

2015

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Atenolol*

Ersterstellung: 24.02.2010 (Stand der Datenrecherche)
01.06.2010 (Einarbeitung des Gutachtens)
1. Aktualisierung: 02.12.2015 (Stand der Datenrecherche)
27.09.2016 (Einarbeitung des Gutachtens)

1. Qualitätskriterien-Vorschläge

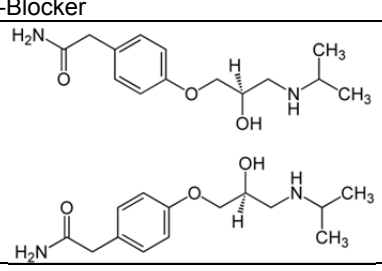
CQK (AA-EQS): 150 µg/L (unverändert)

AQK (MAC-EQS): 330 µg/L (unverändert)

Das chronische Qualitätskriterium (CQK \triangleq AA-EQS) und das akute Qualitätskriterium (AQK \triangleq MAC-EQS) wurden nach dem TGD for EQS der Europäischen Kommission (EC, 2011) hergeleitet. Damit die Dossiers international vergleichbar sind, wird im Weiteren die Terminologie des TGD verwendet.

2. Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC 2011) für Atenolol. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Die angegebenen Werte wurden zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	2-{4-[2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl}acetic acid	www.chemspider.com (letzter Zugriff am 13.12.2017)
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	β -Blocker	
Strukturformel (R)-Enantiomer oben (S)-Enantiomer unten		www.wikipedia.org (letzter Zugriff am 02.12.2015)
CAS-Nummer	29122-68-7	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
EINECS-Nummer	249-451-7	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Summenformel	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
SMILES-code	CC(C)NCC(O)COc1ccc(CC(=O)N)cc1	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	266.34	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Schmelzpunkt (°C)	147 (exp)	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Siedepunkt (°C)	438.6 (est)	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Dampfdruck (Pa)	1.03E-07 (est)	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	1.39E-13 (est); 3.98E-08 (est)	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	13300 (exp); 685.2 (est) 26500 (exp)	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012). AstraZeneca (2013)
pK _a	9.28-9.40 (exp)	Martínez <i>et al.</i> 2000
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	0.16 (exp) 0.50	Epi-Suite 4.1 Balon <i>et al.</i> 1999, zitiert in Küster <i>et al.</i> 2009.
Verteilungskoeffizient zwischen dem org. Kohlenstoff im Boden/ Sediment und Wasser (log K _{oc})	0.61 (est); 1.82 (est) (Boden) 2.05 und 3.1 (exp; Sediment)	Epi-Suite 4.11 (US EPA, 2012). Ramil <i>et al.</i> 2010
<i>Stabilität:</i> <i>Halbwertszeit in Flusswasser</i> <i>Halbwertszeit Photolyse</i>	29.9-45.5 Tage (0.1 mg/L) 12.8-69.3 Tage (1.0 mg/L) 29-30 Tage (0.001 und 0.01 mg/L)	<i>AstraZeneca (2013)</i>

3. Allgemeines

Allgemeines: Atenolol ist ein chiraler Arzneistoff, der im Arzneimittel als Racemat (1:1-Gemisch der Enantiomere) vorliegt. Die (S)-Form von Atenolol ist das therapeutisch aktive Stereoisomer (Eutomer), die (R)-Form das inaktive Distomer.

Anwendung: Atenolol ist ein selektiver β_1 -Adrenorezeptorenblocker (Betablocker) und wird unter anderem, wie die anderen Betablocker, zur Behandlung der arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) eingesetzt.

Wirkungsweise: Selektiver β_1 -Adrenorezeptor Antagonist.

Stabilität und

Abbauprodukte: Aus den vorliegenden Biotestergebnissen (Tabelle 2) lassen sich bedingt Aussagen zur Stabilität von Atenolol unter Biotestbedingungen treffen. Bei den recherchierten Kurzzeitexpositionsstudien wurde keine begleitende chemische Analytik durchgeführt. Winter *et al.* 2008 überprüfte die Atenolol-Konzentration während eines chronischen Fischtests. Da aber ein Durchflusssystem verwendet wurde, lässt sich aber kaum eine Aussage über die Stabilität Atenolol, als vielmehr über die Genauigkeit der Dosierung und Substanzverluste (e.g. durch Sorption am Gefässwände und Schläuche) treffen. Aus einem anderen chronischen Fischtest, in dem ein semi-statische Ansatz gewählt wurde, zeigte sich aber innerhalb von 24 h kein Abbau von Atenolol (Steinbach *et al.* 2014). In den semi-statischen chronischen Tests mit *Daphnia magna* und *Potamopyrgus antipodarum* aus Küster *et al.* (2010) lagen die gemessenen Konzentrationen nach jeweils 72 h im Bereich von 81-113% der nominalen Konzentrationen. Die Hinweise zur hohen Stabilität Atenolols decken sich mit Ergebnissen aus Abbaustudien. Herstellerangaben zufolge ergaben Tests zur aeroben Biodegradation in Oberflächenwasser (nach OECD 309¹) Halbwertszeiten von 12.8 bis 69.3 Tagen (AstraZeneca 2013). Die Halbwertszeit für den photolytischen Abbau wird mit 29-30 Tagen angegeben. Junker *et al.* (2016) verglichen die Biodegradation in standardisierten Wasser-Testsystem (OECD 301C)² mit einem neuen Wasser-Sediment-Testsystem und einem Boden-Testsystem. In allen drei Tests lag die Halbwertszeit bei >28 Tagen. Eine Mineralisierung Atenolos im Wasser-Testsystem fand nicht statt. Dementsprechend wurde Atenolol als Persistent in allen Kompartimenten kategorisiert (Junker *et al.* 2016). Atenolol kann somit als relativ stabil angesehen werden. Die analytische Validierung der Testkonzentrationen ist somit lediglich bei Langzeitexpositionen (> 96 h) ohne Nachdosierung der Testsubstanz ein

¹ OECD (2004), *Test No. 309: Aerobic Mineralisation in Surface Water – Simulation Biodegradation Test*, OECD Publishing, Paris.

² OECD (1992) *Test No. 301: Ready biodegradability*. OECD Publishing, Paris.

zwingendes Kriterium für die Validität, jedoch nicht bei Kurzzeitstudien (≤ 96 h) und Tests in denen die Testsubstanz regelmässig erneuert wurde (semi-statischer Ansatz und Durchflusssysteme).

Analytik: Unterschiedliche Angaben der Bestimmungsgrenze (LOQ) von 0.25 ng/L bis 30 ng/L mit SPE-LC-MS/MS (Santos *et al.* 2010).

Existierende EQS: Es liegen derzeit keine EQS-Vorschläge aus anderen Ländern vor.

4. Ökotoxikologische Parameter

Tab.2: Effektdatensammlung für Atenolol (CAS: 29122-68-7; 1:1-Gemisch der R- und S-Enantiomere). Zur Information wurden auch die wenigen verfügbaren Toxizitätsdaten zu den einzelnen Enantiomere angegeben, wobei hinter dem Wert mit (-) und (+) angegeben wird, ob es sich um Werte für das S- oder R-Enantiomer handelt. Diese Werte wurden allerdings nicht zur EQS-Herleitung verwendet. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt, bzw. nach den CRED-Kriterien³ für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Eine Neubewertung der vor der Aktualisierung aufgeführter Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (e.g. für EQS relevante Studien). Gemäss TGD for EQS wird bei Algentests der Endpunkt Wachstumsrate gegenüber dem Endpunkt Biomasse bevorzugt (bei Unklarheit ist generell „Wachstum“ angegeben), wenn Daten zu beiden Endpunkten aus derselben Studie vorhanden sind. Der derzeitiger anerkannter Speziesname wurde angegeben und der in der Studie verwendete Name wurde in Klammern gesetzt.

EFFEKTDATENTABELLE										
Sammel- Bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Test- dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert [µg/l]	Notiz (Salinität ⁴)	Validität	Literaturquelle
akute Effektdaten -limnisch										
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Photosyntheseinhibition (via ToxY-PAM)	24	h	EC50	=	1335000	D, S	2	Escher <i>et al.</i> 2006
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	ErC50	=	620000	C, S	2	Cleuvers 2005
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	24	h	ErC50	=	143000 (-) 190000 (+)	C, S	R3, C3	De Andrés <i>et al.</i> 2009
Planaria	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	500000	C, S	R2, C1	Li 2013
Ciliaten	<i>Tetrahymena thermophila</i>	Wachstum	24	h	EC50	=	55700 (-) 13700 (+)	C, S	R3, C3	De Andrés <i>et al.</i> 2009
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	33400	C, S	R2, C1	Fraysse and Garric 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Mortalität	24	h	EC50	=	755000 (-) 1450000 (+)	C, S	R3, C3	De Andrés <i>et al.</i> 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	313000	C, S	2	Cleuvers 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	≈	8000-10000	C, S	R3, C1	Hapeshi <i>et al.</i> 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	>	10600	1	R3, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Überleben	24	h	LC50	>	100000	E, S	R2,C1	Kim <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Danio rerio</i> Transgen (nkx2.2a:mEGFP)	Überleben	120	h	NOEC	=	2500	E, R	C3	Zhang and Gong 2013
Fische	<i>Danio rerio</i> Transgen (nkx2.2a:mEGFP)	Schlupfrate	120	h	NOEC	=	2500	E, R	C3	Zhang and Gong 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	7	d	NOEC	>	1000	1, E, S	R3, C2	Diniz <i>et al.</i> 2015

³ Für Validität wird nach der CRED-Methode Verlässlichkeit (Engl. *Reliability*) und Relevanz (Engl. *Relevance*) bewertet. Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C) werden in Übereinstimmung mit Klimisch Methode in jeweils vier Kategorien eingeteilt: R/C1= Zuverlässig/Relevant ohne Einschränkung; R/C2 = Zuverlässig/Relevant mit Einschränkung; R/C3 = nicht Zuverlässig/Relevant; R/C4 = nicht bewertbar. Nicht relevante Studien (C3) wurden nicht auch ihre Verlässlichkeit hin untersucht.

⁴ Verschiedenen Einheiten sind angegeben: ppt (*parts per thousand*) = ‰ ≈ psu (*practical salinity unit*)

EFFEKTDATENTABELLE										
Sammel- Bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Test- dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert [µg/l]	Notiz (Salinität ⁴)	Validität	Literaturquelle
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Überleben	96	h	LC50	>	100000	kA	4	AstraZeneca (nicht publiziert), zitiert in Winter et al. 2008
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Überleben	96	h	LC50	>	100000	E, S	2	Kim et al. 2009
akute Effektdaten –marin										
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Leuchtintensität	30	min	EC50	=	1304000	D, S, H	2	Escher et al. 2006
Algen	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	311900	E, S, G	R2, C1	Claessens et al. 2013
Rotifer	<i>Brachionus koreanus</i>	Mortalität	24	h	LC50	>	300000	E, S (15 psu)	R2, C2	Rhee et al. 2012
subchronische und chronische Daten – limnisch										
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Chlorophyll Menge	72	h	NOEC	>	20	1, E, S	R3, C2	Ceballos-Laita et al. 2015
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate, Yield und Biomasse	72	h	NOEC	=	128800	A, S	R2, C1	Küster et al. 2010
Wasserpflanze	<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate (Fronfläche)	7	d	NOEC	≥	320000	C, S	2	Cleuvers 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	8872	A, R	R2, C1	Küster et al. 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	2. Generation Reproduktion	21	d	NOEC	=	1480	E, R	R2, C1	Küster et al. 2010
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Wachstum und Reproduktion	14	d	NOEC	≥	8820	A, R	R2, C1	Küster et al. 2010
Süßwasserpolypp	<i>Hydra vulgaris</i>	strukturelle Veränderungen	7	d	NOEC	≥	10000	B, R	2	Pascoe et al. 2003
Süßwasserpolypp	<i>Hydra vulgaris</i>	Mortalität	7	d	NOEC	≥	10000	B, R	2	Pascoe et al. 2003
Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Wachstum und Reproduktion	42	d	NOEC	>	9450	A, R	R2, C1	Küster et al. 2010
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (Haemoglobin Konzentration)	21	d	NOEC	<	1	B, R	R3, C3	Steinbach et al. 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (Haemoglobin Konzentration)	42	d	NOEC	≥	1000	B, R	R3, C3	Steinbach et al. 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (Hämatokrit-Wert)	21	d	NOEC	=	1	B, R	R3, C3	Steinbach et al. 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (Laktat-Konzentration)	21	d	NOEC	<	1	B, R	R3, C3	Steinbach et al. 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (Laktat-Konzentration)	42	d	NOEC	=	10	B, R	R3, C3	Steinbach et al. 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Histopathologische Veränderungen am Herzen	42	d	LOEC	=	1000	B, R	R3, C3	Steinbach et al. 2014
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Gewicht, Länge im FELS (<i>fish early life stage</i>) Test nach OECD Test Guideline 210 (OECD, 1992).	32	d	NOEC	=	3200	B, T	R2, C1	Winter et al. 2008
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Überleben, Schlupferfolg	32	d	NOEC	≥	10000	B, T	R2, C1	Winter et al. 2008
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Überleben, Wachstum (Gewicht und Länge), Gewicht der Gonaden und Gonado-somatischer-Index (GSI), Sekundäre Geschlechtscharakteristika (Größe/Gewicht des dorsalen Nackenaufwuchses, Laichausschlag mit Tuberkel-Anzahl und Grad, Eiproduktion und Schlupfrate der Nachkommen.	21	d	NOEC	≥	10000	B, T	R2, C1	Winter et al. 2008
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Konditions-Index,	21	d	NOEC	=	1000	B, T	R3, C1	Winter et al. 2008

EFFEKTDATENTABELLE										
Sammel- Bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Test- dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert [µg/l]	Notiz (Salinität ¹)	Validität	Literaturquelle
chronische Effektdaten -marin										
Algen	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	6900	E, S, G	R2, C1	Claessens <i>et al.</i> 2013
Rotifer	<i>Brachionus koreanus</i>	Mortalität	10	d	NOEC	≥	100	E, S (15 psu)	R4, C2	Rhee <i>et al.</i> 2012
Stachelhäuter	<i>Arbacia lixula</i>	Embryotoxizität – Fehlbildung der Larven	72	h	NOEC	<	1250	E, S, (35 ppt)	R4, C2	Karaasian <i>et al.</i> 2012
Multispezies-Tests										
Biofilm	Bakterien	Mortalität	24	h	NEC	≥	707000	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Algen (Biofilm insgesamt)	Photosynthese-Aktivität	6	h	NEC	=	742	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Algen (Biofilm insgesamt)	Photosynthese-Aktivität	24	h	NEC	=	652	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Grünalgen	Photosynthese-Aktivität	6	h	NEC	=	69	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Grünalgen	Photosynthese-Aktivität	24	h	NEC	=	2960	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Cyanobakterien	Photosynthese-Aktivität	6	h	NEC	=	1495	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Cyanobakterien	Photosynthese-Aktivität	24	h	NEC	=	590	F, S	R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010

Notizen

1= es wurde nur eine Konzentration getestet.

A= gemessene Konzentration angegeben.

B= nominal Konzentration angegeben, Wiederfindung lag aber zwischen 80-120% der nominalen Konzentration.

C= nominale Konzentration angegeben

D= nominale Konzentration angegeben Stockkonzentration wurde analytisch bestimmt.

E= nicht angegeben (oder unklar), ob nominal oder gemessene Konzentration

F= Werte beruhen auf gemessenen Konzentrationen, allerdings gab es zum Teil grössere Abweichungen zwischen nominalen und gemessenen Werten.

G= Salinität nicht angegeben, aber Testmedium nach ISO 10253 hergestellt. Salinität daher wahrscheinlich zwischen 30 und 33‰.

H= Salinität nicht angegeben, aber Testmedium nach ISO 11348-3 hergestellt. Salinität daher wahrscheinlich zwischen 20 und 35‰.

R= Semi-Statistische Exposition

S= Statistische Exposition

T= Durchfluss Exposition

U= unklar, welches Testsystem (R, S oder T) verwendet wurde

5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

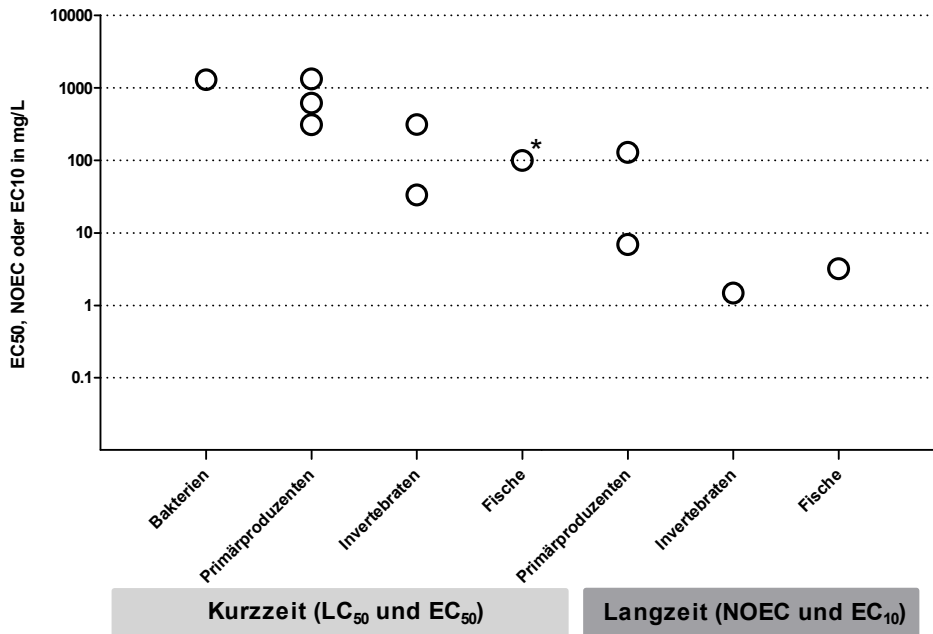


Abb.1: Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten von Atenolol für aquatische Organismen. Bei dem mit einem Asterisk markierten Wert handelt es sich um einen LC₅₀ >100 mg/L. Die Langzeitstudien mit Invertebraten und Fischen zeigen die sensitivsten Effekt-Endpunkte.

Aufgrund der geringen Anzahl valider Effektdaten für marine und limnische Spezies wäre ein statistischer Vergleich der Daten wenig aussagekräftig. Die Daten werden daher nicht explizit getrennt voneinander betrachtet. Dies ist jedoch unkritisch, da (i) die hier vorgeschlagenen EQS-Werte auf Effektdaten limnischer Organismen beruhen und (ii) aufgrund der geringen Datenmenge keine SSDs angefertigt werden konnten.

6. Herleitung der EQS

EQS Vorschläge werden gemäss dem TGD für EQS hergeleitet (EC 2011). Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Datenbasis von akuten und chronischen Toxizitätsdaten verwendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten chronischen Datenpunkt ein AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality-Standard) und mit dem tiefsten akuten Datenpunkt ein MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet. Wenn der Datensatz umfassend genug ist (hier nicht der Fall), können diese EQS zusätzlich mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) bestimmt werden. Valide Mikro-/Mesokosmosstudien dienen einerseits zur Verfeinerung des AF, der durch eine SSD hergeleitet wurde, andererseits können sie auch direkt zur Bestimmung eines EQS verwendet werden.

7. Chronische Toxizität

7.1. AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tab.3: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Atenolol.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur*
<u>Basisdatensatz</u>				
Primärproduzenten	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	EC10	6.9	Claessens <i>et al.</i> 2013
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	1.48	Küster <i>et al.</i> 2010
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC	3.2	Winter <i>et al.</i> 2008
<u>Weitere</u>				
Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	NOEC	>9.45	Küster <i>et al.</i> 2010

* Studien wurden mit CRED (nach) bewertet und als zuverlässig und relevant eingestuft

Es liegen chronische Effektdaten für die Organismengruppen der Algen, Krebstiere und Fische vor. Für Mollusken liegt lediglich ein „grösser als“ Wert vor. Die Wachstumsparameter (Länge, Gewicht) in einem FELS (*fish early life stage*) Test nach OECD TG 210 (OECD, 1992) mit *Pimephales promelas* ergaben einen NOEC von 3.2 mg/L. Die analytische Kontrolle der Expositionskonzentration ergab eine 77-96%ige Übereinstimmung mit der Nominalkonzentration, was auch durch den geringen log *Kow* und die relativ geringe Bioabbaubarkeit zu erklären ist. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt bei der populationsrelevanten Reproduktionsrate von *Daphnia magna* mit einem NOEC von 1.48 mg/L. Da die drei trophischen Ebenen des Basisdatensatz besetzt sind, kann nach dem TGD for EQS ein AF von 10 auf den niedrigsten Wert des sensitivsten Art angewandt werden. Daraus ergibt sich ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 1.48 \text{ mg/L} / 10 = 148 \text{ } \mu\text{g/L} \approx \mathbf{150 \text{ } \mu\text{g/L}}$$

8. Akute Toxizität

8.1. MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tab. 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Atenolol.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur*
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	EC50	311.9	Claessens <i>et al.</i> 2013
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	EC50	33.4	Fraysse <i>et al.</i> 2005
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	LC50	>100	Kim <i>et al.</i> 2009
Weiter				
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	EC50	1304	Escher <i>et al.</i> 2006

* Studien wurden mit CRED (nach)bewertet und als zuverlässig und relevant eingestuft

Tab. 5: Gefährlichkeitsklassierung anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015).

Kategorie (akut)	niedrigster EC 50-Wert	erreichter Wert
nicht eingestuft	>100 mg/L	
3	>10 mg/L; <100 mg/L	X
2	<10 mg/L; >1 mg/L	
1	< 1 mg/L	

Es liegen valide und exakte EC50-Werte für die Organismengruppen der Bakterien, Algen und Krebstiere vor. Für die Organismengruppe der Fische liegt kein exakter LC50 Wert vor, aber Kim *et al.* (2009) konnten in einer validen Studie zeigen, dass bei *Oryzias latipes* ein LC50 von grösser als 100 mg/L vorliegt. NOEC-Werte aus den Langzeittoxizitätstest liegen bei 3.2 mg/L (Winter *et al.* 2008) und plausibilisieren eine geringe akute Fischtoxizität. Alle in Tabelle 4 gelisteten Werte beruhen auf nominalen Konzentrationen, die nicht analytisch verifiziert wurden. Aufgrund der recht hoch Stabilität Atenolols, wie in Kapitel 3 dargelegt, sind signifikante Abweichungen der tatsächlichen von der nominalen Expositionskonzentration jedoch nicht zu erwarten.

Gemäss TGD for EQS kann der AF von 100 auf 10 erniedrigt werden, wenn entweder der Wirkmechanismus der Substanz bekannt und ein repräsentativer Vertreter der empfindlichsten taxonomischen Gruppen im Effektdatensatz vorhanden ist, oder die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte unter 0.5 liegt. Eine sensitivste taxonomische Gruppe lässt sich basierend auf dem Wirkmechanismus Atenolols nicht bestimmen. Eine Standardabweichung logarithmierter EC50-Werte lässt sich ebenfalls nicht berechnen, da für Fische kein exakter Wert vorliegt. Somit wird ein AF von 100 vorgeschlagen. Der niedrigste Toxizitätswert wurde für *Ceriodaphnia dubia* mit 33.4 mg/L bestimmt. Es wird folgendes Kurzzeit-Qualitätskriterium vorgeschlagen:

$$\text{MAC-EQS} = 33.4 \text{ mg/L} / 100 = 0.334 \text{ mg/L} \approx 330 \text{ } \mu\text{g/L}$$

9. Bewertung des Bioakkumulationspotentials und der sekundären Intoxikation

Nach dem TGD for EQS (EC, 2011) soll zur Abschätzung des Risikos einer sekundären Intoxikation zunächst das Bioakkumulationspotential einer Substanz bestimmt werden. Dabei liefert ein gemessener Biomagnifikationsfaktor (BMF) von >1 oder ein Biokonzentrationsfaktor (BCF) >100 einen Hinweis auf ein Bioakkumulationspotential. Liegen keine verlässlichen BMF oder BCF Daten vor, kann stattdessen der $\log K_{OW}$ zur Abschätzung verwendet werden, welcher ab einem Wert von >3 auf ein Bioakkumulationspotential hinweist.

Versuche mit dem Moskitofisch (*Gambusia affinis*) ergaben sehr niedrige BCF-Werte von zwischen 0.08 und 0.13 (Valdés *et al.* 2014). In Expositionsstudie mit der Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) ergaben sich nach 21 und 42 Tagen in Leber, Niere und Muskelgewebe sehr niedrige BCF-Werte zwischen 0.002 und 0.27 (Steinbach *et al.* 2014). Das geringe Bioakkumulationspotential erklärt sich auch durch den niedrigen $\log K_{OW}$ von 0.16, welche weit unter dem Triggerwert von 3 liegt. Somit ist nach dem TGD for EQS keine Bioakkumulationsabschätzung nötig und das Risiko einer sekundären Intoxikation kann als gering angesehen werden (EC, 2011).

10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Atenolol umfasst die Basisdaten der 3 trophischen Ebenen (Primärproduzenten, Krebstiere, Fische) bei den Kurzzeit- und Langzeittoxizitäten. Für die Fisch-Kurzzeittoxizität lag allerdings kein exakter LC50-Wert vor, sondern lediglich ein valider „größer als“ Wert. Bei den Kurzzeiteffektstudien stellen Krebstiere die empfindlichste Organismengruppen dar, während bei den Langzeiteffektstudien die Fische und Daphnien die höchste Sensitivität aufweisen. Beim derzeitigen Wissensstand sollten die hergeleiteten MAC-EQS von 330 $\mu\text{g/L}$ und AA-EQS von 150 $\mu\text{g/L}$ einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten. Neueren Studien geben Hinweise auf Effekte bei Konzentrationen auch unterhalb der vorgeschlagenen EQS-Werte. In einer chronischen Fischstudie zeigte sich ein Einfluss auf Blutwerte der Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) nach 21- und 42-tägiger Exposition bei 1 und 10 $\mu\text{g/L}$ (Steinbach *et al.* 2014). Einige Parameter waren allerdings nur nach 21 Tagen verändert, aber nicht mehr nach 42 Tagen. Histopathologische Veränderungen am Herzen wurden vor allem bei der höchsten Konzentration von 1000 $\mu\text{g/L}$ festgestellt. Die Effekte sind nach dem TGD for EQS allerdings nicht direkt populationsrelevant und können daher nicht zur Herleitung von EQS verwendet werden. Aufgrund der Hinweise auf mögliche Effekte aus chronischer Exposition empfiehlt sich daher, die vorgeschlagenen EQS-Werte periodisch zu aktualisieren.

11. Änderungen gegenüber der Version vom 21/06/2010

Trotz der Aufnahme zahlreicher Studien in die Effektdatensammlung, bleiben die vorgeschlagenen EQS-Werte unverändert, da keine der validen Studien sensitiver war als die zuvor gelisteten Studien, und sie sich auch nicht auf die Wahl der Sicherheitsfaktoren (AF) auswirkten.

12. Literatur

- Astrazeneca (2013): Environmental Risk Assessment Data Atenolol, Mai 2013. Verfügbar auf: www.astrazeneca.com (letzter Zugriff am 21.09.2016)
- Bonnineau C, Guasch H, Proia L, Ricart M, Geiszinger A, Romaní A M, Sabater S (2010): Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess β -blockers toxicity. *Aquatic Toxicology* 96, 225-233.
- Ceballos-Laita L, Calvo L, Bes M T, Fillat M F, Peleato M L (2015): Effects of benzene and several pharmaceuticals on the growth and microcystin production in *Microcystis ruginosa* PCC 7806. *Limnetica* 34, 237-246.
- Claessens M, Vanhaecke L, Wille K, Janssen C R (2013): Emerging contaminants in Belgian marine waters: Single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Marine Pollution Bulletin* 71, 41-50.
- Cleuvers M (2005): Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* 59, 199-205.
- De Andrés F, Castañeda G, Ríos Á (2009): Use of toxicity assays for enantiomeric discrimination of pharmaceutical substances. *Chirality* 21, 751-759.
- Diniz M S, Salgado R, Pereira V J, Carvalho G, Oehmen A, Reis M A M, Noronha J P (2015): Ecotoxicity of ketoprofen, diclofenac, atenolol and their photolysis byproducts in zebrafish (*Danio rerio*). *Science of the Total Environment* 505, 282-289.
- EC (2011): Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27. Europäische Kommission (EC).
- Escher B I, Bramaz N, Richter M, Lienert J (2006): Comparative ecotoxicological hazard assessment of beta-blockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach. *Environmental science & technology* 40, 7402-7408.
- Fraysse B, Garric J (2005): Prediction and experimental validation of acute toxicity of β -blockers in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24, 2470-2476.
- Hapeshi E, Achilleos A, Vasquez M I, Michael C, Xekoukoulotakis N P, Mantzavinos D, Kassinos D (2010): Drugs degrading photocatalytically: Kinetics and mechanisms of ofloxacin and atenolol removal on titania suspensions. *Water Research* 44, 1737-1746.
- Ji Y, Zeng C, Ferronato C, Chovelon J M, Yang X (2012): Nitrate-induced photodegradation of atenolol in aqueous solution: Kinetics, toxicity and degradation pathways. *Chemosphere* 88, 644-649.
- Junker T, Coors A, Schüürmann G (2016): Development and application of screening tools for biodegradation in water-sediment systems and soil. *Science of the Total Environment* 544, 1020-1030.
- Karaaslan M A, Parlak H, Arslan O C, Boyacioglu M (2012): The embryotoxic effects of beta blocker atenolol on sea urchin *Arbacia lixula* embryos. *Fresenius Environmental Bulletin* 21, 3362-3364.
- 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*). *The Journal of toxicological sciences* 34, 227-232.
- Klimisch H J, M Andrae, U Tillmann (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- Küster A, Alder A C, Escher B I, Duis K, Fenner K, Garric J, Hutchinson T H, Lapen D R, Péry A, Römbke J (2010): Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the European Union: A case study with the β -blocker atenolol. *Integrated environmental assessment and management* 6, 514-523.
- Li M-H (2013): Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95, 1157-1170.
- Martínez, V., Maguregui, M. I., Jiménez, R. M., & Alonso, R. M. (2000). Determination of the pKa values of beta-blockers by automated potentiometric titrations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 23(2-3), 459-468.

- Moermond C T A, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M (2016): CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35, 1297-1309.
- OECD (1992), Test No. 210: Fish, early-life stage toxicity test. Adopted by the council on 17th July 1992. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Publishing, Paris.
- Pascoe D, Karntanut W, Müller C T (2003): Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*. *Chemosphere* 51, 521-528.
- Ramil M, El Aref T, Fink G, Scheurer M, Ternes T A (2010): Fate of beta blockers in aquatic-sediment systems: Sorption and biotransformation. *Environmental Science and Technology* 44, 962-970.
- Rhee J-S, Jeong C-B, Kim B-M, Lee J-S (2012): P-glycoprotein (P-gp) in the monogonont rotifer, *Brachionus koreanus*: Molecular characterization and expression in response to pharmaceuticals. *Aquatic toxicology* 114, 104-118.
- Santos L H, Araújo A N, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro M (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of hazardous materials* 175, 45-95.
- SRC PhysProp Database (2010): <http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>, Zugriff 15.04.2010.
- Steinbach C, Burkina V, Fedorova G, Grabicova K, Stara A, Velisek J, Zlabek V, Schmidt-Posthaus H, Grabic R, Kocour Kroupova H (2014): The sub-lethal effects and tissue concentration of the human pharmaceutical atenolol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Science of the Total Environment* 497-498, 209-218.
- UN (2015): Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- US EPA. (2012). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Valdés M E, Amé M V, de los Angeles Bistoni M, Wunderlin D A (2014): Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Suquia River basin (Córdoba, Argentina). *Science of the Total Environment* 472, 389-396.
- Winter M J, Lillicrap A D, Caunter J E, Schaffner C, Alder A C, Ramil M, Ternes T A, Giltrow E, Sumpter J P, Hutchinson T H (2008): Defining the chronic impacts of atenolol on embryo-larval development and reproduction in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology* 86, 361-369.
- Zhang X, Gong Z (2013): Fluorescent transgenic zebrafish Tg (nkx2. 2a: mEGFP) provides a highly sensitive monitoring tool for neurotoxins. *PLoS one* 8, e55474.