

2016

## **EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für:** *Metoprolol*

Ersterstellung: 23.07.2010 (Stand der Datensuche)  
09.09.2011 (Einarbeitung des Gutachtens)  
1. Aktualisierung: 17.05.2016 (Stand der Datensuche)  
21.02.2017 (Einarbeitung des Gutachtens)

## 1. Qualitätskriterien-Vorschläge

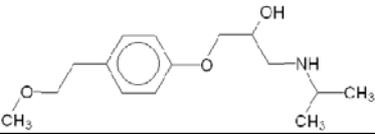
**CQK (AA-EQS):** 8.6 µg/L (vor Aktualisierung 64 µg/L)

**AQK (MAC-EQS):** 75 µg/L (vor Aktualisierung 76 µg/L)

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

## 2. Physikochemische Parameter

**Tab. 1:** Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC, 2011) für Metoprolol. Wenn nicht anderweitig gekennzeichnet, beziehen sich die Werte auf die freie Base. 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-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol	<a href="http://www.drugbank.ca/drugs/D_B00264">http://www.drugbank.ca/drugs/D_B00264</a>
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	$\beta$ -Rezeptorenblocker	<a href="http://www.kompendium.ch">http://www.kompendium.ch</a>
Strukturformel		OECD Tool Box 1.1
CAS-Nummer	51384-51-1 37350-58-6 (alte CAS-Nummer, im CAS Registry gestrichen; Stand 20.04.2017)  außerdem für Metoprolol-Salze <sup>1</sup> :  56392-17-7 (Metoprolol-Tartrat 2:1) 80274-67-5 (Metoprolol-Fumarat 2:1) 98418-47-4 (Metoprolol-Succinat 2:1)	<a href="https://de.wikipedia.org">https://de.wikipedia.org</a>
EINECS-Nummer	253-483-7	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Summenformel	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
SMILES-code	COCCc1ccc(OCC(O)CNC(C)C)cc1	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )	267.37 (für CAS: 37350-58-6) 684.81 (für CAS: 56392-17-7)	SRC PhysProp Database 2010 - EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Schmelzpunkt (°C)	116.15 (est)	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Siedepunkt (°C)	362.44 (est)	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Dampfdruck (Pa)	3.84 E-05 (est)	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Henry's-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	1.42 E-08 (est); 2.149 E-06 (est)	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
Wasserlöslichkeit (mg·L <sup>-1</sup> )	16900 (exp); 4777 (est); 47303 (est)	SRC PhysProp Database 2010; Epi-Suite 4.11 ( US EPA, 2012).
pK <sub>a</sub>	9.09 (est); 14.41 (est)	<a href="http://archemcalc.com/sparc">http://archemcalc.com/sparc</a>
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>ow</sub> )	log K <sub>ow</sub> =1.88 (exp) ; 1.69 (est)	EPI-Suite 4.0

<sup>1</sup> In Klammern ist das molare Verhältnis von Metoprolol zu dem jeweiligen Salz angegeben

Eigenschaften	Wert	Referenz
<i>pH-Wert abhängiger Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient (log D<sub>ow</sub>)</i>	<i>log D<sub>ow</sub> (pH 7.15) = -0.80</i>	Ternes <i>et al.</i> 2007
Liposom/Wasser-Verteilungsverhältnis (log D <sub>lipw</sub> )	log D <sub>lipw</sub> (pH7) = 1.43	Escher <i>et al.</i> 2006
Boden- bzw. Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> oder log K <sub>p</sub> )	log K <sub>oc</sub> = 1.47 (est); 2.06 (est) es liegen keine log K <sub>p</sub> –Werte vor.	EPI Suite 4.11 ( US EPA, 2012)
<i>Hydrolysestabilität (Halbwertszeit)</i>	>1 Jahr in der Umwelt bei 25°C (nach OECD 111 (2004))	Maszkowska <i>et al.</i> 2014a
<i>Photostabilität (Halbwertszeit)</i>	28-44 Tage <sup>2</sup> (24°C, bei Sonnenstrahlungsintensität in Zentraleuropa – Sommer) 286-449 Tage <sup>2</sup> (24°C, bei Sonnenstrahlungsintensität in Zentraleuropa – Winter )	Liu and Williams 2007
<i>Biologische Abbaubarkeit (aerob)</i>	Nach OECD 301 (1992) nicht leicht biologisch abbaubar	Rastogi <i>et al.</i> 2014

<sup>2</sup> Modifizierte Version der (damals noch als draft vorliegenden) OECD (2008), Test No. 316: *Phototransformation of Chemicals in Water – Direct Photolysis*, OECD Publishing, Paris.

### 3. Allgemeines

Anwendung: Metoprolol wird bei Herzrhythmusstörungen, insbesondere supraventrikulären Tachyarrhythmien, Hypertonie oder bei bestätigtem oder vermutetem Myokardinfarkt angewendet (<http://www.kompendium.ch>, Zugriff am 23/07/2010).

Metoprolol ist ein chirales Molekül. Pharmazeutisch wirksam ist die (S)-Form von Metoprolol. Arzneilich verwendet wird das Racemat. Der Wirkstoff Metoprolol wird als Metoprololsuccinat (Salz der Bernsteinsäure), als Metoprololtartrat (Salz der Weinsäure) oder als Metoprololfumarat (Salz der Fumarsäure) angeboten ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)).

Wirkungsweise: Metoprolol ist ein relativ selektiver  $\beta$ -Adrenorezeptorenblocker, vor allem werden  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren blockiert, die sich überwiegend im Erregungsbildungs- und Leitungsgewebe des Herzens (Sinusknoten, Vorhöfe, AV-Knoten, Kammermuskulatur) befinden. Es senkt damit die Erregungsleitungsgeschwindigkeit, die Schlagfrequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, was eine Blutdrucksenkung bewirkt. Metoprolol besitzt keine stimulierende Wirkung auf das Nervensystem (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00264>, Zugriff am 26/7/2010).

Analytik: Eine derzeitige Nachweisgrenze (LOD) mit SPE-HPLC-MS/MS für Abwasser liegt bei 3.8 ng/L (Santos *et al.* 2010).

Stabilität: Metoprolol zeichnet sich durch eine hohe Stabilität gegenüber Hydrolyse aus, mit erwarteten Halbwertszeiten in der aquatischen Umwelt von >1 Jahr (Maszkowska *et al.* 2014a). Liu and Williams (2007) bestimmten Halbwertszeiten für den photolytischen Abbau Metoprolols von 28-44 Tage bei umweltrelevanten Bedingungen (Sonnenstrahlung entspricht Zentraleuropa im Sommer) wurden). Der Standard OECD-Test 301 (OECD 1992) zeigte ebenfalls eine sehr geringe biologische Abbaubarkeit Metoprolols (Rastogi *et al.* 2014). In der chronischen Fischstudie von Tribskorn *et al.* 2007 lag die Abweichung der gemessenen von der nominalen Metoprolol-Konzentrationen in einem Durchflusssystem über 28-Tage unter 11%. Da Metoprolol daher als insgesamt recht stabil gelten kann, ist die analytische Validierung der Testkonzentrationen nicht als zwingendes Kriterium für die Validität einer akuten Studie (gewöhnlich bis 96h) anzusehen, unabhängig vom Testansatz (statisch, semi-statisch, durchfluss).

Ein weiterer wichtiger Faktor in Biotests ist die pH-abhängige Ionisierbarkeit Metoprolols, welches einen pKs von 9.09 aufweist und somit bei typischen pH-Werten in Biotests grösstenteils geladen vorliegt. Insbesondere bei basischen pH-Werten ist

aber mit einem Einfluss auf die Biotestergebnisse zu rechnen. Bei grösseren Unterschieden (> Faktor 10) zwischen Effektwerten für dieselbe Spezies, sollen daher Werte bevorzugt werden, bei denen der pH-Wert im Biotest angegeben wurde.

In Abbaubersuchen von Metoprolol (MTP) mit Belebtschlamm trat als Hauptmetabolit *metoprolol acid* auf (MTPA; 40% des initialen MTP nach 48 h), während  $\alpha$ -*hydroxymetoprolol* ( $\alpha$ -HMTP) und *O-desmethylnmetoprolol* (O-DMTP) mit jeweils weniger als 5% des initialen MTP detektiert wurden (Rubirola 2014). Im Biolumineszenz-Test mit *Aliivibrio (Vibrio) fischeri* zeigte nur O-DMTP eine geringe Toxizität, während Metoprolol, MTPA und  $\alpha$ -HMTP keine Effekte zeigten. Dieser Befund ist aufgrund der geringen Stabilität von O-DMTP ökotoxikologisch jedoch nicht bedenklich (Rubirola 2014)

Existierende EQS: Das RIVM hat für die Niederlande ein AA-EQS von 62 µg/L und einen MAC-EQS von 760 µg/L vorgeschlagen (Tabelle 2). Im Niederländischen Dossier werden ausserdem ein Französischer und ein Schwedischer PNEC von 7.3 µg/L und 58.3 µg/L, respektive, aufgeführt (Moermond 2014). Für Deutschland schlägt das Umweltbundesamt (UBA) einen AA-EQS von 43 µg/L und einen MAC-EQS von 180 µg/L vor (Nendza 2014)

**Tab. 2:** Bereits existierende EQS.

Land	AA-EQS [µg/L]	MAC-EQS [µg/L]	Referenz
Deutschland	43	180	Nendza 2014
Frankreich	7.3	58.3	zitiert in Moermond 2014
Schweden	7.3	58.3	zitiert in Moermond 2014
Niederlande	62	760	Moermond 2014

## 4. Ökotoxikologische Parameter

**Tab. 3:** Effektdatensammlung für Metoprolol. Wenn in der betreffenden Studie angegeben ist, dass ein Salz verwendet wurde, wurde die Effektkonzentration auf Metoprolol (freie Base) umgerechnet und der Wert in Klammern angegeben<sup>3</sup>. 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<sup>4</sup> für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Eine Neubewertung der vor der Aktualisierung aufgeführter Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (direkte EQS-Relevanz). Werte aus den vom RIVM (Moermond 2014) und Umweltbundesamt (UBA) akzeptierten Studien (Bruns und Knacker 1998), wurden gemäss TGD for EQS als „face value“ übernommen und mit Klimisch 1 bewertet. Wenn eine Testspezies in der Zwischenzeit umbenannt wurde, wurde der in der Publikation verwendete Artname zusätzlich in Klammern angegeben. Gemäss TGD for EQS wird bei Algentests der Endpunkt Wachstumsrate gegenüber dem Endpunkt Biomasse bevorzugt, wenn Daten zu beiden Endpunkten aus derselben Studie vorhanden sind. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde bei der Ersterstellung des Dossiers noch nicht vollzogen (diese Information fehlt also bei einigen der aufgeführten Studien), aber für die EQS-relevanten Studien (siehe Tab. 4 und 5) wurden nur Studien verwendet bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist. Unterstrichenen Werte wurden in Abbildung 1 dargestellt.

EFFEKTDATENRECHERCHE											
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Notiz	Validität <sup>1</sup>	Literaturquelle
akute Effektdaten – limnisch											
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Wachstumsinhibition	24	h	EC50	=	<u>242</u>	mg/L	C, K, S	R2, C2	Láng and Kóhidai 2012
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Chlorophyllfluoreszenz via ToxY-PAM	24	h	EC50	=	<u>40</u>	mg/L		2	Escher <i>et al.</i> 2006
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	24	h	EC50	=	<u>75.6</u>	mg/L	B, K, S	R2, C2	Maszkowska <i>et al.</i> 2014b
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Wachstum (Biomasse)	72	h	EC50	=	2.1	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>7.3</u>	mg/L		2	Cleuvers 2003
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>7.9</u>	mg/L		2	Cleuvers 2005
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>7.3</u>	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
		Geom. Mittelwert (Wachstumsrate)	72	h	EC50	=	<u>7.49</u>	mg/L			
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Wachstumsrate	96	h	EC50	=	9.7	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Wachstum (Biomasse)	96	h	EC50	=	1.8	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	58.3	mg/L	N, S	4	Dossier in Fass.se, zitiert in Moermond 2014
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>53</u> ( <u>43.4</u> )	mg/L	L, V	2	Dossier Daten AstraZeneca, BD3989, 1992, zitiert in Moermond 2014
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>58.3</u> ( <u>47.74</u> )	mg/L	L, V	1	Dossier Daten AstraZeneca, BL7587 2003, zitiert in Moermond 2014

<sup>3</sup> Bei Studien die im Zuge der Aktualisierung hinzugefügt, oder re-evaluiert wurden, wurden Effektkonzentrationen der Salze und der freien Base angegeben.

<sup>4</sup> Für Validität wird nach der CRED-Methode Verlässlichkeit (Engl. *Reliability*) und Relevanz (Engl. *Relevance*) bewertet. Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C) werden in Übereinstimmung mit der Klimisch Methode in folgende Kategorien eingeteilt: R1/C1= Zuverlässig/Relevant ohne Einschränkung; R2/C2 = Zuverlässig/Relevant mit Einschränkung; R3/C3 = nicht Zuverlässig/Relevant; R4/C4 = nicht bewertbar.

EFFEKTDATENRECHERCHE											
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Notiz	Validität <sup>1</sup>	Literaturquelle
		Geom. Mittelwert (Wachstumsrate)	72	h	EC50	=	45.5	mg/L			
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum (Biomasse)	72	h	EC50	=	22.8 (18.67)	mg/L	L, V	1	Dossier Daten AstraZeneca, BL7587 2003, zitiert in Moermond 2014
Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate	7	d	EC50	>	320	mg/L		2	Cleuvers 2003 und 2005
Plathelminthes	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	403.9 (157.7)	mg/L	K, S	R2, C1	Li 2013
Plathelminthes	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	290.2 (113.3)	mg/L	K, S	R2, C1	Li 2013
Plathelminthes	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	72	h	LC50	=	134.2 (52.4)	mg/L	K, S	R2, C1	Li 2013
Plathelminthes	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	64.6 (25.2)	mg/L	K, S	R2, C1	Li 2013
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	45.3	mg/L	N	2	Frayse und Garric 2005
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	8.8	mg/L	N	2	Huggett et al. 2002
		Geom. Mittelwert (Mortalität)	48	h	LC50	=	19.97	mg/L			
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Herzrate	30	min	LOEC	=	32	mg/L	C, G	R2, C3	Dzialowski et al. 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Atmungsaktivität	30	min	NOEC	=	32	mg/L	C, G	R2, C3	Dzialowski et al. 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Atmungsaktivität	30	min	LOEC	=	64	mg/L	C, G	R2, C3	Dzialowski et al. 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Stimulation Herzschlagfrequenz	24	h	LOEC	=	(2.67)	mg/L	G	R2, C3	Villegas-Navarro et al. 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Inhibition Herzschlagfrequenz	24	h	NOEC	=	(2.67)	mg/L	G	R2, C3	Villegas-Navarro et al. 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Inhibition Herzschlagfrequenz	24	h	LOEC	=	(26.7)	mg/L	G	R2, C3	Villegas-Navarro et al. 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	24	h	EC50	=	120	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	24	h	LOEC	=	100	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	24	h	NOEC	=	40	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	24	h	EC50	=	2.6	mg/L			R4 Czech et al. 2014)
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	2.6	mg/L			R4 Czech et al. 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	>	100	mg/L			2 Cleuvers 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	>	120 (98.4)	mg/L	L, V	1	AstraZeneca, UK, Report BL7588. Okt. 2003, zitiert in Moermond 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	118 (96.6)	mg/L	L, V	2	AstraZeneca, UK, Report BD3989, 1992, zitiert in Moermond 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	63.9	mg/L	N	2	Huggett et al. 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	438	mg/L			2 Cleuvers 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	(76.2)	mg/L			2 Villegas-Navarro et al. 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	200	mg/L			2 Hernando et al. 2004
		Geom. Mittelwert (Immobilität)	48	h	EC50	=	132.7	mg/L			
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilität	48	h	EC50	=	175	mg/L			R4 Shakya 2011
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	100	mg/L			2 Huggett et al. 2002

EFFEKTDATENRECHERCHE											
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Notiz	Validität <sup>1</sup>	Literaturquelle
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>77.5</u>	mg/L	O, S	R2, C1	Nalecz-Jawecki und Persoone 2006
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Nahrungsaufnahme der frisch geschlüpften Crustaceen	1	h	EC50	=	136	mg/L	O, S	R2, C2	Nalecz-Jawecki und Persoone 2006
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität (Fisch-Embryo-Test)	48	h	LC50	=	<u>2850</u>	mg/L	C, L, S	R2, C1	Kehrer 2008
Fische	<i>Danio rerio</i>	Pigmentierung (Fisch-Embryo-Test)	48	h	LC50	=	476	mg/L	C, L, S	R2, C3	Kehrer 2008
Fische	<i>Danio rerio</i>	Oedem-Bildung (Fisch-Embryo-Test)	48	h	LC50	=	2463	mg/L	C, L, S	R2, C3	Kehrer 2008
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	72	h	LC50	>	101	mg/L	A, K	R2, C1	van den Brandhof and Montforts 2010
Fische	<i>Danio rerio</i>	Herzschlagrate (in Fish-Embryo-Test)	kA	-	NOE C	=	500	mg/L	A, G	4	Bruns and Knacker 1998
Fische	<i>Danio rerio</i>	Entwicklung, Wachstum (Fish-Embryo-Test)	72	h	NOE C	=	12.6	mg/L	A, F, K	R2, C1	van den Brandhof and Montforts 2010
Fische	<i>Danio rerio</i>	Entwicklung, Wachstum (Fish-Embryo-Test)	72	h	EC10	=	<u>24</u>	mg/L	A, K	R2, C1	van den Brandhof and Montforts 2010, EC10 berechnet in Moermond 2014
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	<u>167</u> <u>(136.8)</u>	mg/L	L, V	2	Dossier in Fass.se, AstraZeneca, UK, Report BD3989, 1992, zitiert in Moermond 2014
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	50	mg/L	D, K	R4, C1	Sun <i>et al.</i> 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (RTG2 Zelllinie)	Zytotoxizität (beta-Galactosidase)	24	h	EC50	=	0.76	mg/L	L	C3	Fernández <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	28	d	LC50	=	<u>71.7</u>	mg/L	A, F, L, V	1	Bruns and Knacker 1998
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	<u>130</u> <u>(106.5)</u>	mg/L	L, V	1	AstraZeneca, UK, Report BL7589, Okt 2003., zitiert in Moermond 2014
Fische	<i>Oreochromis niloticus</i> (Hepatocyten)	Biomarker (Genexpression)		h	EC50	>	100	mg/L		2	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	100	mg/L	B, N	2	Huggett <i>et al.</i> 2002
<b>akute Effektdaten – marin</b>											
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Lumineszenz	30	mi n	EC50	=	<u>144</u>	mg/L	W	2	Escher <i>et al.</i> 2006
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Lumineszenz	15	mi n	EC50	=	65	mg/L	W	R4	Rubirola <i>et al.</i> 2014
<b>subchronische und chronische Daten</b>											
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Wachstum	24	h	NOE C	=	0.27	mg/L	C, K	R3	Láng and Kóhidai 2012, EC10 neu berechnet in Moermond 2014
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Wachstum	24	h	EC10	=	<u>21.8</u>	mg/L	C, K	R2, C2	Láng and Kóhidai 2012, EC10 neu berechnet in Moermond 2014
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Wachstum	72	h	NOE C	=	<u>0.43</u>	mg/L	A, V	1	Bruns and Knacker 1998
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum (Biomasse)	72	h	NOE C	=	<u>7.5</u> <u>(6.14)</u>	mg/L	L, V	1	AstraZeneca, BL7587 2003, zitiert in Moermond 2014

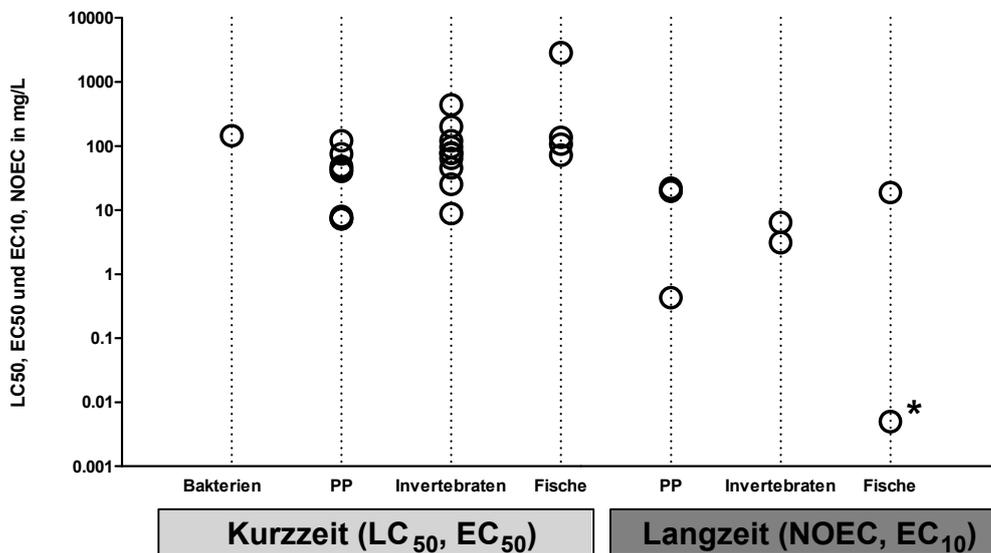
EFFEKTDATENRECHERCHE											
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Notiz	Validität <sup>1</sup>	Literaturquelle
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum (Biomasse)	72	h	EC10	=	9.2 (7.53)	mg/L	L, V	1	AstraZeneca, BL7587 2003, zitiert in Moermond 2014
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstumsrate	72	h	EC10	=	24.3 (19.9)	mg/L	L, V	1	AstraZeneca, BL7587 2003, zitiert in Moermond 2014
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstumsrate	72	h	NOE C	=	7.5 (6.14)	mg/L	N	1	AstraZeneca, BL7587 2003, zitiert in Moermond 2014
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstumsrate	72	h	NOE C	=	24 (19.65)	mg/L	L, V	2	AstraZeneca, BD3989, 1992, zitiert in Moermond 2014
		Geom. Mittelwert (Wachstumsrate)	72	h	NOE C	=	10.98	mg/L			
Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Wachstum	7	d	EC50	>	320	mg/L		2	Cleuvers 2003
Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Wachstum	7	d	NOE C	≥	320	mg/L		2	Cleuvers 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum (Trockenmasse) der Parentalgeneration (F0)	9	d	LOEC	=	12.5	mg/L	C, R	2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum (Trockenmasse) der F0	9	d	NOE C	=	6.15	mg/L	C, R	R2, C2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum (Trockenmasse) der Nachkommen (F1)	18	d	NOE C	<	3.1	mg/L	C, R	R2, C2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum (Trockenmasse) der F1	18	d	LOEC	≤	3.1	mg/L	C, R	R2, C2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen pro Weibchen) der F0	9	d	NOE C	=	3.1	mg/L	C, R	R2, C2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen pro Weibchen) der F1	18	d	NOE C	=	3.1	mg/L	C, R	R2, C2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Herzschlagfrequenz der F0	9	d	LOEC	≤	3.1	mg/L	C, G, R	R2, C3	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Herzschlagfrequenz der F1	18	d	LOEC	≤	3.1	mg/L	C, G, R	R2, C3	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Längenwachstum (nach OECD 202)	21	d	NOE C	=	6.4	mg/L	A, N, V	1	Bruns and Knacker 1998
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (nach OECD 202)	21	d	NOE C	=	40	mg/L	A, N, V	1	Bruns and Knacker 1998
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum und Reproduktion (über 6 Generationen)	kA	-	LOEC	=	0.0012	mg/L	K, N, B	R3	Dietrich <i>et al.</i> 2010
Fische	<i>Danio rerio</i>	ELS: Schlupfrate und Mortalität	96	h	NOE C	=	8	mg/L	D, K	R4, C1	Sun <i>et al.</i> 2014
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Wachstumsrate oder Mortalität	28	d	NOE C	=	18.7	mg/L	A, L, V	1	Bruns and Knacker 1998
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Ultrastrukturelle zytopathologische Veränderungen in den Nieren	28	d	LOEC	=	0.001	mg/L	Q	B, C3	Triebskorn <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Ultrastrukturelle zytopathologische Veränderungen in den Kiemen	28	d	NOE C	=	0.005	mg/L	Q	B, C3	Triebskorn <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Ultrastrukturelle zytopathologische Veränderungen und Ödeme in den Kiemen	28	d	LOEC	=	0.02	mg/L	Q	B, C3	Triebskorn <i>et al.</i> 2007
<b>Micro- und Mesokosmen und Multi-Spezies Tests</b>											
Biofilm	Bakterien	Mortalität ( <i>Life-dead bacterial ratio</i> )	6	h	NEC	=	0.64	µg/L		R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Biofilm	Bakterien	Mortalität ( <i>Life-dead bacterial ratio</i> )	24	h	NEC	=	0.04	µg/L		R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010

EFFEKTDATENRECHERCHE											
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Notiz	Validität <sup>1</sup>	Literaturquelle
Biofilm	Algen	Mortalität	24	h	NEC	≥	9	mg/L		R3, C3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010

**Notizen:**

- A = Chemische Analytik hat stattgefunden: gemessene Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet
- B = Chemische Analytik hat stattgefunden: nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, gemessene Wiederfindung ± 20 % der Nominalen
- C = Keine chemische Analytik: Nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet
- D = Keine Angabe darüber ob nominale oder gemessene Konzentration verwendet wurde
- E = Lösungsvermittler überschreitet die nach TGD for EQS (EC, 2011) vorgesehene Höchstmenge von 100 µ/L (0.01%) um ein vielfaches. Testergebnis daher nicht verlässlich (R3).
- F = Testdauer unbekannt oder unzureichend (zu lang oder zu kurz) für ein relevantes akutes oder chronisches Testergebnis. Effektwert daher nicht zur EQS-Herleitung verwendet (in grau dargestellt)
- G = Endpunkt nicht relevant nach TGD for EQS (EC, 2011). Literaturdaten daher in grau dargestellt
- K = Testsubstanz Metoprolol-*Tatrat* (CAS 56392-17-7)
- L = Testsubstanz Metoprolol-*Succinat* (CAS 98418-47-4)
- M = Testsubstanz Metoprolol-*Fumarat* (CAS 80274-67-5)
- N = unklar, welche Form getestet wurde, bzw. ob Effektkonzentration bezogen auf Metoprolol-base. Wenn in Moermond (2014) angegeben, wurde ebenfalls die Verwendung/Angabe von Metoprolol-Base vermutet.
- O = in Publikation ist Testsubstanz als Metoprolol-*Tatrat* (CAS 56392-17-7) angegeben. Laut Moermond (2014) sind Effektkonzentrationen aber auf Metoprolol-Base bezogen und daher nicht umgerechnet.
- P = in Publikation ist Testsubstanz als Metoprolol-*Succinat* (CAS 98418-47-4) angegeben. Laut Moermond (2014) sind Effektkonzentrationen aber auf Metoprolol-Base bezogen und daher nicht umgerechnet.
- Q = Die Relevanz des Endpunktes ist umstritten (wurde aber hier als C3 bewertet). Eine Bewertung der Verlässlichkeit wurde daher nicht vorgenommen.
- R = semi-statisches Testsystem
- S = statisches Testsystem
- T = semi-statisches Testsystem
- U = Durchflusssystem
- V = Bewertung der diese Studie zitierenden Institution/Person wurde „face value“ übernommen.
- W = Salinität nicht angegeben

## 5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten



**Abb.1:** Valide Kurzzeit- und Langzeit-Effektdata von Metoprolol für aquatische Organismen (der niedrigste Wert pro Organismus und Studie) aus den Gruppen der Bakterien, Primärproduzenten (PP), Invertebraten und Fische. Effektkonzentrationen wurden auf Metoprolol (freie Base) umgerechnet, wenn Informationen zur Verwendung der Metoprolol-Salze vorlagen. Der mit Asterisk gekennzeichnete Wert wurde zum Vergleich aufgeführt, trotz der ungenügend geklärten Relevanz der zytotoxischen Effekte in Fischen.

Es liegen valide akute und chronische Effektdaten für Vertreter der drei trophischen Ebenen (Primärproduzenten, Invertebraten und Fische), sowie akute Effektdaten für Bakterien, vor. Sowohl bei den chronischen, als auch bei den akuten Test, sind Vertreter der Primärproduzenten mit den niedrigsten Effektdaten vertreten. Dennoch scheinen die Sensitivitäten der Primärproduzenten und Invertebraten sehr ähnlich. Ebenfalls liegt ein nicht exakter NOEC von <3.1 mg/L für *Daphnia magna* vor (Dzialowski *et al.* 2006), weshalb nicht geschlussfolgert werden kann, dass die Primärproduzenten im chronischen Datensatz tatsächlich am empfindlichsten sind. Fische scheinen im Vergleich etwas weniger empfindlich zu sein. Es wurde jedoch ein NOEC von 0.005 mg/L für ultrastrukturelle zytopathologische Veränderungen in den Kiemen von *O. mykiss* berichtet (Triebskorn *et al.* 2007). Die Populations-Relevanz dieser Beobachtungen ist aber noch nicht zweifelsfrei dargestellt.

## **5.1. Vergleich marin/limnische Organismen**

Es liegen lediglich Daten für ein marines Bakterium vor (*Aliivibrio fischeri*). Daher ist eine Analyse statistisch signifikanter Unterschiede in der Empfindlichkeit von marinen und limnischen Organismen nicht möglich. Es wird daher für die EQS Herleitung gemäss TGD for EQS (EC 2011) nicht zwischen marinen und limnischen Organismen unterschieden.

## **6. Herleitung der EQS**

Im Folgenden werden die kritischen Toxizitätswerte der Effektdatensammlung zusammengefasst. Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten und chronischen Toxizitätsdaten verwendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten chronischen Datenpunkt ein AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality-Standard) und mit dem tiefsten akuten Datenpunkt ein MAC-EQS (Maximal-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet.

## 7. Chronische Toxizität

### 7.1. AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

**Tab. 4:** Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten von Metoprolol auf Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen. Effektkonzentrationen wurden auf Metoprolol (freie Base) umgerechnet, wenn Informationen zur Verwendung der Metoprolol-Salze vorlagen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. [mg/L]	Literatur
<b>Basisdatensatz</b>				
Primärproduzenten	<i>Desmodesmus subspicatus</i> ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	NOEC	0.43	Bruns and Knacker 1998
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	3.1	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC	18.7	Bruns and Knacker 1998
<b>Weitere</b>				
Protozoa	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	EC10	21.8	Láng and Kóhidai 2012; EC10 berechnet in Moermond 2014

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Primärproduzenten, Protozoen, Kleinkrebse und Fische vor. Das niedrigste Effektdatum liegt für die Alge *Desmodesmus subspicatus* vor und stammt aus der Studie von Bruns und Knacker (1998). Expositionskonzentrationen wurden analytisch verifiziert. Für *Daphnia magna* liegen zwei NOEC-Werte (Reproduktion) von 3.1 mg/L vor (nicht verifizierte nominale Konzentration der freien Base), zum einen für die 9 Tage exponierte Parentalgeneration (F0) und zum zweiten für die für weitere 9 Tage exponierten Nachkommen (F1) (Dzialowski *et al.* 2006). Im Vergleich zeigt eine 21-tägige Daphnien-Studie von Bruns und Knacker (1998) einen NOEC (Länge) von 6.4 mg/L und einem NOEC (Reproduktion) von 40 mg/L. Der höhere NOEC (Reproduktion) in der 21-tägigen Studie könnte darauf beruhen, dass die stärkste Inhibition bei den ersten Bruten auftritt, während spätere Bruten, welche vor allem bei einem über 21-Tage andauernden Test möglich sind, weniger stark betroffen sind. In der Studie von Dzialowski *et al.* (2006) wurde allerdings auch ein NOEC <3.1 mg/L für den Endpunkt Wachstum (Körpermasse (Trockengewicht)) in der F1 Generation bestimmt. Dieses Ergebnis zeigt, dass der Nachwuchs von exponierten *Daphnien* sensibler ist als die Parentalgeneration. Da dieser Effekt allerdings nicht genau quantifizierbar ist, wird für die Herleitung des AA-EQS vorsorglich ein erhöhter Assessmentfaktor von 50 vorgeschlagen. Dieses Vorgehen deckt sich mit dem der Niederlande (Moermond 2014). Ein klärender Mehrgenerationen-Test mit Daphnien und begleitender chemischer Analytik wäre empfehlenswert. Ebenfalls für einen erhöhten Assessmentfaktor sprechen die histopathologischen Befunde nach 28-tägiger Exposition der Regenbogenforelle (Tribskorn *et al.* 2007). In dieser Studie zeigten sich ultrastrukturelle zytopathologische Veränderungen, vor allem im Kiemen- und Nierengewebe. Von den Veränderungen in den Kiemen, die u.a. auch zur Ödembildungen bei 20 µg/L führt, wurde ein NOEC von 5 µg/L abgeleitet. Inwiefern diese jedoch tatsächliche populationsrelevante Effekte darstellen, oder eine Anpassungsreaktion zeigen, ist unklar. Eine solche Empfindlichkeit spiegelt sich jedenfalls nicht bei Endpunkten Mortalität und Wachstum wieder, für die in einer anderen 28-tägigen

Studie mit *Oncorhynchus mykiss* ein NOEC von 18.7 mg/L bestimmt wurde (Bruns und Knacker 1998). Hier wäre eine klärende Langzeitstudie über den gesamten Fisch-Lebenszyklus (idealerweise einer einheimische Salmoniden-Art), wünschenswert.

Zur Herleitung des AA-EQS wird der NOEC von 0.43 mg/L für *Desmodesmus subspicatus* (früher *Scenedesmus subspicatus*) aus der Studie von Bruns und Knacker (1997) vorgeschlagen. Diese ist ebenfalls Schlüsselstudie für die AA-EQS-Herleitung im Dossier des Deutschen Umweltbundesamtes (Nendza 2014). Es ergibt sich daraus ein AA-EQS-Vorschlag von:

$$\text{AA-EQS} = 0.43 \text{ mg/L} / 50 = 8.6 \text{ } \mu\text{g/L}$$

## 7.2. AA-EQS Herleitung mit SSD-Methode.

Es sind zu wenige valide Effektdaten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD gemäss TGD for EQS abzuleiten.

## 7.3. AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Mikro- oder Mesokosmosstudien mit Metoprolol vorhanden.

## 7.4. AA-EQS Schlussfolgerung

Es ist lediglich eine AA-EQS-Herleitung mittels der AF-Methode möglich. Daher wird der **AA-EQS<sub>AF</sub>** von **8.6 µg/L** vorgeschlagen.

## 8. Akute Toxizität

### 8.1. MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tab. 5: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte von Metoprolol auf Wasserorganismen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
<b>Basisdatensatz</b>				
Primärproduzenten	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC50	7.49*	Geom. Mittelwert aus: Cleuvers 2003*, Cleuvers 2005*, Bruns und Knacker 1998
Kleinkrebse	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LC50	19.97*	Geom. Mittelwert aus: Fraysse & Garric 2005, Huggett et al. 2002
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	106.5	AstraZeneca, UK, Report BL7589. Okt 2003., zitiert in Moermond 2014
<b>weitere</b>				
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i>	EC50	144*	Escher et al. 2006
Plathelminthes	<i>Dugesia japonica</i>	LC50	25.2*	Li 2013

\*Wert (oder einzelne Werte aus dem geometrischen Mittelwert) wurden nur als nominale Konzentrationen ermittelt. Eine Degradation Metoprolol in Kurzzeituntersuchungen ist jedoch aufgrund der Stabilität gegenüber Photolyse und Hydrolyse relativ unwahrscheinlich. Eine Halbwertszeit durch Photodegradation wird in Cleuvers et al. (2005) mit 16.8 Tagen angegeben.

Tab. 6: Gefährlichkeitsklassierung anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015).

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

Es liegen belastbare EC50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor. Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. Nach TGD for EQS (EC 2011) wird zur MAC-EQS Bestimmung ein Standard AF von 100 verwendet. Er kann jedoch auf 10 erniedrigt werden, wenn entweder die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte <0.5 ist (hier 0.59), oder der spezifische Wirkmechanismus bekannt ist und ein repräsentativer Vertreter der empfindlichsten taxonomischen Gruppe im Effektdatensatz enthalten ist. Der therapeutische Wirkmechanismus Metoprolol ist zwar bekannt, jedoch liegt kein spezifischer Wirkmechanismus der akuten Toxizität für Nicht-Ziel-Organismen vor, z.B. für Algen, welche im akuten Datensatz die empfindlichste taxonomische Gruppe darstellen. Daher wird der Standard-AF von 100 auf den EC50 für die Alge *Desmodesmus subspicatus* angewendet, woraus sich folgendes Kurzzeit-Qualitätskriterium ableitet:

$$\text{MAC-EQS} = 7.49 \text{ mg/L} / 100 = 74.9 \text{ } \mu\text{g/L} \approx 75 \text{ } \mu\text{g/L}$$

## 8.2. MAC-EQS Herleitung mit SDS-Methode

Es sind zu wenige valide Effektdaten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD gemäss TGD for EQS abzuleiten.

## 8.3. MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Mikro- oder Mesokosmosstudien mit Metoprolol vorhanden.

## 8.4. MAC-EQS Schlussfolgerung

Es ist lediglich eine MAC-EQS-Herleitung mittels AF-Methode möglich. Daher wird der **MAC-EQS<sub>AF</sub> = 75 µg/L** vorgeschlagen.

## 9. Bewertung des Bioakkumulationspotentials und der sekundären Intoxikation

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

Es liegen experimentelle BCF-Werte für Muscheln und Krebstiere vor. Contardo-Jara *et al.* (2010) bestimmten für *Dreissena polymorpha* BCF-Werte (gesamtes Gewebe) zwischen 2 und 20, abhängig von der Expositionsdauer (4 oder 7 Tage) und Expositionskonzentration. Für *Gammarus pulex* wurde in 96-stündigen Expositionsversuchen ein BCF von 18 ermittelt (Miller *et al.* 2016). Diese Werte liegen im Bereich des berechnenden BCF von 7.9 L/kg, basierend auf dem  $\log K_{OW}$  von 1.88 (Moermond 2014). Der experimentelle  $\log K_{OW}$  von Metoprolol liegt mit 1.88 (siehe Tab. 1) ebenfalls unter dem Trigger-Wert von 3. Für ionisierbare Pharmazeutika ist die Aussagekraft des  $\log K_{OW}$  allerdings eingeschränkt. Der pH in Schweizer Gewässern liegt im Mittel bei ca. pH 8 (Boström & Berglund 2015). Mit einem  $pK_a$  von 9.09 liegt Metoprolol daher bei umweltrelevanten pH-Werten zum überwiegenden Teil geladen vor. Der  $\log D_{OW}$  bei pH 7.15 liegt bei -0.80, das bedeutet die Summe aller geladenen und ungeladenen

Metoprolol-Moleküle werden sich zum Grossteil in der Wasserphase befinden. Auch ein höheres Liposom/Wasser-Verteilungsverhältnis ( $\log D_{lipw}$ ) von 1.43 (pH 7), experimentell bestimmt von Escher *et al.* (2006), deutet auf ein niedriges Bioakkumulationspotential bei umweltrelevanten pH Werten hin. Dies bestätigt sich auch durch die oben genannten BCF-Werte. Metoprolol kann gut über Leberenzyme abgebaut werden und wird zu ca. 95% innerhalb von 72 h renal ausgeschieden (McEvoy 2003). Insgesamt wird daher ein sekundäres Intoxikationsrisiko als unwahrscheinlich angesehen.

## 10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Metoprolol umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- sowie bei den Langzeittoxizitäten. Bei den Langzeit- und Kurzzeiteffektstudien zeigte die Alge *Desmodesmus subspicatus* die höchste Sensitivität. Aus der Studie von Dzialowski *et al.* (2006) liegt allerdings ein NOEC <3.1 mg/L für den Endpunkt Wachstum (Trockengewicht) der F1 Generation vor, welches zeigt, dass der Nachwuchs von exponierten Daphnien sensitiver ist als die Parentalgeneration. Da aus dieser Studie kein exakter NOEC vorliegt, wurde der Sicherheitsfaktor zur Herleitung des AA-EQS vorsorglich erhöht. Es wird ein klärender Daphnientest vorgeschlagen (siehe Kapitel 7.1). Bei Langzeiteffektstudien mit Regenbogenforellen ergaben sich ultrastrukturelle zytopathologische Veränderungen, vor allem im Kiemen- und Nierengewebe, bei Konzentrationen im Bereich des vorgeschlagenen AA-EQS. Jedoch ist die Relevanz dieses Endpunktes für den Erhalt der Fischpopulation nicht geklärt. Ein ergänzender Test über den gesamten Lebenszyklus einer Fisch-Spezies wäre daher ebenfalls wünschenswert.

Die hergeleiteten **MAC-EQS** von **75 µg/L** und **AA-EQS** von **8.6 µg/L** sollte nach derzeitigem Wissensstand einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten.

Im internationalen Vergleich liegt der hier vorgeschlagenen AA-EQS (8.6 µg/L) geringfügig höher als der AA-EQS von 7.3 µg/L aus Frankreich und Schweden (Tabelle 2), jedoch deutlich unter den AA-EQS-Vorschlägen aus Deutschland (43 µg/L) und den Niederlanden (62 µg/L). Ähnlich verhält es sich mit dem vorgeschlagenen MAC-EQS von 75 µg/L, welcher über dem Wert aus Frankreich und Schweden (58.3 µg/L), jedoch unter den Werten aus Deutschland (180 µg/L) und den Niederlanden (760 µg/L) liegt.

## 11. Änderungen gegenüber der Version vom 09/09/2011

Es konnten eine Vielzahl von Effektdaten recherchiert werden. Darunter auch nicht-öffentliche Berichte, welche in dem Niederländischen Dossier (Moermond, 2014) aufgeführt und bewertet wurden. Der tiefste chronische Effektwert im aktualisierten Datensatz liegt nun für die Alge *Desmodesmus subspicatus* vor, wodurch sich der AA-EQS Vorschlag auf 8.6 µg/L verringert. Der erhöhte Sicherheitsfaktor von 50 wurde beibehalten. Allerdings beruht diese Entscheidung nun vor allem auf Befunden zur noch nicht gänzlich quantifizierbaren Sensitivität von Daphnien in der zweiten Generation (siehe Diskussion Kapitel 7.1). Bezogen auf die zytopathologischen Befunde bei der Regenbogenforelle, konnten keine Studien recherchiert werden, welche die hohe Sensitivität der Regenbogenforelle auch bei populationsrelevanten Endpunkten bestätigte. Der MAC-EQS-Vorschlag verringerte sich minimal von 76 µg/L auf nunmehr 75 µg/L durch die Inklusion eines Testergebnisses in einen bestehenden geometrischen Mittelwert.

## 12. Literatur

- Bonnineau C, Guasch H, Proia L, Ricart M, Geiszinger A, Romaní A M, Sabater S (2010): Fluvial biofilms: a pertinent tool to assess  $\beta$ -blockers toxicity. *Aquatic Toxicology* 96, 225-233.
- Boström, M. L., & Berglund, O. (2015). Influence of pH-dependent aquatic toxicity of ionizable pharmaceuticals on risk assessments over environmental pH ranges. *Water research*, 72, 154-161.
- Bruns E, Knacker T (1998): Untersuchung der Wirkung gefährlicher Stoffe auf aquatische Organismen zur Ableitung von Zielvorgaben in Oberflächengewässern. Umweltbundesamt (UBA), Berlin, Germany. Umweltbundesamt.
- Cleuvers M (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142: 185-194.
- Cleuvers M (2005): Initial risk assessment for three  $\beta$ -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* 59: 199-205.
- Contardo-Jara V, Pflugmacher S, Nützmann G, Kloas W, Wiegand C (2010): The  $\beta$ -receptor blocker metoprolol alters detoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha*. *Environmental pollution* 158, 2059-2066.
- Czech B, Joško I, Oleszczuk P (2014): Ecotoxicological evaluation of selected pharmaceuticals to *Vibrio fischeri* and *Daphnia magna* before and after photooxidation process. *Ecotoxicology and environmental safety* 104, 247-253.
- Dietrich S, Ploessl F, Bracher F, Laforsch C (2010): Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna*—A multigenerational study. *Chemosphere* 79, 60-66.
- Dzialowski E M, Turner P K, Brooks B W (2006): Physiological and Reproductive Effects of Beta Adrenergic Receptor Antagonists in *Daphnia magna*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 50: 503-510. DOI: 10.1007/s00244-005-0121-9.
- 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
- Escher B I, Bramaz N, Richter M, Lienert J (2006): Comparative Ecotoxicological Hazard Assessment of Beta-Blockers and Their Human Metabolites Using a Mode-of-Action-Based Test Battery and a QSAR Approach. *Environ Sci Technol* (40): 7402-7408.
- Fernández C, Carbonell G, Babín M (2013): Effects of individual and a mixture of pharmaceuticals and personal-care products on cytotoxicity, EROD activity and ROS production in a rainbow trout gonadal cell line (RTG-2). *Journal of Applied Toxicology* 33, 1203-1212.
- Fraysse B und Garric J (2005): Prediction and experimental validation of acute toxicity of  $\beta$ -Blockers in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*. Vol. 24, No.10: 2470-2476.
- Hernando M D, Petrovic M, Fernandez-Alba, Barcelo D (2004): Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for  $\beta$ -blockers and lipid regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography* 1046: 133-140.
- Huggett D B, Brooks B W, Peterson B, Foran C M, Schlenk D (2002): Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (B-Blockers) on Aquatic Organisms. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 43: 229-235. DOI: 10.1007/s002-1182-7.
- Kehrer A (2008): Die Wirkung von Pharmaka und Pestiziden einzeln und in Kombination auf die Embryonalentwicklung des Zebraäblings (*Danio rerio*). Dissertation, Techn. Univ. Dresden, am 19.12.2008

- 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.
- Láng J, Köhidai L (2012): Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. *Chemosphere* 89, 592-601.
- Li M-H (2013): Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95, 1157-1170.
- Liu Q-T, Williams H E (2007): Kinetics and degradation products for direct photolysis of  $\beta$ -blockers in water. *Environmental science & technology* 41, 803-810.
- Maszkowska J, Stolte S, Kumirska J, Łukaszewicz P, Mioduszevska K, Puckowski A, Caban M, Wagil M, Stepnowski P, Białk-Bielińska A (2014a): Beta-blockers in the environment: Part I. Mobility and hydrolysis study. *Science of The Total Environment* 493, 1112-1121.
- Maszkowska J, Stolte S, Kumirska J, Łukaszewicz P, Mioduszevska K, Puckowski A, Caban M, Wagil M, Stepnowski P, Białk-Bielińska A (2014b): Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study. *Science of The Total Environment* 493, 1122-1126.
- McEvoy G K (2003): American Hospital Formulary Service - Drug Information 2003. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2003 (Plus Supplements)
- Miller, T. H., McEneff, G. L., Stott, L. C., Owen, S. F., Bury, N. R., & Barron, L. P. (2016). Assessing the reliability of uptake and elimination kinetics modelling approaches for estimating bioconcentration factors in the freshwater invertebrate, *Gammarus pulex*. *Science of The Total Environment*, 547, 396-404.
- Moermond C (2014): Environmental risk limits for pharmaceuticals: Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM letter report 270006002.
- Moermond C, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M (2016): CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35, 1297-1309.
- Nalecz-Jawecki G und Persoone G (2006): Toxicity of Selected Pharmaceuticals to the Anostracan Crustacean *Thamnocephalus platyurus*. Comparison of Sublethal and Lethal Effect Levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit Microbiotests. *Environ. Sci. & Pollut. Res.* 13(1)22-27.
- Nendza M (2014): EQS Datasheet: Metoprolol. Federal Environmental Agency (Umweltbundesamt, UBA), May 2014.
- OECD (2004), *Test No. 111: Hydrolysis as a Function of pH*, OECD Publishing, Paris.
- OECD (1992), *Test No. 301: Ready Biodegradability*, OECD Publishing, Paris.
- OECD (2008), *Test No. 316: Phototransformation of Chemicals in Water – Direct Photolysis*, OECD Publishing, Paris.
- Rastogi T, Leder C, Kümmerer K (2014): Designing green derivatives of  $\beta$ -blocker Metoprolol: a tiered approach for green and sustainable pharmacy and chemistry. *Chemosphere* 111, 493-499.
- Rubirola A, Llorca M, Rodriguez-Mozaz S, Casas N, Rodriguez-Roda I, Barceló D, Buttiglieri G (2014): Characterization of metoprolol biodegradation and its transformation products generated in activated sludge batch experiments and in full scale WWTPs. *Water research* 63, 21-32.
- Shakya P (2011): Synergism and Antagonism in Toxicity of Mixtures of Pharmaceuticals to *Daphnia magna*.

- SRC PhysProp Database (2010): <http://www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>, Zugriff 23/07/2010
- Sun L, Xin L, Peng Z, Jin R, Jin Y, Qian H, Fu Z (2014): Toxicity and enantiospecific differences of two  $\beta$ -blockers, propranolol and metoprolol, in the embryos and larvae of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology* 29, 1367-1378.
- Ternes T A, Bonerz M, Herrmann N, Teiser B, Andersen H R (2007): Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: an option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere* 66, 894-904.
- Triebkorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J (2007): Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrilic acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Anal. Bioanal. Chem.* 387: 1405-1416.
- UN (2015): Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- US EPA. (2012). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- van den Brandhof E-J, Montforts M (2010): Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and environmental safety* 73, 1862-1866.
- Villegas-Navarro A, Esperanza Rosas L, Reyes J L (2003): The heart of *Daphnia magna*: effects of four cardioactive drugs. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 136: 127-134.