

2016

oekotoxzentrum
centre ecotox



Schweizerisches Zentrum für angewandte Ökotoxikologie
Centre Suisse d'écotoxicologie appliquée
Eawag-EPFL

EQS - Vorschlag des Oekotoxzentrums für:
Clarithromycin
und Haupttransformationsprodukte

Datenstand vor Aktualisierung: 11.05.2010

Datenstand Aktualisierung: 10.05.2016

Einarbeitung des Gutachtens: 22.11.2016

Qualitätskriterien-Vorschläge für Clarithromycin

CQK (AA-EQS) 0.12 µg/L (vor Aktualisierung: 0.06 µg/L)

AQK (MAC-EQS): 0.19 µg/L (vor Aktualisierung: 0.11 µg/L)

Qualitätskriterien Vorschläge für Haupttransformationsprodukte

14-Hydroxy(R)-Clarithromycin:

AA-EQS: 0.085 µg/L

MAC-EQS: 0.135 µg/L

N-Desmethyl-Clarithromycin:

AA-EQS: 1.5 µg/L

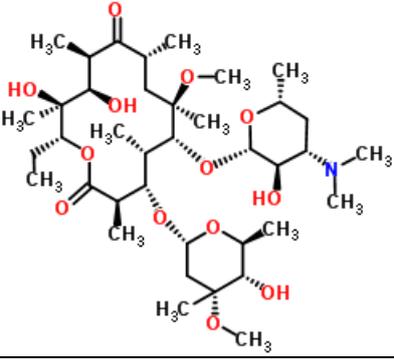
MAC-EQS: 1.5 µg/L

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.

1 Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter von Clarithromycin angegeben. Wo bekannt, wird mit (exp) spezifiziert, dass es sich um experimentell erhobene Daten handelt, während es sich bei mit (est) gekennzeichneten Daten um abgeschätzte Werte handelt. Wenn keine dieser beiden Angaben hinter den Werten steht, fand sich in der zitierten Literatur keine Angabe.

Tabelle 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS für Clarithromycin. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Bei den angegebenen Werten wurden zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6- -[[{(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy- 6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-14-ethyl- 12,13-dihydroxy-4-[[{(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy- 4-methoxy-4,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2- yl]oxy}-7-methoxy-3,5,7,9,11,13- hexamethyloxacyclotetradecan-2,10-dion	Chemspider 2016
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	Makrolidantibiotikum	Chemspider 2016
Strukturformel		Chemspider 2016
CAS-Nummer	81103-11-9	SRC PhysProp Database
EINECS-Nummer	617-200-4	ECHA 2016
Summenformel	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃	SRC PhysProp Database
SMILES-code	CC1C(=O)OC(CC)C(O)(C)C(O)C(C)C(=O)C(C) CC(OC)(C)C(OC2C(O)C(N(C)C)CC(C)O2)C(C) C1OC3CC(OC)(C)C(O)C(C)O3	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Molekulargewicht (g·mol⁻¹)	747.96	SRC PhysProp Database
Schmelzpunkt (°C)	220 (exp)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Siedepunkt (°C)	842.47 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dampfdruck (Pa)	3.1 E-23 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Henry's-Konstante (Pa·m³·mol⁻¹)	1.76E-24 (est); 6.765 E-20 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Wasserlöslichkeit (mg·L⁻¹)	0.07 mg/L bei 20°C (exp); 0.32 mg/L bei 25°C (est);	Nakagawa et al. 1992; EPI- Suite 4.0 (US EPA, 2008)

	Ca. 2 mg/L bei Raumtemperatur, pH 7.8 (exp), gemessen in Testmedium	Baumann et al. 2015
Dissoziations-konstante (pKa)	8.99 (exp) bei 25°C	SRC PhysProp Database
n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{ow})	Log K _{ow} = 3.16 (exp), Log K _{ow} = 3.18 (est) log DOW Wert von 2.33 bei einem pH von 7.9	Mc Farland et al. 1997, EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008) MarvinSketch 5.4, ChemAxon (http://www.chemaxon.com)"
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc} or log K_p)	Log K _{oc} = 1.37 (est); 2.17 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Abbaubarkeit	Nicht schnell abbaubar, biologischer Abbau 24.4% nach 28 Tagen im Closed Bottle Test nach OECD 301D	Alexy et al. 2004

2 Allgemeines

Anwendung: Clarithromycin ist ein Makrolidantibiotikum, welches bei der Behandlung von Infektionen der Atemwege, der Mandeln, des Magens und der Haut eingesetzt wird.

Wirkungsweise: Clarithromycin bindet an die bakterielle 50s Ribosomen Untereinheit und unterbindet die Proteinbiosynthese. Der Wirkstoff wirkt auf gram positive und gram negative Bakterien und kann diese in ihrer Vermehrung hemmen (bakteriostatische Wirkung) oder auch töten (bakterizide Wirkung).

Analytik: Unterschiedliche Angaben des LOD von 0.3 ng/L mit SPE-HPLC-MS/MS bis 1 ng/L mit SPE-LC-MS/MS (Santos et al. 2010).

Stabilität und Abbau: Etwa 60 % des eingenommenen Clarithromycin wird im menschlichen Körper metabolisiert, hauptsächlich in der Leber mithilfe des mikrosomalen Cytochrom P450 3-Enzymsystems, und bis zu 40 % wird unverändert ausgeschieden (Baumann et al. 2015). Im Zulauf von schweizerischen Kläranlagen sind Clarithromycin-Konzentrationen von 510 ± 250 ng/L gemessen worden, im Kläranlagenablauf lagen die gemessenen Konzentrationen bei 410 ± 170 ng/L (Abegglen und Siegrist 2012). Des Weiteren wurden in schweizerischen Kläranlagen Abbauraten von Clarithromycin zwischen 40 ± 20 % gefunden, in weiteren internationalen Studien wird von 28 ± 22 % Abbau berichtet (Abegglen und Siegrist 2012). Clarithromycin wurde in Flusssystemen innerhalb eines Zeitraumes von 40 Tagen als photostabil eingestuft (Vione et al. 2009).

Transformations-
produkte:

Acht verschiedene Transformationsprodukte von Clarithromycin wurden identifiziert. Das Haupttransformationsprodukt 14-hydroxy(R)-clarithromycin gilt dabei als einziges Transformationsprodukt von Clarithromycin mit antibakterieller Aktivität, welche vergleichbar oder teilweise sogar grösser als die der Muttersubstanz ist (LeBel 1993). 14-hydroxy-clarithromycin weist additive oder synergistische Aktivität mit Clarithromycin auf, welches zu einer Erweiterung des antimikrobiellen Spektrums von Clarithromycin führt (*Haemophilus influenzae*) (Hardy et al. 1990).

Ein weiteres Transformationsprodukt stellt N-Desmethyl-Clarithromycin dar, welches jedoch nicht pharmakologisch aktiv ist (Baumann et al. 2015). Bei den anderen Transformationsprodukten, welche in geringerer Menge vorkommen, handelt es sich um die ebenfalls pharmakologisch inaktiven Substanzen N,N-Didesmethyl-Clarithromycin, 14-Hydroxy(S)-Clarithromycin, 14-Hydroxy(R)-Desmethyl-Clarithromycin, Descladinosyl-Clarithromycin, 14-Hydroxy(R)-Descladinosyl-Clarithromycin und

Clarithromycin-N-Oxid, welches in der Ozonierungsstufe der Kläranlage gebildet wird (Ferrero et al. 1990, Lange et al. 2006, Baumann et al. 2015).

Die Transformationsprodukte 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin werden als Haupttransformationsprodukte von Clarithromycin angesehen und sind deshalb in der Literaturrecherche für aquatische ökotoxikologische Daten zur Bestimmung deren ökotoxikologischen Relevanz miteinbezogen.

Existierende

Grenzwerte:

Es wurden keine Grenzwerte für Clarithromycin in Oberflächengewässern gefunden. Das Umweltbundesamt in Deutschland schlägt derzeit einen AA-EQS sowie MAC-EQS Wert von 0.13 µg/L und 0.6 µg/L vor (UBA E-Tox 2016).

3 Effektdatensammlung

Tabelle 2: Effektdatensammlung für Clarithromycin. 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-Kriterien für kritische Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond et al. 2016). Die sensitivsten und relevantesten Effektkonzentrationen einer Art sind der Übersichtlichkeit halber unterstrichen. Im Falle von Cyanobakterien, Algen wird die Wachstumsrate vor Biomasse bevorzugt. Nur Studien die nicht direkt zur EQS Herleitung oder nicht valide sind wurden in grau dargestellt. Angaben zur chemischen Analytik, zum Testsystem und Reinheit: kA = keine Angaben; F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch; p.a. = analytische Reinheit; n = nominal.

^a Nach Moermond et al. (2016) wird die Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen.

^b Von UBA, ETOX gemäss der Klimisch-Kriterien als valide eingestuft oder in Parallelenstehung eines UBA JRC Dossiers vom Dossier lead Dieter Schudoma oder Gerd Maack als valide eingestuft.

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpoint	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Test-system	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Akute Daten - limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>12.1</u>	LC-MS	S	> 98 %	OECD 201	1	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	5.6	LC-MS	S	> 98 %	OECD 201	2	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	13	LC-MS	S	kA		1 ^b	Maletzki 2013
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	96	h	EC50	=	12					2	Harada et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>2</u>					2	Isidori et al. 2005
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	230	n	S	p.a.	NF EN ISO 8692 (2012)	R3, C1	Minguez et al. 2014
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	IC50	=	6.9	LC-MS	S	kA	OECD 201	2	Watanabe et al. 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	96	h	EC50	=	11					2	Yamashita et al. 2006
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse	72	h	EC50	=	46					2	Yang et al. 2008
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>37.1</u>	LC-MS	S	> 98 %	DIN EN ISO 8692	1 ^b	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	32.1	LC-MS	S	> 98 %	DIN EN ISO 8692	2 ^b	Baumann et al. 2015

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Rädertiere	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>35460</u>					R2, C1	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Immobilisation	48	h	EC50	=	<u>18660</u>					R2; C1	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	>	2000	LC-MS	S	> 98 %	EN ISO 6341-L40	1	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	24	h	EC50	>	10000					4	Harada et al. 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	>	10000					4	Harada et al. 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	24	h	EC50	=	<u>25720</u>					R2, C1	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	>	100000	n	S	p.a.	NF EN ISO 6341 (1996)	3	Minguez et al. 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	NOEC	≥	10000					2	Yamashita et al. 2006
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyrus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>33640</u>					R2, C1	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyrus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>94230</u>					2	Kim et al. 2009
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Entwicklungstoxizität	96	h	EC50	>	10000					4	Harada et al. 2008
Fische	<i>Danio rerio</i>	Larven-Mortalität	48	h	LC50	>	2000	LC-MS	S	> 98 %	DIN EN ISO 15088-T6	2	Baumann et al. 2015
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	<u>100000</u>					R2, C1	Isidori et al. 2005
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Larven-Mortalität	96	h	LC50	>	100000					2	Kim et al. 2009
Akute Daten - marin													
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	5	min	EC50	=	<u>12650</u>	kA	S	≥ 95 %	ISO 11348-3:2007	1	de Garcia et al. 2014
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	5	min	EC50	=	<u>12760</u>	kA	S	≥ 95 %	ISO 11348-3:2007	1	de Garcia et al. 2016
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	=	<u>12080</u>	kA	S	≥ 95 %	ISO 11348-3:2007	1	de Garcia et al. 2014
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	=	<u>12030</u>	kA	S	≥ 95 %	ISO 11348-3:2007	1	de Garcia et al. 2016
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	>	10000					4	Harada et al. 2008
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	15	min	NOEC	≥	8200					2	Yamashita et al. 2006
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	30	min	NOEC	=	100000					2	Isidori et al. 2005
Algen	<i>Skeletonema marinoi</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>0.152</u>	n	S	p.a.	NF EN ISO 10253 (2006)	R3, C1	Minguez et al. 2014
Krebstiere	<i>Artemia salina</i>	Immobilisation	48	h	EC50	>	100000	n	S	p.a.	Höchstwahrscheinlich nach modifiziertem Daphnia Protokoll: NF EN ISO 6341 (1996)	R3, C1	Minguez et al. 2014

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Belebtschlammversuche													
Bakterien	Mikrobielle Organismengemeinschaft im Belebtschlamm	Sauerstoffverbrauch	kA	-	LOEC	≥	50					R4	Ghosh et al. 2014
Bakterien	Mikrobielle Organismengemeinschaft im Belebtschlamm	Sauerstoffverbrauch	sofort	-	EC50	=	36400	kA	S	≥ 95 %	EPA 712-C-014 CSPP 850.3300 Verfahren (EPA 2012)	2	de Garcia et al. 2014
subchronische und chronische Daten													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	<u>2.6</u>	LC-MS	S	> 98 %	OECD 201	1 ^b	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	EC10	=	1.1	LC-MS	S	> 98 %	OECD 201	1 ^b	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	NOEC	<	0.84	LC-MS	S	> 98 %	OECD 201	1 ^b	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	2.6	LC-MS	S	kA		1	Maletzki 2013
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	96	h	NOEC	=	3.1					2	Yamashita et al. 2006
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum	96	h	LOEC	=	6.3					2	Yamashita et al. 2006
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	96	h	NOEC	=	5.2					4	Harada et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	<u>2.45</u>	LC-MS	S	kA	OECD 201	2	Watanabe et al. 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse	72	h	LOEC	=	40					2	Yang et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse	72	h	NOEC	<	40					2	Yang et al. 2008
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	<u>27.8</u>	LC-MS	S	> 98 %	DIN EN ISO 8692	1 ^b	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	25	LC-MS	S	> 98 %	DIN EN ISO 8692	1 ^b	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC10	=	<u>26.8</u>	LC-MS	S	> 98 %	DIN EN ISO 8692	1 ^b	Baumann et al. 2015
Makrophyten	<i>Lemna minor</i>	Blattfläche, Blattanzahl	7	d	NOEC	>	1900	LC-MS	kA	> 98 %	OECD 221	1 ^b	Baumann et al. 2015
Makrophyten	<i>Lemna minor</i>	Trockengewicht	7	d	NOEC	=	<u>800</u>	LC-MS	kA	> 98 %	OECD 221	1 ^b	Baumann et al. 2015
Rädertiere	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Geschlechterverhältnis, Wachstum	48	h	EC50	=	12210					R2, C1	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	EC50	=	8160					R2, C1	Isidori et al. 2005

EFFEKTDATENSAMMLUNG

Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	6-8	d	NOEC	=	4620	LC-MS	S	kA	Environment Canada 2011	2	Watanabe et al. 2016
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	2100	LC-MS	S	> 98 %	OECD 211	1 ^b	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	<u>3.1</u>					2	Yamashita et al. 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	LOEC	=	6.3					2	Yamashita et al. 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	EC50	=	40					2	Yamashita et al. 2006
Fische	<i>Danio rerio</i>	Schlupfrate und Überleben	9	d	NOEC	≥	<u>68000</u>	LC-MS	R	kA	Test mit Embryonen und Dottersacklarven nach OECD 212, aber kein Langzeittest	2	Watanabe et al. 2016

4 Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

Abbildung 1 zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte aus Tabelle 2 aufgeschlüsselt in Organismengruppen.

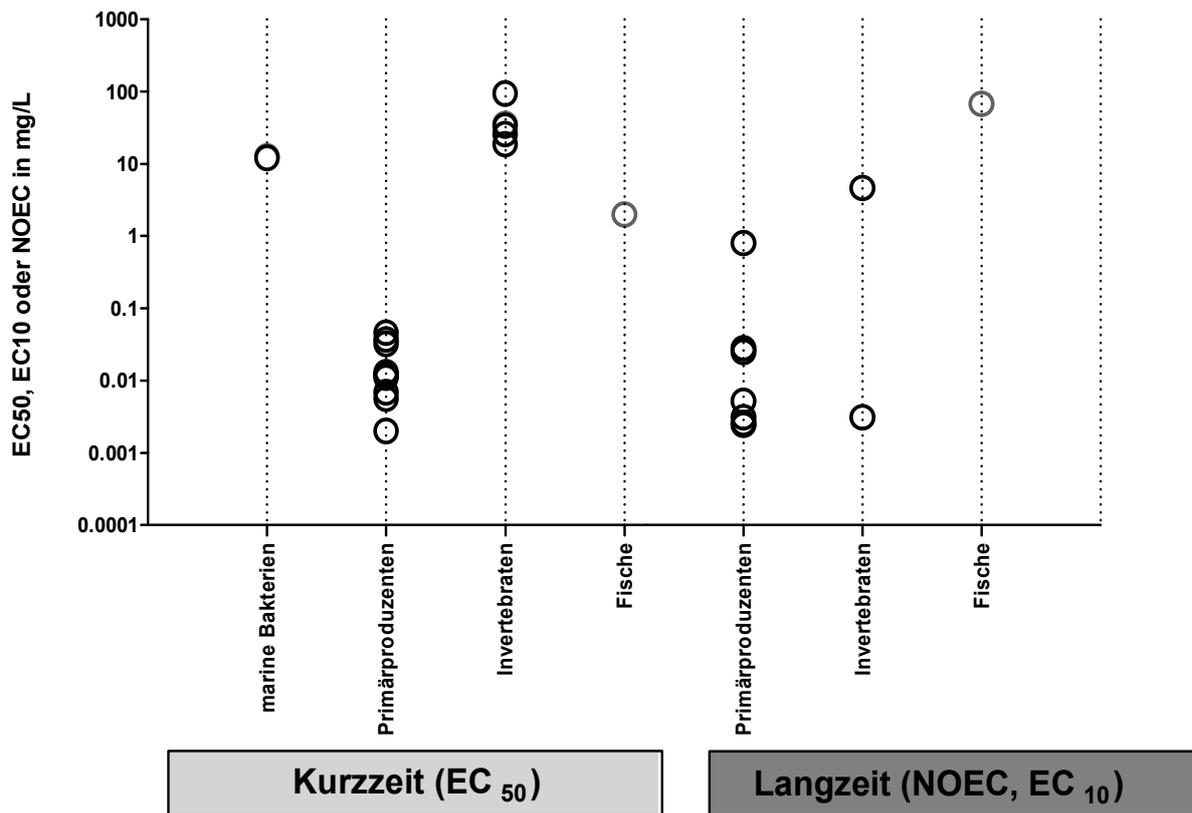


Abbildung 1 Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten aus Tabelle 2 für Clarithromycin, dabei wurden auch valide unpräzise Werte (z.B. grösser als Werte) einbezogen und in grau dargestellt. Als Vertreter für die Organismengruppe der Bakterien stehen nur marine Bakterien zur Verfügung, bei allen anderen Organismengruppen handelt es sich um limnische Organismen.

Die Kurzzeit-Toxizitätsdaten für Cyanobakterien, Algen und höhere Wasserpflanzen bewegen sich in der Konzentrationsgrössenordnung zwischen 0.001 und 0.1 mg/L. Invertebraten weisen im Vergleich dazu niedrigere Kurzzeit-Toxizitätsdaten im Konzentrationsbereich zwischen 10 und 100 mg/L auf. Für Fischspezies konnten keine validen präzisen Kurzzeit-Effektdaten gefunden werden. Die Langzeit-Toxizitätsdaten erstrecken sich über einen grösseren Konzentrationsbereich gegenüber den Kurzzeit-Toxizitätsdaten. Insgesamt sind Algen, Cyanobakterien und höhere Wasserpflanzen auch hier empfindlicher im Vergleich zu den Invertebraten und Fischen. Jedoch gibt es eine unerwartet hohe Streuung bei den Invertebraten Tests, die sich experimentell nicht erklären lässt.

5 Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Datenbasis von Kurzzeit- und Langzeiteffektstudien verwendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten (sub)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, 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.

6 Chronische Toxizität

6.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 3 zeigt die kritischen Effektwerte aus längerfristigen Untersuchungen der Organismengruppen höhere Wasserpflanzen inklusive Cyanobakterien und Algen, Krebstiere sowie Fische.

Tabelle 3: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Clarithromycin. Da es sich bei dem Wert für Fische um einen nicht präzisen NOEC handelt, der nur 9 Tage andauerte, wurde dieser in Klammern aufgeführt.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC10	2.6	Baumann et al. 2015, Maletzki 2013
	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	NOEC	2.45	Watanabe et al. 2016
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	3.1	Yamashita et al. 2006
(Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	≥ 68000	Watanabe et al. 2016)

Es liegen präzise NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen und Kleinkrebse vor. Die empfindlichsten belastbaren Endpunkte liegen bei dem Wachstumsverhalten von *Raphidocelis subcapitata* mit 2.45 µg/L und bei der Reproduktionstoxizität von *Daphnia magna* mit 3.1 µg/L. Der EC10-Wert der Cyanobakterien liegt im selben Konzentrationsbereich wie der Algenwert und unterstützt damit den kritischen Toxizitätswert als weiterer Vertreter der Gruppe. Der *Daphnia magna* Reproduktionstest wurde nach den Richtlinien der OECD in einem semistatischen Ansatz (Mediurneuerung 3 x pro Woche) durchgeführt, daher sollten Nominalkonzentration und Expositionskonzentration nicht signifikant voneinander abweichen. Im Datensatz stehen präzise Langzeiteffektwerte für Vertreterorganismen von zwei trophischen Ebenen (Algen und Invertebraten) zur Verfügung, bei den Fischen handelt es sich um keinen präzisen Effektwert, auch ist die Versuchsdauer zu kurz um als relevanter Langzeitfischtest Anwendung zu finden. Basierend auf dem Wirkungsmechanismus von Clarithromycin, handelt es sich bei Algen und Cyanobakterien um die sensitivsten

Spezies hinsichtlich aquatischer Organismen. Da der nicht präzise Effektwert der Fische bereits einen Faktor von fast 30000 grösser als der existierende Langzeiteffektwert für Algen ist, wird davon ausgegangen, dass zukünftige Langzeiteffektdata für Fische ebenso über dem sensitivsten existierenden Algenwert liegen. Nach dem TGD for EQS ist in diesem Fall eine Verringerung des AFs von 50 (für zwei Langzeiteffektdata unterschiedlicher trophischer Ebenen) auf einen Faktor von 10 möglich. Aufgrund dessen wird ein Sicherheitsfaktor von 10 auf den niedrigsten Wert von 0.00245 mg/L (*Pseudokirchneriella subcapitata*) vorgeschlagen. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 2.45 \mu\text{g/L} / 10 = 0.245 \mu\text{g/L} \approx 0.25 \mu\text{g/L}$$

Eine weitere Anpassung des AA-EQS erfolgt in Kapitel 9.

6.1 AA-EQS mit SSD-Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD abzuleiten.

6.1 AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Effektwerte aus den Mikrokosmosstudien vorhanden, so dass ein AA-EQS basierend auf diesen Studien nicht direkt abgeleitet werden kann.

7 Akute Toxizität

7.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 4 zeigt die kritischen akuten Effektwerte der Organismengruppen höhere Wasserpflanzen inklusive Cyanobakterien und Algen, Krebstiere, Fische und sonstige Organismen. Die Gefährlichkeitsklassifizierung der akuten aquatischen Toxizität von Clarithromycin erfolgt anschliessend in Tabelle 5.

Tabelle 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Clarithromycin. Da es sich bei dem Wert für Fische um einen nicht präzisen EC50 handelt, wurde dieser in Klammern aufgeführt.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC50	geometrischer Mittelwert = $(12.1 \times 13.0)^{1/2} = 12.5$	Baumann et al. 2015, Maletzki 2012 Isidori et al. 2005, Watanabe et al. 2016
	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	EC50	Geometrischer Mittelwert = $(2.0 \times 6.9)^{1/2} = 3.7$	
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	EC50	18660	Isidori et al. 2005
(Fische	<i>Danio rerio</i>	EC50	> 2000	Baumann et al. 2015)
Vertreter weiterer taxonomischer Gruppen				
Sonstige	<i>Brachionus calyciflorus</i>	EC50	35460	Isidori et al. 2005
	<i>Vibrio Fischeri</i>	EC50	geometrischer Mittelwert = $(12080 \times 12030)^{1/2} = 12055$	de García et al. 2014, de García et al. 2016

Tabelle 5: Gefährlichkeitsklassierung der akuten aquatischen Toxizität von Clarithromycin anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015)

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	> 100mg/L	
3	10 mg/L – 100 mg/L	
2	1 mg/L – 10 mg/L	
1	< 1mg/L	X

Es liegen EC 50-Werte für die Organismengruppen der Algen und Kleinkrebse vor. Für die Organismengruppe der Fische konnte ein EC50 von > 2 mg/L bei *Danio rerio* recherchiert werden. 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. Für *Raphidocelis subcapitata* liegen unterschiedliche EC50-Werte vor, jedoch werden Studien mit einer Versuchszeit von 72 h und der Endpunkt Wachstumsrate bevorzugt. Sowohl die Studie von Isidori et al. (2005) als auch die Studie von Watanabe et al. (2016) erfüllen diese Kriterien. In diesem Fall schlägt das TGD for EQS den geometrischen Mittelwert für den gleichen Endpunkt beider gleichen Spezies vor, welches ein robustes Verfahren darstellt.

$$\text{Geometrischer Mittelwert (EC50)} = \sqrt[2]{(2.0 * 6.9)} \mu\text{g/L} = 3.71 \mu\text{g/L}$$

Basierend auf dem geometrischen Mittelwert wird die Anwendung der AF-Methode vorgeschlagen. Der AF kann gemäss TGD for EQS (EC 2011) auf 10 erniedrigt werden, wenn entweder die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte < 0.5 ist (hier > 1.72), oder der Wirkmechanismus bekannt ist und ein Vertreter der empfindlichsten taxonomischen Gruppen im Effektdatensatz enthalten sind. Ein Vertreter der empfindlichsten taxonomischen Gruppe für dieses Pharmazeutika ist die Alge *Raphidocelis subcapitata*, welche im Datensatz mit dem tiefsten Wert vertreten ist. Ein anderer Vertreter stellt *Anabena flos-aquae* aus der Gruppe der Cyanobakterien (Blaualgen) dar. Antibiotika haben als Zielorganismen Bakterien, aquatisch betrachtet stellen die Cyanobakterien und die Chloroplasten der Grünalgen nach der Endosymbiontentheorie ähnliche empfindliche Ziele in den Organismen dar, auch sind die Mitochondrien empfindliche Ziele. Da bei den Organismen die empfindlichsten Zielstrukturen abgedeckt sind kann ein AF von 10 verwendet werden. Dieser Wert kann als besonders verlässlich angesehen werden, da er den geometrischen Mittelwert mehrerer Laborstudien darstellt. Bei der Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 10 auf den geometrischen Mittelwert der Effektdaten von *Raphidocelis subcapitata* ergibt sich folgender MAC-EQS Vorschlag:

$$\text{MAC-EQS} = 3.71 \mu\text{g/L} / 10 = 0.371 \mu\text{g/L} \approx 0.37 \mu\text{g/L}$$

7.2 MAC-EQS mit SSD Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden um ein MAC-EQS mittels SSD herzuleiten.

7.3 MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Effektwerte aus den Mikrokosmosstudien vorhanden, so dass ein MAC-EQS basierend auf diesen Studien nicht direkt hergeleitet werden kann.

8 Bioakkumulationsabschätzung für eine Bewertung des sekundären Intoxikationsrisikos

Das Bioakkumulationspotential soll gemäß TGD for EQS weiter untersucht werden, wenn der $\log K_{ow} \geq 3$ ist und/oder der Biokonzentrationsfaktor (BKF) bzw Bioakkumulationsfaktor (BAF) > 100 beträgt. Der $\log Kow$ von 3.18 liegt geringfügig über dem Triggerwert von 3.

Jeon et al. (2013) berichtet einen BKF von 4.5 ermittelt in einem 24-h Test mit *Gammarus pulex*. In der selben Studie wird ein BKF von 3.3 in einem 24-h Test mit *Daphnia magna* ermittelt. Des Weiteren enthält diese Studie für Clarithromycin prognostizierte $\log D_{ow}$ Werte von 2.33 bei einem pH von 7.9 (MarvinSketch

Ver. 5.4) und daraus ermittelte log BAF Werte von 0.88 für *Daphnia magna* (BAF = 7.6). Das für diese log BAF Berechnung verwendete Model stammt von Geyer et al. (1991): $\log(\text{BAF}) = \log(D_{\text{OW}}) \times 0.85 - 1.10$.

Da nicht mit Sicherheit zu sagen ist, dass nach einer Expositionszeit von 24-h bereits das Maximum der Bioakkumulation erreicht ist und keine Variation der Konzentration durchgeführt wurde, kann generell keine Abschätzung des Bioakkumulationspotentials anhand der Studie von Jeon et al. (2013) erfolgen. Deshalb wird vorgeschlagen eine Abschätzung des BKF's mit dem log Kow von 3.18 vorzunehmen:

$$\log \text{BKF}_{\text{Fisch}} = 0.85 \times \log \text{Kow} - 0.70 = 2.003$$

$\text{BKF}_{\text{Fisch}} = 101$, nach dem TGD for EQS kann diesem Wert ein BMF von 1 zugeordnet werden.

Bemerkung: Im TGD for EQS wird die Anwendung der BKF Extrapolation nur für Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von 700 g/mol vorgeschlagen, daher ist für Clarithromycin mit einem Molekulargewicht von 747.96 g/mol diese Berechnung streng genommen nicht zulässig. Ebenfalls konnte kein verlässlicher $\text{PNEC}_{\text{Oral}}$ gefunden werden, um einen $\text{EQS}_{\text{Biota}}$ abzuleiten.

Basierend auf der unzureichenden experimentellen Datenlage und der geringfügigen Überschreitung des log Kow Triggerwertes, kann ein geringes sekundäres Intoxikationsrisiko derzeit nicht ausgeschlossen werden.

9 Schutz der aquatischen Organismen

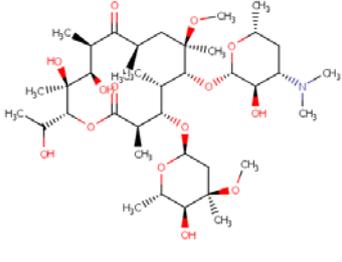
Der Effektdatensatz für Clarithromycin umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und 2 bei den Langzeittoxizitäten. Wobei bei den Fisch-Toxizitätsdaten nur nicht präzise Werte von $\text{EC}_{50} > 2 \text{ mg/L}$ für die Kurzzeittoxizität und ein NOEC von $\geq 68 \text{ mg/L}$ für die subchronischen Effekte recherchiert werden konnten. Sowohl bei den Kurzzeiteffektstudien als auch bei den Langzeiteffektstudien stellen Algen die empfindlichste Organismengruppe dar.

Um auch einen Schutz für die parallele Exposition von Clarithromycin und Transformationsprodukte zu gewähren, schlägt das UBA im derzeitigen EU-Priorisierungsverfahren einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor von 2 vor (UBA 2014).

Da im Zuge der Datensuche eine synergistische Wirkung von Muttersubstanz und Transformationsprodukten nicht ausgeschlossen werden konnte, vor allem da synergistische Wirkungen aus pharmakologischer Sicht gefunden wurden (Hardy et al. 1990), wird auch hier ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 2 vorgeschlagen. Daraus resultieren die folgenden AA-EQS und MAC-EQS Werte:

$$\text{AA-EQS} = 0.245 \text{ } \mu\text{g/L} / 2 = 0.1225 \text{ } \mu\text{g/L} \approx 0.12 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{MAC-EQS} = 0.37 \text{ } \mu\text{g/L} / 2 = 0.1857 \text{ } \mu\text{g/L} \approx 0.19 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Strukturformel			Drugbank 2016 (Zugriff: 29.04.2016)
CAS-Nummer	110671-78-8	101666-68-6	Baumann et al. 2015
EINECS-Nummer	Nicht gefunden	Nicht gefunden	
Summenformel	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₄	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	A: Pubchem 2016a Drugbank 2016 (Zugriff: 29.04.2016)
SMILES-code	<chem>CC1CC(C(C(O1)OC2C(C(C(=O)OC(C(C(C(=O)C(CC2(C)O)C)C)O)(C)O)C(C)O)C)OC3C(C(C(C(O3)C)O)(C)OC)O)N(C)C</chem>	<chem>CCC1C(C(C(C(=O)C(CC(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(CC(O3)C)NC)O)(C)OC)C)O)(C)O</chem>	A: Pubchem 2016a B: Pubchem 2016b
Molekulargewicht (g·mol⁻¹)	763.95 g/mol	733.93 g/mol	A: Pubchem 2016a B: Pubchem 2016b
Schmelzpunkt (°C)	349.84 (est)	349.84 (est)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Siedepunkt (°C)	875.18 (est)	841.29 (est)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Dampfdruck (Pa)	4.86*10 ⁻²⁶ (est, at 25°C)	8.08*10 ⁻²⁵ (est, at 25°C)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Henry's-Konstante (Pa·m³·mol⁻¹)	6.43*10 ⁻²⁶ (est)	8.01*10 ⁻²⁵ (est)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Wasserlöslichkeit (mg·L⁻¹)	5.314 (est, at 25°C)	0.6212 (est, at 25°C)	A: Drugbank 2016b, EPI Suite 4.11 B: Drugbank 2016c, EPI Suite 4.11
Dissoziationskonstante (pKa)	12.43 (stärkste Säure) 8.38 (stärkste Base)	12.46 (stärkste Säure) 9.54 (stärkste Base)	A: Drugbank 2016b B: Drugbank 2016c
n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{ow})	2.44 (est) 2.09 (est) 1.64 (est)	2.67 (est) 2.86 (est) 2.97 (est)	A: Drugbank 2016b, EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012). B: Drugbank 2016c, EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc})	2.37 (estimated from MCI) 0.53 (estimated from log K _{ow})	2.19 (estimated from MCI) 1.29 (estimated from log K _{ow})	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).

2 Allgemeines

- Anwendung: Bei 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin handelt es sich um die Haupttransmutationsprodukte von Clarithromycin, die bereits schon im menschlichen Körper gebildet werden. Aufgrund der bekannten pharmakologischen Aktivität von 14-Hydroxy-Clarithromycin weist additive oder synergistische Aktivität mit Clarithromycin auf, welche zu einer erhöhten Wirksamkeit gegenüber *Haemophilus influenzae* führt, konnte das antimikrobielle Anwendungsspektrum von 14-Hydroxy-Clarithromycin ausgeweitet werden (Hardy et al. 1990).
- Wirkungsweise: 14-Hydroxy-Clarithromycin weist antimikrobielle Aktivität auf. Gegenüber bestimmten Mikroorganismen ist 14-Hydroxy-Clarithromycin sogar teilweise aktiver als die Muttersubstanz Clarithromycin (Hardy et al. 1990). Die anderen sieben Transformationsprodukte sind pharmakologisch inaktive Substanzen (Ferrero et al. 1990, Baumann et al. 2015).
- Analytik: Ein Screening von gereinigten Abwasserproben kann mithilfe eines UHPLC Systems gekoppelt mit einem QTOF Massenspektrometer oder mithilfe eines Waters Acquity UPLC Systems gekoppelt mit einem Hybrid Quadrupole-orthogonal acceleration-TOF Massenspektrometer erfolgen (Ibáñez et al. 2016). Eine Identifikation der Transformationsprodukte ist auch mithilfe von Flüssigkeitschromatographie – high-resolution tandem mass spectrometry (FTICR MS-IRMPD) möglich (Buchicchio et al. 2016), in dieser Studie lagen die Nachweisgrenzen zwischen 3-30 ng/L.
- Stabilität und Abbau: Für die Schweiz liegen keine Informationen bezüglich Konzentrationen und Abbauraten von Transformationsprodukten des Clarithromycins vor. In Athen jedoch wurden Transformationsprodukte von Clarithromycin im Kläranlagenablauf gefunden (Ibáñez et al. 2016). Die Transformationswege sind beschrieben in Kümmerer et al. 2011. Eine im Vergleich zu Clarithromycin erhöhte Expositionsrelevanz kann jedoch basierend auf der Metabolisierungsrate der Muttersubstanz nicht ausgeschlossen werden und die Expositionsrelevanz ist ebenfalls belegt in Baumann et al. 2015.

3 Effektdatensammlungen

Tabelle 7: Effektdatensammlung für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin. Es konnten nur Daten für limnische Organismen recherchiert werden. 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-Kriterien für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond et al. 2016). Die sensitivsten und relevantesten Effektkonzentrationen einer Art sind der Übersichtlichkeit halber unterstrichen. Angaben zur chemischen Analytik, zum Testsystem und Reinheit: kA = keine Angaben; F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch; p.a. = analytische Reinheit; n = nominal; Form. = Formulierung.

^a Nach Moermond *et al.* (2015) wird die Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenden Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen.

^b Von UBA, ETOX als valide eingestuft, teilweise gemäss der Klimisch-Kriterien bewertet

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Akute Daten - limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>27.2</u>	LC-MS	S	98 %	OECD 201	R2/C1	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	10.2	LC-MS	S	98 %	OECD 201	R2/C2	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>46.3</u>	LC-MS	S	98 %	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	32.6	LC-MS	S	98 %	DIN EN ISO 8692	R2/C2	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	≥	2000	LC-MS	S	98 %	EN ISO 6341-L40	R2/C1	Baumann et al. 2015
Fische	<i>Danio rerio</i>	Larven-Mortalität	48	h	LC50	≥	2000	LC-MS	S	98 %	DIN EN ISO 15088-T6	R2/C1	Baumann et al. 2015
subchronische und chronische Daten													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	8.7	LC-MS	S	98 %	OECD 201	R2/C1	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	2.7	LC-MS	S	98 %	OECD 201	R2/C1	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	EC10	=	3.1	LC-MS	S	98 %	OECD 201	R2/C2	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	NOEC	=	1.0	LC-MS	S	98 %	OECD 201	R2/C2	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	<u>8.67</u>	real	kA	kA	OECD 201	1 ^b	Weiß und Maletzki 2013
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	LOEC	=	7.45	real	kA	kA	OECD 201	1 ^b	Weiß und Maletzki 2013

Sammel- bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	<u>24.2</u>	LC-MS	S	98 %	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	20	LC-MS	S	98 %	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC10	=	23.2	LC-MS	S	98 %	DIN EN ISO 8692	R2C2	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	<u>850</u>	LC-MS	S	98 %	OECD 211	R2/C1	Baumann et al. 2015

Tabelle 8: Effektdatensammlung für N-Desmethyl-Clarithromycin. Es konnten nur Daten für limnische Organismen recherchiert werden. 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-Kriterien für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond et al. 2016). Die sensitivsten und relevantesten Effektkonzentrationen einer Art sind der Übersichtlichkeit halber unterstrichen. Im Angaben zur chemischen Analytik, zum Testsystem und Reinheit: kA = keine Angaben; F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch; p.a. = analytische Reinheit; n = nominal; Form. = Formulierung.

^a Die angegebene Reinheit liegt zwar oberhalb der im TGD for EQS erlaubten minimalen Reinheit von 80%, jedoch handelt es sich bei der Verunreinigung um Clarithromycin, welche damit die Toxizität beeinflusst hat. Insgesamt wurden die Effektdaten als valide erachtet.

^b Nach Moermond et al. (2016) wird die Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen.

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit ^a	Bemerkungen	Validität ^b	Referenz
Akute Daten - limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>134.0</u>	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 201	R2/C1	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	39.9	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 201	R2/C2	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>575.2</u>	LC-MS	S	8% Unreinheit	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	239.2	LC-MS	S	8% Unreinheit	DIN EN ISO 8692	R2/C2	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	>=	700	LC-MS	S	8% Unreinheit	EN ISO 6341-L40	R2/C1	Baumann et al. 2015
Fische	<i>Danio rerio</i>	Larven-Mortalität	48	h	EC50	>=	2000	LC-MS	S	8% Unreinheit	DIN EN ISO 15088-T6	R2/C1	Baumann et al. 2015
subchronische und chronische Daten													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	<u>19.3</u>	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 201	R2/C1	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	EC10	=	10.7	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 201	R2/C2	Baumann et al. 2015
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse	72	h	NOEC	=	3.4	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 201	R2/C2	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	<u>156.4</u>	LC-MS	S	8% Unreinheit	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	115	LC-MS	S	8% Unreinheit	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann et al. 2015
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC10	=	119.1	LC-MS	S	8% Unreinheit	DIN EN ISO 8692	R2/C2	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	150	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 211	R2/C1	Baumann et al. 2015
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	LOEC	=	750	LC-MS	S	8% Unreinheit	OECD 211	R2/C1	Baumann et al. 2015

4 Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

14-Hydroxy(R)-Clarithromycin

Abbildung A1 zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte von 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin aus Tabelle 7 aufgeschlüsselt in Organismengruppen.

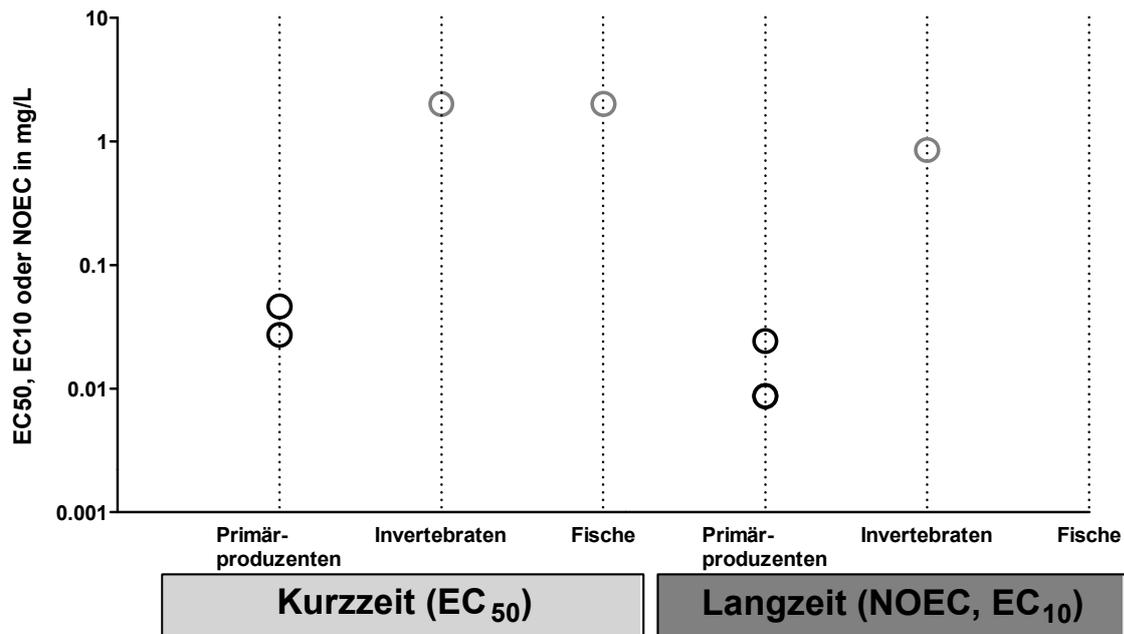


Abbildung A1 Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten aus Tabelle 7 für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin (limnische Organismen), dabei wurden auch valide unpräzise Werte (z.B. grösser als Werte) einbezogen und in grau dargestellt.

Sowohl Kurzzeit- als auch Langzeit-Toxizitätsdaten für Primärproduzenten bewegen sich in der Konzentrationsgrössenordnung zwischen 0.001 und 0.1 mg/L. Für Invertebraten und Fische konnten keine validen präzisen Kurzzeit-Effektdaten gefunden werden.

N-Desmethyl-Clarithromycin

Abbildung A2 zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte von N-Desmethyl-Clarithromycin aus Tabelle 8 aufgeschlüsselt in Organismengruppen.

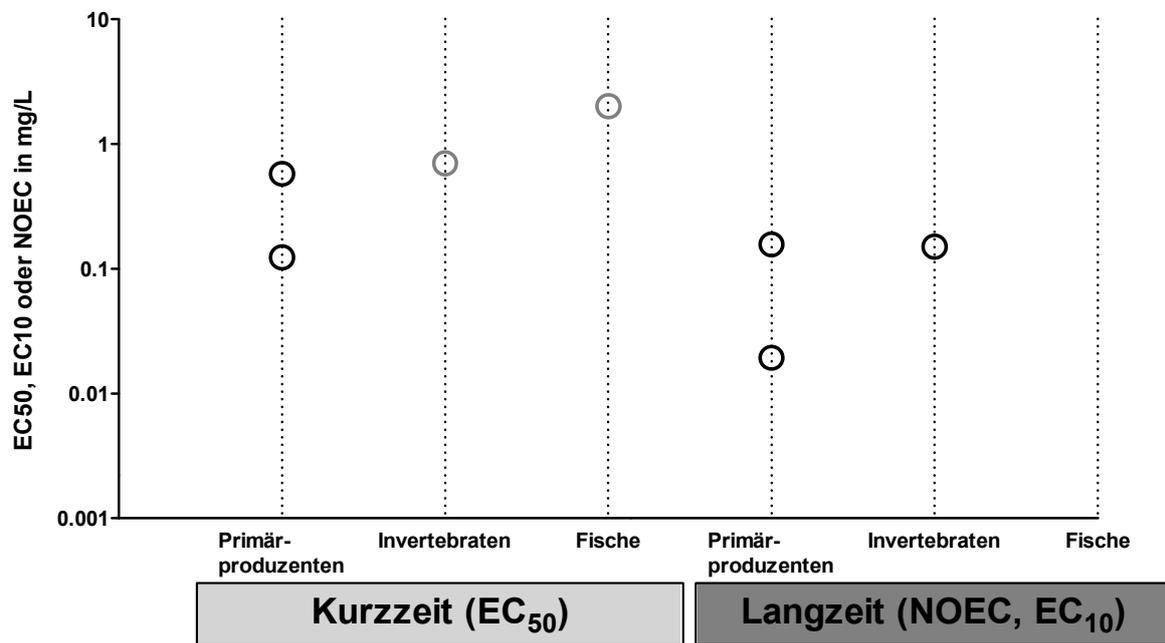


Abbildung A2 Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdata aus Tabelle 8 für N-Desmethyl-Clarithromycin (limnische Organismen), dabei wurden auch valide unpräzise Werte (z.B. grösser als Werte) einbezogen und in grau dargestellt..

5 Herleitung der EQS

Da nur geringe Datensätze für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin und N-Desmethyl-Clarithromycin zur Verfügung stehen, stellt die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) die einzige realistische Option zur Herleitung chronischer (AA-EQS) und akuter (MAC-EQS) Qualitätsziele dar (EC 2011). Die Bestimmung eines EQS mittels Speziessensitivitätsverteilung (SSD) oder Mikro-/Mesokosmosstudien konnte aufgrund der geringen Datengrundlage nicht erfolgen und wird deshalb im Folgenden nicht erwähnt.

6 Chronische Toxizität: Herleitung des AA-EQS mit AF-Methode

14-Hydroxy(R)-Clarithromycin:

Tabelle 9 zeigt die kritischen Effektwerte von 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin aus längerfristigen Untersuchungen der Organismengruppen höhere Wasserpflanzen inklusive Cyanobakterien und Algen, Krebstiere sowie Fische.

Tabelle 9: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin. Da es sich bei dem Wert für Krebstiere um einen nicht präzisen NOEC handelt, wurde dieser in Klammern aufgeführt.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC10	1	Weiß und Maletzki 2013
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC10	24.2	Baumann et al. 2015
(Krebstiere)	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	> 850	Baumann et al. 2015)
Fische	Keine	NOEC	-	-

Es liegen nur präzise EC10/NOEC-Werte für die Organismengruppen der Cyanobakterien und Algen vor. Die empfindlichsten belastbaren Endpunkte liegen bei dem Wachstumsverhalten von *Anabaena flos-aquae* mit 8.67 µg/L. Dieser Wert wird durch den für *Desmodesmus subspicatus* berichteten EC10-Wert von 24.2 µg/L unterstützt. Bei der Reproduktionstoxizität von *Daphnia magna* wurde ein NOEC von > 850 µg/L gefunden. Im Datensatz steht damit ein präziser Langzeiteffektwert für Vertreterorganismen von einer trophischen Ebene (Cyanobakterien, Algen und höhere Wasserpflanzen) zur Verfügung sowie ein nicht präziser Langzeiteffektwert für die Krebstiere.

Bei Miteinbeziehung der nicht präzisen Effektdaten ist das Basis-Set der akuten Daten komplett. Des Weiteren liegen Langzeiteffektdaten für zwei trophische Ebenen vor, inklusive der sensitivsten Gruppe, welche durch zwei Vertreter (Algen und Cyanobakterien) unterstützt wird. Basierend auf diesen vorliegenden Effektdaten wird ein Sicherheitsfaktor von 50 auf den niedrigsten Wert von 8.67 µg/L (*Anabaena flos-aquae*) vorgeschlagen.

Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin von:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 8.67 \mu\text{g/L} / 50 = 0.1734 \mu\text{g/L} \approx 0.17 \mu\text{g/L}$$

N-Desmethyl-Clarithromycin:

Tabelle 10: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für N-Desmethyl-Clarithromycin

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC10	19.3	Baumann et al. 2015
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC10	156.4	
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	150	Baumann et al. 2015
Fische	Keine	NOEC	-	-

Für N-Desmethyl-Clarithromycin wurde ein präziser NOEC von 150 µg/L mit Verunreinigung der Muttersubstanz (8 % Anteil) für die Reproduktionsrate von *Daphnia magna* gefunden, welcher unterhalb des nicht präzisen NOECs von 2100 µg/L der Muttersubstanz Clarithromycin liegt. Da Clarithromycin keinen signifikanten Effekt bezüglich Daphnientoxizität aufweist, bedeutet dies, dass ein veränderter Wirkungsmechanismus dieses Transformationsprodukts im Vergleich zur Muttersubstanz sowie eine verstärkte Toxizität durch Zusammenwirken der Muttersubstanz mit dem Transformationsprodukt hinsichtlich der Reproduktion von Krebstieren nicht auszuschließen ist. Diese Studie kann folglich als Schlüsselstudie zur Herleitung eines chronischen Qualitätsziels herangezogen werden.

Bei Miteinbeziehung der nicht präzisen Effektdaten ist das Basis-Set der akuten Daten komplett und Langzeiteffektdaten liegen für zwei trophische Ebenen vor. Deshalb wird eine Herleitung des AA-EQS basierend auf dem *Daphnia magna* Reproduktions-Schlüsselwert von 150 µg/L und aufgrund der Effektdatenlage ein Sicherheitsfaktor von 50 vorgeschlagen.

$$\text{AA-EQS (AF)} = 150 \mu\text{g/L} / 50 = 3 \mu\text{g/L}$$

7 Akute Toxizität

14-Hydroxy(R)-Clarithromycin:

Tabelle 4Tabelle 10 zeigt die kritischen akuten Effektwerte der Organismengruppen Primärproduzenten, Krebstiere, Fische und sonstige Organismen. Die Gefährlichkeitsklassifizierung der akuten aquatischen Toxizität von 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin erfolgt anschliessend in Tabelle 11.

Tabelle 10: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin. Da es sich bei den Werten für Krebstiere und Fische um nicht präzise EC50-Werte handelt, wurden diese in Klammern aufgeführt.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC50	27.2	Baumann et al. 2015
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC50	46.3	Baumann et al. 2015
(Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	> 2000	Baumann et al. 2015)
(Fische	<i>Danio rerio</i>	EC50	> 2000	Baumann et al. 2015)

Tabelle 11: Gefährlichkeitsklassierung der akuten aquatischen Toxizität von 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015)

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	> 100mg/L	
3	10 mg/L – 100 mg/L	
2	1 mg/L – 10 mg/L	
1	< 1mg/L	X

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Primärproduzenten, Kleinkrebse und Fische vor, allerdings liegen nicht präzise Werte für letztere beide Gruppen vor. Mithilfe der AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten ist es möglich Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten. Voraussetzung für ein Sicherheitsfaktor von 100 auf den EC50-Wert der sensitivsten Studie sind dabei mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen. Da die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte > 0.5 (hier >0.88) beträgt, kann gemäss TGD for EQS (EC 2011) keine Verringerung des Sicherheitsfaktors vorgenommen werden, insbesondere auch da der Wirkmechanismus dieses Transformationsprodukts nicht vollständig bekannt ist.

Bei der Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 auf den niedrigsten ermittelten EC50-Wert der Cyanobakterien (*Anabaena flos-aquae*) ergibt sich folgender MAC-EQS Vorschlag für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin:

$$\text{MAC-EQS} = 27.2 \mu\text{g/L} / 100 = 0.272 \mu\text{g/L} \approx 0.27 \mu\text{g/L}$$

N-Desmethyl-Clarithromycin:

Tabelle 12: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für N-Desmethyl-Clarithromycin. Da es sich bei den Werten für Krebstiere und Fische um nicht präzise EC50-Werte handelt, wurden diese in Klammern aufgeführt.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC50	134.0	Baumann et al. 2015
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC50	575.2	Baumann et al. 2015
(Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	700	Baumann et al. 2015)
(Fische	<i>Danio rerio</i>	EC50	2000	Baumann et al. 2015)
Sonstige	Keine	EC50	-	-

Tabelle 13: Gefährlichkeitsklassierung der akuten aquatischen Toxizität von N-desmethyl-Clarithromycin anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015)

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	> 100mg/L	
3	10 mg/L – 100 mg/L	
2	1 mg/L – 10 mg/L	
1	< 1mg/L	X

Es liegen EC 50-Werte für die Organismengruppen der Primärproduzenten, Kleinkrebse und Fische vor, allerdings liegen nicht präzise Werte für letztere beide Gruppen vor. Mithilfe der AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten ist es möglich Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten. Voraussetzung für ein Sicherheitsfaktor von 100 auf den EC50-Wert der sensitivsten Studie sind dabei mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen.

Ebenfalls wird wegen der unpräzisen Werte keine Verringerung des AF vorgeschlagen.

Bei der Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 auf den niedrigsten ermittelten EC50-Wert der Cyanobakterien (*Anabaena flos-aquae*) ergibt sich folgender MAC-EQS Vorschlag für N-Desmethyl-Clarithromycin:

$$\text{MAC-EQS} = 134 \mu\text{g/L} / 100 = 1.34 \mu\text{g/L}$$

Da der MAC-EQS kleiner als AA-EQS ist wird er dem AA-EQS gleichgesetzt:

$$\text{MAC-EQS} < \text{AA-EQS} = 3 \mu\text{g/L}; \text{MAC-EQS} = 3 \mu\text{g/L}$$

8 Bioakkumulationsabschätzung für eine Bewertung des sekundären Intoxikationsrisikos

Das Bioakkumulationspotential soll gemäß TGD for EQS weiter untersucht werden, wenn der $\log K_{ow} \geq 3$ ist und/oder der Biokonzentrationsfaktor (BKF) bzw Bioakkumulationsfaktor (BAF) > 100 beträgt. Da sowohl die modellierten $\log K_{ow}$ -Werte von 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin als auch von N-Desmethyl-Clarithromycin alle unter dem Triggerwert von 3 liegen, siehe Tabelle 6, kann die Gefahr einer sekundären Intoxikation für beide Transformationsprodukte als gering eingeschätzt werden. Ebenfalls gibt es keine experimentellen Befunde zur Bioakkumulation der Transformationsprodukte.

9 Schutz der aquatischen Organismen

14-Hydroxy(R)-Clarithromycin:

Der Effektdatensatz für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeittoxizitäten und 2 trophische Ebenen bei den Langzeittoxizitäten. Wobei bei den Toxizitätsdaten für die Fische- und Krebstiere nur nicht präzise Werte recherchiert werden konnten. Sowohl bei den Kurzzeiteffektstudien als auch bei den Langzeiteffektstudien stellen die Cyanobakterien *Anabaena flos-aquae* die empfindlichste Organismengruppe dar.

Da es sich bei 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin um ein aktives Transformationsprodukt des Clarithromycins handelt, welches ähnliche Toxizitätswerte wie Chlorithromycin für die sensitivsten Spezies aufweist, wird wie bereits im vorangehenden EQS-Vorschlag der Muttersubstanz Clarithromycin ein zusätzlicher Faktor von 2 vorgeschlagen. Damit wird einer möglichen kombinierten Wirkung von Muttersubstanz und Transformationsprodukt, die von einer pharmakologischen Betrachtung aus synergistisch sein kann, Rechnung getragen.

14-Hydroxy(R)-Clarithromycin:	AA-EQS:	0.17 µg/L / 2 = 0.085 µg/L
	MAC-EQS:	0.27 µg/L / 2 = 0.135 µg/L

Die hergeleiteten MAC-EQS von 0.135 µg/L und AA-EQS von 0.085 µg/L für 14-Hydroxy(R)-Clarithromycin sollten einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten, jedoch wäre eine Risikobewertung aufgrund einer breiteren Effekt-Datenbasis mit unterschiedlichen Arten sowie von unterschiedlichen Studien zu empfehlen

N-Desmethyl-Clarithromycin:

Da es sich bei N-desmethyl-Clarithromycin auch um ein ökotoxikologisch aktives Transformationsprodukt des Clarithromycins handelt, wird wie bereits im vorangehenden EQS-Vorschlag der Muttersubstanz

Clarithromycin ein zusätzlicher Faktor von 2 vorgeschlagen, damit wird eine mögliche kombinierte Wirkung von Muttersubstanz und Transformationsprodukt berücksichtigt.

N-Desmethyl-Clarithromycin: AA-EQS; MAC-EQS: 3 µg/L / 2 = 1.5 µg/L

Eine Risikobewertung basierend auf präzisen Effektdaten ohne Verunreinigung der Muttersubstanz Clarithromycin wäre zu empfehlen.

Literatur

- Abegglen C., Siegrist H. 2012: Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser. Verfahren zur weitergehenden Elimination auf Kläranlagen. Bundesamt für Umwelt, Bern, Umwelt-Wissen Nr. 1214: 210 S.
- Alexy, R, Kämpel T, Kümmerer, K (2004): Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. Chemosphere Volume 57, Issue 6:505–512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.06.024>
- Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., & Kühnen, U. (2015). Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. Chemosphere, 120, 192-198.
- Buchicchio, A., Bianco, G., Sofo, A., Masi, S., & Caniani, D. (2016). Biodegradation of carbamazepine and clarithromycin by *Trichoderma harzianum* and *Pleurotus ostreatus* investigated by liquid chromatography–high-resolution tandem mass spectrometry (FTICR MS-IRMPD). Science of the Total Environment, 557, 733-739.
- Chemspider (2016): <http://www.chemspider.com/> Zugriff am 22.11.2016
- de García, S. A. O., Pinto, G. P., García-Encina, P. A., & Irusta-Mata, R. (2014). Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. Ecotoxicology, 23(8), 1517-1533.
- de García, S. O., García-Encina, P. A., & Irusta-Mata, R. (2016). Dose–response behavior of the bacterium *Vibrio fischeri* exposed to pharmaceuticals and personal care products. Ecotoxicology, 25(1), 141-162.
- EC (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
- ECHA (2016): <http://echa.europa.eu/search-for-chemicals> (zuletzt abgerufen am 15.04.2016)
- Ferrero, J. L., Bopp, B. A., Marsh, K. C., Quigley, S. C., Johnson, M. J., Anderson, D. J., ... & Cavanaugh, J. H. (1990). Metabolism and disposition of clarithromycin in man. Drug metabolism and Disposition, 18(4), 441-446.
- Geyer, H. J., Scheunert, I., Brüggemann, R., Steinberg, C., Korte, F., & Kettrup, A. (1991). QSAR for organic chemical bioconcentration in *Daphnia*, algae, and mussels. Science of the total environment, 109, 387-394.
- Ghosh, G. C., Okuda, T., Yamashita, N., & Tanaka, H. (2009). Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in Japan and their effects on bacterial ammonia oxidation. Water Science & Technology, 59(4).
- Harada A, Komori K, Nakada N, Kitamura K, Suzuki Y (2008): Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels, Water Science and Technology, 58 (8):1541 – 1546.
- Hardy, D. J., Swanson, R. N., Rode, R. A., Marsh, K., Shipkowitz, N. L., & Clement, J. J. (1990). Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. Antimicrobial agents and chemotherapy, 34(7), 1407-1413.

- Ibáñez, M., Borova, V., Boix, C., Aalizadeh, R., Bade, R., Thomaidis, N. S., & Hernández, F. (2016). UHPLC-QTOF MS screening of pharmaceuticals and their metabolites in treated wastewater samples from Athens. *Journal of Hazardous Materials*.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L, Parrella A (2005): Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 346:87–98.
- Jeon, J, Kurth, . D Hollender, J. (2013): Biotransformation Pathways of Biocides and Pharmaceuticals in Freshwater Crustaceans Based on Structure Elucidation of Metabolites Using High Resolution Mass Spectrometry. American Chemical Society. *Chem. Res. Toxicol.* 26: 313–324, dx.doi.org/10.1021/tx300457f.
- Kim J W, Ishibashi H, Yamauchi R, Ichikawa N, Takao Yuji, Hirano M, Koga M, Arizono K (2009): Acute toxicity of pharmaceuticals and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *The Journal of Toxicological Sciences* 34(2):227-232.
- 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.
- Kümmerer K, Schuster A, Längin A, Happel O, Thoma A, Schneider K, Hassauer M, Gartiser S, Hafner C (2011). Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf. Final report FKZ 206 61 202. UBA-Texte 46/2011.
- Lange, F., Cornelissen, S., Kubac, D., Sein, M. M., Von Sonntag, J., Hannich, C. B., ... & Von Sonntag, C. (2006). Degradation of macrolide antibiotics by ozone: a mechanistic case study with clarithromycin. *Chemosphere*, 65(1), 17-23.
- LeBel, M. (1993). Pharmacokinetic properties of clarithromycin: A comparison with erythromycin and azithromycin. *The Canadian Journal of Infectious Diseases*, 4(3), 148.
- Maletzki, D. (2012): Prüfung der Toxizität auf das Cyanobakterium *Anabaena flos-aquae* Chemikalienprüfung mit Clarithromycin. Umweltbundesamt, Ökotoxikologielabor, Prüfungscode 2011-0074-AAAf.
- Maletzki, D. (2013): Neue statistische Evaluierung der Daten zur Prüfung der Toxizität auf das Cyanobakterium *Anabaena flos-aquae*. Chemikalienprüfung mit Clarithromycin, Prüfungscode 2011-0074-AAAf aus dem Abschlussbericht vom 30.05.2012.
- McFarland J W, Berger C M, Froshauer, Hayashi S H, Hecker S J, Jaynes B H, Jefson M R, Kamicker B J, Lipinski C A, Lundy K M, Reese C P, Vu C N (1997): Quantitative structure-activity relationships among macrolide antibacterial agents: In vitro potency against *Pasteurella multocida*. *J. Med. Chem.* 40: 1340-1346.
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., & Halm-Lemeille, M. P. (2014). Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-10.

- Moermond C. T., Kase, R., Korkaric, M., & Ågerstrand, M. (2016). CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry*. *Environ Toxicol Chem*. 2016 35(5):1297-309. doi: 10.1002/etc.3259
- Nakagawa Y et al. (1992): Physicochemical Properties and Stability in the Acidic Solution of a New Macrolide Antibiotic, Clarithromycin in Comparison with Erythromycin, *Chem. Pharm. Bull.*, 40(3):725-728.
- OECD [Organisation for Economic Co-Operation and Development] 2006. Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test. Paris, France: OECD. Guideline for testing of chemicals 201.
- OECD (1998). OECD guideline for testing of chemicals. Test No. 212. Fish, short-term toxicity test on embryo and sac-fry stages. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France.
- OECD (2006). OECD guideline for testing of chemicals. Test No. 221: Lemna sp. growth inhibition test. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France.
- OECD (2014a). OECD guideline for testing of chemicals. Test No. 238: Sediment-free *Myriophyllum spicatum* toxicity test. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France.
- OECD (2014b). OECD guideline for testing of chemicals. Test No. 239: Water-sediment *Myriophyllum spicatum* toxicity test. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France.
- Pubchem (2016a): 14-hydroxyclearithromycin: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/84020> (zuletzt abgerufen am 29.04.2016)
- Pubchem (2016b): N-desmethylclarithromycin: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13923912> (zuletzt abgerufen am 29.04.2016)
- Santos L H M L M, Araújo A N, Fachinia 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* 175:45–95.
- Sparc (2010): <http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>, Zugriff 14.04.2010
- SRC PhysProp Database (2010): <http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>, Zugriff 15.04.2010.
- Umweltbundesamt (2014): EQS Datasheet Environmental Quality Standard Clarithromycin <https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/ziel.do?id=4695>
- UBA E-Tox (2016): <https://webetox.uba.de/webETOX/public/>. Zugriff am 22.11.2016
- UN (2015): Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- US EPA. (2008). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.0. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

- US EPA. (2012). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Vione D. et al (2009): Phototransformation of selected human-used macrolides in surface water : Kinetics, model predictions and degradation pathways. *Water Research* vol 43: 1959-1967.
- Watanabe, H., Tamura, I., Abe, R., Takanobu, H., Nakamura, A., Suzuki, T., ... & Tatarazako, N. (2016). Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish). *Environmental Toxicology and Chemistry*.
- Weiß, K., & Maletzki, D. (2013). Prüfung der Toxizität auf das Cyanobakterium *Anabaena flos-aquae* Chemikalienprüfung mit 14-Hydroxyclearithromycin (Datum der Berichterstellung: 15.04.2013) Auftraggeber: Bayerisches Landesamt für Umwelt; Prüfeinrichtung: Umweltbundesamt; Ökotoxikologielabor, Prüfungscode 2012-0040-AAAf.
- Yamashita N, Yasojima M, Nakada N, Miyajima K, Komori K, Suzuki Y, Tanaka H (2006): Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms *Water, Sci & Tech*. 53 (11) 65-72, 2006
- Yang L-H, Ying G-G, SU H-C, Jennifer L S, Adams M S, Binet M T (2008): Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 27, No. 5:1201–1208.