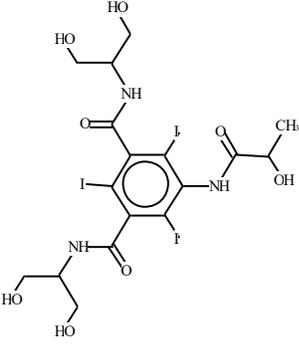


Stoffdatenblattentwurf für Iopamidol (Stand 15/04/2011; Einarbeitung des Gutachtens am 13/12/2011)

Physikochemische Parameter

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

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	1-N,3-N-bis(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-5-[[[(2S)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzene-1,3-dicarboxamide	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel, ATC code V08AB04	GKV 2011
Strukturformel		US-EPA 2008
CAS-Nummer	60166-93-0	http://esis.jrc.ec.europa.eu/
EINECS-Nummer	262-093-6	http://esis.jrc.ec.europa.eu/
Summenformel	C ₁₇ H ₂₂ I ₃ N ₃ O ₈	http://esis.jrc.ec.europa.eu/
SMILES-code	CC(O)C(=O)Nc1c(I)c(C(=O)NC(CO)CO)c(I)c(C(=O)NC(CO)CO)c1I	US-EPA 2008
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	777.09	US-EPA 2008
Schmelzpunkt (°C)	349.84 (est)	US-EPA 2008
Siedepunkt (°C)	942.21 (est)	US-EPA 2008
Dampfdruck (Pa)	1.78 E-28 (est)	US-EPA 2008
Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	1.16 E-20 (est) 2.256 E-27 (est)	US-EPA 2008
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	1.4 E05 (exp) bei 20° C	US-EPA 2008;
pK _a	aufgrund der zahlreichen funktionellen Gruppen besteht eine grosse Spannweite an pK _a -Werten die grösstenteils nicht in den umwelt-relevanten pH-Bereichen liegen. Eine Ausnahme stellt der pK _a -Wert von 6.9 (est) für die Deprotonierung der Aminogruppe an der kurzen	http://archemcalc.com/sparc/

Eigenschaften	Wert	Referenz
	Seitenkette des Iopamidols dar.	
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K_{ow})	log K_{ow} =-1.38 (est) log K_{ow} =-2.42 (exp)	US-EPA 2008
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc} or log K_p)	log K_{oc} = 1.00 (est) log K_{oc} = -1.764 (est)	US-EPA 2008

Allgemeines

Anwendung: Iopamidol wird in Röntgenkontrastmitteln eingesetzt und beispielsweise unter den Namen Iopamiro und Scanlux vermarktet. Es wird häufig für Urogramme oder Computertomographien eingesetzt, z. B. für Angiographie, Angiokardiographie, Phlebographie, Urographie, Darstellung der Liquorräume, Arthrographie, generell als Kontrastverstärkung bei der Computertomographie, digitale Subtraktionsangiographie (<http://www.kompendium.ch>).

Wirkungsweise: Eine direkte biologische Aktivität ist bei den Röntgenkontrastmitteln kaum bekannt. Prinzipiell werden Röntgenkontrastmittel auch aufgrund ihres guten Ausscheidungsverhaltens ausgewählt. Es bestehen jedoch bekannte Kombinationswirkungen mit beta-Blockern und Interleukin II oder anderen Pharmazeutika sowie die Möglichkeit von anaphylaktischen Reaktionen (<http://www.kompendium.ch>).

Analytik: Eine derzeitige Nachweisgrenze kann durch SPE-LC-MS/MS Methoden mit 10 ng/l für Oberflächengewässer und 50 ng/l für verschiedene Abwassermatrizes angegeben werden (Santos et al. 2010). Die niedrigsten gefundenen Nachweisgrenzen liegen ebenfalls bei 10 ng/l für verschiedene Matrizes (Santos et al. 2010, Ternes und Hirsch 2000).

Ökotoxikologische Parameter

Tab.2: Effektdatensammlung für Iopamidol. 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. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle nicht vollzogen, aber als EQS-relevante Studien (siehe Tab. 3 + 4) wurden nur Studien verwendet bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist.

EFFEKTDATENRECHERCHE											
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle	
akute Effektdaten											
Bakterien	<i>Pseudomonas putida</i>	Wachstum	16	h	EC10	≥	10000	mg/l	DIN 38412 L8	interne Bayerhealthcare Daten	
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	NOEC	≥	10000	mg/l	OECD 203	interne Bayerhealthcare Daten	
subchronische und chronische Daten											

Trotz übergreifender Suche in mehreren Datenbanken und Einzelliteratur konnten keine ökotoxikologisch relevanten Studien ausfindig gemacht werden. Nur nach direkter Anfrage bei der Industrie konnten zwei Effektdaten von der Bayer AG für die Gruppe der Bakterien und Fische erhalten werden.

Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Iopamidol

Tab.3: Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten von Iopamidol auf Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/l	Literatur
Algen/Wasserpflanzen	keine	NOEC		
Krebstiere	keine	NOEC		
Fische	keine	NOEC		
Sonstige	keine	NOEC		

Es liegen keine NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen und Kleinkrebse und Fische vor. Daher kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **kein effektbasierter AA-EQS** für Iopamidol hergeleitet werden.

Tab. 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte von Iopamidol auf Wasserorganismen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/l	Literatur
Algen/Wasserpflanzen	keine	EC50		
Kleinkrebse	keine	EC50		
Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	> 10000	interne Bayerhealthcare Daten
Sonstige	<i>Pseudomonas putida</i>	EC10	> 10000	interne Bayerhealthcare Daten

Es liegen keine EC 50-Werte für die Organismengruppen der Algen und Kleinkrebse und Fische vor. Daher kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **kein effektbasierter MAC-EQS** für Iopamidol hergeleitet werden.

Tab. 5: Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen EC 50-Werte nach der Kommission der europäischen Gemeinschaften 2001:

Risikoklasse	niedrigster EC50-Wert	erreichter Wert
nicht eingestuft	>100 mg/l	(X)
schädlich	>10 mg/l; <100mg/l	
giftig	<10 mg/l;>1mg/l	
sehr giftig	< 1mg/l	

Eine Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität für lopamidol ist ebenfalls nicht möglich.

Bioakkumulationsabschätzung:

Mit einem Wert von -2.42 liegt der experimentelle log K_{ow} von lopamidol unter 3. Es liegen keine Bioakkumulationsstudien mit einem Bioakkumulationsfaktor über 100 oder besondere Hinweise für eine besondere Säugertoxizität für die Ausgangsubstanz vor. Damit ist eine Bioakkumulationsabschätzung nach dem TGD for EQS nicht relevant.

Schutz der aquatischen Organismen und gesundheitliche Aspekte

Der Effektdatensatz für lopamidol umfasst weder Studien zu Kurzzeit- noch zu Langzeittoxizitäten. Daher können **keine effektbasierten Qualitätskriterien (AA-EQS und MAC-EQS)** für lopamidol hergeleitet werden. Nach dem derzeitigen Wissenstand kann von keiner akuten oder chronischen direkten Toxizität für aquatische Organismen ausgegangen werden. Jedoch wäre eine Absicherung durch ein Langzeittestset empfehlenswert wie es von der EMEA 2006 für Neuzulassungen gefordert wird.

Allerdings ist derzeit bekannt, dass trotz der Persistenz des lopamidols mehrere Transformationsprodukte (TP) aus Kläranlagen hervorgehen können (siehe Abb. 1) und lopamidol zu mehr als 80% transformiert wird, wobei einige seiner TPs eine hohe Trinkwasserrelevanz mit Konzentrationen von über 100 ng/l besitzen können (Kormos et al. 2011).

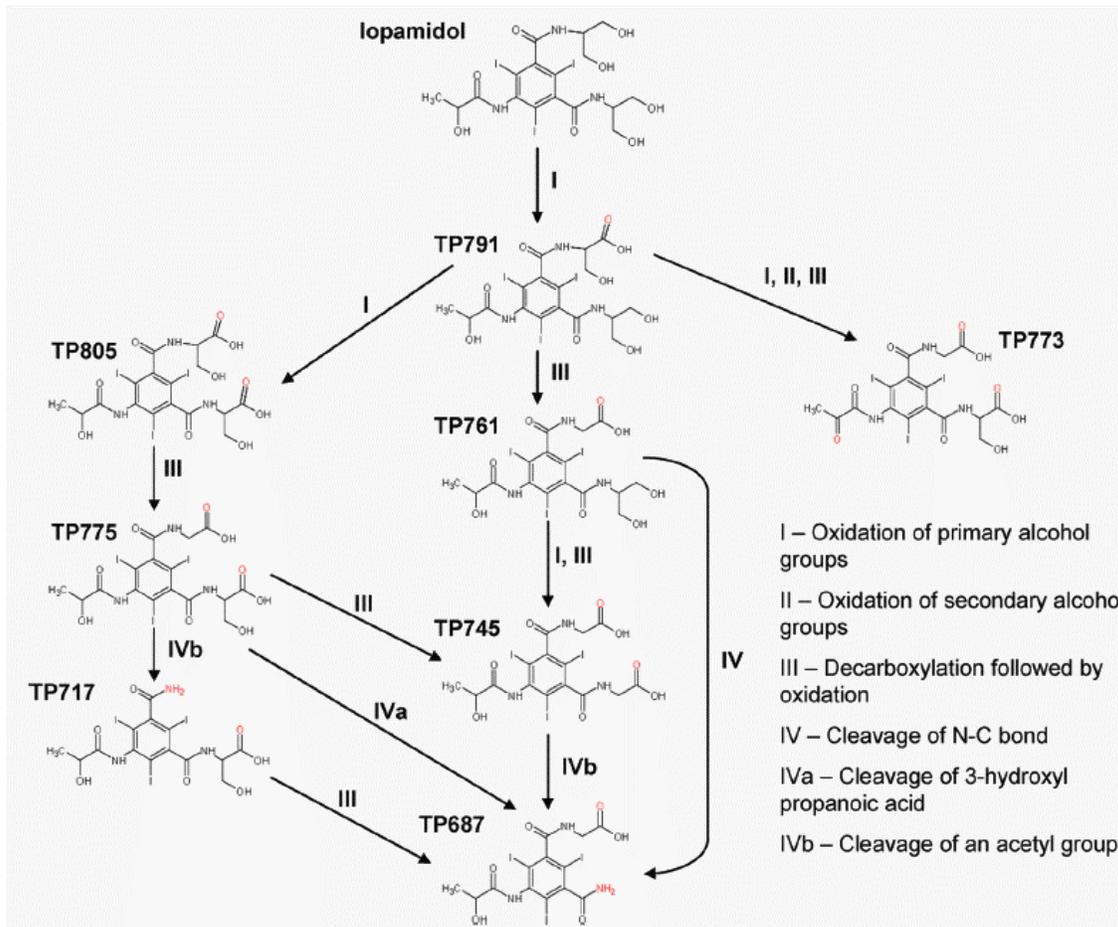


Abb.1 aus Kormos et al. 2010: Vorgeschlagener mikrobieller Transformationsprozess von lopamidol.

Die relativ hohe Expositionsrelevanz der verschiedenen Röntgenkontrastmittel wurde in einem kürzlich abgeschlossenen Bericht des Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser (IWW) im Auftrag des Umweltbundesamtes in Deutschland (UBA) konstatiert. In dieser Literaturstudie wurden international Belastungssituationen in Trinkwasser (siehe IWW (2011), Abb. 7 und Tab.1 im Anhang), teilweise in Konzentrationen oberhalb von 100 ng/l gefunden und man kann diverse Röntgenkontrastmittel regelmässig im Trinkwasser, Rohwasser, Uferfiltrat, Grundwasser, Oberflächenwasser und Kläranlagenausläufen auch in höheren Konzentrationen detektieren. Ebenfalls wurde aufgrund der tendenziell steigenden Expositionsrelevanz der Röntgenkontrastmittel in diversen Umweltkompartimenten von der Internationalen Kommission zum Schutz des Rheins (IKSR) ein Auswertungsbericht zu der Substanzgruppe verfasst (IKSR 2011).

Insgesamt ist derzeit nicht ausreichend geklärt, ob relevante Transformationsprodukte eine von der Muttersubstanz abweichende Toxizität besitzen können, auch deshalb sollten gemäss dem **Rhein-Memorandum** (AWR 2003, IAWD RIWA-Maas und IAWR 2008) für anthropogene

naturfremde Stoffe, bzw. **Pharmaka und für organische halogenierte Verbindungen ein Zielwert von 0.1 µg/l** für Iopamidol im Oberflächengewässer vorgeschlagen werden. Die IAWR, RIWA-Maas und die IAWD vertreten als NGOs die Interessen von ca. 150 Wasserversorgungsunternehmen mit rund 100 Millionen Menschen im Einzugsgebiet von Donau und Rhein in den 17 Anrainer-Ländern (Belgien, Bosnien-Herzegowina, Deutschland, Frankreich, Kroatien, Lichtenstein, Luxemburg, Montenegro, Niederlande, Österreich, Rumänien, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn). Ausgenommen werden im Memorandum explizit alle Stoffe, welche (öko)toxikologisch begründete, tiefere Werte erfordern. Dieser Wert steht damit auch im Einklang mit dem allgemeinen **gesundheitlichen Vorsorgewert für Trinkwasser (GOW₁)** des deutschen Umweltbundesamtes (UBA 2003) von **0.1 µg/l**, der für alle Stoffe gilt, die entweder nachweislich nicht genotoxisch oder noch nicht als solche bewertbar sind und für die auch keine weiteren aussagekräftigen experimentell toxikologischen Daten vorliegen. Andere Klassierungen nach dem GOW-Bewertungsprinzip von Röntgenkontrastmitteln, wie z.B. Iomeprol, Iopamidol oder Diatrizoat liegen mit einem GOW-Vorschlag von 1 µg/l höher, fordern aber ebenfalls einen Zielwert von 0.1 µg/l (MKULNV 2010). Das Umweltbundesamt in Deutschland hat ebenfalls 2008 den Zielwert für Röntgenkontrastmittel in Trinkwasser zwischen 0.1 bis 1 µg/l gelegt (UBA 2008).

Ein niedriger GOW- oder Zielwert ist durchaus zu empfehlen, da durch Desinfektionsmassnahmen wie Chlorierungen z.B. mit dem Röntgenkontrastmittel Iopamidol Trihalomethane und iodierte Desinfektionsnebenprodukte (DBPs) entstehen, die ein höheres genotoxisches Potential aufweisen können (Duirk et al. 2011 und persönliche Kommunikation Thomas Ternes, Bundesanstalt für Gewässerkunde 2011). Es ist derzeit nicht auszuschliessen, dass der Reaktionsmechanismus von Chlorierungen auch auf andere Röntgenkontrastmittel übertragbar ist. Aufgrund der strukturellen Vielfalt der möglichen Transformationsprodukte nach Desinfektionsmassnahmen ist auch eine Anwendung des TTC Konzeptes als Bewertungsgrundlage nicht gegeben. Sollte sich der Verdacht auf ein erhöhtes genotoxisches Potential von iodierten Desinfektionsnebenprodukten im Trinkwasser erhärten lassen, so wäre dieser Vorsorgewert ggf. anzupassen und es wären andere Trinkwasseraufbereitungstechnologien zu priorisieren. Dennoch ist davon auszugehen, dass Chlorierungen innerhalb der Schweiz nur relativ selten eingesetzt werden.

Derzeitig werden vom Umweltbundesamt in Deutschland konkrete Massnahmen zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihrer Rückstände in das Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung vorgeschlagen (UBA 2011) und „gemäß Artikel 7 der WRRL kann jeder Mitgliedsstaat eigene flussgebietspezifische Höchstwerte so festlegen, dass der Aufwand zur Aufbereitung von Trinkwasser „möglichst verringert“ wird. In diesem Kontext ist der allgemeine Vorsorgewert des Umweltbundesamtes von Bedeutung. Seine Einhaltung bereits im Rohwasser, einschliesslich vorübergehend akzeptabler Überschreitungen, stellt sicher, dass die

Trinkwasserversorger den Umfang der Trinkwasseraufbereitung weiterhin gering halten oder ganz auf Aufbereitungsmaßnahmen zur Entfernung von Humanarzneimittelrückstände verzichten“.

In einer Studie im Auftrag des Schweizerischen Bundesamtes für Umwelt 2009 (Hunziger 2009) wurde ein Abwasserkonzept für organische Spurenstoffe erarbeitet, dabei konnten sehr kosteneffiziente dezentrale Massnahmen zur Röntgenkontrastmittel-elimination, z.B. über die Urinseparierung mittels Urinsammelbeuteln mit anschliessender Verbrennung, identifiziert werden.

Ebenfalls stehen seit dem Jahr 2000 auch in der Industrie, z. B. bei der Bayer AG, Verfahren zur Verfügung, um das in den Röntgenkontrastmitteln enthaltene Iod durch Dehalogenierung für andere Produkte zurückzugewinnen. Damit könnten zusätzlich zur Verbrennungsoption auch industrielle Interessen genutzt werden um die Röntgenkontrastmittel und deren Transformationsprodukte frühzeitig und nachhaltig aus dem Wasserkreislauf zu entfernen und Zielwerte schon in Kläranlagenausläufen einhalten zu können. Beide Massnahmen könnten insgesamt nachhaltig zu einer ressourcenübergreifenden Entlastung der Wasserkörper beitragen und gleichsam eine Entstehungsmöglichkeit potentieller genotoxischer Risiken aus der Trinkwasseraufbereitung verhindern.

Literatur

IAWD RIWA-Maas und IAWR (2008): Donau-, Maas- und Rhein Memorandum. <http://riwa-maas.org/download/nl/nieuws/60.pdf>

AWR (2003): RHEIN MEMORANDUM. Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet. ISBN - 90-70671-30-1.

Duirk S E, Lindell C, Cornelison C C, Kormos J, Ternes T A, Attene-Ramos M, Osiol J, Wagner E D, Plewa M J, Richardson S D (2011): Formation of Toxic Iodinated Disinfection By-Products from Compounds Used in Medical Imaging. *Environ. Sci. Technol.* 2011, 45: 6845-6854. dx.doi.org/10.1021/es200983f

EMA (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Evaluation Agency. Doc.Ref.EMA/CHMP/SWP/4447/00.

GKV-Arzneimittelindex (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Deutschland.

Hunziger (2009): Kantonsspital Liestal: Abwasserkonzept für organische Spurenstoffe. Studie im Auftrag des BAFU. Schlussbericht Dezember 2009. <http://www.bafu.admin.ch/gewaesserschutz/03716/11218/11223/>

IKSR (2011): Auswertungsbericht Röntgenkontrastmittel. Bericht Nr. 187. Internationale Kommission zum Schutz des Rheins. ISBN 3-935324-52-9.
http://www.iksr.org/uploads/media/IKSR-Bericht_Nr._187d.pdf.

IWW (2011): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Studie im Auftrag des Umweltbundesamtes. Forschungskennzahl 360 14 013 UBA-FB 001525: <http://www.uba.de/uba-info-medien/4188.html>.

Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.

Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften L225/263.
<http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en>

Kormos J L, Schulz M, Kohler H-P E, Ternes T A (2010): Biotransformation of selected iodinated X-ray contrast media and characterization of microbial transformation pathways. *Environmental Science and Technology* 44 (13): 4998-5007.

Kormos J L, Schulz M, Ternes T A (2011): Occurrence and fate of Iodinated X-ray Contrast Media and their Biotransformation Products in the Urban Water Cycle. *Environmental Science and Technology* Volume 45, Issue 20:8723-8732.

Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen; MKULNV (2010): Statusbericht Reine Ruhr. Strategie zur Verbesserung der Gewässer-und Trinkwasserqualität. Juni 2010.

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. *Journal of Hazardous Materials* 175(1-3): 45-95.

Ternes T A und Hirsch R (2000): Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment, *Environ. Sci. Technol.* 34: 2741–2748

TGD for EQS 2009/2010: CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE: TECHNICAL GUIDANCE FOR DERIVING ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS. Draft 2010. Draft version 6.0, 23 February 2010.

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der

Trinkwasserkommission beim Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2003; 46:249–251. DOI 10.1007/s00103-002-0576-7.

UBA (2008): Öffentliche Trinkwasserversorgung – Bewertung organischer Mikroverunreinigungen, Stellungnahme der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beim Umweltbundesamt, Schreiben vom 14.03.2008 an das MKUNLV NRW.

UBA (2011): Maßnahmen zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihrer Rückstände in das Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung. Empfehlung des Umweltbundesamtes vom 30.08.2011 nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit.
http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/trinkwasserkommission/massnahmeempfehlung_hamr.pdf.

US-EPA (2008): EPI Suite, v. 4, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).