EQS, [8]) bezieht und für sämtliche Mikroverunreinigungen unabhängig ihrer Zulassung oder Herkunft Anwendung findet. Die untersuchten TP unterscheiden sich nicht nur in der Menge der verfügbaren Toxizitätsdaten, sondern weisen auch eine unterschiedliche Toxizität relativ zur MS auf. Ein wesentlicher Teil der Arbeit befasste sich dabei mit der ökotoxikologischen Bewertung basierend auf experimentell erhobenen Daten – zunächst für die MS und, wenn Daten vorhanden waren, für die TP selbst. Diese wurden mit UQK, die mithilfe von *in silico*-QSAR(*Quantitative Structure-Activity Relationship*)-Ansätzen [2] hergeleitet wurden, verglichen. Basierend auf der Gegenüberstellung der UQK werden die Vor- und Nachteile der

verschiedenen Ansätze diskutiert und Handlungsempfehlungen abgeleitet.

METHODEN

AUSWAHL TRANSFORMATIONSPRODUKTE

Für das Carbamazepin wurde das durch Oxidation entstehende Haupt-TP Carbamazepin-10,11-Epoxid und das 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin, das durch eine Weiterreaktion von Carbamazepin-10,11-Epoxid entstehen kann [9], gewählt. Der pharmakologisch nicht aktive Metabolit 10,11-Dihydroxy-10,11-Dihydrocarbamazepin liegt in ARA-Ausläufen generell in höheren Konzentrationen vor als die Muttersubstanz.

Für das Clarithromycin wurden ebenfalls zwei Haupt-TP untersucht, nämlich 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin. Beide werden bereits schon im menschlichen Körper gebildet. Die Transformationswege sind beschrieben in *Kümmerer et al.* [9]. Für die Schweiz liegen keine Informationen bezüglich Konzentrationen und Abbauraten von TP des Clarithromycins vor. Vereinzelt wurden jedoch die Haupt-TP von Clarithromycin in anderen Ländern im ARA-Ablauf wie z.B. Griechenland gefunden [10].

Das Metformin wird durch aerobe Bio-Transformation zum Haupt-TP Guanylharnstoff abgebaut, das als einziges

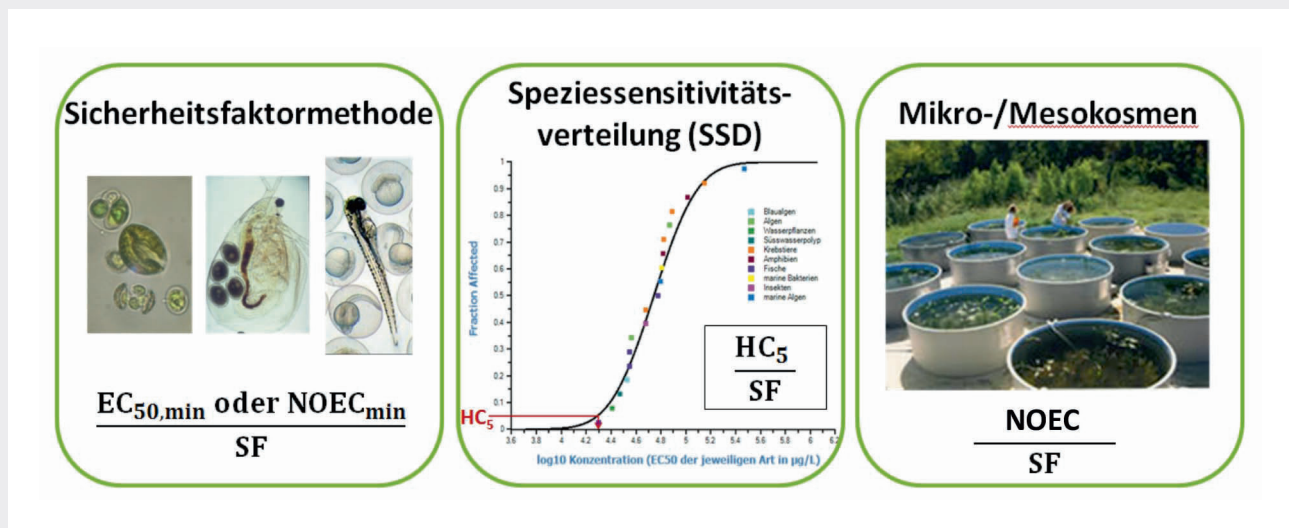


Fig. 1 Methoden zur UQK-Herleitung (Junghans [15], modifiziert). EC_{50} = mittlere berechnete Konzentration eines Stoffes, bei der 50% der exponierten Testorganismen einen Effekt aufzeigen, X_{min} = kleinster vorhandener Wert, $NOEC$ = No Observed Effect Concentration, höchste Expositions-konzentration einer Substanz, bei der keine statistisch signifikante (ökotoxikologisch negative) Wirkung vorliegt, SF = Sicherheitsfaktor, HC_5 = Konzentration einer Substanz, bei der 5% aller Arten im Datensatz betroffen sind.

Méthodes de détermination des CQE (Junghans [15], modifié). EC_{50} = concentration moyenne mesurée d'une substance, pour laquelle 50 % des organismes tests montre un effet, X_{min} = plus petite valeur existante, $NOEC$ = No Observed Effect Concentration, concentration la plus élevée relative à l'exposition à une substance, pour laquelle n'existe aucun effet statistiquement déterminant (écotoxicologiquement négatif), SF = facteur de sécurité, HC_5 = concentration d'une substance pour laquelle 5 % des espèces figurant dans le jeu de données sont concernées.

biologisches TP bekannt ist [11]. Guanylarnstoff gilt als schwer abzubauen TP [11, 12]. *Trautwein et al.* [13] gehen von einer omnipräsenten Verteilung des Guanylarnstoffs in Abwasser und Oberflächenwasser aus, da keine effizienten Abbauprozesse bekannt sind und relativ hohe Konzentrationen an Guanylarnstoff in Gewässern gemessen wurden.

BEWERTUNGSMETHODEN BASIEREND AUF EXPERIMENTELLEN EFFEKTDATEN

Zur ökotoxikologischen Bewertung von TP-relevanter Pharmazeutika stehen die nachfolgenden Methoden zur Verfügung. Diese können in Abhängigkeit von der Datengrundlage zur Anwendung kommen.

Herleitung von UQK basierend auf experimentell erhobenen Daten des TP

Einige TP lassen aufgrund einer guten ökotoxikologischen Datenlage eine Effekt-

beurteilung TGD for EQS [8] zu. Die Herleitung von chronischen (CQK, im Englischen auch AA-EQS = *Annual Average Concentration*, zulässige durchschnittliche Jahreskonzentration) und akuten (AQK, im Englischen auch MAC-EQS = *Maximum Allowable Concentration*, maximal zulässige Akutkonzentration) UQK basiert auf Langzeit- und Kurzeffekt-daten für aquatische Testorganismen aus der Fachliteratur, die als zuverlässig und relevant und damit als valide bewertet wurden [14]. Der Umfang des Datensatzes bestimmt, wie CQK und AQK hergeleitet werden (*Fig. 1*). Die entsprechenden Methoden sind im Detail in *Götz et al.* [7] beschrieben.

Die CQK der in unserer Studie betrachteten TP von Carbamazepin und Clarithromycin wurden anhand der Sicherheitsfaktor-Methode (AF-Methode, vgl. *Fig. 1, links*) hergeleitet. Hierfür wird unter Zuhilfe-

nahme von festgelegten Sicherheitsfaktoren mit dem tiefsten chronischen bzw. akuten Datenpunkt ein CQK bzw. AQK hergeleitet. Bei chronischen Datenpunkten handelt es sich dabei um NOEC-Werte (*No Observed Effect Concentration*; höchste Expositions-konzentration einer Substanz, bei der keine statistisch signifikante Wirkung vorliegt) sowie EC_{10} -Werte (Konzentration einer Substanz, bei der ein toxischer Effekt bei 10% der Testorganismen auftritt). Bei akuten Datenpunkten handelt es sich um einen EC_{50} -Wert (mittlere berechnete Konzentration eines Stoffes, bei der 50% der exponierten Testorganismen einen Effekt aufzeigen) oder um einen LC_{50} -Wert (mittlere letale Konzentration eines Stoffes, die eine Mortalität von 50% der exponierten Testorganismen zur Folge hat) [14]. Die Sicherheitsfaktoren wurden gemäss des TGD for EQS [8] ermittelt und basieren auf dem Vorhandensein von Toxizitäts-

| | | NOEC, EC_{50} , HC_5 [$\mu\text{g/L}$] | Anzahl Trophie-stufen | Empfindlichste Trophiestufe (A, D, F) | SF | UQK-Vorschlag [$\mu\text{g/L}$] | Quelle des sensitivsten Effektwertes |
|------------------------------|-----|--|-----------------------|---------------------------------------|-------|-----------------------------------|--|
| Carbamazepin | CQK | 100 | 2 | D | 50 | 2 | [28] |
| | AQK | 2033 | 3 | - | 10 | 2000 | SSD-basiert ^a |
| 10,11-Dihydroxy-Carbamazepin | CQK | 10000 | 2 | D | 100 | 100 | [29] |
| | AQK | - | - | - | - | nicht bewertbar | - |
| Carbamazepin-10,11-Epoxid | | - | - | - | - | nicht bewertbar ^b | |
| Clarithromycin | CQK | 2,45 | 3 | A | 10×2 | 0,12 | [30] |
| | AQK | 3,71 | 3 | A | 10×2 | 0,19 | [30, 31] |
| 14-Hydroxy-Clarithromycin | CQK | 8,67 | 2 | A | 50×2 | 0,085 | [32] |
| | AQK | 27,2 | 3 | A | 100×2 | 0,135 | [33] |
| N-Desmethyl-Clarithromycin | CQK | 150 | 2 | D | 50×2 | 1,5 | [33] |
| | AQK | 150 | 2 | D | 50×2 | 1,5 | [33] |
| Metformin | CQK | 7800 | 3 | F | 50 | 156 | Vertrauliche Daten, Bewertung wurde von RIVM durchgeführt ^c |
| | AQK | 64000 | 3 | D | 100 | 640 | |
| Guanylarnstoff | | - | - | - | - | nicht bewertbar ^b | |

^a UQK-Vorschlag wurde anhand einer SSD bestimmt und basiert dadurch nicht auf der sensitivsten Studie.

^b Keine experimentell erhobenen Effektdaten vorhanden.

^c RIVM = National Institute for Public Health and the Environment, Niederlande; www.rivm.nl/en

Tab. 1 Zusammenfassung der verfügbaren experimentellen Effektdaten und UQK-Vorschläge. NOEC = No Observed Effect Concentration, höchste Expositions-konzentration einer Substanz, bei der keine statistisch signifikante (ökotoxikologisch negative) Wirkung vorliegt; EC_{50} = Konzentration, die einen Effekt bei 50% der exponierten Testorganismen zur Folge hat; HC_5 = Konzentration einer Substanz, bei der 5% aller Arten im Datensatz bei einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) betroffen sind (s. *Fig. 1*). SF = Sicherheitsfaktor. Die Anzahl der Trophiestufen (Primärproduzenten A, Primärkonsumenten D oder Sekundärkonsumenten F, für die Effektdaten verfügbar sind, beeinflussen den verwendeten Sicherheitsfaktor. Bei den vorliegenden Daten wurden die CQK von NOEC abgeleitet und die AQK von EC_{50} -Daten, im Fall von Carbamazepin wurde für den AQK ein HC_5 -Wert verwendet.

Synthèse des données expérimentales disponibles relatives aux effets et des propositions de CQE. NOEC = No Observed Effect Concentration, concentration la plus élevée relative à l'exposition à une substance pour laquelle n'existe aucun effet statistiquement déterminant (écotoxicologiquement négatif); EC_{50} = concentration entraînant un effet pour 50 % des organismes tests exposés; HC_5 = concentration d'une substance pour laquelle 5 % des espèces figurant dans le jeu de données sont concernées lors d'une répartition des sensibilités des espèces (*fig. 1*). SF = facteur de sécurité. Le nombre de niveaux trophiques (producteurs primaires A, consommateurs primaires D ou consommateurs secondaires F), pour lesquels des données sur les effets sont disponibles, a une influence sur le facteur de sécurité utilisé. Pour les présentes données, les CQE ont été dérivées de la NOEC et les CQA des données EC_{50} ; pour la carbamazépine, une valeur HC_5 a été utilisée pour les CQA.

tests mit Vertretern unterschiedlicher Trophiestufen sowie der Datengrundlage. Für das TP von Metformin, dem Guanylarnstoff, waren z. B. keine Toxizitätsdaten verfügbar, auch konnte kein UQK hergeleitet werden.

Hingegen wenn der Datensatz zu einer Substanz umfassend genug ist, können die UQK mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD, *Species Sensitivity Distribution*) bestimmt werden. Dabei werden alle validen Daten unterschiedlicher aquatischer Arten in einem Diagramm aufgetragen, um eine Empfindlichkeitsverteilung der in Gewässern vorkommenden Arten zu erhalten. Basierend auf dieser Verteilung wird dann die Effektkonzentration abgeleitet, bei der nur noch 5% der Arten im Datensatz betroffen sind. Aus der so ermittelten Effektkonzentration wird mit einem passenden Sicherheitsfaktor ein UQK ermittelt [8]. Einzig für die AOK-Herleitung des Carbamazepin waren genügend Daten für den SSD-Ansatz vorhanden (Tab. 1).

Gleichsetzung von UQK der Muttersubstanz mit dem Transformationsprodukt

Wenn keine Effektdaten für die TP zur Verfügung stehen, wird gemäss dieser Methode der für die MS hergeleitete UQK auch für die jeweiligen TP verwendet. Diese Methode wird bei der europäischen Zulassung von Pharmazeutika in vergleichbarer Weise angewendet, indem für die Risikoabschätzung die Gesamtkonzentration einer Substanz inklusive bekannter TP betrachtet wird [16]. Damit werden MS und TP effektiv als gleich potent behandelt. Auch hier ist in der Richtlinie die Möglichkeit vorgesehen, für TP mit Anteilen von über 10% der vom Menschen eingenommenen Menge eine separate Effektbeurteilung des TP durchzuführen [16]. Da dieses Vorgehen bei den Pharmazeutika nur selten zu einer veränderten Zulassungsrelevanz führt, wird oft die vereinfachte Gleichsetzung zwischen Muttersubstanz und TP bevorzugt.

BEWERTUNGSMETHODEN MIT *IN SILICO*-BASIERTEN ANSÄTZEN

Zwei verschiedene *in silico*-basierte Ansätze wurden in der vorliegenden Studie angewendet, deren detaillierte Beschreibungen

gen in *Escher et al.* [2] und *Escher und Fenner* [17] zu finden sind. Beide Modelle wurden zur Bewertung des relativen toxischen Potenzials von TP angewendet und in der vorliegenden Fallstudie für die Herleitung von UQK erweitert.

QSAR-basierter Ansatz von *Escher et al.* [2] (QSAR-Vorhersagemodell) Dieser Ansatz stellt eine Möglichkeit zur ökotoxikologischen Bewertung von TP bei fehlenden Effektdaten dar. Vorausgesetzt wird, dass Effektdaten für die MS vorhanden sind. Die Abschätzung der Toxizität erfolgt basierend auf der relativen Lipophilie von MS und TP. Unter Einbeziehung von Effektdaten für die MS können dann UQK für das TP hergeleitet werden.

Das QSAR-Vorhersagemodell geht davon aus, dass die TP dieselben spezifischen Wirkmechanismen haben wie die MS und Unterschiede in der Wirkstärke einzig aufgrund von Veränderungen der Lipophilie und der daraus resultierenden unterschiedlichen internen Konzentration (im Organismus) auftreten. Basierend auf gemessenen oder, falls keine experimentellen Daten dafür vorliegen, vorhergesagten Säurekonstanten (pK_a) und Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log K_{ow}$) werden Liposom-Wasser-Verteilungsverhältnisse ($\log D_{lipw}$ -Werte) für TP und MS berechnet. Liposome stellen dabei ein Modell für biologische Membranen dar. Der D_{lipw} -Wert ist folglich ein Mass für die Aufnahme einer Substanz in die Zellen. Dabei wird die Berechnung je nach hauptsächlicher funktioneller Gruppe [18], und ob es sich bei der betrachteten Substanz um eine Säure oder um eine Base handelt, angepasst, siehe *Gleichungen (1) bis (3)* in *Box 1*. Im Sinne eines konsistenten und nachvollziehbaren Vorgehens wurde für die Vorhersage von pK_a -Werten und $\log K_{ow}$ -Werten die Cheminformatik-Toolbox Chemaxon (<https://docs.chemaxon.com/>) verwendet. Zugang auf die Vorhersagen von ChemAxon wurde über die öffentliche Plattform Chemspider (chemspider.org) erreicht.

Schliesslich wurde das Verhältnis der EC_{50} -Werte von MS ($EC_{50,MS}$) und TP ($EC_{50,TP}$) bei gleichbleibendem Wirkmechanismus bestimmt, siehe *Gleichung (4)*. Der Faktor a ist speziesabhängig und ergibt sich aus der QSAR-Beziehung zwischen \log

BERECHNUNG DES DLIPW

Nicht polare Stoffe (Alkohole, substituierte Benzene):

$$\log K_{lipw} = 1.05 \cdot \log K_{OW} - 0.32 \quad (1a)$$

Polare Stoffe (Phenole, Aniline, Nitroaromaten):

$$\log K_{lipw} = 0.90 \cdot \log K_{OW} + 0.52 \quad (1b)$$

Für Säuren (neutral-anionische Speziierung):

$$f_{neutral} = \frac{1}{1 + 10^{pH-pK_a}} \quad (2a)$$

Für Basen (kationisch-neutrale Speziierung):

$$f_{neutral} = \frac{1}{1 + 10^{pK_a-pH}} \quad (2b)$$

$$D_{Lipw} (pH7) = f_{neutral} \cdot K_{lipw} + \frac{(1 - f_{neutral}) \cdot K_{lipw}}{10} \quad (3)$$

D_{lipw} und EC_{50} für verschiedene Organismengruppen (Alge = 0,95; Krebstiere = 0,90; Fische = 0,81). In unserer Methode wird für a der Faktor für die sensitivste Spezies im akuten Datensatz für die MS eingesetzt, da deren EC_{50} -Wert ja auch ausschlaggebend für die Herleitung des UQK ist.

$$\frac{EC_{50,TP}}{EC_{50,MS}} = 10^{a \cdot (\log D_{lipw,MS} - \log D_{lipw,TP})} \quad (4)$$

Um einen AQK für das TP abzuschätzen, wird anschliessend, wie in Gleichung (5) dargestellt, das erhaltene EC_{50} -Verhältnis mit dem AQK der MS multipliziert.

$$AQK_{TP} = \frac{EC_{50,TP}}{EC_{50,MS}} \cdot AQK_{MS} \quad (5)$$

Um den CQK des TP zu berechnen, wird auf den AQK des TP das gleiche Verhältnis wie von CQK zu AQK der MS angewendet, siehe Gleichung (6).

$$CQK_{TP} = \frac{CQK_{MS}}{AQK_{MS}} \cdot AQK_{TP} \quad (6)$$

Effektbasierter Ansatz von Escher et al. [2] (Übergangsmodell)

Das Übergangsmodell kann verwendet werden, wenn für das untersuchte TP Toxizitätsdaten auf mindestens einer Trophiestufe (Primärproduzenten wie Algen, Primärkonsumenten z. B. Invertebraten oder Sekundärkonsumenten wie Fische) vorhanden sind, siehe Gleichung (7). Jedoch handelt es sich hierbei um einen Sonderfall. Das Übergangsmodell kann nur dann angewendet werden, wenn die sensitivsten Spezies für MS und TP zur gleichen trophischen Ebene gehören und man dies z. B. durch Kenntnis des spezifischen Wirkmechanismus ableiten kann. Die Berechnung des CQK des TP erfolgt dann wie in Gleichung (6) dargestellt.

$$AQK_{TP} = AQK_{MS} \cdot \frac{EC_{50,TP,experimentell}}{EC_{50,MS,experimentell}} \quad (7)$$

METHODEN FÜR DIE HERLEITUNG TRINKWASSERBASIERTER SCHWELLENWERTE

Da im Trinkwasserbereich mehrere Ansätze für die Beurteilung von Substanzen mit unzureichender toxikologischer Datenlage genutzt werden, werden diese Ansätze und die sich daraus für die TP ergebenden Schwellenwerte hier ebenfalls kurz besprochen. Der *Threshold of Toxicological Concern*, kurz TTC, ist ein humantoxikologisch relevanter Schwellenwert, bei dem kein nennenswerter negativer Effekt auf die menschliche Gesundheit zu erwarten ist [19, 20]. Dieser Wert basiert auf einer qualitativen Risikobewertung und hängt davon ab, ob basierend auf der chemischen Struktur ein gentoxisches Potenzial vorliegt oder nicht [21]. In der Schweiz kommen für das Trinkwasser solche TTC-

basierte «Toleranzwerte» für MS zur Anwendung, welche die Höchstkonzentrationen darstellen, bevor eine Verminderung der Trinkwasserqualität eintritt [22]. Für organische Verbindungen mit unbekannter Toxizität, für die sich aufgrund ihrer chemischen Struktur kein Verdacht auf gentoxisches Potenzial ergibt, gilt ein genereller Toleranzwert von $10 \mu\text{g/l}$ [22]. Für potenziell gentoxische Substanzen gilt hingegen ein Anforderungswert von $0,1 \mu\text{g/l}$. Für die hier untersuchten MS und TP würde der TTC aufgrund fehlender gentoxischer Strukturmerkmale folglich bei $10 \mu\text{g/l}$ liegen.

Der Gesundheitliche Orientierungswert (GOW) des Umweltbundesamtes in Deutschland, auch *Health Related Indication Value* (HRIV) genannt, stellt eine weitere Möglichkeit der toxikologischen Bewertung für Chemikalien mit unzureichender Datenlage dar. Je nach Wirkmechanismus werden Werte zwischen $0,01$ und $3,0 \mu\text{g/l}$ für die betrachtete Substanz festgelegt, wobei diese so festgesetzt worden sind, dass selbst bei einer lebenslangen Aufnahme durch das Trinkwasser keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen des Menschen zu erwarten sind [23]. Bei diesem Ansatz wird wie beim TTC-basierten Toleranzwert vor allem das gentoxische Potenzial berücksichtigt. Sind Stoffe nachweislich nicht gentoxisch oder ist eine Bewertung der Gentoxizität noch nicht möglich, so wird standardmässig ein GOW von $0,1 \mu\text{g/l}$ vergeben. Dies ist auch der Fall, wenn keine weiteren experimentell erhobenen toxikologischen Daten für den betrachteten Stoff vorliegen [24]. Der Standardanforderungswert des GOW-Konzeptes ist damit deckungsgleich mit dem generellen Zielwert für Oberflächengewässer von $0,1 \mu\text{g/l}$ für anthropogene Substanzen mit bekanntem biologischen Effekt aus dem *Rhein Donau Maas Memorandum* 2008, das von 17 Staaten inklusive der Schweiz unterzeichnet wurde [25].

Der $TDI_{\text{Screening}}$ basiert auf der tolerierten Tagesdosis (*Tolerable Daily Intake*, TDI) oder auch erlaubten Tagesdosis (*Acceptable Daily Intake*, ADI). Ähnlich der UQK-Herleitung dienen als Grundlage für die Berechnung von ADI die *No- or Lowest-Observed-Adverse-Effect Levels* (NOAEL or LOAEL) oder die niedrigste therapeutische Dosierung unter Berücksichtigung verschiedener Assessment- und Umrechnungsfaktoren [26]. Unter Einbezug des durchschnittlichen Körpergewichts (BW) und einer durchschnittlichen Trinkwasseraufnahme von zwei Litern täglich kann anschliessend der $TDI_{\text{Screening}}$ berechnet werden, siehe Gleichung (8).

$$TDI_{\text{Screening}} = ADI \text{ or } TDI [\mu\text{g kg}_{\text{bw}}^{-1} \text{ d}^{-1}] \cdot \frac{BW [\text{kg}_{\text{bw}}]}{2 [\text{l}]} \quad (8)$$

Dieser Wert basiert also analog zum UQK auf experimentell bestimmten Toxizitätsdaten. Auch hier gäbe es somit die Möglichkeit bei einem Mangel an Toxizitätsdaten für die TP den $TDI_{\text{Screening}}$ der MS für die Bewertung der TP zu verwenden. In bestimmten europäischen Ländern wie den Niederlanden wird zu jeder UQK-Herleitung auch eine TDI-Bewertung hinzugefügt.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der verschiedenen Berechnungsmethoden für die drei untersuchten Pharmazeutika und deren Haupt-TP sind in Tabelle 2 dargestellt. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden

| | Effektbasierte Werte | | | | In silico-Methoden | | | |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|-------------------------|--|-------------------------|
| | Effektbasierte UQK-Herleitung | | Gleichsetzung zur MS | | Übergangmodell angepasst nach Escher et al. [2] | | QSAR-Vorhersagemodell angepasst nach Escher et al. [2] | |
| | CQK [$\mu\text{g/L}$] | AQK [$\mu\text{g/L}$] | CQK [$\mu\text{g/L}$] | AQK [$\mu\text{g/L}$] | CQK [$\mu\text{g/L}$] | AQK [$\mu\text{g/L}$] | CQK [$\mu\text{g/L}$] | AQK [$\mu\text{g/L}$] |
| Carbamazepin | 2 | 2000 | | | | | | |
| 10,11-Dihydroxy-Carbamazepin | 100 | nicht herleitbar | 2 | 2000 | nicht herleitbar | nicht herleitbar | 42,60 | 42 600 |
| Carbamazepin-10,11-Epoxid | nicht herleitbar | nicht herleitbar | 2 | 2000 | nicht herleitbar | nicht herleitbar | 4,90 | 4900 |
| Clarithromycin | 0,12 | 0,19 | | | | | | |
| 14-Hydroxy-Clarithromycin | 0,085 | 0,135 | 0,12 | 0,19 | 4,35 | 6,88 | 1,16 | 1,83 |
| N-Desmethyl-Clarithromycin | 1,5 | 1,5 | 0,12 | 0,19 | nicht herleitbar | nicht herleitbar | 0,70 | 1,16 |
| Metformin | 156 | 640 | | | | | | |
| Guanylharnstoff | nicht herleitbar | nicht herleitbar | 156 | 640 | nicht herleitbar | nicht herleitbar | 129 | 529 |

Tab. 2 Vergleich der Ergebnisse verschiedener Methoden für die Herleitung von chronischen (CQK) und akuten (AQK) Umweltqualitätskriterien für Transformationsprodukte.

Comparaison des résultats de différentes méthodes de détermination des critères de qualité chroniques (CQC) et aigus (CQA) pour les produits de transformation.

Dossiers, die zur Herleitung der effektbasierten UQK-Vorschläge erstellt wurden, sind beim Oekotoxizentrum erhältlich [27]. Eine Kurzzusammenfassung der UQK-Werte und der für die Herleitung wichtigen Parameter ist in *Tabelle 1* gegeben.

Nur für drei von fünf TP waren ausreichend Daten vorhanden, um effektbasierte AQK bzw. CQK nach dem TGD for EQS [8] zu berechnen (*Tab. 2*). Die Ergebnisse der *in silico*-Bewertungsmethoden unterschieden sich zum Teil deutlich von den Werten aus der effektbasierten UQK-Herleitung.

Ergebnisse der Gleichsetzungsmethode

Eine Gleichsetzung mit der MS führt im Falle des 14-Hydroxy-Clarithromycin zu Ergebnissen, die vergleichbar (innerhalb eines Faktors von 2) mit denen der effektbasierten Methode nach dem TGD for EQS [8] sind. Jedoch führte die Gleichsetzungsmethode in drei von fünf Fällen zu erheblich strengeren Zielwerten. Der gleichgesetzte CQK für das TP 10,11-Dihydroxy-Carbamazepin ist mit $2\mu\text{g/L}$ deutlich tiefer als der CQK-Wert von $100\mu\text{g/L}$ aus der effektbasierten UQK-Methode. Ebenso liegt das Ergebnis der Gleichsetzungsmethode für N-Desmethyl-Clarithromycin um etwa einen Faktor 12 tiefer als der effektbasierte CQK-Wert und einen Faktor 8 tiefer als der effektbasierte AQK-Wert. Insgesamt führte die Gleichsetzungsmethode zweimal zu Werten, die mit den effektbasierten UQK vergleichbar

waren. Einmal lagen die Ergebnisse der Gleichsetzungsmethode stark und zweimal deutlich über den Ergebnissen der effektbasierten Methode nach dem TGD for EQS [8], die als Bezugspunkt für die UQK-Herleitung in der Schweiz gewählt wurde.

Ergebnisse des Übergangmodells und des QSAR-Vorhersagemodells

Für das 14-Hydroxy-Clarithromycin waren die mit dem Übergangmodell hergeleiteten UQK um den Faktor 50 höher als die der effektbasierten Methode. Das Übergangmodell war nur auf dieses TP anwendbar, da sonst für MS und TP keine Toxizitätswerte für die gleiche trophische Ebene vorhanden waren. Die Anwendbarkeit der QSAR-Methode war deutlich besser, da die Methode für alle TP angewendet werden konnte. Im Vergleich mit der effektbasierten UQK-Methode nach dem TGD for EQS [8] erreicht man für das CQK des 10,11-Dihydroxy-Carbamazepin und für beide UQK des N-Desmethyl-Clarithromycin Abweichungen von weniger als einem Faktor 2,5 (*Tab. 2*). Das QSAR-Modell schätzt also die Toxizität in drei von fünf Fällen gut ein. Nur beim 14-Hydroxy-Clarithromycin unterschätzt das QSAR-Modell beide UQK deutlich (um ca. Faktor 14). Insgesamt wurden mit dem QSAR-Vorhersagemodell zweimal deutlich weniger strenge Werte und dreimal ein vergleichbarer Wert im Vergleich mit der effektbasierten Methode nach dem TGD for EQS [8] berechnet.

DISKUSSION

ERGEBNISDISKUSSION DER ÖKOTOXIKOLOGISCHEN FALLSTUDIE

In dem vorliegenden Artikel diskutieren wir verschiedene Bewertungsmöglichkeiten für TP von Pharmazeutika am Beispiel der TP von Carbamazepin, Clarithromycin und Metformin. Es zeigte sich, dass unterschiedliche Bewertungsmethoden bei gleichem Schutzziel teilweise deutlich unterschiedliche Ergebnisse liefern. Um die Beurteilung dieser Substanzen aussagekräftiger zu machen, werden mehr ökotoxikologische Effektdata für TPs benötigt, was sich auch darin zeigte, dass bei der UQK-Herleitung für die TP nach dem TGD for EQS [8] deutlich höhere Sicherheitsfaktoren im Vergleich zu den MS verwendet werden mussten, um die Datenunsicherheit zu berücksichtigen. Ausserdem sollten die verschiedenen Bewertungsmethoden auf eine grössere Substanzgruppe angewendet werden, um sie fundierter miteinander vergleichen zu können. Eine breitere Datengrundlage würde somit auch eine systematische Methodenevaluation ermöglichen. Einige grundlegende Beobachtungen und Empfehlungen lassen sich auch schon anhand dieser Fallstudie zusammenführen. Sind ausreichend experimentelle Daten vorhanden, so ist es empfehlenswert, ein effektbasiertes ökotoxikologisches UQK-Dossier für TP zu erstellen, da damit eine hohe Protektivität und ökotoxikologische Relevanz erreicht werden kann. Sind

| | Effektbasierte Werte | | In silico-Methoden | |
|---|-------------------------------|----------------------|--|--|
| | Effektbasierte UQK-Herleitung | Gleichsetzung zur MS | Übergangsmodell nach Escher et al. [2] | QSAR-Vorhersagemodell nach Escher et al. [2] |
| Protektivität | grün | hellgrün | orange | gelb |
| Ökotoxikologische Relevanz | grün | orange | gelb | gelb |
| Einfache Anwendbarkeit | hellgrün | grün | hellgrün | grün |
| Übertragbarkeit der Methode auf TPs anderer Pharmazeutika | hellgrün | grün | hellgrün | grün |
| Geringer zeitlicher und finanzieller Aufwand | orange | grün | gelb | hellgrün |
| Unabhängigkeit von experimentellen Daten für TP | orange | grün | orange | hellgrün |
| Unabhängigkeit von abgeschätzten Daten für TP | grün | hellgrün | hellgrün | orange |

Tab. 3 Charakterisierung der verschiedenen ökotoxikologischen Bewertungsmöglichkeiten für Transformationsprodukte. Die Farbskalierung zeigt auf, welche Kriterien komplett erfüllt (grün), teilweise erfüllt (hellgrün), teilweise nicht erfüllt (gelb) und nicht erfüllt (orange) sind.

Caractérisation des différentes possibilités d'évaluation écotoxicologique pour les produits de transformation. L'échelle de couleurs montre quels critères sont entièrement satisfaits (vert), partiellement satisfaits (vert clair), partiellement non satisfaits (jaune) et ne sont pas satisfaits (orange).

keine oder nur unzureichende Daten vorhanden, so wird empfohlen, experimentelle Daten zumindest im Umfang eines Basissets (Alge 72 h, Daphnien 48 h und 7 oder 21 Tage, Fische 96 h) für die Haupt-TP der MS zu erheben. Dadurch kann der Sicherheitsfaktor für die UQK-Herleitung schon auf 50 von maximal 1000 oder von zuvor nicht bewertbar reduziert werden – bei gleichzeitig überschaubarem finanziellem Aufwand. Zudem ermöglicht dies auch die Prüfung der Anwendbarkeit des Übergangsmodells als komplementäre Bewertungsmethode. Wenn keine Toxizitätsdaten für ein TP existieren, kann behelfsweise das für die MS bestimmte Qualitätskriterium auch für das TP (Gleichsetzungsmethode) oder das QSAR-Vorhersagemodell basierend auf Escher et al. [2] verwendet werden.

Die Fallbeispiele bilden bei der Betrachtung der effektbasierten Methode drei verschiedene Szenarien bezüglich des relativen ökotoxikologischen Potenzials und der Qualität der Datenlage ab:

- 10,11-Dihydroxy-Carbamazepin und N-Desmethyl-Clarithromycin haben deutlich höhere UQK im Vergleich zu den MS Carbamazepin und Clarithromycin und sind damit weniger toxisch als die MS.
- 14-Hydroxy-Clarithromycin hat leicht niedrigere UQK im Vergleich zur MS Clarithromycin und ist damit potenziell ähnlich oder sogar etwas toxischer als die MS (wobei die tieferen UQK-Werte durch die höheren Sicherheitsfaktoren zustande kommen).
- Im Fall von Guanylarnstoff (TP von Metformin), und Carbamazepin-10,11-

Epoxid (TP von Carbamazepin) sind keine experimentellen Daten vorhanden. Somit konnten keine effektbasierten UQK hergeleitet werden

Um die verschiedenen UQK-Herleitungsmethoden weitergehend zu vergleichen, wurden die Erfahrungen aus ihrer Anwendung im Hinblick auf verschiedene wichtige Kriterien evaluiert. Ein anschaulicher Vergleich der Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden ist in *Tabelle 3* aufgeführt.

Vor- und Nachteile der Methoden

Für die Herleitung möglichst robuster UQK anhand von experimentell erhobenen Effektdaten muss eine ausreichend grosse Datenbasis vorhanden sein. Sicherheitsfaktoren werden gemäss dem TGD für EQS [8] verwendet und sollen basierend auf dem Kenntnisstand zur Substanztoxizität einen ausreichenden Schutz der aquatischen Organismen gewährleisten. Die Robustheit steigt dabei mit der Verfügbarkeit der Daten und der Anzahl taxonomischer Gruppen, für die Daten vorliegen. Unsicherheiten aufgrund der schlechten Datenlage für TP mussten somit in allen Fällen durch höhere Sicherheitsfaktoren berücksichtigt werden (s. *Tab. 1*).

Die Gleichsetzungsmethode erfordert den geringsten zeitlichen und finanziellen Aufwand. Allerdings kann es einerseits zu einer Überschätzung des Risikos kommen, wenn die toxikologisch aktive Struktur bei der Transformation verloren geht. Andererseits kann es zur Vernachlässigung einer möglichen spezifischen

Toxizität oder erhöhten biologischen Aktivität kommen, die durch die Metabolisierung der MS ausgebildet werden können. Ein ausreichender Schutz der aquatischen Organismen kann damit also nicht in allen Fällen gewährleistet werden. Insgesamt führte die Gleichsetzungsmethode zweimal zu ähnlichen Ergebnissen wie die effektbasierte Herleitung (14-Hydroxy-Clarithromycin) und war dreimal protektiver (i. e., führte zu tieferen UQK-Werten), davon einmal sehr deutlich (10,11-Dihydroxy-Carbamazepin, Faktor 50 tiefer). Damit zeigte sich die Gleichsetzungsmethode prinzipiell protektiv, aber auch gleichzeitig anfällig dafür, das Risiko der TP zu überschätzen.

Das QSAR-Vorhersagemodell basierend auf Escher et al. [2] liefert Ergebnisse, die auf physikochemischen Parametern basieren. Bereits kleine Unsicherheiten des $\log K_{ow}$ -Wertes und pK_a -Wertes können erhebliche Veränderungen verursachen. Dabei ist es empfehlenswert, experimentell bestimmte $\log K_{ow}$ -Werte für MS und TP zu verwenden, falls diese für beide Substanzen vorhanden sind. Wenn keine oder nur für eine der beiden Substanzen experimentelle $\log K_{ow}$ -Werte zur Verfügung stehen, so sollten mit dem gleichen Modell berechnete Parameter verwendet werden, um die Unsicherheit bezüglich der relativen Lipophilie so klein wie möglich zu halten. Ebenfalls ist die Verwendung von belastbaren, bestenfalls experimentell ermittelten pK_a für die Modellierung anzustreben, da die Toxizitätsvorhersage stark vom pH und der entsprechenden Verfügbarkeit der Substanz abhängig ist. Aus diesen Gründen

wurden auch die hier verwendeten $\log K_{ow}$ -Werte und pK_a -Werte alle mit dem gleichen Modell (s. *Methodenteil*) berechnet. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die Verwendung von QSAR für die Berechnung des Liposom-Wasser-Verteilungskoeffizienten aus dem K_{ow} und aufgrund der Annahme, dass das TP keinen neuen, potenteren Wirkmechanismus haben kann, sondern maximal ähnlich potent ist wie die MS. Die letztere Annahme gilt jedoch, wie diskutiert, auch für die Gleichsetzungsmethode. Ein Vorteil der QSAR-Methode ist, dass sie sich leicht auf andere TP anwenden lässt, da sie hauptsächlich auf der Kenntnis der chemischen Struktur von TP und MS beruht und zusätzlich nur die Kenntnis der sensitivsten taxonomischen Gruppe der MS erfordert. Auch der finanzielle und zeitliche Aufwand ist gering. Generell wurden mit dem QSAR-Vorhersagemodell zweimal deutlich weniger strenge Zielwerte und dreimal ein vergleichbarer Zielwert wie mit der effektbasierten Methode nach dem TGD for EQS [8] berechnet. Dieser Unterschied ist vor allem damit zu begründen, dass für TP, für die es nur wenige ökotoxikologische Daten gibt und die daher für eine robuste UQK-Herleitung mit hohen Sicherheitsfaktoren behaftet werden müssen, das QSAR-Vorhersagemodell weniger protektiv ist, da es durch die relative Bewertung (s. *Gleichungen (4) und (5)*) implizit nur den tieferen Sicherheitsfaktor der MS berücksichtigt.

Das Übergangsmodell gemäss *Escher et al.* [2] stellt eine Zwischenschaltung zwischen der effektbasierten UQK-Herleitung und dem QSAR-Vorhersagemodell dar und bietet ebenfalls den Vorteil, auf zu hohe Sicherheitsfaktoren für die TP verzichten zu können. Nachteilig ist jedoch, dass die Anwendung von der gleichen und sensitivsten Trophiestufe für MS und TP abhängig ist, was wiederum die Kenntnis des spezifischen Wirkmechanismus des TP erfordert und nur in einem Fall angewendet werden konnte. Ideal wäre es deshalb, zu jeder Trophiestufe ein Datenpaar zur Verfügung zu haben, aber damit wäre man bereits in der Lage, einen effektbasierten UQK herzuleiten. Das Übergangsmodell hatte somit einen Anwendungsnachteil gegenüber der Gleichsetzungs- und QSAR-basierten Methode. Aus den beobachteten Abweichungen zwischen den verschiedenen Methoden lassen sich aufgrund der geringen Anzahl an Fallbeispielen aus unserer Sicht

noch keine generellen Aussagen zur Genauigkeit der verschiedenen Methoden treffen. Das einzige relativ deutliche Signal war, dass die Gleichsetzungsmethode protektiver war als das Übergangsmodell und das QSAR-Vorhersagemodell. Dies beruht darauf, dass das QSAR-Vorhersagemodell die relative Lipophilie bewertet und TP häufig polarer sind als die MS. Es könnte also argumentiert werden, dass das QSAR-Vorhersagemodell der Gleichsetzungsmethode vorzuziehen ist, um nicht überprotektiv zu sein. Gleichzeitig ist die Belastbarkeit der Ergebnisse der QSAR-basierten Methode stark von der Sicherheit der physikochemischen Eingangsdaten und der Korrektheit aller weiteren Annahmen (s. *oben*) abhängig. Daraus ergeben sich zwei mögliche Vorschläge:

- Es wird ein weiterer Sicherheitsfaktor eingeführt, um die Protektivität des Modells zu steigern. (Basierend auf den drei untersuchten Beispielen mit insgesamt fünf UQK-Herleitungen für die TP wird vorbehaltlich ein Sicherheitsfaktor von 20 vorgeschlagen, da die Abweichungen in den fünf Fällen unterhalb eines Faktors von 20 (max. Faktor 13,5) lagen.)
- Es wird generell die Anwendung der Gleichsetzungsmethode empfohlen, um diese Unsicherheiten zu umgehen und einen hohen Schutz zu gewährleisten.

Aus wissenschaftlicher Sicht wäre die QSAR-basierte Methode mit zusätzlichem Sicherheitsfaktor zu bevorzugen, da sie zumindest transparent das Wissen über relative Lipophilieunterschiede zwischen MS und TP einfließen lässt und somit auch den selteneren Fall von lipophileren TP korrekt berücksichtigt. In weiteren Untersuchungen sollte jedoch noch eruiert werden, inwiefern sich das Übergangsmodell eignet, da es hier nur für ein TP vergleichbar war.

Falls genügend Effektdaten für die Herleitung von effektbasierten UQK für das TP vorhanden sind, ist dieser Ansatz den anderen genannten Ansätzen immer vorzuziehen, da er auch den Fall abdecken kann, wo toxischere TP gebildet werden. Der verwendete Sicherheitsfaktor der MS soll als Indikator für die Güte und Vollständigkeit der vorhandenen Effektdaten werden. Ist der Sicherheitsfaktor sowohl bei der AQK- als auch bei der CQK-Herleitung der MS < 50 , ist die Datenlage für die MS somit als gut bis sehr gut zu

beurteilen. Zusätzlich sollte die Datensicherheit der ökotoxikologischen Daten zuvor auch ausreichend auf Zuverlässigkeit und Relevanz geprüft worden sein [34], wie wir es in dieser Fallstudie auch für die UQK-Herleitung getan haben. Der verwendete Sicherheitsfaktor kann als Indikator für die Güte und Vollständigkeit der vorhandenen Effektdaten verwendet werden. Ist der Sicherheitsfaktor sowohl bei der AQK- als auch bei der CQK-Herleitung < 50 , ist die Datenlage als gut bis sehr gut zu beurteilen.

VERGLEICH ÖKOTOXIKOLOGISCHER MIT TRINKWASSERRELEVANTEN ZIELWERTEN

Oftmals sind TP, bedingt durch verschiedene Abbau- und Verteilungsprozesse, in unterschiedlichen Wasserkompartimenten (Abwasser, Oberflächengewässer, Grundwasser und Trinkwasser) zu finden und erfordern je nach regulatorischem Kontext auch eine humantoxikologische Bewertung, z. B., wenn sie im Grund- oder Trinkwasser gefunden werden [35, 36]. Die angewandten Methoden umfassen den *Threshold of Toxicological Concern* (TTC), den Gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) des Umweltbundesamtes in Deutschland sowie um eine *Screening (First Tier)* tolerierte Tagesdosis (*Tolerable Daily Intake, TDI_{Screening}*). TTC und GOW kommen zum Einsatz, wenn für eine expositionsrelevante Chemikalie nur ein unvollständiger Effektdatensatz vorhanden ist oder keine substanzspezifischen Toxizitätsdaten vorliegen, wie dies für TP im Allgemeinen der Fall ist [37]. Das TTC-Konzept reguliert ohne gentoxischen Strukturverdacht alle Substanzen auf $10 \mu\text{g/l}$ und zeigt sich toleranter als das GOW-Konzept. Das GOW-Konzept ordnet verschiedene Toxizitätsmerkmale in einem detaillierteren Bewertungssystem zu und nimmt als Ausgangswert $0,1 \mu\text{g/l}$ ohne weitere Kenntnis zur Toxizität der Substanz an. Für die MS und TP unserer Fallbeispiele sind die GOW-Werte wie folgt: $1 \mu\text{g/l}$ für Metformin und Guanyl-harnstoff, $0,3 \mu\text{g/l}$ für Carbamazepin und 10,11-Dihydroxy-Carbamazepin, $0,1 \mu\text{g/l}$ für Clarithromycin und dessen zwei TP und für das Carbamazepin 10,11-Epoxid. Der TDI ergibt sich aus der NOAEL or LOAEL oder der niedrigsten therapeutischen Dosierung unter Berücksichtigung verschiedener Assessment- und Umrechnungsfaktoren [26], Näheres dazu findet sich in Kapitel *«Methoden für die Herleitung trinkwasserbasierter Schwellenwerte»*, S. 50.

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

| | |
|---------------|---|
| ADI | erlaubter Tageswert |
| AQK (MAC-EQS) | maximal zulässige Akutkonzentration |
| BW | Körpergewicht |
| CQK (AA-EQS) | zulässige durchschnittliche Jahreskonzentration |
| EQS | Environmental Quality Standards |
| GOW | Gesundheitlicher Orientierungswert |
| HRIV | Health Related Indication Value |
| MS | Muttersubstanzen |
| NOAEL | No Observed Adverse Effect Concentration |
| NOEC | No Observed Effect Concentration |
| QSAR | Quantitative Structure-Activity Relationship |
| SSD | Speziessensitivitätsverteilung |
| TDI | tolerierte Tagesdosis |
| TGD | Technical Guidance Document |
| TTC | Threshold of Toxicological Concern |
| TP | Transformationsprodukte |
| UQK | Umweltqualitätskriterium |

Es ergaben sich folgende *Screening First Tier* TDI: Für Metformin und dessen TP liegt der TDI bei 1960 µg/l, für Clarithromycin und dessen TP bei 1250 µg/l, für Carbamazepin und dessen TP liegt der TDI bei 556 µg/l.

Ein Vergleich mit den UQK-Werten für die hier untersuchten Substanzen zeigt, dass die Ergebnisse der ökotoxikologisch basierten Bewertungsmethoden sich deutlich von denen der humantoxikologisch basierten Methoden unterscheiden können. Bei der ökotoxikologischen Bewertung daher von Vorteil, die komplementären Bewertungsmethoden nicht ausser Acht zu lassen, da im regulatorischem Kontext beide (ökotoxikologische und humantoxikologische) Bewertungsansätze eine wichtige Rolle bei der integrativen Risikobeurteilung spielen [35, 36]. So scheint zum Beispiel Metformin mit einem CQK von 0,156 mg/l und einem AQK von 0,64 mg/l ökotoxikologisch unbedenklich zu sein, jedoch nicht humantoxikologisch nach TTC und GOW-Konzept. Das Beispiel von Clarithromycin hingegen zeigt, dass die Bewertung je nach angewandtem humantoxikologischem Konzept auch genau andersherum ausfallen kann.

DISKUSSION DER BEWERTUNGSMETHODEN BEZ. ZULASSUNG UND DATENVERFÜGBARKEIT

Ziel dieser Fallstudie war es, derzeit verfügbare Effekt- und QSAR-basierte Methoden zur Herleitung von UQK für gewässerrelevante Pharmazeutika und deren TP am Beispiel von Carbamazepin, Clarithromycin und Metformin anzuwen-

den und zu vergleichen. Es gibt bisher in der Schweiz und der EU kein festgelegtes Vorgehen, wann für TP von Pharmazeutika UQK hergeleitet werden sollten. Jedoch wurden im schweizerischen Beurteilungskonzept wenige TP aufgrund ihrer Expositionsrelevanz priorisiert [7], was auch für die Substanzpriorisierung der EU gilt. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Priorisierungen überwiegend auf Monitoringdaten beruhen und die im Monitoring verwendeten analytischen Methoden oft nur wenige gut bekannte TP berücksichtigen. Insofern können diese Priorisierungsansätze im Bezug auf TP lückenhaft sein und sollten ergänzt werden.

Zulassungsverfahren für Pflanzenschutzmittel und Pharmazeutika [16, 38] gehen im Prinzip weiter als die bisherigen Priorisierungsansätze im Kontext der EU-Wasserrahmenrichtlinie, indem sie empfehlen, dass TP (d.h. TP, die mehr als 10% der eingenommenen Dosis der MS ausmachen) in der Zulassung von Substanzen einer kompletten Risikoanalyse unterzogen werden sollten.

Ebenfalls von der *U.S. Environmental Protection Agency* (USEPA) wird zurzeit eine Registrierung für expositionsrelevante und toxikologisch oder ökotoxikologisch bedenkliche TP von Pflanzenschutzmitteln gefordert. Entstehen TP in Mengen $\geq 10\%$ der Menge an eingesetztem Pflanzenschutzmittel, so muss eine Identifizierung der TP vorgenommen werden. Handelt es sich um TP mit bekanntem toxikologischen oder ökotoxikologischen Potenzial, so muss

eine Charakterisierung bereits bei unter 10% erfolgen [39]. Die Registrierung beinhaltet standardmässig keine Daten für TP bezüglich aquatischer Toxizität oder physikochemische Eigenschaften, gelegentlich werden diese aber für manche TP bei der USEPA angefordert [40]. *Luo et al.* [40] schlägt in bestimmten Fällen eine Bewertung der TP von Pflanzenschutzmitteln für den Schutz von Oberflächengewässern vor, die als zusätzliches Modul bei der Registrierung der aktiven Wirkstoffe von MS zur Anwendung kommen soll. Es ist derzeit unklar, wieweit dieser neuere Vorschlag bei der USEPA zur effizienten Datengenerierung für TP beitragen wird.

Insgesamt liegt der wesentliche Unterschied bei der Bewertung von TP zwischen Pflanzenschutzmitteln und Pharmazeutika bei der Datenzugänglichkeit. So werden die für die Zulassung erhobenen Daten für die Pflanzenschutzmittel inklusive relevanter Haupt-TP, also TP, die mehr als 10% von der MS ausmachen und bestimmte relevante Wirkmechanismen erwarten lassen, oft verfügbar gemacht [38]. Bei den Pharmazeutika sind diese Daten meistens vertraulich und nicht zugänglich, was eine Herleitung von UQK basierend auf experimentellen Daten für TPs von Pharmazeutika erschwert. Dennoch stellt auch bei der Registrierung von Pflanzenschutzmitteln die geringe Anzahl von experimentell bestimmten Toxizitätsdaten für die Bewertung von TP eine Schwierigkeit dar und wird auch in Zukunft relevant bleiben.

SCHLUSSFOLGERUNG UND EMPFEHLUNG

Es bleibt schwierig, finale Handlungsempfehlungen für die Herleitung von Umweltqualitätskriterien für TP zu geben, da die verschiedenen Ansätze wegen der schlechten Datenlage noch nicht ausreichend miteinander verglichen werden können. Die Fallstudie zeigt, dass für eine bessere Bewertbarkeit der Umweltrisiken von TP zunächst die Datenlage verbessert werden muss. Dies gilt sowohl für experimentelle Toxizitätsdaten, aufgrund derer Qualitätskriterien abgeleitet werden können, als auch für physikochemische Daten, die für die Anwendung der QSAR-Methoden verwendet werden. Dabei sollten zunächst Toxizitätsdaten für besonders expositionsrelevante TP erhoben werden. Im Weiteren wird es entscheidend

sein, dass die Konzepte auf eine grössere Substanzgruppe angewendet werden, um eine strukturierte Ergebnisevaluation zu ermöglichen. Daher erachten wir es als sehr wichtig, eine systematische Datengenerierung für TP im Rahmen von Zulassungsverfahren und eine Erhöhung der Zugänglichkeit zu diesen Daten voranzutreiben, um die regulatorische Bewertbarkeit von TP zukünftig erhöhen und den Schutz von aquatischen Organismen gewährleisten zu können.

DANKSAGUNG

Wir bedanken uns bei *Marion Junghans* und *Nicole Munz* für die Kommentierung des Artikels.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Celiz, M. D., Tso, J.; Aga, D. S. (2009): *Pharmaceutical metabolites in the environment: analytical challenges and ecological risks. Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2473–2484
- [2] Escher, B. I. et al. (2008): *Predicting the ecotoxicological effects of transformation products. In Transformation Products of Synthetic Chemicals in the Environment (pp. 205–244). Springer Berlin Heidelberg*
- [3] Swissmedic (2016): www.swissmedic.ch/arzneimittel/00156/00221/00222/00223/00232/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,Inp610NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpn02Yuuq2Z6gplCDdHx8f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-- Zugriff am 19.12.2016, Exel-Datei vom 30.11.2016
- [4] Interpharma (2016): *Pharma-Markt Schweiz. Basel: Pharma Information. Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz*
- [5] von Horn, J.; Jordi, B. (2013): *Abwasserentsorgung der Zukunft. Entwicklung und Zustand der Wasserqualität als Folge der Siedlungsentwässerung. Aqua & Gas*, 93(2), 16–23
- [6] Fenner, K. et al. (2011): *Transformationsprodukte von organischen Mikroverunreinigungen: Untersuchung von Auftreten und Wirkung im Gewässer. gwa*, 11(5), 335–345
- [7] Götz, Ch.; Kase, R.; Hollender, J. (2011): *Mikroverunreinigungen – Beurteilungskonzept für organische Spurenstoffe aus kommunalem Abwasser. Studie im Auftrag des BAFU. Eawag, Dübendorf. Verfügbar auf: www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/doc/Bericht_Beurteilungskonzept.pdf*
- [8] European Commission (2011): *Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance document No. 27. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Technical report 2011-055. European Communities*
- [9] Kümmerer, K. et al. (2011): *Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf. Final report FKZ 206 61 202. UBA-Texte 46/2011*
- [10] Ibáñez, M. et al. (2016): *UHPLC-QTOF MS screening of pharmaceuticals and their metabolites in treated wastewater samples from Athens. Journal of Hazardous Materials*
- [11] Trautwein, C.; Kümmerer, K. (2011): *Incomplete aerobic degradation of the antidiabetic drug Metformin and identification of the bacterial dead-end transformation product Guanylurea. Chemosphere*, 85(5), 765–773.
- [12] Evgenidou, E. N.; Konstantinou, I. K.; Lambropoulou, D. A. (2015): *Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review. Science of The Total Environment*, 505, 905–926
- [13] Trautwein, C. et al. (2014): *Occurrence of the antidiabetic drug Metformin and its ultimate transformation product Guanylurea in several compartments of the aquatic cycle. Environment international*, 70, 203–212
- [14] Oekotoxzentrum (2016): *Verfahren zur Herleitung von Qualitätskriterien. www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/verfahren-zur-herleitung/*
- [15] Junghans, M. (2016): *Kurs: Einführung in die Ökotoxikologie. Ökotoxikologische Substanzbewertung als Grundlage für eine Risikoabschätzung. Oekotoxzentrum am 8./9. Juni 2016*
- [16] CVMP, E. (2004): *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, London, UK*
- [17] Escher, B. I.; Fenner, K. (2011): *Recent advances in environmental risk assessment of transformation products. Environmental science & technology*, 45(9), 3835–3847
- [18] Vaes, W. H. J. et al. (1997): *Solid phase microextraction as a tool to determine membrane/water partition coefficients and bioavailable concentrations in in-vitro systems. Chem Res Toxicol* 10: 1067–1072
- [19] Kroes, R.; Kleiner, J.; Renwick, A. (2005): *The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. Toxicological sciences*, 86(2), 226–230
- [20] Cramer, GM; Ford, RA; Hall RL (1978): *Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach. Food and Cosmetics Toxicology* 16, 255–276
- [21] Munro, I. C.; Renwick, A. G.; Danielewska-Nikiel, B. (2008): *The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. Toxicology letters*, 180(2), 151–156
- [22] BAG (Bundesamt für Gesundheit BAG) (2012): *Umgang mit nicht geregelten Fremdstoffen im Trinkwasser. Leitfaden des BAG erstellt in Zusammenarbeit mit dem BAFU. Eidgenössisches Departement des Innern EDI, Direktionsbereich Verbraucherschutz*
- [23] UBA (2016): *Toxikologie des Trinkwassers. www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/trinkwasser/trinkwasserqualitaet/toxikologie-des-trinkwassers*
- [24] UBA (2003): *Empfehlung des Umweltbundesamtes. Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 46, 245–248
- [25] Wirtz, F. (2009): *Danube, Meuse and Rhine MEMORANDUM 2008. Environmental Science and Pollution Research*, 16, 112–115
- [26] Moermond, C. T. A. (2014): *Environmental risk limits for pharmaceuticals: Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM letter report 270006002*
- [27] Oekotoxzentrum (2016): *Qualitätskriterienvorschläge Oekotoxzentrum. www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/qualitaetskriterienvorschlaege-oekotoxzentrum/*
- [28] Lüring, M. F. L. W.; Sargant, E.; Roessink, I. (2006): *Life-history consequences for Daphnia pulex exposed to pharmaceutical carbamazepine. Environmental toxicology*, 21(2), 172–180
- [29] Baumann, M. et al. (2014): *Biologische Wirktests – polare Spurenstoffe, Abschlussbericht. Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU)*
- [30] Watanabe, H. et al. (2016): *Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish). Environmental Toxicology and Chemistry*
- [31] Isidori, M. et al. (2005): *Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. Science of the Total Environment*, 346: 87–98
- [32] Weiss, K.; Maletzki, D. (2013): *Prüfung der Toxizität auf das Cyanobakterium Anabaena flos-aquae. Chemikalienprüfung mit 14-Hydroxycyclarhythromycin (Datum der Berichterstellung: 15.04.2013). Auftraggeber: Bayerisches Landesamt für Umwelt; Prüfeinrichtung: Umweltbundesamt; Ökotoxikologielabor, Prüfungscode 2012-0040-AAAF*
- [33] Baumann, M. et al. (2015): *Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. Chemosphere*, 120, 192–198
- [34] Moermond, C. T. A. (2016): *CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. Environmental Toxicology and Chemistry. DOI 10.1002/etc.3259. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/etc.3259/full*
- [35] Bucheli, M.; Seiler, K. (2013): *«Eine gute Leitlinie würde die Selbstkontrolle der Wasserversorger erleichtern». Aqua & Gas*, 3, 12–15
- [36] Kase, R.; Aicher, L.; Werner, I. (2013): *Environmental and drinking water risk assessment of*

substances which are toxic to humans or aquatic organisms – examples and options. Toxicology Letters (221), S20

[37] EFSA (2016): Rapporteur Member State assessment reports submitted for the EU peer review of active substances used in plant protection products. <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision#footnote>

[38] EFSA (European Food Safety Authority) and WHO (World Health Organization) (2016): Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006. 50 pp.

[39] USEPA (2004): Overview of the Ecological Risk Assessment Process in the Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency. Endangered and Threatened Species Effects Determinations ()

[40] Luo, Y.; Singhasemanon, N.; Deng, X. (2016): Methodology for Evaluating Pesticides for Surface Water Protection IV. Module for pesticide degradates. California Department of Pesticide Regulation, Environmental Monitoring Branch. http://cdpr.ca.gov/docs/emon/surfwtr/review/degrade_regEval_11_final.pdf

[41] Junghans, M.; Kase, R.; Chèvre, N. (2012): Qualitätskriterien für Pflanzenschutzmittel: Methode zur Herleitung von Qualitätskriterien für PSM in

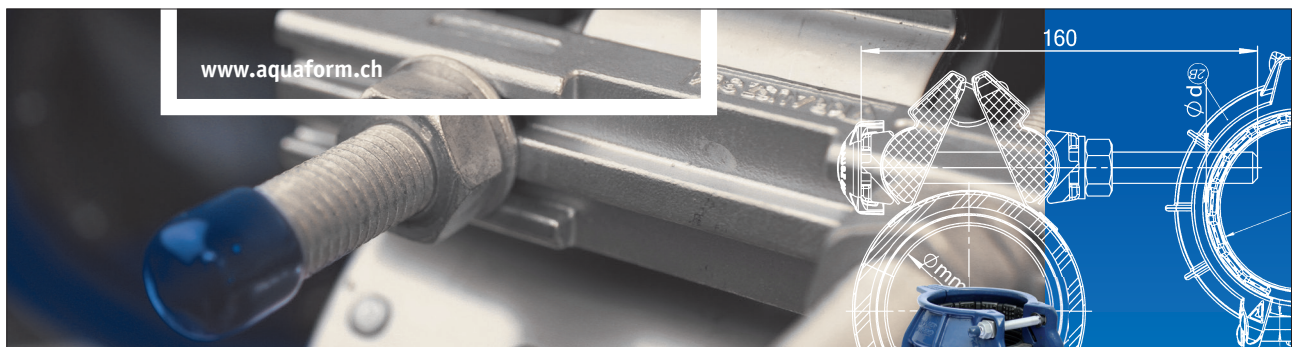
Schweizer Oberflächengewässern. Aqua & Gas, 92(11), 16–22

[42] Wenzel, A.; Shemotuyuk, L. (2014): EQS Datasheet.

Environmental Quality Standard Carbamazepine. Im Auftrag des Umweltbundesamtes (UBA), Dessau, Deutschland

> SUITE DU RÉSUMÉ

(III) un modèle de prévision QSAR (quantitative structure-activity relationship) qui permet d'établir directement, à partir de la lipophilie relative du PT par rapport à la SM, des prévisions de toxicité fondées sur la toxicité de la SM. Les trois SM et leurs cinq PT ont permis de décrire l'applicabilité des méthodes, mais, vu le petit nombre d'exemples, il n'est pas possible de formuler des observations générales sur la précision des différentes méthodes. La méthode CQE fondée sur les effets n'a pu être appliquée que pour trois des cinq PT et le modèle intermédiaire pour un seul des cinq PT. En revanche, la méthode de rapprochement et le modèle de prévision QSAR ont pu être appliqués pour les cinq PT. Dans ces exemples, la méthode de rapprochement a évalué la toxicité des PT de manière un peu plus stricte que le modèle intermédiaire et le modèle de prévision QSAR. Toutes les méthodes étaient fortement dépendantes de la fiabilité des différentes données disponibles. Dans la mesure où les données disponibles sont encore insuffisantes pour de nombreux PT, il est recommandé de procéder à la génération systématique de données pour PT, dans le cadre des procédures d'autorisation. En outre, une optimisation de l'accessibilité à ces données est souhaitable.



Für sichere Reparaturen und Verbindungen: HymaxGrip®, Hymax®, RepaFlex® 12/22 und RepaMax® 32.

Für wertbeständigen Leitungsbau und effiziente Reparaturen bei Leitungsbrüchen sind die Produkte von Aquaform die erste Wahl. Die ganze Bandbreite von Rohren kann sicher und dauerhaft verbunden werden. Reparaturen von Brüchen und Korrosionsschäden lassen sich zuverlässig und kostensparend in einem Arbeitsgang realisieren. Aquaform Produkte zeichnen sich aus durch ihre hohen Qualitätsstandards und eine grosse Montagefreundlichkeit.



Aquaform AG, Gewerbestrasse 16, 4105 Biel-Benken
Telefon 061 726 64 00, info@aquaform.ch, www.aquaform.ch

 **Aquaform**
Rohre und Formstücke