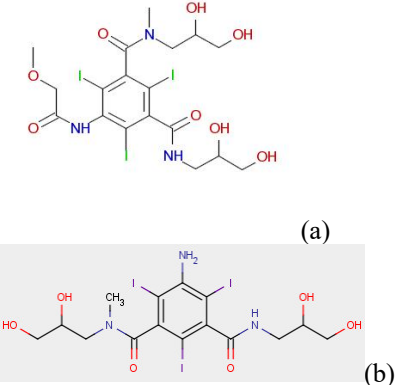


Stoffdatenblattentwurf für Iopromid (Stand 05/04/2011, Einarbeitung des Gutachtens am 8/12/2011)

Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS für Iopromid (a) und seinen primären Metaboliten (b). 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	(a) 1-N,3-N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-5-[(2-methoxyacetyl)amino]-3-N-methylbenzene-1,3-dicarboxamide (b) primärer Metabolit: 5-amino-N,N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methyliso-phthalamide	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ Steger-Hartmann et al. 2002
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel, ATC code V08AB05	GKV 2011
<i>Chemische Gruppe</i>	Iodobenzoate	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
Strukturformel	 <p>(a)</p> <p>(b)</p>	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/ Steger-Hartmann et al. 2002; http://umbbd.msi.umn.edu/predict/
CAS-Nummer	(a) 73334-07-3	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/
EINECS-Nummer	(a) 277-385-9	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/
Summenformel	(a) C ₁₈ H ₂₄ I ₃ N ₃ O ₈	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/
SMILES-code	(a) <chem>Ic1c(NC(=O)COC)c(I)c(C(=O)NCC(O)CO)c(I)c1C(=O)N(C)CC(O)CO</chem> (b) <chem>CN(CC(O)CO)C(=O)c1c(I)c(N)c(I)c(C(=O)NCC(O)CO)c1I</chem>	US-EPA 2008; http://umbbd.msi.umn.edu/predict/

Eigenschaften	Wert	Referenz
Molekulargewicht ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	791.12	US-EPA 2008
Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$)	349.84 (est)	US-EPA 2008
Siedepunkt ($^{\circ}\text{C}$)	885.14 (est)	US-EPA 2008
Dampfdruck (Pa)	2.12 E-26 (est)	US-EPA 2008
Henry's-Konstante ($\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)	1.02 E-23 (est) 7.061 E-25 (est)	US-EPA 2008
Wasserlöslichkeit ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	23.75 (est); 334980 (est) >770000 (exp)	US-EPA 2008; Steger-Hartmann et al. 1999
$\text{p}K_{\text{a}}$	aufgrund der zahlreichen funktionellen Gruppen besteht eine grosse Spannweite an $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werten die grösstenteils nicht in den umwelt-relevanten pH-Bereichen liegen. Eine Ausnahme stellt der $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert von 6.63 (est) für die Deprotonierung der Aminogruppe an der kurzen Seitenkette des Iopromids dar.	http://archemcalc.com/sparc/
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient ($\log K_{\text{ow}}$)	$\log K_{\text{ow}} = -2.05$ (exp); $\log K_{\text{ow}} = -2.49$ (est) $\log K_{\text{ow}} = -2.33$ (exp)	US-EPA 2008 Steger-Hartmann et al. 1999
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient ($\log K_{\text{oc}}$ or $\log K_{\text{p}}$)	$\log K_{\text{oc}} = 1.000$ (est); $\log K_{\text{oc}} = -1.672$ (est)	US-EPA 2008

Allgemeines

Anwendung: Iopromid wird in Röntgenkontrastmitteln eingesetzt und beispielsweise unter dem Namen Ultravist von der Bayer AG vermarktet. Es ist seit 1995 auf dem US-Markt zugelassen. Es wird häufig für Urogramme oder Computertomographien eingesetzt (<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 anderen Pharmazeutika (<http://www.kompendium.ch>):

Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika und Antidepressiva kann die Krampfschwelle herabsetzen und das Risiko einer kontrastmittelbedingten Reaktion erhöhen. Kombination mit Beta-Blockern: Patienten, bei denen während der Einnahme von Beta-Blockern Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, können refraktär gegenüber der Standardbehandlung mit Beta-Agonisten sein. Interleukin-2: Eine vorausgehende Behandlung (bis zu mehreren Wochen) mit Interleukin-2 bewirkt ein erhöhtes Risiko für verzögerte Reaktionen auf Ultravist. Ebenfalls kann es zu Lactoazidosen kommen falls Antidiabetika (z.B. Metformin) parallel zur Ultravist Applikation eingenommen werden. (<http://www.kompendium.ch>).

Analytik: Eine derzeitige Bestimmungsgrenze 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 bei 0.577 ng/l für verschiedene Matrizes (Santos et al. 2010).

Ökotoxikologische Parameter

Tab.2: Effektdatensammlung für Iopromid und den primären Metaboliten 5-amino-N,N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methylisophthalamide. 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>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenzinhibition	30	min	EC50	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Bakterien	<i>Pseudomonas putida</i>	Wachstum	16	h	EC10	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	EC 50	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Krebstiere	<i>Daphnia spec.</i>	Immobilisierung			EC 50	>	1016	mg/l	2-4	FDA-CER 1996
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC 50	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität			LC 50	>	973	mg/l	2	FDA-CER 1996
Fische	<i>Leuciscus idus</i>	Mortalität	48	h	LC 50	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität			LC 50	>	962	mg/l	2	FDA-CER 1996
primärer Metabolit: 5-amino-N,N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methylisophthalamide										
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	EC 50 ; (EC8)	> =	1000	mg/l	2	Steger-Hartmann 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	>	1000	mg/l	2	Steger-Hartmann 2002
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC 50	>	92.2	mg/l	2	Steger-Hartmann 2002
subchronische und chronische Daten										
Blaualgen	nicht angegeben	nicht angegeben			NOEC	=	68	mg/l	2-4	FDA-CER 1996
Blaualgen	nicht angegeben	nicht angegeben			MIC	=	137	mg/l	2-4	FDA-CER 1996
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	NOEC	>	10000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	22	d	NOEC	≥	1000	mg/l	2	Steger-Hartmann 1999
primärer Metabolit: 5-amino-N,N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methylisophthalamide										
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	LOEC; (EC2)	≥	500	mg/l	2	Steger-Hartmann 2002
Fische	<i>Danio rerio</i>	Körperlänge, Gewicht, Schlupfverhalten, Überleben	>30	d	NOEC	≥	100	mg/l	2	Steger-Hartmann 2002

Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

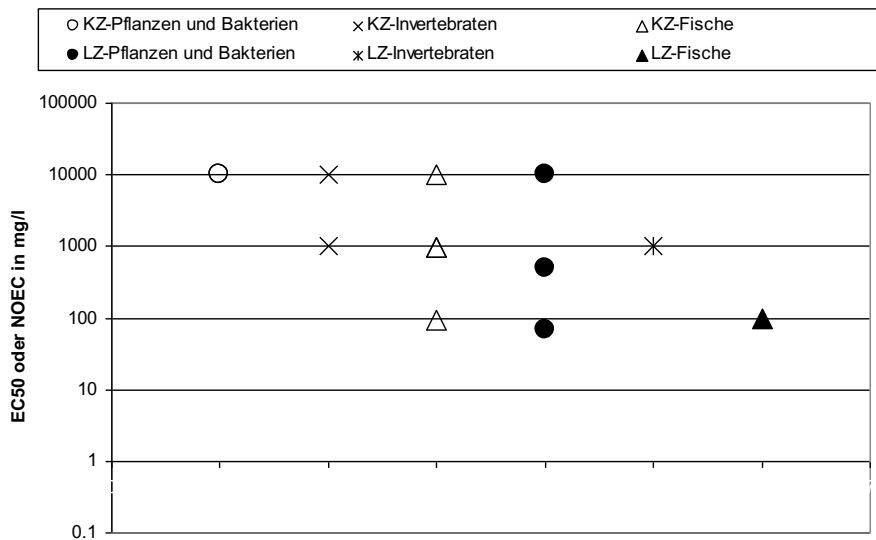


Abb.1: Kurzzeit (KZ) und Langzeit(LZ)-Effektdaten von Iopromid und des primären Metaboliten 5-amino-N,N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methyliso-phthalamide für aquatische Organismen. Bei den Langzeit-Tests mit Bakterien können nur Cyanobakterien berücksichtigt werden. Um die Sensitivitätsunterschiede zwischen akuten und (sub)chronischen Daten illustrieren zu können wurden auch EC 50- und NOEC Werte aufgetragen die grösser oder grösser gleich dem numerischen Wert sind sowie die Toxizitätswerte des primären Metaboliten (siehe Tab. 2). Kein graphisch dargestellter Toxizitätswert ist direkt belastbar, sondern es soll ausschliesslich eine maximale Toxizitätsabschätzung ermöglicht werden.

Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Iopromid

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

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/l	Literatur
Algen/Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	NOEC	>10000	FDA-CER 1996
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	>1000	Steger-Hartmann 1999
Fische	keine	NOEC		
Sonstige	unspezifizierte Blaualge	NOEC	= 68	FDA-CER 1996

Aufgrund der Stabilität und Persistenz des Iopromids ist eine signifikante Abweichung zwischen Nominal- und Expositionskonzentrationen während der Versuchsdurchführungen unwahrscheinlich. Es liegen nur NOEC-Werte vor, die grösser oder gleich dem numerischen Wert sind für die Organismengruppen der Algen und Kleinkrebse. Nur ein unspezifizierter Blaualgentest weist auf eine höhere Toxizität hin. Da die Studie im Original nicht eingesehen werden konnte, obwohl extern geprüft von der FDA wurde, kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **kein effektbasierter AA-EQS** für Iopromid hergeleitet werden.

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

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/l	Literatur
Algen/ Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC50	>10000	Steger-Hartmann 1999
Kleinkrebse	<i>Daphnia spec.</i>	EC50	>1016	FDA-CER 1996
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	EC50	>962	FDA-CER 1996
Sonstige	<i>Vibrio fischeri</i>	EC50	>10000	Steger-Hartmann 1999

Aufgrund der Stabilität und Persistenz des Iopromids ist eine signifikante Abweichung zwischen Nominal- und Expositionskonzentrationen während der Versuchsdurchführungen unwahrscheinlich.

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	

Es liegen nur EC50-Werte vor, die grösser dem numerischen Wert sind, für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor. Allerdings gibt es einen akuten NOEC > 1016 für *Daphnia spec.*, d.h. bei dieser Konzentration muss ein Effekt beobachtet worden sein. Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf

der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. Allerdings müssen mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vorhanden sein um einen Assessmentfaktor von 100 mit den EC50 der sensitivsten Studie verwenden zu können. Da es sich ausschliesslich um EC50 Werte handelt, die grösser dem numerischen Wert sind, kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **kein effektbasierter MAC-EQS** für Iopromid hergeleitet werden.

Bioakkumulationsabschätzung:

Mit einem Wert von -2.05 oder -2.33 liegt der experimentelle $\log K_{ow}$ von Iopromid 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 Iopromid umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und 2 trophische Ebenen bei den Langzeittoxizitäten. Es handelt sich jedoch überwiegend um Toxizitätswerte, die grösser dem numerischen Wert sind, daher kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **keine effektbasierten Qualitätskriterien (AA-EQS und MAC-EQS)** für Iopromid oder den primären Metaboliten 5-amino-N,N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-methyliso-phthalamide hergeleitet werden. Nach dem derzeitigen Wissensstand kann für beide Verbindungen von keiner akuten oder chronischen direkten Toxizität für aquatische Organismen ausgegangen werden.

Allerdings ist bekannt, dass trotz der Persistenz des Iopromids aus dem Iopromid mehrere Transformationsprodukte hervorgehen können (siehe Abb. 2) und Iopromid und seine Transformationsprodukte eine hohe Trinkwasserrelevanz besitzen können (Kormos et al. 2010 und 2011). So wird für das Iopromid abgeschätzt, dass bis zu mehr als 80 % in konventionellen Kläranlagen transformiert werden können (Kormos 2011).

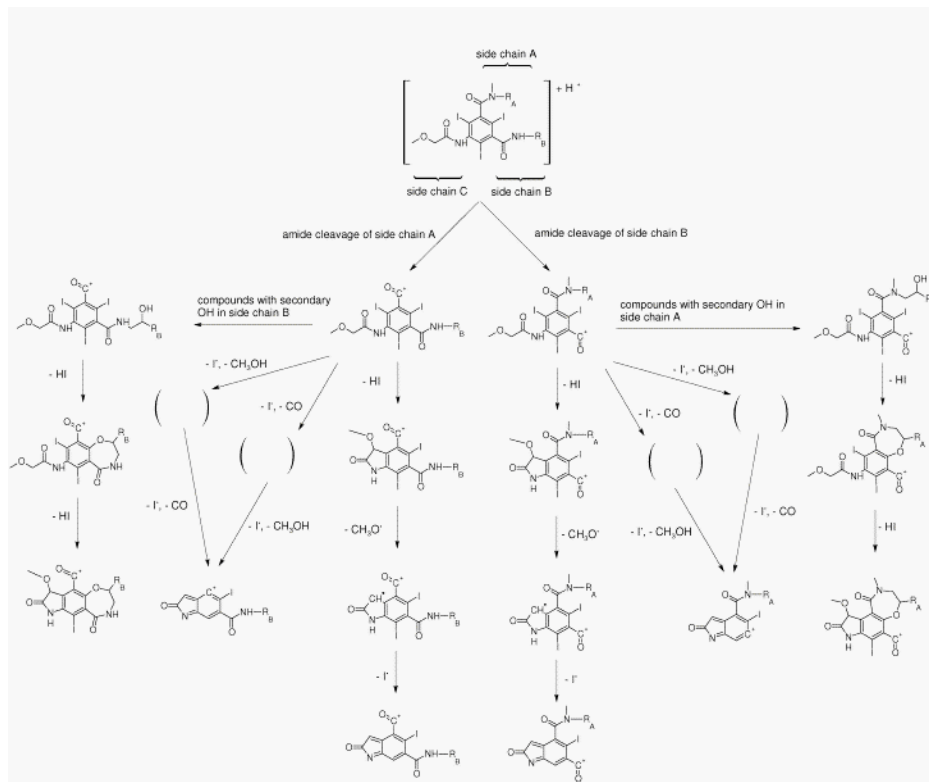


FIGURE 2. General proposed fragmentation pathway of iopromide and its TPs. (): intermediates with one cleaved iodine atom (two alternatives based on position of the cleaved iodine).

Abb.2 aus Schulz et al. 2008: Vorgeschlagener mikrobieller Transformationsprozess von Iopromid.

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 Röntgenkontrastmitteln in diversen Umweltkompartimenten von der Internationalen Kommission zum Schutz des Rheins (IKSR) 2011 ein Auswertungsbericht zu dieser Stoffgruppe verfasst (IKSR 2011).

Da Iopromid und seine Transformationsprodukte sich aufgrund ihrer Persistenz und Wasserlöslichkeit in der Umwelt bis in das Trinkwasser anreichern und relativ schlecht entfernt werden, können diese Verbindungen teilweise in Konzentrationen oberhalb von 100 ng/l nachgewiesen werden (Kormos et al. 2010 und 2011). Insgesamt ist derzeit nicht ausreichend geklärt, ob einige Transformationsprodukte eine von der Muttersubstanz abweichende Toxizität besitzen können, auch deshalb sollte gemäss dem **Rhein-Memorandum** (IAWR 2003, AWD

RIWA-Maas und IAWR 2008) für anthropogene naturfremde Stoffe, bzw. **Pharmaka und für organische halogenierte Verbindungen ein Zielwert von 0.1 µg/l für Iopromid** 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 ökotoxikologisch begründete, tiefere Werte erfordern.

Dieser Wert steht somit auch im Einklang mit dem allgemeinen **gesundheitlichen Vorsorgewert für Trinkwasser (GOW₁)** des deutschen Umweltbundesamtes (Umweltbundesamt 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, was auf den Grossteil der Transformationsprodukte zutrifft. 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).

Es ist mittlerweile bekannt, dass aus den oben genannten Röntgenkontrastmitteln zahlreiche ökotoxikologisch nicht bewertbare Transformationsprodukte entstehen, die ebenfalls eine hohe Trinkwasserrelevanz besitzen (Kormos et al. 2010 und 2011, Duirk et al. 2011) und oftmals analytisch nicht miterfasst werden. Ebenfalls entstehen durch Desinfektionsmassnahmen wie Chlorierungen mit einigen iodierten Röntgenkontrastmitteln, wie z.B. Iopamidol, Trihalomethane und iodierte Desinfektionsnebenprodukte (DBPs), 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 auch auf Iopromid im Trinkwasser übertragen und erhärten lassen, so wäre dieser Vorsorgewert ggf. anzupassen und 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) „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 Röntgenkontrastmittelimination, 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 gentoxischer Risiken aus der Trinkwasseraufbereitung verhindern.

Literatur

IARD 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, Osio 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

Food and Drug Administration (FDA) (1996): Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments for public display. Docket NO. 96 N0057. Extern geprüft.

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.

Park J (2005): Pharmaceuticals in the environment and management approaches in Korea. Ikei Korea Environment Institute. ISBN 89-8464-145-6 93530.

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.

Steger-Hartmann T, Länge R, Schweinfurth H (1999): Environmental Risk Assessment for the Widely Used Iodinated X-Ray Contrast Agent Iopromide (Ultravist). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 42:274-281.

Steger-Hartmann T, Länge R, Schweinfurth H (2000): Iodinated X-Ray contrast media in the aquatic environment- fate and effects. In: *Issues in the of environmental endocrine disruptors. Symposia papers presented before the division of environmental chemistry. American Chemical Society. San Francisco, CA march 26-30 2000.*

Steger-Hartmann T, Länge R, Schweinfurth H, Tschampel M, Rehmann I (2002): Investigations into the environmental fate and effects of iopromide (Ultravist), a widely used iodinated X-ray contrast medium. *Water Research* 36: 266-274.

Schulz M, Löffler D., Wagner M, Ternes, T A (2008): Transformation of the X-ray contrast medium iopromide in soil and biological wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.* ,(19) 7217-.

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).